

УДК 577.121:616.127-092.9]:614.876

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-11>



Изменения энергетического метаболизма миокарда крыс при воздействии ионизирующих излучений

А. Н. Коваль

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить воздействие на энергетический метаболизм миокарда белых крыс инкорпорированного ^{137}Cs .

Материалы и методы. Работа проведена на 8 самцах белых крыс, распределенных на 2 экспериментальные группы, которым скармливали загрязненную ^{137}Cs продукцию в течение 7 суток. Методом полярографии исследовали скорость потребления кислорода тканевыми препаратами миокарда на эндогенных субстратах при внесении экзогенных янтарной и глутаминовой кислот и при добавлении разобщителя окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенола.

Результаты. Отмечено увеличение скорости дыхания на эндогенных субстратах, вызванное разобщением окислительного фосфорилирования. При этом статистически значимого изменения количества эндогенных субстратов не обнаружено.

Заключение. Выявленное нарушение энергообразования в миокарде экспериментальных животных вызвано разобщением окислительного фосфорилирования, что может объяснять развитие сердечно-сосудистой патологии при действии ионизирующих излучений.

Ключевые слова: полярография, окислительное фосфорилирование, миокард, ионизирующие излучения

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Коваль АН. Изменения энергетического метаболизма миокарда крыс при воздействии ионизирующих излучений. Проблемы здоровья и экологии. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):89–92. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-11>

Changes in energy metabolism of rat myocardium during exposure to ionizing radiation

Alexander N. Koval

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the effect of incorporated ^{137}Cs on the energy metabolism of the myocardium of white rats.

Materials and methods. The work was carried out on 8 male white rats divided into 2 experimental groups, which were fed products contaminated with ^{137}Cs for 7 days. Polarography was used to study the rate of oxygen consumption by myocardial tissue preparations on endogenous substrates, with the addition of exogenous succinic and glutamic acids, and with the addition of an uncoupler of oxidative phosphorylation, 2,4-dinitrophenol.

Results. An increase in the rate of respiration on endogenous substrates caused by the uncoupling of oxidative phosphorylation was noted. At the same time, no statistically significant change in the amount of endogenous substrates was found.

Conclusion. The revealed violation of energy production in the myocardium of experimental animals is caused by the uncoupling of oxidative phosphorylation, and can be explained by a change in the operation of potassium channels, which can explain the development of cardiovascular pathology under the action of ionizing radiation.

Keywords: polarography, oxidative phosphorylation, myocardium, ionizing radiation

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Koval AN. Changes in energy metabolism of rat myocardium during exposure to ionizing radiation. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):89–92. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-11>

Введение

Воздействие ионизирующих излучений на миокард было описано у онкологических пациентов, перенесших радиотерапию на область грудной клетки, что обусловило появление термина «болезнь сердца, индуцированная радиацией» (RIHD — Radiation-induced heart disease), позже трансформировавшегося в «болезнь сердца и сосудов, индуцированная радиацией» (RICVD — Radiation-induced cardio-vascular disease) (J. R. Stewart, 1984) [1]. Это заболевание проявлялось по прошествии нескольких лет после облучения нарушениями липидного профиля крови, атеросклеротическими изменениями, развитием фиброза перикарда и миокарда, нарушениями сердечного ритма и проводимости, развитием патологии сердечных клапанов и др. [1]. После аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) также отмечался рост случаев сердечно-сосудистой патологии у населения, проживающего на территории, подвергнутой радиоактивному загрязнению [2], что и объясняет интерес к изучению этой проблемы.

Особенностью биоэнергетики миокарда является его регулируемость ионами щелочных и щелочноземельных металлов, в частности калия, и наличие широкого спектра калиевых каналов в митохондриях: митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал ($\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$), митохондриальный кальций-активируемый калиевый канал большой проводимости ($\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$), митохондриальный кальций-активируемый калиевый канал малой проводимости ($\text{mitoSK}_{\text{Ca}}$), митохондриальный натрий-активируемый калиевый канал (mitoSlo2) и митохондриальный потенциал-регулируемый калиевый канал ($\text{mitoK}_{\text{v}7.4}$) [3, 4]. Эти каналы характеризуются разной проводимостью для калия, а также чувствительностью к ряду фармакологических препаратов [4]. Предполагается, что калиевые каналы могут переносить и радионуклид ^{137}Cs , что может способствовать его преимущественному распределению в миокарде и мышечной ткани при естественном поступлении [5].

В ряде научных публикаций, посвященных изучению гуаниновых квадруплексов (G4) нуклеиновых кислот, высказывается предположение о возможности G4 влиять на транспорт калия путем встраивания этих структур в мембраны ядра и митохондрий [6, 7], модуляции онкогенов, что может быть связано с канцерогенезом [8, 9]. В митохондриальной ДНК также обнаружены 28 потенциальных участков G4 [10].

Цель исследования

Изучить воздействие на энергетический метаболизм миокарда белых крыс инкорпорированного ^{137}Cs .

Материалы и методы

В исследовании использовали 8 белых беспородных лабораторных крыс-самцов, возраст — 6–10 месяцев, масса — 230–250 г, разделенных на 2 экспериментальные группы, которые в течение 7 суток получали с рационом сухие грибы с удельной активностью по ^{137}Cs 43,5 кБк/кг в количестве 0,2 и 1,5 г на голову, в последующие 3 дня закармливали. Удельная активность крыс составила 60 и 600 Бк/кг (использовали гамма-спектрометр LP-6900, Финляндия), что соответствовало поглощенным дозам 1,5 и 16 мкГр.

Поглощенные дозы внутреннего облучения оценивали по содержанию ^{137}Cs в тушках крыс, используя формулу:

$$C(t) = (K_p \times A_p) + (C_0 - K_p \times A_p) \times \exp(-0,693 \times t/T),$$

где C_0 — начальная концентрация ^{137}Cs у экспериментальных животных, Бк/кг;

$C(t)$ — удельная концентрация ^{137}Cs в тушках крыс ко времени t , Бк/кг;

K_p — коэффициент перехода ^{137}Cs из рациона в ткань животного, (Бк/кг)/(Бк/сут);

A_p — содержание ^{137}Cs в суточном рационе, Бк/сут;

t — время, сут;

T — период полуснижения содержания ^{137}Cs в тканях, сут.

Мощность поглощенной дозы внутреннего облучения, обусловленного инкорпорированным ^{137}Cs , рассчитывали по формуле:

$$P(t) = 1,38 \times 10^{-8} C(t) \times E,$$

где $P(t)$ — мощность дозы ко времени t , Гр/сут;

$C(t)$ — удельная концентрация ^{137}Cs в тканях крыс ко времени t , Бк/кг;

E — средняя энергия для β -частиц, 0,195 МэВ [11].

Поглощенную дозу внутреннего облучения оценивали интегрированием мощностей доз по времени облучения.

После декапитации животных миокард извлекали, немедленно освобождали от соединительнотканых элементов, промывали в охлажденном физиологическом растворе и пропускали через плунжер с диаметром отверстий 0,5 мм. Затем тканевые препараты помещались в среду Хенкса и далее — в термостатируемую полярографическую ячейку объемом 2 мл при +25 °С, где с помощью закрытого электрода Кларка, подключенного к полярографу ПУ-1 (Республика Беларусь), с поляризующим напряжением 700 мВ, фиксировали скорость потребления

ния кислорода препаратами миокарда в нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$ белка. Время от забоя животного до начала измерения дыхательной активности препарата составляло не более 5 минут [2, 12].

Исследовали следующие параметры: скорость дыхания ткани на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$), при добавлении экзогенных субстратов — янтарной ($V_{\text{як}}$) и глутаминовой ($V_{\text{глю}}$) кислот; разобшителя окислительного фосфорилирования — 2,4-динитрофенола, ДНФ ($V_{\text{днф}}$). Рассчитывали коэффициенты стимулирующего действия янтарной кислоты ($СД_{\text{як}} = V_{\text{як}}/V_{\text{энд}}$), глутаминовой кислоты ($СД_{\text{глю}} = V_{\text{глю}}/V_{\text{энд}}$), динитрофенола ($СД_{\text{днф}} = V_{\text{днф}}/V_{\text{энд}}$).

Последовательность внесения субстратов и ингибиторов в полярографическую ячейку показана на следующей схеме:

Эндогенное дыхание — як (10 ммоль) — ДНФ (100 мкмоль).

Эндогенное дыхание — глю (10 ммоль) — ДНФ (100 мкмоль).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы GraphPad Prism, v. 7.00, с использованием параметрических (однофакторный дисперсионный анализ [ANOVA], тест множественных сравнений Даннета) и непараметрических (Краскела – Уоллеса, тест множественных сравнений Данна) критериев в зависимости от результатов теста на нормальное распределение экспериментальных данных (тест Колмогорова – Смирнова).

Результаты и обсуждение

Приведенные в таблице 1 показатели тканевого дыхания свидетельствуют о значимом увеличении потребления кислорода на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$) миокардом в обеих группах, а также тенденции к повышению показателей $V_{\text{як}}$ и $V_{\text{днф}}$.

Таблица 1. Показатели тканевого дыхания миокарда крыс на эндогенных и экзогенных субстратах при 7-дневном поступлении ^{137}Cs

Table 1. Parameters of tissue respiration of the myocardium of rats on endogenous and exogenous substrates with a 7-day intake of ^{137}Cs

Показатель	n	Контроль	60 Бк/кг	600 Бк/кг
$V_{\text{энд}}$, нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$	30–31	1,96±0,22	3,47±0,16*	4,05±0,15*
$V_{\text{як}}$, нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$	8	5,24 4,99–7,38	6,23 5,70–7,32	7,02 5,38–10,8
$V_{\text{глю}}$, нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$	8	3,28±0,58	4,46±0,44	5,42±0,25
$V_{\text{днф}}$, нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$	16	4,72±0,47	5,52±0,38	6,33±0,67
$СД_{\text{як}}$	8	4,28±1,51	1,83±0,18	1,63±0,11
$СД_{\text{глю}}$	7–8	1,33 1,14–1,68	1,25 1,07–1,31	1,21 1,08–1,31
$СД_{\text{днф}}$	5–8	1,10±0,05	1,04±0,02	0,99 ± 0,04

* $p < 0,0001$ — значимость различий по отношению к контрольной группе, однофакторный дисперсионный анализ [ANOVA], тест множественных сравнений Даннета, тест Краскела – Уоллеса, тест множественных сравнений Данна.

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± ошибка среднего или медианы, 25–75 %.

Наблюдаемое увеличение потребления кислорода препаратом ткани миокарда характеризуется тенденцией к снижению показателей $СД_{\text{як}}$ и $СД_{\text{днф}}$, что указывает на возможное увеличение потребления янтарной кислоты и наличия разобщения дыхания и фосфорилирования, которое может быть следствием активации процессов перекисного окисления, повреждения митохондрий или открытия $\text{mitoK}_{\text{АТР}}$ -каналов.

В отмеченных изменениях предполагается роль $\text{K}_{\text{АТР}}$ -каналов, локализованных на внутренней мембране митохондрий ($\text{mitoK}_{\text{АТР}}$ -каналы) в реализации защитных эффектов ишемического preconditionирования путем увеличения образования

АФК в митохондриях, иницируя пути сигналинга, контролирующую транскрипцию генов клеточного роста. Открытие $\text{mitoK}_{\text{АТР}}$ -каналов и увеличение концентрации K^+ в митохондриях приводит к наблюдаемому разобщению окислительного фосфорилирования и снижению мембранного потенциала, стимулируя потребление кислорода клетками [4].

В итоге эти изменения приводят к ускоренному расходу кислорода и субстратов в миокарде без увеличения образования АТФ. Такие изменения энергетического метаболизма могут приводить к формированию сердечно-сосудистых патологий у населения, проживающего на загрязненной территории [12].

Заключение

Нарушения процессов энергообразования в миокарде, обнаруживаемые при воздействии инкорпорированного ^{137}Cs у экспериментальных животных, могут являться признаками формирования сердечно-сосудистой патологии. Воз-

можными мишенями воздействия ионизирующих излучений на миокард могут являться митохондриальные калиевые каналы и другие структуры, участвующие в трансмембранном переносе ионов калия.

Список литературы / References

1. Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease: an update. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1984;27(3):173-194. DOI: [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(84\)90003-3](https://doi.org/10.1016/0033-0620(84)90003-3)
2. Грицук А.И., Коваль А.Н., Грицук Н.А. Ионизирующая радиация как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Радиобиология: минимизация радиационных рисков: материалы международной научной конференции, Гомель, 29–30 сентября 2016 года. Гомель: Институт радиологии. 2016;63-66. [дата доступа 2022 Сентябрь 20]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wlxmfi>
3. Hausenloy DJ, Schulz R, Girao H, et al. Mitochondrial ion channels as targets for cardioprotection. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(13). DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15341>
4. Kulawiak B, Bednarczyk P, Szweczyk A. Multidimensional Regulation of Cardiac Mitochondrial Potassium Channels. *Cells*. 2021;10(6):1554. Published 2021 Jun 19. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061554>
5. Wester PO. Concentration of 17 elements in subcellular fractions of beef heart tissue determined by neutron activation analysis. *Biochem. Biophys. Acta*. 1965;109(1):268-283. DOI: [https://doi.org/10.1016/0926-6585\(65\)90111-1](https://doi.org/10.1016/0926-6585(65)90111-1)
6. Li C, Chen H, Yang X, Wang K, Liu J. An ion transport switch based on light-responsive conformation-dependent G-quadruplex transmembrane channels. *Chem Commun (Camb)*. 2021;57(66):8214-8217. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1cc03273a>
7. Jana J, Vianney YM, Schröder N, Weisz K. Guiding the folding of G-quadruplexes through loop residue interactions. *Nucleic Acids Research*. 2022;50(12):7161-7175. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac549>
8. Balasubramanian S, Hurley LH, Neidle S. Targeting G-quadruplexes in gene promoters: a novel anticancer strategy? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011;10(4):261-275. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3428>
9. Vianney YM, Weisz K. First Tandem Repeat of a Potassium Channel KCNN4 Minisatellite Folds into a V-Loop G-Quadruplex Structure. *Biochemistry*. 2021;60(17):1337-1346. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00043>
10. Грицук А.И., Коваль А.Н. Роль гуаниновых квадруплексов как возможной мишени воздействия на митохондриальную ДНК при инкорпорации ^{137}Cs . Радиобиология: актуальные проблемы. Матер. междунар. науч. конференции (27-28 сентября 2018 г.). Гомель, 2018;50-53. Gritsuk AI, Koval AN. The role of guanine quadruplexes as a possible target for influencing mitochondrial DNA during ^{137}Cs incorporation. Radiobiology: actual problems. Mater. intl. scientific conference (September 27-28, 2018). Gomel, 2018;50-53.
11. Моисеев А.А., Иванов В.И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. М.;1990. 252 с. Moiseev AA., Ivanov VI. Reference book on dosimetry and radiation hygiene. M.;1990. 252 p.
12. Грицук А.И., Вернер А.И., Матюхина Т.Г. [и др.] Влияние инкорпорированных радионуклидов цезия на ультраструктуру и процессы тканевого дыхания митохондрий кардиомиоцитов. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2002;(2):63-70. Gritsuk AI, Werner AI, Matyukhina TG, et al. Effect of incorporated cesium radionuclides on ultrastructure and processes of tissue respiration of mitochondria of cardiomyocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2023;20(1):42-57. 2002;(2):63-70.

Информация об авторе / Information about the author

Коваль Александр Николаевич, к.б.н., доцент кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-6554>
e-mail: akovalj@ya.ru

Alexander N. Koval, Candidate of Biological Sciences., Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-6554>
e-mail: akovalj@ya.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Коваль Александр Николаевич
e-mail: akovalj@ya.ru

Alexander N. Koval
e-mail: akovalj@ya.ru

Поступила в редакцию / Received 07.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 30.01.2024

Принята к публикации / Revised 22.02.2024