

MEDICINE AND PHARMACY

Патофізіологічні механізми тканинно-специфічної перебудови азотистого та енергетичного метаболізму після опромінення дозою 3,0 гр

Дімов Анатолій Олександрович¹

¹ аспірант кафедри медичної біології та хімії;
Одеський національний медичний університет; Україна

Актуальність. Іонізуюче випромінювання розглядають як один із провідних чинників порушення клітинного гомеостазу, оскільки його біологічні ефекти реалізуються не лише через первинне ушкодження макромолекул, а й через тривалу перебудову окисно-відновних та енергетичних процесів. Сучасні дані свідчать, що після опромінення формується стан метаболічного оксидативного стресу, за якого надлишкова генерація активних форм кисню і азоту підтримується не тільки продуктами радіолізу води, але й вторинною дисфункцією мітохондрій, NADPH-оксидаз та прозапальних сигнальних каскадів [1–3]. Саме тому сьогодні радіаційне ушкодження дедалі частіше трактують як процес, у якому структурні зміни тісно поєднані з метаболічною дезадаптацією клітини. Ключове місце в цій перебудові посідають мітохондрії, оскільки вони визначають інтенсивність окисного фосфорилування, баланс NADH/NAD⁺, рівень внутрішньоклітинного редокс-стресу та схильність клітини до апоптозу, а хронічний мітохондріально-асоційований оксидативний стрес вважають одним із важливих механізмів ранніх і віддалених пострадіаційних ефектів [1–3].

Особливий інтерес у цьому контексті становлять ферментні системи, що поєднують азотистий, енергетичний і редокс-обмін. Аспартатамінотрансфераза та малат-аспартатний човник є критично важливими для перенесення відновних еквівалентів між цитозолем і мітохондріями, особливо у високоенергозалежних тканинах, зокрема печінці та міокарді [4,5]. Малатдегідрогеназа, своєю чергою, є не лише ферментом циклу трикарбонових кислот, а й важливим регулятором редокс-

MEDICINE AND PHARMACY

рівноваги, метаболічної пластичності та внутрішньоклітинного перерозподілу субстратів [5]. Отже, зміни активності амінотрансфераз і малатдегідрогенази можуть відображати не просто біохімічну відповідь на ушкодження, а глибоку тканинно-специфічну перебудову обміну речовин після радіаційного впливу.

Актуальність такого підходу посилюється тим, що різні органи по-різному реагують на опромінення залежно від інтенсивності окисного метаболізму, щільності мітохондріального апарату та особливостей субстратного забезпечення. Для міокарда і скелетних м'язів доведено значення радіаційно-індукованого оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції у формуванні структурно-функціональних порушень [6–8].

Усе це обґрунтовує доцільність дослідження ферментів, які одночасно відображають стан трансамінування, мітохондріального функціонування та редокс-гомеостазу, для глибшого розуміння патофізіологічних механізмів радіаційно-індукованого ушкодження тканин.

Мета. З'ясувати патофізіологічні механізми тканинно-специфічних метаболічних порушень після опромінення дозою 3,0 Гр та їх роль у розвитку енергетичної недостатності.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження виконано на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Wistar, яких утримували в стандартних умовах віварію на звичайному раціоні. Усі маніпуляції з тваринами здійснювали відповідно до національних і міжнародних біоетичних вимог, зокрема положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використаних для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2013), методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та вимог Комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 32Д від 17.03.2016 р.).

Евтаназію тварин проводили під пропофоловим наркозом (60 мг/кг, внутрішньовенно), після чого здійснювали забір крові та вилучення печінки, серця і передньої групи м'язів стегна. Для біохімічного аналізу використовували сироватку крові, мітохондріальну фракцію та мітохондріальний супернатант досліджуваних тканин. У тканинах визначали вміст малату й оксалоацетату, а також активність НАД-залежної малатдегідрогенази в прямій і зворотній реакціях [9]. Зразки для визначення метаболітів попередньо заморожували у рідкому азоті з подальшою обробкою хлорною кислотою. Активність

MEDICINE AND PHARMACY

аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази в тканинах і сироватці крові визначали спектрофотометрично [10].

Статистичну обробку результатів виконували з використанням пакета IBM SPSS Statistics 20. Вірогідність відмінностей оцінювали за відповідними статистичними критеріями; статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Основні результати. Опромінення тварин дозою 3,0 Гр супроводжувалося вираженими тканинно-специфічними змінами активності амінотрансфераз і НАД-залежної малатдегідрогенази, що свідчить про суттєву перебудову азотистого, енергетичного та редокс-метаболізму. Найбільш чутливою до радіаційного впливу виявилася печінка, де активність АЛТ у мітохондріях знизилася на 40,2% ($p < 0,01$), а в цитоплазмі на 28,6% ($p < 0,05$). У серцевому м'язі достовірні зміни стосувалися переважно цитозольної АЛТ, активність якої зменшилася на 23,2% ($p < 0,05$), тоді як у скелетних м'язах зрушення активності АЛТ і АСТ були незначними. Водночас у крові активність АЛТ зросла на 40,4% ($p < 0,05$), що відображає підвищення проникності клітинних мембран і розвиток цитолітичних проявів після опромінення.

Поряд із цим виявлено суттєву перебудову малатдегідрогеназної ланки метаболізму. У печінці активність НАД-залежної МДГ у мітохондріях у прямій реакції зросла на 62,8%, а у зворотній на 40,2%. У цитоплазмі активність прямої реакції підвищилася у 1,8 раза, тоді як активність зворотної реакції знизилася на 41,5%. Ці зміни супроводжувалися підвищенням вмісту малату на 16,1% та зменшенням оксалооцетату на 7,4%, що свідчить про компенсаторне посилення малатдегідрогеназної ланки у відповідь на пригнічення трансамінування та необхідність підтримання редокс-рівноваги.

У міокарді встановлено інший тип метаболічної відповіді, який характеризувався дискоординацією між мітохондріальним і цитозольним компартментами. Активність НАД-МДГ у мітохондріях у прямій реакції зменшилася у 2,1 раза, тоді як у зворотній реакції зросла майже вдвічі. У цитозолі, навпаки, активність прямої реакції підвищилася у 1,94 раза, а зворотної реакції знизилася на 25,1%. Одночасно вміст малату зріс на 33,0%, тоді як рівень оксалооцетату зменшився на 5,8%, що вказує на порушення узгодженої роботи малат-аспартатного човника та перебудову внутрішньоклітинних потоків відновних еквівалентів у серцевому м'язі.

Для скелетних м'язів був характерний більш адаптивний

MEDICINE AND PHARMACY

варіант відповіді. Активність мітохондріальної НАД-МДГ у прямій реакції зменшилася у 1,8 раза, тоді як у зворотній реакції зросла у 1,43 раза. У цитоплазмі, навпаки, активність прямої реакції підвищилася у 2,74 раза, а зворотної реакції знизилася на 33,8%. Вміст малату збільшився на 30,6%, тоді як концентрація оксалооцетату істотно не змінювалася. Таке поєднання змін свідчить не стільки про дезорганізацію метаболізму, скільки про перерозподіл ферментативної активності між компартментами, спрямований на підтримання редокс-балансу та гліколітичного енергозабезпечення.

У крові активність НАД-МДГ у прямій реакції підвищилася на 35,1%, а у зворотній реакції на 16,0%. Вміст малату збільшився на 40,4%, тоді як рівень оксалооцетату істотно не змінювався. Отримані зміни свідчать про формування системного редокс-стресу та порушення тканинного гомеостазу після радіаційного впливу. Загалом опромінення дозою 3,0 Гр зумовлювало не ізольовані ферментні зсуви, а цілісну тканинно-специфічну перебудову метаболізму. У печінці переважали компенсаторні зміни, у міокарді виявлялися дезадаптивні порушення, а у скелетних м'язах спостерігався відносно адаптивний тип відповіді.

Висновки. Таким чином, опромінення тварин дозою 3,0 Гр супроводжується глибокою тканинспецифічною перебудовою метаболізму, яка охоплює реакції трансамінування, малатдегідрогеназну ланку та систему редокс-рівноваги. Встановлені зміни свідчать, що печінка є найбільш чутливою до радіаційного впливу, міокард характеризується розвитком дезадаптивних метаболічних порушень, а скелетні м'язи зберігають відносно адаптивний тип відповіді. Підвищення активності ферментів у крові відображає системний характер пострадіаційних порушень і формування редокс-стресу. Отримані дані поглиблюють уявлення про патофізіологічні механізми радіаційного ушкодження та обґрунтовують перспективність дослідження цих показників як можливих біохімічних індикаторів метаболічної дезадаптації.

References:

- [1] Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 2012;327(1-2):48-60.
- [2] Szumiel I. Ionizing radiation-induced oxidative stress, epigenetic changes and genomic instability: the pivotal role of mitochondria. *Int J Radiat Biol.* 2015;91(1):1-12.
- [3] Yahyapour R, Motevaseli E, Rezaeyan A, Abdollahi H, Farhood B, Cheki M, et al. Reduction-oxidation (redox) system in radiation-

MEDICINE AND PHARMACY

- induced normal tissue injury: molecular mechanisms and implications in radiation therapeutics. Clin Transl Oncol. 2018;20(8):975-988.
- [4] Borst P. The malate-aspartate shuttle (Borst cycle): How it started and developed into a major metabolic pathway. IUBMB Life. 2020;72(11):2241-2259.
- [5] Parente AD, Bolland DE, Huisinga KL, Provost JJ. Physiology of malate dehydrogenase and how dysregulation leads to disease. Essays Biochem. 2024;68(2):121-134.
- [6] Livingston K, Schlaak RA, Puckett LL, Bergom C. The role of mitochondrial dysfunction in radiation-induced heart disease: from bench to bedside. Front Cardiovasc Med. 2020;7:20.
- [7] Ping Z, Peng Y, Lang H, Xinyong C, Zhiyi Z, Xiaocheng W, et al. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:3579143.
- [8] Cemazar M, Jurdana M. Radiation-induced impairment of skeletal muscle regeneration. Radiol Oncol. 2025;59(3):293-300.
- [9] Stepanov GF, Vastyanov RS, Tertyshnyi SV, Petruk LH. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. Wiad Lek. 2023;76(10):2288-2294. DOI: 10.36740/WLek202310125.
- [10] A.O. Dimov, G.F. Stepanov Pathophysiological mechanisms of nitrogen metabolism dysregulation under the influence of ionizing radiation. World of Medicine and Biology. 2025;2(92):169-173. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-2-92-169-173.