

MEDICINE AND PHARMACY

Патогенетично обґрунтована ефективність гормонально-вітамінного комплексу при іонізуючому опроміненні

Степанов Геннадій Федорович¹

¹ кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри клінічної хімії
та лабораторної діагностики;
Одеський національний медичний університет; Україна

Анотація. Проблема біологічної дії іонізуючої радіації, особливо в малих дозах, і захист від неї продовжує залишатися однією з фундаментальних проблем в комплексі медико-біологічних наук в Україні. Вплив на організм іонізуючого випромінювання спричинює деструктивні зміни, які відбуваються на всіх структурно-функціональних рівнях організації, тоді як спектр будь-якого радіопротектора обмежується його хімічними властивостями, тропністю та локалізацією у тканинах і клітинах. Загальний стан організму після дії іонізуючого опромінення та викликані цим опроміненням зміни багаті. Опромінення викликає ряд метаболічних порушень, пов'язаних з функцією вітамінів, зменшується вміст не тільки вітамінів у тканинах, але й коферментних форм ферментів, до складу яких входять вітаміни, в чому визначають функціонування м'язової тканини. Прийом медичних препаратів для запобігання радіо-індукованих порушень є одним із найбільш ефективних підходів для захисту та лікування уражень, спричинених дією іонізуючого випромінювання. Мета роботи – дослідження впливу гормонально-вітамінного комплексу на метаболізм у м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин. Експериментальні дослідження проведені на 66 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких піддавали тотальному гама-опроміненню $Co60$ натще. У крові опромінених щурів, а також у кістковому та серцевому м'язах визначали активність піруваткінази, лактатдегідрогенази та фосфоенолпіруват-карбоксикінази до та після 12-денного введення гормонально-вітамінного комплексу, до якого входили токоферолу ацетат, ретаболіл, кокарбоксилаза та нікотинамід. Введення нащадкам опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню у дозі 1,0 Гр, гормонально-вітамінного комплексу призводить до зростання активності піруваткінази у серцевому та скелетному м'язах нащадків, народжених від опромінених у дозі 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню у дозі 1,0 Гр. Після введення фармакологічної корекції активність піруваткінази у сироватці крові нащадків, які були народжені від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у дозі 1,0 Гр, була суттєво вище такого показника до фармакологічної корекції та виявилася співставною з відповідними контрольними показниками. Активність лактатдегідрогенази у міокарді, скелетних м'язах та крові нащадків, народжених від опромінених максимальною дозою тварин, які були піддані опроміненню у дозі 1,0 Гр, після введення гормонально-вітамінного комплексу характеризується суттєвим зменшенням активності у досліджуваних тканинах. Застосований лікувальний комплекс не змінював активності фосфоенолпіруваткарбоксикінази. Показано, що введення гормонально-вітамінного комплексу, що було застосовано для корекції метаболічних порушень в м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню у дозі 1,0 Гр, призводило до покращення енергетичних ресурсів у м'язовій тканині.

MEDICINE AND PHARMACY

Ключові слова: *тотальне опромінення, нащадки опромінених тварин, піруваткіназа, лактатдегідрогеназа, фосфоенолпіруват-карбоксикіназа, гормонально-вітамінний комплекс патофізіологічні механізми.*

Проблема біологічної дії іонізуючої радіації, особливо в малих дозах, і захист від неї продовжує залишатися однією з фундаментальних проблем в комплексі медико-біологічних наук в Україні [1]. Вплив на організм іонізуючого випромінювання спричинює деструктивні зміни, які відбуваються на всіх структурно-функціональних рівнях організації, тоді як спектр будь-якого радіопротектора обмежується його хімічними властивостями, тропністю та локалізацією у тканинах і клітинах [2].

Загальний стан організму після дії іонізуючого опромінення та викликані цим опроміненням зміни багато в чому визначають функціонування м'язової тканини [3, 4], яка відіграє важливу роль у забезпеченні життєдіяльності організму, а якщо враховувати, що фізичному навантаженню піддаються нащадки опромінених тварин, то слід очікувати більш глибоких біохімічних змін у метаболізмі м'язової тканини [3]. Опромінення викликає ряд метаболічних порушень, пов'язаних з функцією вітамінів, зменшується вміст не тільки вітамінів у тканинах, але й коферментних форм ферментів, до складу яких входять вітаміни [5].

Прийом медичних препаратів для запобігання радіоіндукованих порушень є одним із найбільш ефективних підходів для захисту та лікування уражень, спричинених дією іонізуючого випромінювання. Проте, і в такому аспекті проблеми, яка розглядається, є дотепер нестаточо недосліджені моменти, оскільки вкрай незначні кількості ліків можуть бути призначені безпосередньо після опромінення, оскільки, по-перше, більшість з яких є токсичними і, по-друге, лише незначна кількість ліків рослинного походження володіють високим рівнем специфічності [6]. Отже, вкрай важливими є розробки, спрямовані на пошук та розробку ефективних радіопротекторних схем.

Мета роботи – дослідження впливу гормонально-вітамінного комплексу на метаболізм у м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 66 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар, що утримувалися на стандартній дієті віварію.

MEDICINE AND PHARMACY

Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами та умовами, затвердженими Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 32Д від 17.03.2016 р.).

Тварин піддавали тотальному гама-опроміненню Co^{60} натше на установці для телегаматерапії «Агат». Відстань до джерела поглинання 75 см, потужність дози 0,54 Гр/хв, поглинута доза 0,5 Гр; 1,0 Гр. Експериментальних тварин розділяли на 5 груп: 1 група (n=10) – 1-місячні щурята, народжені інтактними тваринами, 2 група (n=10) – 1-місячні щурята, народжені тваринами, одноразово тотально опроміненними дозою 0,5 Гр; 3 група (n=10) – 1-місячні щурята, народжені тваринами, одноразово тотально опроміненними дозою 1,0 Гр; 4 група (n=10) – 1-місячні щурята, народжені тваринами, одноразово тотально опроміненними дозою 0,5 Гр і піддані опроміненню дозою

1,0 Гр.; 5 група (n=10) – 1-місячні щурята, народжені тваринами, одноразово тотально опроміненними дозою 1,0 Гр і піддані опроміненню дозою 1,0 Гр.

До складу гормонально-вітамінного комплексу входили токоферол ацетат (50 мг/кг, в/м, через 30 хв після опромінення), ретаболіл (2,5 мг/кг, в/м, через 3 год після опромінення), кокарбоксілаза (5 мг/кг, п/ш) та нікотинамід (10 мг/кг п/ш), які вводили через 1 добу після опромінення у 0,5 мл фізіологічного розчину. Гормонально-вітамінний комплекс вводили тваринам протягом 12 діб.

Тварин виводили із досліду через евтаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Після розтину тварин збирали кров, видаляли серце і передню групу м'язів стегна. Кров для отримання сироватки центрифугували її при 3000 г протягом 10 хвилин. Видалені серцевий і скелетні м'язи промивали охолодженим 0.9% фізіологічним розчином NaCl, подрібнювали і гомогенізували, а також піддавали диференційному центрифугуванню.

Для біохімічних досліджень використовували мітохондрії, мітохондріальний супернатант міокарду, передньої групи м'язів стегна та сироватку крові, в яких загальноприйнятими методами визначали активність піруваткінази (ПК), лактатдегідрогенази

MEDICINE AND PHARMACY

(ЛДГ) та фосфоенолпіруват-карбоксикінази.

Отримані дані піддавалися статистичній обробці способом оцінки середньої за допомогою «таблиць Т» з використанням критерію χ^2 та комп'ютерних програм. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення.

Введення нащадкам опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню у дозі 1,0 Гр, гормонально-вітамінного комплексу призводить до зростання активності ПК у серцевому та скелетному м'язах нащадків, народжених від опромінених у дозі 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню у дозі 1,0 Гр. Ці показники є співставними з аналогічними показниками в інтактних щурят та збільшені на 6,7% у серцевому і 10,9% у скелетному м'язах порівняно з такими даними у щурів, які не отримували фармакологічної корекції (в обох випадках $p > 0,05$; таблиця).

У м'язовій тканині нащадків, народжених від опромінених у дозі 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, де активність ПК знижена, але також не відрізняється від такого показника у інтактних щурят. При цьому величина досліджуваного показника є більшою на 15,5% і на 21% у серцевому і у скелетному м'язах, відповідно, порівняно з аналогічними даними в групі тварин, які не отримувала гормонально-вітамінного комплексу ($p > 0,05$). Активність даного ферменту значно нижча у сироватці крові нащадків, народжених від опромінених у дозі 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню у дозі 1,0 Гр ($p < 0,05$), та спостерігається її зростання у 1.5 рази у сироватці крові у нащадків, народжених від опромінених у дозі 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню тією же дозою, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс ($p < 0,05$).

Активність ЛДГ у міокарді, скелетних м'язах та крові нащадків, народжених від опромінених максимальною дозою тварин, які були піддані опроміненню у дозі 1,0 Гр, після введення гормонально-вітамінного комплексу характеризується зменшенням активності у досліджуваних тканинах ($p < 0,05$).

Порівнюючи зміни активності фосфоенолпіруваткарбоксикінази у тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню у дозі 1,0 Гр після введення гормонально-вітамінного комплексу, простежується, що проведена фармакологічна корекція перешкоджає підвищенню активності даного ферменту, яка спостерігалась у цих груп тварин до лікування, та дорівнює її активності у інтактних тварин (таблиця).

MEDICINE AND PHARMACY

Таблиця 1

Вплив гормонально-вітамінного комплексу на активність піруваткінази, лактатдегідрогенази та фосфоенолпіруват-карбоксикінази у досліджуваних тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню у дозі 1,0 Гр

№	Групи щурів	Міокард	Скелетні м'язи	Кров
Активність піруваткінази (Мтм)				
1	Інтактні, n=10	102,6±6,2	296,8±16,4	11,34±1,20
До корекції				
2	Опромінення 0,5 Гр, n=10	97,6±4,8	272,6±16,4	12,14±1,60
3	Опромінення 1 Гр, n=10	86,4±4,2	238,2±14,6*	7,86±0,68*
Після корекції				
4	Опромінення 0,5 Гр, n=10	104,2±6,4	302,4±16,8	10,98±1,06
5	Опромінення 1 Гр, n=10	99,8±4,8	288,6±16,8	12,04±1,50#
Активність лактатдегідрогенази (Мтм)				
1	Інтактні, n=10	1,576±0,076	2,651±0,096	8,526±0,562
До корекції				
2	Опромінення 0,5 Гр, n=10	1,836±0,044	2,924±0,16	9,212±0,602
3	Опромінення 1 Гр, n=10	3,98±0,42*	5,56±0,58*	14,74±1,28*
Після корекції				
4	Опромінення 0,5 Гр, n=10	1,584±0,068	2,738±0,12	8,962±0,584
5	Опромінення 1 Гр, n=10	1,698±0,056#	2,852±0,14#	9,194±0,598#
Активність фосфоенолпіруват-карбоксикінази (Мтм)				
1	Інтактні, n=10	16,838±1,132	55,864±1,728	0,958±0,098
До корекції				
2	Опромінення 0,5 Гр, n=10	17,128±1,124	57,654±1,982	1,024±0,096
3	Опромінення 1 Гр, n=10	20,326±1,182	64,732±1,954*	1,536±0,112*
Після корекції				
4	Опромінення 0,5 Гр, n=10	16,854±1,134	55,872±1,732	0,964±0,102
5	Опромінення 1 Гр, n=10	16,898±1,178	55,954±1,748	0,972±0,106

Примітки: * - $p < 0.05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у інтактних щурят.

- $p < 0.05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у тварин до корекції.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що введення гормонально-вітамінного комплексу, що було застосовано для корекції метаболічних порушень в м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню у дозі 1,0 Гр, призводило до покращення енергетичних ресурсів у м'язовій тканині як за рахунок посилення гліколітичного субстратного фосфорилування, яке має домінуюче значення для забезпечення енергією скелетних м'язів, так і за рахунок посилення окислювального потенціалу циклу трикарбонових кислот не тільки на етапі дії малатдегідрогенази, але й на етапі, який каталізується сукцинатдегідрогеназою, що безумовно призвело до підвищення фізичної працездатності досліджуваних груп тварин. При

MEDICINE AND PHARMACY

обговоренні отриманих результатів ми вважаємо за доцільне зупинитися на наступному.

По-перше, при організації дослідів ми виходили з того, що фармакологічна корекція радіаційних порушень енергетичного обміну у нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню в тих же дозах має бути спрямована на корекцію порушень забезпечення тканин макроергічними сполуками, які відбуваються за рахунок переваження катаболізму над анаболізмом, посилення анаеробних процесів, розвитку метаболічного ацидозу в тканинах, ослаблення субстратного фосфорилування та циклу трикарбонових кислот, а також попередження ушкодження генетичного апарату клітин, нормалізацію процесів регенерації [1, 7].

По-друге, приблизно такий же результат ми й отримали при вивченні впливу оригінального гормонально-вітамінного комплексу на процеси енергозабезпечення у опромінених тварин та їх нащадків. Відзначимо в цьому плані, що доведено розвиток більш негативних зміни у біоенергетичних процесах у нащадків, які були отримані від батьків із збільшенням дози опромінення та самі потім були піддані опроміненню в аналогічних дозах [6].

Цікаво, що гліколітичне субстратне фосфорилування має домінуюче значення для забезпечення енергією скелетних м'язів, тому, виходячи з отриманих результатів, можна констатувати, що під впливом гормонально-вітамінного комплексу покращуються енергетичні ресурси скелетного м'язу, що невідмінно відобразиться на фізичній працездатності нащадків, народжених від опромінених тварин та підданих опроміненню у тій же дозі [3, 8].

Висновки. Введення гормонально-вітамінного комплексу з метою корекції метаболічних порушень в м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин, які в подальшому також були піддані опроміненню, призводило до покращення енергетичних ресурсів у м'язовій тканині.

Отримані дані розцінюються як експериментальне обґрунтування доцільності подальшого з'ясування ефективності оригінального гормонально-вітамінного комплексу в аспекті відновлення функціональної активності вітальних органів і систем організму при впливі іонізуючої радіації.

References:

- [1] Давиденко ВМ. Радиобіологія. Миколаїв : Видав. МДАУ. 2011. 265.
- [2] Яблоков АВ. Чернобыль: последствия катастрофы для человека и природы. Киев : Универсаріум, 2011. 592

MEDICINE AND PHARMACY

- [3] Tang FR, Loke WK. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability. *Int J Radiat Biol.* 2015; 91(1): 13-27.
- [4] Xu P, Yi Y, Luo Y, Liu Z, Xu Y, Cai J, Zeng Z, Liu A. Radiation-induced dysfunction of energy metabolism in the heart results in the fibrosis of cardiac tissues. *Mol Med Rep.* 2021; 24(6): 842.
- [5] Kim HM, Byun K-A, Oh S, Yang JY, Park HJ, Chung MS, Son KH, Byun K. A Mixture of Topical Forms of Polydeoxyribonucleotide, Vitamin C, and Niacinamide Attenuated Skin Pigmentation and Increased Skin Elasticity by Modulating Nuclear Factor Erythroid 2-like 2. *Molecules.* 2022; 27(4): 1276.
- [6] Степанов ГФ, Костіна АА, Дімова АА. Порівняльна характеристика термінальної ланки гліколізу в м'язах статевозрілих тварин та їхніх нащадків. *Одеський медичний журнал.* 2021; 5(177): 9-13.
- [7] Burgio E, Piscitelli P, Migliore L. Ionizing Radiation and Human Health: Reviewing Models of Exposure and Mechanisms of Cellular Damage. An Epigenetic Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(9): 1971.
- [8] Baynes J, Dominiczak M. *Medical Biochemistry.* Glasgow : Elsevier. 2023. 744.