

СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНОГО ВНЕШНЕГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

Н. С. Мышковец¹, А. С Бабенко², Л. Н. Алексейко¹, О. Е. Кузнецов³

¹*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь;*

²*Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь;*

³*Институт биохимии биологический активных соединений НАН Беларусь,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение. В статье дано описание основных параметров митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования ткани тонкого кишечника лабораторных животных (крысы линии Wistar) после воздействия разового внешнего облучения. Показана высокая дыхательная активность ткани тонкого кишечника, на эндогенных и экзогенных субстратах.

Цель исследования. Оценить функциональное состояние электрон -транспортной цепи митохондрий фрагментов кишечника лабораторных крыс после разового внешнего облучения в дозе 0,5 и 1 Гр.

Материалы и методы. Две группы белых крыс-самцов линии Wistar массой 180–220 г, однократно облучили на установке «ИГУР-1», источник ¹³⁷Cs в дозе 0,5и 1 Гр (мощность дозы 0,92 Гр/мин). На 3-и и 10-е сутки после облучения часть тонкого кишечника изолировали, отмывали и выворачивали «наизнанку». Методом полярографии исследовали параметры митохондриального окисления тканевых фрагментов кишечника.

Результаты. На 3-и сутки после облучения выявлено статистически значимое ($p = 0,001$) снижение показателя эндогенного дыхания, уменьшение интенсивности потребления кислорода при внесении экзогенных субстратов ($p = 0,05$). На 10-е сутки наблюдалась стимуляция дыхательной активности, дополнительное введение экзогенных субстратов дыхания не усиливало интенсивность потребления кислорода тканью. Не установлено разобщающего действия 2,4-динитрофенола на дыхательную цепь в кишечной ткани. Ингибиторный анализ показал, что облучение в дозе 0,5и 1 Гр влияет на поступление субстратов в дыхательную цепь.

Заключение. Однократное γ -облучение приводит к значительным изменениям в состоянии энергетического обмена ткани тонкого кишечника у лабораторных крыс.

Ключевые слова: тканевое дыхание, кишечник, митохондрии, внешнее облучение, окислительное фосфорилирование, дыхательная цепь.

Для цитирования: Состояние энергетического обмена ткани тонкого кишечника лабораторных крыс после воздействия однократного внешнего гамма-облучения / Н. С. Мышковец, А. С. Бабенко, Л. Н. Алексейко [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 2(7). – С. 33–41.

Введение

Эпителий тонкого кишечника одна из наиболее радиочувствительных тканей организма, состоящая из большого числа активно размножающихся малодифференцированных клеток [1]. Важнейшей внутриклеточной мишенью для прямого и косвенного воздействия ионизирующего облучения являются митохондрии, которые не только обеспечивают клетки энергией, поддерживают ионный гомеостаз, регулируют апоптоз, но и выступают генераторами активных форм кислорода. Процесс окислительно-го фосфорилирования (ОФ), локализованный в митохондриях, необходимый для поддержания энергетического статуса клеток кишечника является ос-

новным источником образования активных форм кислорода (АФК) [2,3]. Под действием ионизирующего излучения увеличивается образование эндогенных АФК митохондриями, что потенциально приводит к изменению метаболических процессов в клетках кишечника, включая изменение основных параметров энергетического обмена и снижение аэробного дыхания ткани [4].

В ряде работ Kim E.M. (2008), Yoshida T. (2012), Wang Y. J. (2013) показано, что после воздействия на клетки γ -излучения в дозах 1-8 Гр наблюдается снижение митохондриального трансмембранных потенциала, общего количества адениновых нуклеотидов, повреждение митохондриальных бел-

ков, в том числе входящих в структуру комплексов дыхательной цепи (ДЦ) [5–7].

Разовое действие облучения низкой мощности поглощённой дозы вызывает существенные изменения функциональной активности митохондрий кишечной слизистой крыс, как отмечено в работе С. В. Хижняк и др. В модели на изолированных митохондриях ткани тонкого кишечника описано, что угнетение митохондриальной функции, разобщение дыхания и фосфорилирования, снижение активности фермента АТФ-сингтазы зависит от дозы облучения и сохраняется в течение 24 часов. Исследование функционального состояния внутренней мембраны митохондрий энтероцитов тонкого кишечника после воздействия ионизирующей радиации низкой мощности (0,055 Гр/мин) в поглощенных дозах 0,1; 0,5 и 1,0 Гр демонстрирует нарушения работы ферментов ДЦ, Н⁺-АТФазы, изменение количества цитохромов и убихинона [8, 9]. Однако известно, что ткань кишечника относится к быстро обновляющимся тканям, восстановление слизистой исключительно энергозатратный процесс, поэтому важно оценить состояние электрон-транспортной цепи в более поздние сроки после облучения. Данный вопрос остается недостаточно изученным, но актуальным, поскольку сдвиги в энергетическом гомеостазе взаимосвязаны со способностью ткани кишечника к восстановлению после радиационного воздействия и риском развития метаболических нарушений в клетках кишечной слизистой, приводящих к снижению защитных механизмов кишечного барьера. Митохондриальная дисфункция и связанные с ней изменения функций кишечного эпителия являются новыми концепциями патогенеза воспалительных заболеваний кишечника, предполагающими, что нарушенная метаболическая гибкость эпителиальных клеток влияет на регенеративную способность кишечной ткани. Помимо того, что слизистая оболочка кишечника становится восприимчивой к воспалительным триггерам, метаболическое перепрограммирование эпителия существует в формировании неблагоприятной микробной среды [10, 11].

Митохондриальные изменения, такие как снижение общего количества АТФ, скорости дыхания на эндогенных и экзогенных субстратах (Vэнд, Vяк, Vглу) уменьшение активности 1 или 2 комплексов дыхательной цепи, наличие разобщения процессов окисления и фосфорилирования (Vднф) используются в качестве индикатора митохондриального повреждения, в том числе после воздействия облучения [12–14]. Кроме того, важной задачей экспериментального исследования является экстраполяция результатов, полученных в модель-

ных опытах к условиям целого организма, поэтому использование тканевых фрагментов, которые структурно и метаболически минимально повреждены, нам кажется предпочтительным.

Цель исследования. Оценить функциональное состояние митохондрий тканевых фрагментов кишечника лабораторных крыс после разового внешнего облучения в дозе 0,5 и 1 Гр по основным показателям эффективности работы электрон-транспортной цепи: эндогенному дыханию, ответной реакции на внесение экзогенных субстратов (янтарной и глутаминовой кислот), наличию разобщения при воздействии 2, 4-динитрофенола, соотношению активности 1 и 2 комплексов ДЦ после введения ингибиторов (амитала и малоната).

Материалы и методы

В работе использовались 38 лабораторных крыс-самцов линии Wistar массой 150–220 грамм. Контрольные и экспериментальные животные содержались в стандартных клетках по 6–7 голов на обычном рационе вивария, имея свободный доступ к пище и воде [15]. При проведении экспериментов соблюдены требования, регламентированные международными рекомендациями и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010.

Сформированы контрольная ($n = 14$) и две опытные группы животных (по $n = 12$), которых однократно облучили в дозах 0,5 и 1,0 Гр. Общее облучение лабораторных животных проводили на установке «ИГУР-1», источник ¹³⁷Cs, мощность дозы составляла 0,92 Гр/мин. Животных каждой группы в количестве 6–7 особей выводили из эксперимента путем мгновенной декапитации на третью и десятые сутки после облучения.

Для получения тканевых фрагментов использовался метод «вывернутый кишечный мешок» (inverted intestine sacs). После декапитации первые 10 см тонкого кишечника (участок двенадцатиперстной кишки) изолировали скальпелем, промывали в охлажденном (2 °C) физиологическом растворе, при помощи препаровальной иглы выворачивали «наизнанку», освобождали от соединительных элементов и пищевых частиц. Полученные препараты помещали в раствор Хэнкса. Из выделенного участка кишечника получали кольцевые фрагменты (2–3 мм). Все операции проводились при температуре 0–2 °C, в течение не более 5 мин. Параметры энергетического обмена исследовали методом полярографии на Record 4 (Пущино, Россия) платиновым электродом Кларка в ячейке объемом 2 мл при 25 °C. В этих условиях исходное количе-

ство кислорода, растворенного в заданном объеме ячейки, равнялось 250 нМ/мл. Скорость поглощения кислорода тканью выражали в нмоль атом кислорода за 1 минуту на мг белка (нмоль $O_2 \times$ мин/мг белка) [16]. Определение белка в предварительно гомогенизированных образцах тонкого кишечника проводили биуретовым методом.

Для изучения функционального состояния дыхательной цепи фрагментов тонкого кишечника крыс их помещали в полярографическую ячейку (3–4 кольца). Состояние энергетического обмена кусочков ткани кишечника характеризовали по таким параметрам как скорость потребления кислорода на эндогенных субстратах ($V_{энд}$), используя экзогенные субстраты дыхания сукцинат ($V_{як}$) и глутамат ($V_{глу}$), а также применяя разобщитель ОФ 2,4-динитрофенол ($V_{днф}$).

Поскольку в митохондриальном матриксе имелся запас эндогенных субстратов, первоначально происходило их окисление ($V_{энд}$). По прошествии времени, достаточного для расчета величины $V_{энд}$ вводился экзогенный субстрат окисления (глутамат, сукцинат), pH которых был предварительно доведен до 7,4. Количество вводимого субстрата соответствовало его конечной концентрации в ячейке 5÷10 мМ. Для оценки сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования учитывали степень возрастания потребления кислорода тканью после добавки разобщителя ($V_{днф}$). Также рассчитывали относительные показатели: коэффициенты стимулирующего действия (СД) для каждого субстрата: $СД_{як} = V_{як}/V_{энд}$; $СД_{глу} = V_{глу}/V_{энд}$ и разобщителя: $СД_{днф} = V_{днф}/V_{энд}$.

Таблица 1 – Показатели субстратного дыхания слизистой тонкого кишечника крыс после разового внешнего облучения (Ме [25 %; 75 %])

Table 1 – Parameters of substrate respiration in rat small intestinal mucosa after single external gamma irradiation (Median [25th–75th percentile])

Показатель	Контроль	3 сутки после облучения		10 сутки после облучения	
		Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр	Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр
$V_{энд}$ нмоль $O_2 / \text{мин} \times \text{белка}$	9,44 [7,21;12,87] $n = 53$	5,00*** [3,58;7,00] $n = 40$	6,01*** [4,84;7,15] $n = 38$	10,90 [9,70;13,60] $n = 27$	14,70** [8,74;22,22] $n = 38$
$V_{як}$ нмоль $O_2 / \text{мин} \times \text{белка}$	12,44 [9,99;14,19] $n = 15$	7,94* [6,45;12,20] $n = 10$	9,41 [8,55;12,21] $n = 11$	12,70 [10,60;14,60] $n = 10$	14,97 [10,46;23,20] $n = 11$
$V_{глу}$ нмоль $O_2 / \text{мин} \times \text{белка}$	11,95 [9,70;13,50] $n = 12$	7,42** [6,24;8,70] $n = 10$	6,69** [5,34;8,41] $n = 11$	9,20 [7,80;12,00] $n = 10$	10,55 [2,56;12,05] $n = 11$

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

Выбранные параметры характеризуют скорость дыхания на эндогенных и экзогенных субстратах, количественное и качественное их соотношение, активность соответствующих дегидрогеназ (ДГ) (сукцинатДГ и глутаматДГ), состояние транспортных процессов, степень сопряжения ТД и ОФ.

Оценку соотношения основных субстратов ТД проводили методом ингибиторного анализа, вводя в ячейку амитал (ингибитор 1 комплекса ДЦ) и малонат (конкурентный ингибитор сукцинатДГ). На основании этих данных рассчитывали показатели амителрезистентного дыхания (АРД) и малонатрезистентного дыхания (МРД): АРД = $V_{ам}/V_{энд}$; МРД = $V_{мал}/V_{ам}$ [17].

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с использованием программ Microsoft Exel, 2018, «Statistica», 7.0. Данные представлены в таблицах в виде медианы и квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения независимых переменных применяли критерий Манна – Уитни и поправку на множественные сравнения Бенджамиши-Хохберга FDR (False Discovery Rate). Различия между контрольной и опытными группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

После внешнего облучения в дозе 0,5 и 1 Гр наблюдали изменение параметров тканевого дыхания фрагментов тонкого кишечника на эндогенных и экзогенных (янтарная и глутаминовая кислоты) субстратах в опытных группах по сравнению с контролем (таблица 1).

На трети сутки после облучения выявлено достоверное снижение показателя эндогенного дыхания: на 47 % от контроля после воздействия 0,5 Гр и на 36 % после 1 Гр. Также отмечалось значительное уменьшение интенсивности потребления кислорода при внесении в полярографическую ячейку экзогенного сукцинат и глутамата в опытных группах по сравнению с контролем, так для янтарной кислоты на 36 % при воздействии 0,5 Гр и на 24 % – при 1 Гр, а для глутаминовой на 38 % и 44 % соответственно.

Существенное достоверное угнетение скорости эндогенного дыхания в обеих группах экспериментальных животных в ранние сроки после воздействия возможно связано, с истощением внутриклеточных субстратов митохондриального окисления или количества клеток слизистой кишечника из-за влияния внешнего γ -облучения в изучаемых дозах.

На десятые сутки для групп с дозами облучения 0,5 и 1,0 Гр наблюдалась стимуляция дыхательной активности на эндогенных субстратах и потребление кислорода тканью кишечника увеличивалось на 16 % и 56 % по сравнению с контрольной группой. Вполне вероятно, что это может быть связано с усилением репаративных процессов, сопровождающихся увеличением кровоснабжения и оксигенации кишечника в указанные сроки после облучения. Кроме того, есть все основания полагать, что при данном воздействии активируется фагоцитоз — процесс, связанный с элиминацией погибших клеток и их отдельных структур, сопровождающийся «респираторным взрывом» — резким увеличением потребления кислорода фагоцитирующими клетками [18, 19]. При введении янтарной кислоты данная тенденция была менее выражена: рост составил 2 % и 19 % для опытных групп. Однако при внесении в ячейку глутаминовой кислоты подобного усиления тканевого дыхания не отмечалось, зафиксировано угнетение скорости митохондриального окисления в опыте на 23 % и 13 % по сравнению с контролем.

Основные характеристики митохондриального окисления кишечной слизистой после внешнего облучения дополняет расчёт коэффициентов стимулирующего действия для экзогенных субстратов (таблица 2).

В контрольной группе при введении в систему экзогенных субстратов дыхания интенсивность митохондриаль-

ного окисления возрастает. Янтарная и глутаминовая кислоты обладают выраженным активирующим действием на потребления кислорода тканью.

На трети сутки после облучения было выявлено усиление стимулирующего действия янтарной кислоты на 34 % в обеих опытных группах, для глутаминовой кислоты повышение составило 11% при воздействии 0,5 Гр и 8 % – при 1 Гр. Это может указывать на возрастание роли янтарной кислоты в энергетике тонкого кишечника на ранних сроках после облучения. Увеличение активности сукцинатдегидрогеназы при данных дозах имеет выраженный характер, что может отражать повреждение или адаптивную перестройку энергетического метаболизма.

В более поздний срок наблюдения отмечалась тенденция к снижению коэффициентов стимулирующего действия субстратов, которая усиливалась с увеличением дозы облучения, так в опытной группе на десятые сутки после облучения 1 Гр дополнительное введение экзогенных субстратов тканевого дыхания не оказывало стимулирующего влияния на интенсивность потребления кислорода тканью тонкого кишечника. Известно, что клетки слизистой тонкого кишечника интенсивно обновляются и активно используют глутамат для энергетических и пластических нужд. Глутамин необходимый субстрат для поддержания структуры и функции кишки, особенно при патологических состояниях, когда происходит повреждение слизистой оболочки. Именно глутаминовая кислота, являющаяся предшественником альфа-кетоглутарата в цикле Кребса, – главный поставщик энергии для кишечных клеток. В физиологических условиях, окисление глутамина дает около трети энергии в энтероцитах, при патологических реакциях его окисление может увеличиваться [20]. Мы пред-

Таблица 2 – Коэффициенты стимулирующего действия субстратов тканевого дыхания (Ме [25 %; 75 %])

Table 2 – Substrate-induced stimulation ratios of tissue respiration (Median [25th–75th percentile])

Показатель	Контроль	3 сутки после облучения		10 сутки после облучения	
		Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр	Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр
СДяк	1,21 [1,07;1,48] <i>n</i> = 15	1,62* [1,35;2,20] <i>n</i> = 10	1,61* [1,41;1,90] <i>n</i> = 11	1,30 [1,01;2,10] <i>n</i> = 10	1,04 [0,81;1,70] <i>n</i> = 11
СДглу	1,19 [1,12;1,38] <i>n</i> = 12	1,32 [1,09;1,70] <i>n</i> = 10	1,29 [1,10;1,40] <i>n</i> = 11	1,20 [1,00;1,30] <i>n</i> = 10	0,95 [0,51;1,47] <i>n</i> = 11

* $p < 0,05$.

** $p < 0,05$.

*** $p < 0,01$.

**** $p < 0,001$.

полагаем, что при радиационном воздействии именно путь окисления глутамата наиболее уязвимым и, как следствие, снижение дыхательной активности опытных группах по сравнению с контролем.

Полученные данные по влиянию разобщителя ОФ 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ) на интенсивность ТД тонкого кишечника в ранние сроки после облучения животных в дозах 0,5 Гр и 1 Гр представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования слизистой тонкого кишечника крыс после разового внешнего облучения (Ме [25 %; 75 %])

Table 3 – Coupling parameters of tissue respiration and oxidative phosphorylation in rat small intestinal mucosa after single external gamma irradiation (Median [25th–75th percentile])

Показатель	Контроль	3 сутки после облучения		10 сутки после облучения	
		Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр	Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр
Уднф нмоль О ₂ / мин×белка	11,57 [6,07;15,42] n = 16	5,22 [4,94;8,20] n = 10	7,94 [7,22;9,40] n = 11	9,40 [7,00;11,30] n = 10	9,24 [7,56;14,89] n = 11
СДнф	1,13 [0,84;1,23] n = 16	1,21 [1,06;1,30] n = 10	1,26 [1,16;1,50] n = 11	1,10 [0,70;1,40] n = 10	0,88 [0,72;1,46] n = 11

В экспериментальных группах не было выявлено достоверного разобщающего действия 2,4-динитрофенола на дыхательную цепь в кишечной ткани. Наблюдали тенденцию к усилению тканевого дыхания в присутствии разобщителя на тре-

тьи сутки, но на десятые сутки после облучения в обеих опытных группах разобщитель оказывал ингибирующее влияние на интенсивность митохондриального окисления. Коэффициент стимулирующего действия 2,4-ДНФ был снижен на 22 % при воздействии 1 Гр. Уменьшение коэффициента СДнф на десятые сутки в обеих опытных указывает на то, что под действием γ-облучения целостность внутренней митохондриальной мембранны нарушается и митохондрии не способны к ОФ, в таком случае динитрофенол уже не оказывает влияния на степень сопряжения. Разобщение дыхания и фосфорилирования под действием ионизирующего облучения понижает эффективность энергообразования, но поглощение кислорода при этом существенно усиливается, активируются механизмы генерации активных форм кислорода митохондриями, что усиливает повреждающее влияние на ткань.

Эффекты от действия специфических ингибиторов 1 и 2 комплексов дыхательной цепи на митохондриальное окисление исследуемой ткани после разового внешнего облучения отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Изменение параметров ингибиторного анализа дыхания ткани кишечника после разового внешнего облучения (Ме [25 %; 75 %])

Table 4 – Changes in inhibitory analysis parameters of intestinal tissue respiration after single external gamma irradiation (Median [25th–75th percentile])

Показатель	Контроль	3 сутки после облучения		10 сутки после облучения	
		Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр	Доза 0,5 Гр	Доза 1 Гр
Vам нмоль О ₂ / мин×белка	10,01 [3,39;13,6] n = 28	4,89** [3,28;6,8] n = 10	8,09 [7,24;8,60] n = 10	9,2 [8,20;10,1] n = 10	7,63 [5,34;9,11] n = 11
АРД	0,85 [0,77;0,96] n = 28	1,03 [0,82;1,22] n = 10	0,89 [0,82;1,00] n = 11	1,1 [0,90;1,3] n = 10	0,72 [0,25;0,92] n = 11
Vмал нмоль О ₂ / мин×белка	8,30 [5,63;10,80] n = 28	5,04* [3,46;6,09] n = 10	6,70 [5,80;7,30] n = 11	7,1 [5,50;7,90] n = 10	3,88* [1,28;6,82] n = 11
МРД	0,79 [0,71;0,90] n = 28	0,96* [0,84;1,06] n = 10	0,86 [0,81;0,90] n = 11	0,80 [0,5;0,90] n = 10	0,55 [0,23;0,88] n = 11

* p < 0,05.

** p < 0,01.

* p < 0,05.

** p < 0,01.

*** p < 0,001.

Ингибиторный анализ показал, что разовое внешнее облучение влияет на распределение и концентрацию субстратов тканевого дыхания в митохондриальном матриксе. В зависимости от дозы внешнего облучения и времени после воздействия наблюдали изменение соотношения окисляющихся субстратов I и II комплексов митохондриальной дыхательной цепи ткани кишечника. На третьи сутки при воздействии 0,5 Гр обнаружили увеличение коэффициентов АРД и МРД на 20 % и 22 % от контрольных значений, показатели оставались повышенными и в более поздние сроки изучения. Снижение эффекта ингибирования косвенно подтверждает выявленные ранее изменения субстратного дыхания, а именно снижение интенсивности окисления глутамата, связанного с его дефицитом в матриксе митохондрии. В таких условиях существенно активируется использование жирных кислот, как основного энергетического донора. При дозе 1 Гр на третьи сутки не наблюдали значимых изменений амитал- и малонатрезистентного дыхания, однако на десятые – обнаружили существенное снижение значений АРД и МРД на 15 % и 30 % соответственно по сравнению с контрольной группой. Можно предположить, что происходит усиление окисления субстратов I и II комплексов ДЦ, возрастает активность фермента сукцинатдегидрогеназы, снижается использование жирных кислот в качестве доноров восстановленных эквивалентов в электрон транспортную цепь.

Все экспериментальные данные были получены нами при работе с тканевыми фрагментами кишечника. Они минимально повреждены, в них сохранена архитектоника ткани, взаимодействия между органеллами и т.д., что способствует поддержанию в тканевом препарате концентрации дыхательных субстратов, регуляторов и кислорода близких к физиологическим. Кроме того, кишечная ткань отличается гетерогенностью, состоящей из динамично изменяющихся клеток, находящихся на разных стадиях пролиферации, дифференцировки, старения и отмирания, при этом каждая клеточная субпопуляция значительно отличается по биохимическим параметрам, в том числе митохондриальному окислению [21]. Такой объект исследования является наиболее объективным и информативным, что позволяет оценить не только интенсивность дыхания и активность полиферментных комплексов ДЦ митохондрий, но также состояние митохондриальных мембран, контролирующих поступление и утилизацию метаболитов [17, 22].

Полученные нами результаты показывают, что γ -облучение в изучаемых дозах негативно влияет на энергетический обмен в ткани тонкого кишеч-

ника лабораторных крыс. Высокий уровень пролиферации способен обеспечить непрерывное обновление энteroцитов и их внутриклеточных структур. Однако, при облучении возможно также повреждение криптогенных клеток слизистой, задержка митоза, нарушение миграции из глубины крипты к вершине ворсинок, в связи с чем происходит неполное восстановление эпителиального слоя, результатом могут явиться нарушения основных функций кишечной слизистой. Эффективность репаративных процессов, являющаяся исключительно энергозатратным механизмом, зависит от состояния митохондриального окисления ткани: высокой активности оксидазных систем дыхательной цепи митохондрий и эффективности работы всех точек сопряжения окисления и фосфорилирования. Снижение уровня АТФ в кишечной стенке и изменения в метаболических путях могут сопровождаться снижением барьерных свойств ткани, приводя к транслокации микроорганизмов и их токсинов, возникновению воспалительных процессов и других патологических состояний.

Заключение

Радиационно-индукционные изменения энергетического метаболизма ткани кишечника при воздействии внешнего γ -облучения в дозе 0,5 и 1 Гр проявляются снижением скорости тканевого дыхания на эндогенных и экзогенных субстратах на 3-и сутки после облучения, разобщением окислительного фосфорилирования и изменением активности I и II комплексов дыхательной цепи и последующей стимуляцией митохондриальной активности на 10-е сутки. При радиационном воздействии путь окисления глутамата наиболее уязвимым Степень выраженности ответных реакций со стороны системы митохондриального окисления зависит от дозы внешнего облучения и времени после радиационного воздействия. Под действием γ -облучения в изучаемых дозах снижается способность митохондрий ткани кишечника к ОФ, угнетается активность ферментных систем электрон-транспортной цепи, что сопровождается диссоциацией электрохимического потенциала и отсутствием энергетического сопряжения в изучаемые сроки после облучения. Изменение энергетического статуса клеток слизистой кишечника и нарушение функциональной сохранности митохондрий может быть одной из причин пострадиационных структурно-функциональных нарушений в ткани тонкого кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Metabolomic Analysis of Mice Exposed to Gamma Radiation Reveals a Systemic Understanding of Total-Body Exposure / S. Golla, J. P. Golla, K. W. Krausz [et al.] // Radiat Res. – 2017. – Vol. 187, № 5. – P. 612–629. – DOI: 10.1667/RR14592.1.
2. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review / I. B. Slimen, T. Najar, A. Ghram [et al.] // Int J Hyperthermia. – 2014. – Vol. 30, № 7. – P. 513–523. – DOI: 10.3109/02656736.2014.971446.
3. Targeting of cellular redox metabolism for mitigation of radiation injury / B. Farhood, M. Ashrafizadeh, E. Khodamoradi [et al.] // Life Sci. – 2020. – Vol. 1, № 250. – P. 117570. – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117570.
4. Kawamura, K. Potential relationship between the biological effects of low-dose irradiation and mitochondrial ROS production / K. Kawamura, F. Qi, J. Kobayashi // J Radiat Res. – 2018. – Vol. 1, № 59 (Suppl.2). – P. 91–97. – DOI: 10.1093/jrr/rtx091.
5. Yoshida, T. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation / T. Yoshida, S. Goto, M. Kawakatsu [et al.] // Free Radical Research. – 2012. – Vol. 46, № 2. – P. 147–153. – DOI: 10.3109/10715762.2011.645207.
6. Irradiation induced injury reduces energy metabolism in small intestine of Tibet minipigs / Y. J. Wang, W. Liu, C. Chen [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 3. – DOI: 10.1371/journal.pone.0058970.
7. Amplification of the gamma-irradiation-induced cell death pathway by reactive oxygen species in human U937 cells / E. M. Kim, H. S. Yang, S. W. Kang [et al.] // Cell Signal. – 2008. – Vol. 20, № 5. – P. 916–924. – DOI: 10.1016/j.cellsig.2008.01.002.
8. Окислительное фосфорилирование в митохондриях энteroцитов тонкого кишечника при хроническом и однократном воздействии ионизирующего излучения малой мощности / С. В. Хижняк, Л. К. Бездробная, Л. И. Степанова [и др.] // Проблемы радиационной медицины и радиобиологии. – 2014. – Т. 19. – С. 482–489.
9. Функциональное состояние цепи переноса электронов митохондрий энteroцитов тонкого кишечника крыс после общего внешнего воздействия ионизирующей радиации низкой мощности дозы / С. В. Хижняк, Л. И. Степанова, Л. В. Грубская, В. М. Войцицкий // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т. 53, № 6. – С. 592–597. – DOI: 10.7868/S0869803113040097.
10. Rath, E. Intestinal epithelial cell metabolism at the interface of microbial dysbiosis and tissue injury / E. Rath, D. Haller // Mucosal Immunol. – 2022. – Vol. 15. – P. 595–604. – DOI: 10.1038/s41385-022-00514-x.
11. Haque, P. S. Mitochondrial function and gastrointestinal diseases / P. S. Haque, N. Kapur, T. A. Barrett. [et al.] // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2024. – Vol. 21. – P. 537–555. – DOI: 10.1038/s41575-024-00931-2.
12. Meng, Q. Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation / Q. Meng, E. K. Zaharieva, M. Sasatani [et al.] // Redox Report. – 2021. – Vol. 26, № 1. – P.160–169. – DOI: 10.1080/13510002.2021.1971363.
13. Лабильность системы окислительного фосфорилирования ткани тонкого кишечника при хроническом поступлении Cs¹³⁷ / Н. С. Мышковец, А. С. Бабенко, О. С. Логвинович [и др.] // Актуальные проблемы радиационной биологии. Модификация радиационно-индуцированных эффектов : материалы Международной конференции, Дубна, 16–18 октября 2024 года. – Дубна: Объединенный институт ядерных исследований, 2024. – С. 144–146.
14. Мышковец, Н. С. Изменение уровня эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника в различные сроки после облучения / Н. С. Мышковец // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 72–77.
15. Turner, P. V. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider / P. V. Turner, Th. Brabb, C. Pekow [et al.] // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. – 2011. – Vol. 50, № 5. – P. 600–613.
16. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Г. М. Франк [и др.]; под общ. ред. Г. М. Франка. – М.: Наука, 1973. – 196 с.
17. Современные проблемы биохимии. Методы исследований: учебное пособие для магистрантов учреждений высшего образования, по биологическим и медицинским специальностям / Е. В. Барковский [и др.]. – Минск: Вышэйш. шк., 2013. – 491 с.
18. Droege, W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Droege // Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82. – P. 47–95.
19. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice / F. Paris, Z. Fuks, A. Kang [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 293, № 5528. – P. 293–297. – DOI:10.1126/science.1060191
20. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia / L. A. Ding, J. S. Li // World Journal of Gastroenterology. – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 1327–1332. – DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1327.
21. Intestinal cellular heterogeneity and disease development revealed by single-cell technology / Y. Wang, W. Song, S. Yu [et al.] // Cell Regen – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 26. – DOI: 10.1186/s13619-022-00127-6.
22. Мышковец, Н. С. Характеристика энергетического обмена тонкого кишечника интактных крыс / Н. С. Мышковец, А. И. Грицук // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 3. – С. 61–64. – DOI: 10.51523/2708-6011.2015-12-3-14

References

1. Golla S, Golla JP, Krausz KW, Manna SK, Simillion C, Beyoğlu D, Idle JR, Gonzalez FJ. Metabolomic Analysis of Mice Exposed to Gamma Radiation Reveals a Systemic Understanding of Total-Body Exposure. *Radiation research*. 2017;187(5):612–629. doi:10.1667/RR14592.1
2. Slimen IB, Najar T, Ghram A, Dabbebi H, Ben Mrad M, Abdrabbah M. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2014;30(7):513–23. doi: 10.3109/02656736.2014.971446.
3. Farhood B, Ashrafizadeh M, Khodamoradi E, Hoseini-Ghahfarokhi M, Afrashi S, Musa AE, Najafi M. Targeting of cellular redox metabolism for mitigation of radiation injury. *Life sciences*. 2020;250:117570. doi:10.1016/j.lfs.2020.117570.
4. Kawamura K, Qi F, Kobayashi J. Potential relationship between the biological effects of low-dose irradiation and mitochondrial ROS production. *Journal of radiation research*. 2018 Apr 1;59(suppl_2):ii91–ii97. doi: 10.1093/jrr/rtx091.
5. Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, Urata Y, Li TS. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free radical research*. 2012 Feb;46(2):147–53. doi: 10.3109/10715762.2011.645207.
6. Wang YJ, Liu W, Chen C, Yan LM, Song J, Guo KY, Wang G, Wu QH, Gu WW. Irradiation induced injury reduces ener-

- gy metabolism in small intestine of Tibet minipigs. *PLoS One*. 2013;8(3):e58970. doi: 10.1371/journal.pone.0058970.
- 7 Kim EM, Yang HS, Kang SW, Ho JN, Lee SB, Um HD. Amplification of the gamma-irradiation-induced cell death pathway by reactive oxygen species in human U937 cells. *Cellular signalling*. 2008 May;20(5):916-24. doi: 10.1016/j.cellsig.2008.01.002.
 - 8 Khyzhnyak SV, Bezdrobna LK, Stepanova LI, Morozova VS, Voitsitskiy VM. Oxidative phosphorylation in mitochondria of small-intestinal enterocytes at chronic and single exposure to low power ionizing radiation. *Problemy radiatsionoi medytsyny ta radiobiolohii*. 2014 Sep;19:482-9. (English, Ukrainian).
 - 9 Khizhnyak SV, Stepanova LI, Grubskaya LV, Wojcicki VM. Functional state of the electron transfer chain of mitochondria of rat small intestine enterocytes after general external exposure to low-dose ionizing radiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2013;53(6):592-597. doi: 10.7868/S0869803113040097. (In Russian).
 - 10 Rath E, Haller D. Intestinal epithelial cell metabolism at the interface of microbial dysbiosis and tissue injury. *Mucosal immunology*. 2022 Apr;15(4):595-604. doi: 10.1038/s41385-022-00514-x.
 - 11 Haque PS, Kapur N, Barrett TA, Theiss AL. Mitochondrial function and gastrointestinal diseases. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2024;21(8):537-555. doi: 10.1038/s41575-024-00931-2.
 - 12 Meng Q, Zaharieva EK, Sasatani M, Kobayashi J. Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation. *Redox report : communications in free radical research*. 2021;26(1):160-169. doi: 10.1080/13510002.2021.1971363.
 - 13 Myshkavets NS, Babenka AS, Logvinovich OS, Litvinchuk AV, Koval AN, Alekseiko LN, Lakhvich FA. Lability of the oxidative phosphorylation system of small intestine tissue with chronic intake of Cs^{137} . Current problems of radiation biology. Modification of radiation-induced effects: Proceed- ings of the International Conference. *Dubna: Joint Institute for Nuclear Research*. 2024. pp. 144-146. (In Russian).
 - 14 Myshkavets NS. Changes in the level of endogenous respiration of the small intestine mucosa at various times after irradiation. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):72-77. doi:10.51523/2708-6011.2023-20-2-10. (In Russian).
 - 15 Turner PV, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2011 Sep;50(5):600-13.
 - 16 Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82(1):47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
 - 17 Barkovsky EV [et al.]. *Modern problems of biochemistry. Research methods: a textbook for undergraduates of institutions of higher education, in biological and medical specialties*. Minsk. 2013. 491 p. (In Russian).
 - 18 Frank GM. Guidelines for the study of biological oxidation by polarographic method. *Moscow, RF: Nauka*;1973. (In Russian).
 - 19 Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodieci P, Juan G, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, Cordon-Cardo C, Kolesnick R. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001 Jul 13;293(5528):293-7. doi: 10.1126/science.1060191.
 - 20 Ding LA, Li JS. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World journal of gastroenterology*. 2003 Jun;9(6):1327-32. doi: 10.3748/wjg.v9.i6.1327.
 - 21 Wang Y, Song W, Yu S, Liu Y, Chen YG. Intestinal cellular heterogeneity and disease development revealed by single-cell technology. *Cell regeneration*. 2022 Sep 1;11(1):26. doi: 10.1186/s13619-022-00127-6.
 - 22 Myshkavets NS, Gritsuk AI. The characteristics of energy metabolism of the small intestine of intact rats. *Health and Ecology Issues*. 2015;(3):61-64. doi: 10.51523/2708-6011.2015-12-3-14. (In Russian).

ENERGETIC METABOLISM STATE OF SMALL INTESTINE TISSUE IN LABORATORY RATS AFTER SINGLE EXTERNAL Γ -RADIATION EXPOSURE

N. S. Myshkavets¹, A. S. Babenka², L. N. Alekseiko¹, O. E. Kuzniatsou³

¹*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus;*

²*Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus;*

³*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus*

Background. This article describes the key parameters of mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation in the small intestine tissue of laboratory animals (Wistar rats) following single external radiation exposure. High respiratory activity of the small intestine tissue was observed on both endogenous and exogenous substrates.

Objective. To assess the functional state of the mitochondrial electron transport chain in intestinal fragments of laboratory rats after single external irradiation at doses of 0.5 and 1 Gy.

Material and Methods. Two groups of male Wistar rats weighing 180–220 g were irradiated once using the “IGUR-1” setup with a ^{137}Cs source at doses of 0.5 and 1 Gy (dose rate: 0.92 Gy/min). On days 3 and 10 post-irradiation, a portion of the small intestine was isolated, washed, and turned inside out. Mitochondrial oxidation parameters of intestinal tissue fragments were studied using polarography.

Results. On day 3 after irradiation, a statistically significant ($p = 0.001$) decrease in endogenous respiration was observed, along with reduced oxygen consumption upon addition of exogenous substrates ($p = 0.05$). By day

10, respiratory activity was stimulated, but further addition of exogenous substrates did not enhance oxygen consumption. No uncoupling effect of 2,4-dinitrophenol on the respiratory chain in intestinal tissue was detected. Inhibitory analysis indicated that irradiation at doses of 0.5 and 1 Gy affects substrate entry into the respiratory chain.

Conclusions. Single γ -irradiation leads to significant changes in the energetic metabolism of small intestine tissue in laboratory rats.

Keywords: Tissue respiration, intestine, mitochondria, external irradiation, oxidative phosphorylation, respiratory chain.

For citation: Myshkavets NS, Babenka AS, Alekseiko LN, Kuzniatsov OE. Energetic metabolism state of small intestine tissue in laboratory rats after single external γ -radiation exposure. *Biochemistry and molecular biology*. 2025, vol. 4, no. 2(7). pp. 33–41 (in Russian).

Поступила 22.09.2025