

УДК 616.8-009.1-008.6-092.9:615.849.5](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024349-56>

## Зміни вмісту і активності м'язових білків як маркер у разі впливу іонізуючого опромінення на тварин

І. А. Лурін<sup>1</sup>, І. П. Хоменко<sup>1</sup>, Г. Ф. Степанов<sup>2</sup>,  
С. В. Тертишний<sup>2,3</sup>, Р. С. Вастьянов<sup>2</sup>, О. І. Тірон<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна академія медичних наук України, Київ

<sup>2</sup> Одеський національний медичний університет, Україна

<sup>3</sup> Військово-медичний клінічний центр Південного регіону КМС, Одеса, Україна

*Objective.* To find out the specifics of muscle tissue contraction under the conditions of exposure to low doses of ionizing radiation in parents and their irradiated offspring by evaluating changes in the content of contractile proteins and ATPase activity of skeletal and cardiac muscles. *Methods.* Experimental studies were conducted on 50 rats. Animals were randomized as follows: group 1 — intact sexually mature rats; 2 — sexually mature animals irradiated with a dose of 1.0 Gy; group 3 — month-old rats obtained from intact individuals; group 4 — month-old rat pups obtained from parents irradiated with a dose of 1.0 Gy; group 5 — month-old rats obtained from animals irradiated with a dose of 1.0 Gy, which were irradiated at the same dose. *The results.* Muscle dysfunction in irradiated offspring and parents is manifested by a decrease in the content of contractile proteins, functional dysfunction of the actomyosin bridge, and a decrease in the ATPase activity of contractile proteins. Marked muscle dysfunctions during the post-radiation time period may be the reason for the formation of orthopedic pathology in a significant contingent of irradiated persons. *Conclusions.* The expression of muscle dysfunction in the offspring of irradiated animals, which were also exposed to ionizing radiation, is greater than the corresponding processes in their irradiated parents, which indicates the mediation of muscle dysfunction in the second generation of irradiated animals by epigenetic mechanisms. Marked muscle dysfunctions during the post-radiation time period may be the reason for the formation of orthopedic pathology in a significant contingent of irradiated persons. *Keywords.* Skeletal and cardiac muscle, ionizing radiation, irradiated descendants, contractile proteins, ATPase activity of actomyosin and myosin, muscle dysfunction, pathogenetic mechanisms.

*Мета.* З'ясувати особливості скорочення м'язової тканини за умов впливу малих доз іонізуючого опромінення в батьків та їхніх опромінених нащадків шляхом оцінювання зміни вмісту скоротливих білків та АТФ-азної активності скелетного й серцевого м'язів. *Методи.* Експериментальні дослідження проведено на 50 щурах. Рандомізацію тварин здійснювали наступним чином: група 1 — інтактні статевозрілі щури; 2 — статевозрілі тварини, опромінені дозою 1,0 Гр; група 3 — місячні щурята, отримані від інтактних особин; група 4 — місячні щурята, отримані від батьків, опромінених дозою 1,0 Гр; група 5 — місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, яких опромінювали в тій самій дозі. *Результати.* М'язова дисфункція в опромінених як нащадків, так і батьків проявляється зменшенням вмісту скоротливих протеїнів, функціональною дисфункцією акто-міозинового містка, зменшенням АТФ-азної активності скоротливих білків. Відзначені м'язові дисфункції протягом післяпроменевого періоду часу можуть бути причиною формування ортопедичної патології в значного контингенту опромінених осіб. *Висновки.* Виразеність м'язової дисфункції в нащадків опромінених тварин, які також підпали під вплив іонізуючого опромінення, є більшою за порівняння з відповідними процесами в їхніх опромінених батьків, що свідчить про опосередкування м'язової дисфункції у другому поколінні опромінених тварин епігенетичними механізмами. Відзначені м'язові дисфункції протягом післяпроменевого періоду часу можуть бути причиною формування ортопедичної патології в значного контингенту опромінених осіб.

**Ключові слова.** Скелетний та серцевий м'язи, іонізуюче опромінення, нащадки опромінених тварин, м'язова дисфункція, патогенетичні механізми

## Вступ

М'язова тканина — одна з чотирьох існуючих тканин організму людини, яка виконує значні функції, є тим каркасом, який оточує всі кістки й утримує їх у вірному напрямку та розташуванні [1]. Зважаючи на масштабність (доведено, що загальна маса м'язів дорівнює понад 40 % маси тіла) та поширеність у будові внутрішніх органів, стає зрозумілою її вирішальна роль не лише в забезпеченні вертикалізації людського тіла та його переміщення у просторі, але й у регуляції функціональної активності життєво важливих органів і систем [1, 2].

Через наведені причини м'язові дисфункції несприятливо впливають на функціонування всього організму, а також на динамічні зміни тиску та напрямку розташування кісток, до яких вони прикріплюються [3]. У цьому аспекті нашу увагу привернув хронічний вплив незначної дози іонізуючої радіації на м'язи людини, оскільки ця проблема з'явилася з часів аварії на Чорнобильській АЕС у 1986 році та набула максимальної актуальності зараз, коли протягом військової агресії проти нашої країни цілком імовірним є застосування ворогом хімічної зброї [4–8]. Іншим додатковим компонентом виконаної роботи є неостаточні уявлення стосовно епігенетичних механізмів формування м'язових порушень, оскільки вже у фертильному віці є нащадки осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації у 1986 році. Нині механізми індукції та підтримання радіаційно-індукованої нестабільності генома в нащадків залишаються не до кінця зрозумілими. Існують публікації, які вказують як на роль прямого ураження ДНК, так і на вплив на генетичну нестабільність зміненого клітинного метаболізму.

Вивчення впливу іонізуючої радіації на обмін речовин у м'язовій тканині розглядає низка дослідників [4, 9]. Виявлено, що загальне опромінення щурів дозами 0,5–4,5 Гр викликає необоротні та незалежні від дози зміни: набрякову дегенерацію, внутрішньоклітинний лізис, ушкодження мітохондрій ендотеліоцитів міокарда, яке може відігравати роль у розвитку детермінованих, нестохастичних наслідків дії випромінювання в малих дозах.

Оскільки функція м'язів безпосередньо залежить від енергії, яка надходить у результаті реакцій окисного метаболізму, то, по-перше, перебіг цих реакцій порушується внаслідок впливу іонізуючого опромінення, а, по-друге, енергетичний дефіцит суттєво змінює функціональну

активність акто-міозинових містків, зчленування скоротливих білків м'язів, що за механізмом позитивного зворотного зв'язку ініціює як мінімум розвиток патологічної дисфункції органів та систем організму [10, 11].

Основною функціональною характеристикою актоміозину є АТР-азна активність. Процес м'язового скорочення пов'язаний з утворенням актоміозинового комплексу та з наступними його конформаційними змінами за рахунок енергії, яка звільнюється внаслідок ензиматичного розщеплення АТР міозином. Така активність актоміозину є такою його характеристикою, за якою можна судити про здатність до скорочувальної дії м'язів.  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -АТР-азна активність виявляється за наявності в середовищі іонів  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , які є необхідними для м'язового скорочення.

Для актоміозину характерна  $Mg^{2+}$ -АТР-азна активність і, власне  $Mg^{2+}$ -АТР є субстратом актоміозинової АТР-ази. У присутності  $Ca^{2+}$  така активність збільшується. За відсутності двовалентних катіонів, що досягається додаванням у розчин ЕДТА, міозинова АТР-аза активується одновалентними катіонами  $K^+$ ,  $NH_4^+$ ,  $Rb^+$ . Така активність міозину дістала назву ЕДТА-АТР-азної або  $K^+$ -АТР-азної активності. Одновалентні катіони зменшують здатність міозину зв'язувати АТР і тому скорочення активується меншим чином.  $K^+$ -АТР-азна активність є релаксуючою АТР-азною активністю у відсутності двовалентних катіонів. Швидкість  $K^+$ -АТР-азної реакції лімітується на стадії зв'язування АТР (значно більш слабкого, ніж у разі двовалентних катіонів) [2, 12].

Зважаючи на це, визначення вмісту скоротливих білків м'язів, робота яких детермінує функціональну діяльність скелетного та серцевого м'язів, та АТР-азної активності, яка висвітлює здатність розщеплювати молекули АТР, вивільнюючи водночас енергію, необхідну для забезпечення скорочувальної діяльності м'язів [1, 13], ми вважаємо провідними критеріями, вивчення яких за умов впливу малих доз іонізуючого опромінення є важливим.

*Мета:* з'ясувати особливості скорочення м'язової тканини за впливу малих доз іонізуючого опромінення в батьків та їхнього опроміненого потомства шляхом оцінювання зміни вмісту скоротливих білків і АТР-азної активності скелетного та серцевого м'язів.

## Матеріал і методи

Експериментальні дослідження проведено на 50 статевозрілих білих щурах лінії Вістар, яких утримували на стандартній дієті віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), водночас керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичними 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.).

Для проведення експерименту статевозрілі щуриці були піддані тотальному одноразовому гама-опроміненню  $^{60}\text{Co}$  вранці натщесерце 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. Для опромінення тварин розташували в спеціальній камері з органічного скла, розмір  $20 \times 20 \times 6$  см, розділеній перегородками відповідно до розмірів тварин. Батьків розмістили у пропорції 1 самець на 5 самок. Нащадків опромінених тварин за статтю не розділяли. Досліди проведені на базі Одеського обласного онкологічного диспансеру протягом серпня–вересня 2016 р., згідно з договором про наукову співпрацю між ОНМедУ та КУ «Одеський обласний онкологічний диспансер» від 01.04.2016 р.

Рандомізацію тварин проводили таким чином: група 1 — інтактні статевозрілі особи; група 2 — статевозрілі щури, опромінені дозою 1,0 Гр; група 3 — місячні щурята, отримані від інтактних тварин; група 4 — місячні щурята, народжені від батьків, опромінених дозою 1,0 Гр; група 5 — місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, яких піддавали опроміненню такою самою дозою. У всіх групах на початку дослідження було по 10 щурів.

Тварин виводили з дослідів через етаназію під пропופоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Після їхнього розтину збирали кров, видаляли серце (2/3 його верхівки) і передню групу м'язів стегна (переважно чотириголовий та правцевий).

Актин, міозин, тропонін і тропоміозин виділяли зі скелетного та серцевого м'язів щурів за

температури  $4^\circ\text{C}$  за методом Pardee з незначними модифікаціями [14]. Чистоту скоротливих білків оцінювали за допомогою денатуруючого поліакриламідного гель-електрофорезу з додецилсульфатом натрію в 10 % роздільному середовищі за методикою, запропонованою Laemmli [15].

АТФ-азну активність актоміозину та міозину визначали за кількістю неорганічного фосфату (Pi), що утворювався внаслідок гідролізу АТФ, за методом Фіске-Суббароу [16].

Отримані дані піддавалися статистичній обробці способом аналізу середньої за допомогою «таблиць T» із використанням критерію  $\chi^2$  та комп'ютерних програм. Мінімальну статистичну вірогідність визначали за  $p < 0,05$ .

## Результати

Опромінення статевозрілих тварин дозою 1,0 Гр призводить до суттєвого зниження вмісту скоротливих білків у скелетному та серцевому м'язах. Вміст таких білків у цих м'язах зі збільшенням строків після впливу радіації знижується, досягаючи найменшого значення на 15-ту добу порівняно з цим показником в інтактних тварин (табл. 1).

Вивчаючи  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азну активність актоміозину в опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин, встановили, що через одну добу після процедури цей показник у скелетному м'язі дещо зростає, а потім, зі збільшенням терміну після опромінення, зменшується, досягаючи мінімального значення на 30-ту добу. У серцевому м'язі спостерігалось різке підвищення активності на 1-шу добу та зменшення її до 30-ї доби, але водночас все одно вона залишається більшою, ніж в інтактних тварин ( $p < 0,05$ ; табл. 2).

Доведено незначне зниження  $\text{K}^+$ -АТФ-азної активності актоміозину в скелетному м'язі на 1-шу добу дослідів, на 3-тю добу — незначне зростання порівняно з цим показником в інтактних тварин. Потім ця активність зі збільшенням терміну після опромінення поступово зменшувалась, але все одно перевищувала ці дані порівняно з інтактними тваринами, на відміну від серцевого м'яза, де  $\text{K}^+$ -АТФ-азна активність актоміозину зі збільшенням терміну після опромінення поступово знижувалась та досягала свого найменшого значення на 30-ту добу порівняно з цим показником в інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

Істотні зміни у функціонуванні м'язової тканини відбувались у щурят, які народилися від опромінених дозою 1,0 Гр, підданих опроміненню у тій самій дозі. Спостерігалось зниження вмісту

скоротливих білків у скелетному та серцевому м'язах у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

Через добу після опромінення дозою 1,0 Гр у нащадків, народжених від опромінених такою самою дозою статевозрілих тварин, спостерігалася тенденція до зниження вмісту скоротливих білків у скелетному та серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами, особливо це стосувалося вмісту тропоніну та тропоміозину в скелетному м'язі, вміст яких вірогідно був нижчим від аналогічних показників інтактних щурят у 2 та 2,6 разу, відповідно, і тропоміозину в серцевому м'язі, де цей показник вірогідно нижчий більш ніж у 2 рази ( $p < 0,05$ ).

Зі зростанням строків після опромінення вміст скоротливих білків різко зменшувався як у скелетному, так і у серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами та досягав свого піка зниження на 30-ту добу після впливу радіації, де у скелетному м'язі вміст міозину нижчий майже у 2,5 разу, але не вірогідний, вміст актину — у 9 разів, тропоніну — у 7,3 разу, а тропоміозину — у 7 разів, що достовірно менше порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят ( $p < 0,05$ ).

У серцевому м'язі вміст актину нижчий майже у 2,3 разу, тропоніну — у 6,8 разу, а тропоміозину — у 8,5 разу, що менше порівняно з відповідними значеннями в інтактних щурят, на відміну від міозину ( $p < 0,05$ ), вміст якого нижчий майже на 45 %, що незначно відрізнялося від такого показника в інтактних щурят.

Таблиця 1

**Динаміка вмісту скоротливих білків у скелетному та серцевому м'язах статевозрілих щурів, опромінених дозою 1,0 Гр**

Досліджуваний блок	Локалізація (м'яз)	Вміст скоротливих білків у м'язах щурів після впливу іонізуючого опромінення, $M \pm m$ , (мкмоль на 1 г тканини)					
		інтактні, n = 10	1 доба, n = 10	3 доби, n = 10	7 діб, n = 9	15 діб, n = 8	30 діб, n = 7
Міозин	Скелетний	8,9 ± 5,7	7,7 ± 5,6	7,2 ± 5,5	7,0 ± 5,5	6,5 ± 5,5	6,6 ± 5,5
	Серцевий	9,7 ± 5,9	8,8 ± 5,8	8,5 ± 5,8	8,1 ± 5,7	7,8 ± 5,6	8,2 ± 5,7
Актин	Скелетний	4,0 ± 0,4	3,5 ± 0,4	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,3
	Серцевий	4,5 ± 0,4	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,4	4,0 ± 0,4	3,7 ± 0,3	4,0 ± 0,4
Тропонін	Скелетний	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1
	Серцевий	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,3 ± 0,1
Тропоміозин	Скелетний	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1
	Серцевий	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2

Таблиця 2

**АТР-азна активність актоміозину та міозину в скелетному та серцевому м'язах статевозрілих щурів, опромінених дозою 1,0 Гр**

Досліджуваний блок	Локалізація (м'яз)	АТР-азна активність актоміозину та міозину у м'язах щурів після впливу іонізуючого опромінення, $M \pm m$ , (нмоль Рі/хв на мг протеїну)					
		інтактні, n = 10	1 доба, n = 10	3 доби, n = 10	7 діб, n = 9	15 діб, n = 8	30 діб, n = 7
$Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-азна активність актоміозину	Скелетний	96,50 ± 11,32	98,80 ± 11,74	92,90 ± 11,62	92,30 ± 11,56	91,80 ± 11,54	90,70 ± 11,52
	Серцевий	108,80 ± 10,66	129,20 ± 10,94	118,60 ± 10,72	119,40 ± 10,68	126,80 ± 10,56	116,40 ± 10,54 *
$K^+$ -АТР-азна активність актоміозину	Скелетний	17,80 ± 2,76	16,80 ± 3,25	18,60 ± 3,22	17,40 ± 3,18	17,90 ± 3,14	17,30 ± 3,12
	Серцевий	24,80 ± 3,16	21,80 ± 3,14	20,40 ± 3,12	20,20 ± 3,18	20,80 ± 3,16	20,20 ± 3,16
$Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-азна активність міозину	Скелетний	104,20 ± 8,52	101,40 ± 8,46	99,20 ± 8,38	98,30 ± 8,24	96,80 ± 8,22	98,60 ± 8,25
	Серцевий	116,90 ± 6,84	118,60 ± 6,84	110,20 ± 6,68	104,60 ± 6,56	102,40 ± 6,48	100,80 ± 6,34
$K^+$ -АТР-азна активність міозину	Скелетний	50,60 ± 3,26	50,60 ± 3,25	66,84 ± 3,92 *	64,38 ± 3,86 *	62,52 ± 3,84 *	60,86 ± 3,72
	Серцевий	52,88 ± 3,30	60,26 ± 4,24	68,48 ± 4,22 *	74,46 ± 4,18 *	72,32 ± 4,16 *	70,84 ± 4,14 *

Примітка. \* —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

Після опромінення дозою 1,0 Гр шурят, народжених від опромінених цією самою дозою тварин, зі збільшенням строку після впливу відбувається зниження активності  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-ази актоміозину і міозину та  $K^{+}$ -АТР-ази актоміозину і міозину в усіх видах м'язів, досягаючи найнижчих показників на 30-ту добу, де у скелетному м'язі  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-азна активність актоміозину і міозину в 2,2 і 2,8 разу, відповідно, менша по-

рівняно з інтактними тваринами, а  $K^{+}$ -АТР-азна активність актоміозину і міозину — у 1,6 і 2 рази, відповідно ( $p < 0,05$ ; табл. 4).

У серцевому м'язі на 30-ту добу після опромінення  $K^{+}$ -АТР-азна активність актоміозину і міозину — у 1,5 разу нижча порівняно з інтактними тваринами, а  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-азна активність актоміозину і міозину у 1,8 і 2,1 разу, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

**Динаміка вмісту скоротливих білків у скелетному та серцевому м'язах нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин, підданих опроміненню цією самою дозою**

Досліджуваний білок	Локалізація (м'яз)	Вміст скоротливих білків у м'язах шурів після впливу іонізуючого опромінення, $M \pm m$ , (мкмоль на 1 г тканини)						
		інтактні, n = 10	народжені від опромінених, n = 10	1 доба, n = 10	3 доби, n = 10	7 діб, n = 9	15 діб, n = 8	30 діб, n = 7
Міозин	Скелетний	4,9 ± 2,6	3,4 ± 2,2	3,1 ± 2,2	2,9 ± 2,3	2,6 ± 1,9	2,3 ± 1,8	2,0 ± 1,3
	Серцевий	5,2 ± 2,7	4,7 ± 2,3	4,4 ± 2,2	3,9 ± 2,2	3,5 ± 2,1	3,2 ± 2,0	2,9 ± 1,8
Актин	Скелетний	2,0 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,8 ± 0,2 <sup>1</sup>	0,7 ± 0,1 <sup>1</sup>	0,5 ± 0,1 <sup>1,2</sup>	0,2 ± 0,1 <sup>1,2</sup>
	Серцевий	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,5 ± 0,1 <sup>1</sup>	1,2 ± 0,1 <sup>1,2</sup>
Тропонін	Скелетний	0,9 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1 <sup>1</sup>	0,3 ± 0,1 <sup>1</sup>	0,21 ± 0,04 <sup>1,2</sup>	0,26 ± 0,04 <sup>1,2</sup>	0,12 ± 0,02 <sup>1,2</sup>
	Серцевий	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1 <sup>1</sup>	0,3 ± 0,1 <sup>1,2</sup>	0,22 ± 0,04 <sup>1,2</sup>	0,14 ± 0,02 <sup>1,2</sup>
Тропоміозин	Скелетний	1,0 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1 <sup>1</sup>	0,3 ± 0,1 <sup>1</sup>	0,24 ± 0,04 <sup>1</sup>	0,18 ± 0,04 <sup>1,2</sup>	0,14 ± 0,02 <sup>1,2</sup>
	Серцевий	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,1 <sup>1</sup>	0,3 ± 0,1 <sup>1</sup>	0,26 ± 0,04 <sup>1,2</sup>	0,18 ± 0,02 <sup>1,2</sup>	0,12 ± 0,02 <sup>1,2</sup>

Примітки: <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками в неопромінених тварин.

Таблиця 4

**АТР-азна активність актоміозину та міозину в скелетному та серцевому м'язах нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр**

Досліджуваний білок	Локалізація (м'яз)	АТР-азна активність актоміозину та міозину в м'язах шурів після впливу іонізуючого опромінення, $M \pm m$ , (нмоль Рі/хв на мг протеїну)						
		інтактні, n = 10	народжені від опромінених, n = 10	1 доба, n = 10	3 доби, n = 10	7 діб, n = 9	15 діб, n = 8	30 діб, n = 7
$Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-азна активність актоміозину	Скелетний	93,54 ± 8,32	84,80 ± 8,26	80,60 ± 8,22	72,60 ± 8,14	65,30 ± 7,64 <sup>1</sup>	58,60 ± 5,84 <sup>1,2</sup>	42,40 ± 5,12 <sup>1,2</sup>
	Серцевий	108,20 ± 10,64	98,40 ± 9,86	92,60 ± 9,24	86,80 ± 8,72	82,40 ± 8,56	74,80 ± 7,72 <sup>1</sup>	60,80 ± 6,14 <sup>1,2</sup>
$K^{+}$ -АТР-азна активність актоміозину	Скелетний	17,20 ± 2,76	14,70 ± 2,24	18,80 ± 2,72	18,20 ± 2,68	16,60 ± 2,62	15,40 ± 2,14	10,60 ± 1,38
	Серцевий	24,30 ± 3,16	22,30 ± 3,12	25,20 ± 3,68	26,80 ± 3,84	24,60 ± 3,24	20,80 ± 2,96	16,40 ± 2,62
$Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-азна активність міозину	Скелетний	102,30 ± 6,52	88,20 ± 6,26	84,60 ± 6,24	76,20 ± 5,88 <sup>1</sup>	62,80 ± 5,44 <sup>1,2</sup>	52,80 ± 5,26 <sup>1,2</sup>	36,20 ± 4,58 <sup>1,2</sup>
	Серцевий	116,40 ± 6,86	100,90 ± 6,68	90,60 ± 5,52 <sup>1</sup>	84,40 ± 5,26 <sup>1</sup>	79,60 ± 4,98 <sup>1,2</sup>	70,20 ± 4,12 <sup>1,2</sup>	56,40 ± 3,76 <sup>1,2</sup>
$K^{+}$ -АТР-азна активність міозину	Скелетний	50,40 ± 3,26	42,60 ± 3,18	46,80 ± 3,22	47,40 ± 3,24	40,80 ± 2,86 <sup>1</sup>	32,60 ± 2,48 <sup>1,2</sup>	24,80 ± 2,12 <sup>1,2</sup>
	Серцевий	52,76 ± 3,28	46,34 ± 3,32	47,96 ± 3,64	48,72 ± 3,86	45,68 ± 3,26	38,24 ± 2,86 <sup>1</sup>	34,86 ± 2,52 <sup>1,2</sup>

Примітки: <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками в неопромінених тварин.

## Обговорення

Отже, наведені дані свідчать про ураження скелетного та серцевого м'язів внаслідок впливу іонізуючого опромінення дозою 1,0 Гр, що проявляється модифікацією функціональної одиниці м'язового скорочення — акто-міозинового протеїнового комплексу. Диспропорція скоротливих м'язових білків детермінує зміну функціональної активності акто-міозинового зчленування та спричиняє підвищення  $K^+$ -АТР-азної активності актоміозину чутливих до опромінення м'язів.

У разі дії іонізуючого опромінення дозою 1,0 Гр на чистий міозин було зареєстровано зниження  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -АТР-азної активності міозину в скелетному м'язі протягом усього постпроменевого періоду спостереження. У серцевому м'язі спостерігалась хвилеподібна зміна активності досліджуваного показника: зростання на 1-шу добу та подальше зменшення зі збільшенням терміну після опромінення. Ми припускаємо, що зниження  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -АТР-азної активності міозину може бути зумовлено порушенням структури його активного центра, оскільки безпосередньо АТР-азний центр чистого міозину вільний від взаємодії з актином, і саме тому міозин виявляється чутливішим до дії іонізуючої радіації.

Цікаво, що  $K^+$ -АТР-азна активність міозину в серцевому та скелетному м'язах на всіх строках після опромінення збільшувалась, досягаючи свого максимального значення на 7-му добу, а, починаючи з 15-ї, спостерігалась тенденція до зменшення цього показника.

Співставляючи отримані дані про дію іонізуючого опромінення на загальну АТР-азну активність, можна припустити наступний механізм впливу на акто-міозиновий комплекс. Зменшення АТР-азної активності за умов дії іонізуючого опромінення на м'язи організму відбувається внаслідок формування слабкої форми зв'язування міозину з актином (стадія  $AM \cdot ATP$  і  $AM \cdot ADP \cdot Pi$ ), розвивається дезорієнтація головок міозину, і мономери актину переходять у «виключений стан». Зрозуміло, що функціональна слабкість м'язової системи за зазначених умов пояснюється дисфункцією акто-міозинового комплексу, наслідком чого є неповноцінне зчеплення головок актину, міозину та функціональна неповноцінність тропоніну та тропоміозину. Через це м'язова слабкість скелетного та серцевого м'язів, яка розвинулась у результаті опромінення, може бути скорегована під впливом комплексної схеми

фармакологічних препаратів, які здатні нормалізувати енергетичний ресурс м'язів.

Іншим цікавим блоком отриманих результатів є дані стосовно змін вмісту скоротливих білків та змін АТР-азної активності в нащадків опромінених щурів, які самі підпали під вплив іонізуючого опромінення дозою 1,0 Гр. Узагальнюючи отримані результати, відзначимо, що в нащадків тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, які були піддані опроміненню у тій самій дозі, відбуваються суттєві зміни у функціонуванні м'язової тканини, що проявляються різким зниженням вмісту скоротливих білків. Якщо порівнювати ці показники з даними в нащадків інтактних щурів, то слід зазначити, що опромінення різко знижує адаптивні можливості організму нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин, після впливу радіації.

Додатково до цього, у м'язовій тканині опромінених щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, спостерігається істотне зниження  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -АТР-азної активності актоміозину і міозину та  $K^+$ -АТР-азної активності актоміозину і міозину, що є результатом порушення фіксації цих ферментів тканинами. А якщо врахувати, що під час опромінення дозою 1,0 Гр пригнічується тканинне дихання, то зі збільшенням дози слід очікувати значніших порушень у біоенергетиці м'язів, особливо серцевого, оскільки домінуючим шляхом поповнення АТФ у ньому є тканинне дихання і поєднане з ним фосфорилування, тим часом як у скелетному — гліколіз.

Проведені дослідження для з'ясування механізму впливу іонізуючого опромінення дозою 0,5 Гр на функціонування скелетного та серцевого м'язів виявили незначні зміни вмісту скоротливих білків і майже відсутні — АТР-азної активності, що було, здебільшого, наслідком адаптаційного варіанта відповіді м'язової системи на дію незначного за інтенсивністю стресового чинника [17]. За вказаних умов, скоріше за все, відбувається стимуляція біосинтетичних процесів, посилюючи адаптивні можливості організму, що можна пояснити феноменом гормезису [18, 19].

Отже, доза опромінення в 1,0 Гр, що є незначною для ініціації виражених змін в м'язах опромінених осіб, в разі повторного впливу на наступне покоління, є достатнім і необхідним модельним стимулом, який надає можливість вивчати особливості зміни м'язових характеристик у динаміці післяпроменевого періоду часу. За фундаментальними механізмами відомо, що більший ризик у відзначених модельних умовах формування м'язової дисфункції є у серцевого м'яза,

оскільки в ньому наслідок енергетичного дефіциту є вираженішим. Це підтверджується більшим вмістом мітохондрій у серцевому м'язі порівняно зі скелетним [1, 13]. Саме в мітохондріях інтенсивно функціонують процеси тканинного дихання, які забезпечують міокард більш високим вмістом АТФ на відміну від скелетного м'яза, де пул АТФ поповнюється, головним чином, гліколітичним шляхом [13]. Отже, стимуляція мітохондріальних енергетичних процесів, згідно з нашими результатами, є іншою порадою стосовно схеми комплексного патогенетично орієнтованого лікування постпроменевого м'язових дисферментозів.

Резюмуючи, відзначимо, що вираженість м'язової дисфункції у нащадків опромінених тварин, які також підпали під вплив іонізуючого опромінення, є більшою за порівняння з відповідними процесами в їхніх батьків, що свідчить про опосередкування м'язової дисфункції в другому поколінні опромінених тварин епігенетичними механізмами. М'язова дисфункція в опроміненні нащадків опромінених батьків проявляється зменшенням вмісту скоротливих протеїнів, функціональної дисфункцією акто-міозинового містка, зменшенням АТР-азної активності скоротливих білків, що загалом свідчить про виражений енергетичний дефіцит, який унеможлиблює процес ефективного швидкого м'язового скорочення. Відзначені м'язові дисфункції протягом післяпроменевого періоду часу можуть бути причиною формування ортопедичної патології у значного контингенту опромінених осіб, якщо мова йде про скелетний м'яз. А в разі переважного ураження серцевого м'яза слід очікувати та запобігати явищам серцевої недостатності й ініційованої нею патологічної дисфункції органів і систем [20]. Уважаємо наведений комплекс фактичних результатів експериментальним обґрунтуванням доцільності фармакологічної корекції енергетичного м'язового дефіциту в опромінених осіб, що має під собою патогенетичне підґрунтя та є методом профілактики кістково-м'язової патології.

## Висновки

Вираженість м'язової дисфункції у нащадків опромінених тварин, які також підпали під вплив іонізуючого опромінення, є більшою під час порівняння з відповідними процесами в їхніх опромінених батьків, що свідчить про опосередкування м'язової дисфункції в другому поколінні опромінених тварин епігенетичними механізмами.

Відзначені м'язові дисфункції протягом післяпроменевого періоду часу можуть бути причиною формування ортопедичної патології в значного контингенту опромінених осіб.

Уважаємо наведений комплекс фактичних результатів експериментальним обґрунтуванням доцільності фармакологічної корекції енергетичного м'язового дефіциту в опромінених осіб, що має під собою патогенетичне підґрунтя та є методом профілактики кістково-м'язової патології.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. Moroz, V. M., Shandra, O. A., Vastyanov, R. S., & Omelchenko, O. D. (2016). *Physiology*. Vinnytsia: Nova Knyha. (in Ukrainian)
2. Rashid, S., & Riaz, A. (2023). Ultrasonication induced alterations in physicochemical and functional properties of myosin. *Protein & Peptide Letters*, 30(3), 221-232. <https://doi.org/doi: 10.2174/0929866530666230124093804>
3. Golka, H. G., Bur'yanov, O. A., & Klimovytskyi, V. G. (2019). *Traumatology and orthopedics: a textbook for students of higher medical educational institutions*. Vinnytsia: Nova Kniga. (in Ukrainian)
4. Azarov, S. I., Yeremenko, S. A., Sydorenko, V. L., Biloshitsky, M. V., Vlasenko, E. A., & Pruskyi, A. V. (2019). Technogenic and ecological consequences of the Chernobyl disaster. Kyiv: MPBP "Gordon". (in Ukrainian)
5. Tsybalyuk, V. I., (2021). *Atlas of combat surgical trauma (experience of anti-terrorist operation/operation of joint forces)*. Kharkiv: Collegium. (in Ukrainian)
6. Tsybalyuk, V. I., (2020). *Gunshot wounds of soft tissues (experience of anti-terrorist operation/operation of joint forces)*. Kharkiv: Collegium. (in Ukrainian)
7. Zarutskyi, Y. L., & Bilyi, V. Y., (2018). *Military field surgery: practice. and teach manual for the troops doctors and doctors of the healthcare system of Ukraine*. Kyiv: Phoenix. (in Ukrainian)
8. Salyutin, R. V., Kashtalyan, M. A., Lurin, I. A., Khomenko, I. P., Negoduyko, V. V., Mykhailosov, R. M., Humenyuk, K. V., & Tertysny, S. V. (2021) *Atlas of combat surgical trauma (counterterrorism/joint force operation experience)*. Kharkiv: Collegium.
9. Xu, P., Yi, Y., Luo, Y., Liu, Z., Xu, Y., Cai, J., Zeng, Z., & Liu, A. (2021). Radiation-induced dysfunction of energy metabolism in the heart results in the fibrosis of cardiac tissues. *Molecular Medicine Reports*, 24(6). <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12482>
10. Bondar, O. I., Vashchenko, V. M., Azarov, S. I., Sydorenko, V. L., Loza, E. A., & Korduba, I. B., (2019). Chernobyl in the fourth decade. Kyiv: Enterprise "NAIR". (in Ukrainian)
11. Bahar, M. R., Tekin, S., Beytur, A., Onalan, E. E., Ozyalin, F., Colak, C., & Sandal, S. (2023). Effects of intracerebroventricular MOTS-C infusion on thyroid hormones and uncoupling proteins. *Biologia Futura*, 74(1-2), 159-170. <https://doi.org/10.1007/s42977-023-00163-6>
12. Mansson, A., & Rassier, D. E. (2022). Insights into muscle contraction derived from the effects of small-molecular actomyosin-modulating compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 12084. <https://doi.org/10.3390/ijms232012084>
13. Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2023). *Medical biochemistry: Edited by John W. Baynes, Marek H. Dominiczak*.
14. Duno-Miranda, S., Nelson, S. R., Rascicci, D. V., Bodt, S. L., Cirilo, J. A., Vang, D., Sivaramakrishnan, S., Yengo, C. M., & Warshaw, D. M. (2023). Tail length and E525K dilated

- cardiomyopathy mutant alter human  $\beta$ -cardiac myosin super-relaxed state. <https://doi.org/10.1101/2023.12.07.570656>
15. Cakar, M. M., Milcic, N., Andreadaki, T., Charnock, S., Fessner, W., & Blazevic, Z. F. (2024). Kinetic characterization of two neuraminic acid synthases and evaluation of their application potential. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 108(1). <https://doi.org/10.1007/s00253-024-13277-1>
  16. Lapovets, L. E., Lebe, G. B., & Yastremska, O. O., (2019). Clinical laboratory diagnostics. Kyiv: All-Ukrainian specialized publishing house "Medicine". (in Ukrainian).
  17. Stepanov, G. F., & Vastyanov, R. S. (2023). Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin Junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. *World of Medicine and Biology*, 19(85), 230. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-3-85-230-23>
  18. Attia, A. M., Aboulthana, W. M., Hassan, G. M., & Aboelezz, E. (2019). Assessment of absorbed dose of gamma rays using the simultaneous determination of inactive hemoglobin derivatives as a biological dosimeter. *Radiation and Environmental Biophysics*, 59(1), 131–144. <https://doi.org/10.1007/s00411-019-00821-1>
  19. Stepanov, G. F., & Vastyanov, R. S. (2023). The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. *World of Medicine and Biology*, 19(84), 233. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-233-238>
  20. Vastyanov, R. S., Stoyanov, A. N., & Bakumenko, I. K., (2015). Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental and clinical aspects. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. (in russian).

Стаття надійшла до редакції 20.07.2024

## CHANGES IN THE CONTENT AND ACTIVITY OF MUSCLE PROTEINS AS A MARKER IN THE CASE OF EXPOSURE TO IONIZING RADIATION IN ANIMALS

I. A. Lurin <sup>1</sup>, I. P. Khomenko <sup>1</sup>, G. F. Stepanov <sup>2</sup>, S. V. Tertyshnyi <sup>2,3</sup>, R. S. Vastyanov <sup>2</sup>, O. I. Tiron <sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> Odesa National Medical University. Ukraine

<sup>3</sup> Military Medical Clinical Center of the Southern Region of the Command of the Medical Forces of the Armed Forces of Ukraine, Odesa

✉ Igor Lurin, MD, Prof.: [lurinnamn@ukr.net](mailto:lurinnamn@ukr.net)

✉ Igor Khomenko, MD, Prof.: e-mail: [hip65@ukr.net](mailto:hip65@ukr.net)

✉ Gennadiy Stepanov, MD, D.Sci.: [medchem@ukr.net](mailto:medchem@ukr.net)

✉ Serhii Tertyshnyi, MD, D.Sci.: [drug2008@ukr.net](mailto:drug2008@ukr.net)

✉ Rooslan Vastyanov, MD, Prof.: [rvastyanov@gmail.com](mailto:rvastyanov@gmail.com)

✉ Oksana Tiron, MD, PhD: [chekina.o@ukr.net](mailto:chekina.o@ukr.net)