

## КРЕАТИНКИНАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ТКАНЕЙ КРЫС ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ БЕТА-ИЗЛУЧЕНИЯ И ТЕПЛОВОЙ НАГРУЗКИ

В. Б. МАТЮШИЧЕВ, В. Р. ТАРАТУХИН, В. Г. ШАМРАТОВА, Г. А. ЮЖАКОВА

Изучено действие внешнего бета-облучения ( $^{85}\text{Kr}$ ) крыс и тепловой нагрузки раздельно и в комбинациях на креатинкиназную активность головного мозга и печени—через 5, 12, 19 и 26 суток после воздействий. Показано, что для обеих тканей гипертермия в целом отягощает последствия использования дозы 2,50 крад и резко снижает эффективность дозы 7,40 крад. Обнаружена тканевая специфичность пострадиационных изменений.

Внешнее бета-облучение при повышенной температуре окружающей среды является одним из типов радиационных воздействий, которым люди могут подвергаться в профессиональных условиях. Изучение последствий таких нагрузок представляется поэтому актуальным, тем более что реакция организма на бета-облучение необычна [4], состояние температурного стресса способно модифицировать течение лучевой болезни [1], а сама эта область не исследована. В настоящем сообщении приводятся данные о влиянии внешнего бета-облучения крыс, испытывающих тепловое напряжение, на креатинкиназную активность (ККА) тканей мозга и печени. Креатинкиназа—один из ключевых ферментов энергетического обмена—играет важную роль в процессах репарации радиационных повреждений клетки.

*Материал и методика.* Эксперименты проводились на 204 беспородных белых крысах-самцах массой 160—180 г: 60 интактных животных служили контролем, остальные 144 составили 9 подопытных групп (по 16 крыс в каждой). Животные 4 групп испытывали на себе комбинированное действие гипертермии и радиации. Крыс с эпилированным на площади около 35 см<sup>2</sup> участком спины выдерживали 4 час. в герметичной тепловой камере при температуре воздуха 36° и относительной влажности 80—90%. Одновременно с тепловой нагрузкой животных подвергали воздействию внешнего бета-излучения от  $^{85}\text{Kr}$  в дозах 2,50; 3,05; 4,45 или 7,40 крад. Контроль эффектов комбинированных влияний осуществляли с помощью собственно тепловой нагрузки (1 группа) и раздельного бета-облучения в дозах 2,50; 3,05; 4,45 и 7,40 крад (4 группы).

Через 5, 12, 19 и 26 суток после воздействий по 3 крысы из каждой подопытной группы, а также 15 интактных животных декапшировали и определяли ККА [2] водных экстрактов больших полушарий головного мозга и печени. Ферментативную активность, выраженную в мкмоль прироста креатина в инкубационной пробе за 1 мин, пересчитывали на 1 мг экстрагированного белка. Для статистической обработки данных использовали дисперсионный анализ.

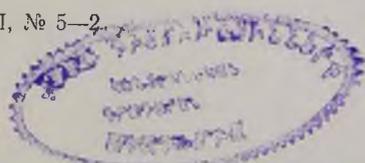
*Результаты и обсуждение.* Об общей эффективности конкретных доз радиации судили по величине средних за 4 срока наблюдения относительных отклонений от принятого за 100% уровня активности у интактных животных, а также по числу соответствующих им достоверных сдвигов. Согласно этим критериям (таблица) раздельное облучение в дозах 2,50; 3,05 и 4,45 крад малоэффективно и почти равноценно: пострадиационные изменения для них составляют 16, 17, 15% и насчитывают соответственно 1,2 и 2 значимых отклонения. Наиболее эффективно бета-облучение в дозе 7,40 крад, вследствие чего ККА изменяется в среднем на 34% и обнаруживает 3 достоверных эффекта.

Таблица  
Креатинкиназная активность тканей крыс при бета-облучении организма в различных температурных условиях, % к контролю, принятому за 100

Ткань	Время после воздействия, сутки	Нормотермия, 20°					Гипертермия, 36°				
		доза облучения, крад									
		0	2,50	3,05	4,45	7,40	0	2,50	3,05	4,45	7,40
Мозг	5	100	89	76*	98	118	86	122	101	98	100
	12	100	73*	111	108	134*	121*	64*	124*	107	116
	19	100	112	81*	130*	158*	91	107	84	116	156*
	26	100	99	98	121*	79*	83	149*	113	117*	99
	СОО	0	16	17	15	34	17	34	14	11	18
Печень	5	100	80	44*	77	163*	46*	55*	68*	138*	114
	12	100	90	110	74*	60*	60*	95	148*	94	77*
	19	100	110	95	155*	121	73	110	103	125	95
	26	100	158*	129	167*	97	101	127	170*	147*	141*
	СОО	0	26	43	47	39	56	31	42	29	23

Примечание: Звездочкой отмечены случаи, когда  $p < 0,05$ ; СОО—средние относительные отклонения от уровня нормы, принятого за 100%; абсолютные значения ККА (в мкмоль за 1 мин на 1 мг белка) в контроле составляют  $2,18 \pm 0,04$  при  $n = 56$  для мозга и  $(22,3 \pm 0,6) \cdot 10^{-3}$  при  $n = 45$  для печени.

Сопоставляя частные средние в градациях раздельного облучения, можно отметить тенденцию к угнетению ККА мозга при воздействии радиации в дозах 2,50 и 3,05 крад и ее стимулированию под влиянием доз в 4,45 и 7,40 крад. Причем различия в реакции ККА на низкие и высокие дозы касаются не только общей направленности изменений, но и их динамики. Так, при облучении в дозе 2,50 крад максимальные сдвиги активности выявляются на 2-й неделе, при дозе 3,05 крад—на 1-й и 3-й неделях наблюдения, к 4-му сроку определения ККА в обоих случаях нормализуется. При высоких радиационных нагрузках, напротив, частные средние значительно превышают физиологический уровень именно к концу периода регистрации. Для дозы в 4,45 крад достоверные сдвиги обнаружены на 3-й, 4-й неделях, облучение же в дозе 7,40 крад сопровождается повышением ККА на 2-й, 3-й неделях, а к 26-м суткам—спадом на 21% ниже значения активности у необлученных жи-



вотных. Как можно видеть, самые глубокие и резкие изменения ККА мозга вызывает бета-облучение в дозе 7,40 крад.

На результатах облучения крыс существенным образом отражается тепловое состояние организма. По критерию средних относительных отклонений наиболее эффективной дозой комбинированного облучения является доза в 2,50 крад (34%), остальные (3,05; 4,45; 7,40 крад) характеризуются незначительными и близкими между собой величинами этих показателей. В динамике изменений ККА мозга, фиксируемых после комбинированного облучения в дозе 2,50 крад, на протяжении всего пострadiaционного периода отмечаются волнообразные колебания активности. К 5-м суткам она повышена на 22, а уже на 12-е сутки ее величина оказывается на 56% ниже контрольной, затем ККА нормализуется, но к 26-м суткам вновь возрастает. Облучение в дозах 3,05; 4,45 и 7,40 крад не влечет за собой ни резких перепадов активности, ни значительных отклонений от физиологических значений: сдвиги направлены преимущественно в сторону повышения, а число их не превышает одного на каждую из доз. При этих воздействиях к концу первой недели экспозиции частые средние ККА практически не отличаются от показателей нормы. В последующем активность креатинкиназы увеличивается. Максимальные сдвиги отмечаются на 12-е сутки при воздействии в дозе 3,05 крад и на 19-е— в дозе 7,40 крад (отклонения средних от контроля составляют 24 и 56%), после облучения в дозе 4,45 крад увеличение активности достигает достоверных значений только к 26-м суткам (на 17%).

Как видно из таблицы, сама гипертермия вызывает незначительные изменения ККА мозга: достоверный эффект обнаружен лишь на 12-е сутки, в другие периоды отклонения от нормы несущественны. Однако, несмотря на низкую термореактивность ККА, облучение в условиях высокой температуры окружающей среды оказывается на эффективности радиации заметным образом. Для дозы в 2,50 крад это находит выражение как в более широком по сравнению с отдельным облучением размахе варьирования частных средних, так и в большей длительности проявления эффекта. Что касается остальных доз, то здесь искажающее действие гипертермии характеризуется меньшей по сравнению с эффектом отдельного облучения выраженностью сдвигов и более поздним их обнаружением.

Иные отношения существуют в дисперсионном комплексе ККА печени. По величине среднего относительного отклонения (47%) и количеству достоверных сдвигов [3] наибольший эффект при отдельном облучении наблюдается при дозе 4,45 крад. Воздействие в дозах 3,05 и 7,40 крад дает менее ощутимые результаты, а самая низкая доза является одновременно и наименее эффективной. Во всех градациях раздельного облучения в течение пострadiaционного периода отмечается фазность изменений ферментативной активности, причем при облучении в дозах 2,50; 3,05 и 4,45 крад изменения в общем носят однотипный характер. К 5-м суткам ККА уменьшается соответственно на 20, 56, 23%,

и для доз 2,50; 4,45 рад остается сниженной к 12-м суткам опыта. В дальнейшем ККА увеличивается, достигая к концу срока исследования максимальных значений: частные средние превосходят уровень нормы. При облучении в дозе 7,40 рад резкие колебания активности наблюдаются только в первые две недели: достоверное повышение ККА на 63% к 5-м суткам и снижение на 40% ниже значения активности в контроле к 12-м. В дальнейшем ККА постепенно нормализуется.

Иная картина биохимических изменений в печени получается при облучении крыс в условиях гипертермии. Среди средних относительных отклонений наибольшая величина при 3-х достоверных сдвигах отмечена для дозы 3,05 рад. Дозы в 4,45 (2 достоверных эффекта), 7,40 и 2,50 рад оказались по этим показателям менее эффективными. Как и при раздельном облучении, изменения ферментативной активности после совместного воздействия радиационного и термического факторов имеют фазный характер. В сочетании с гипертермией бета-облучение в дозах 2,50 и 3,05 рад вызывает к 5-м суткам достоверное понижение активности. Затем ККА в обоих случаях увеличивается, но с разной интенсивностью: постепенно и незначительно—при нагрузке в 2,50 рад и резко, с перепадом до нормы—к 19-м суткам под воздействием дозы в 3,05 рад. К концу периода наблюдения ферментативная активность достигает максимального для этих доз подъема. Для доз 4,45 и 7,40 рад увеличение активности наблюдается уже с первой недели пострadiационного периода (отклонения частных средних равны 38 и 14%), но вслед за ним наступает спад уровня ККА к 12-м суткам, сменяющийся далее новым повышением с максимумом на 26-е сутки.

Влияние на ККА печени собственно гипертермии поначалу выражается в значительном угнетении ферментативной активности—на 5-е сутки она понижена по сравнению с контрольным уровнем более чем в 2 раза, в последующем эффект уменьшается: на 12-е сутки активность ниже нормы на 40, а на 19-е—на 27%, к концу посттермального периода ККА стабилизируется окончательно. Однако, как можно убедиться, повышенная температура среды не влечет за собой заметного снижения эффективности бета-облучения животных. В то же время необходимо подчеркнуть особенности действия отдельных доз комбинированного облучения. Так, гипертермия в сочетании с облучением в дозе 2,50 рад снижает ККА сравнительно с ее уровнем при раздельном облучении, а в комбинации с дозой 3,05 рад, наоборот, увеличивает. При более высоких дозовых нагрузках происходит то относительное увеличение, то снижение ККА.

Сопоставляя результаты исследования пострadiационной ККА мозга и печени, нельзя не отметить некоторые общие черты изменений активности в обеих тканях—как в мозге, так и в печени при комбинированном облучении повышается эффективность самой низкой дозы радиации и, напротив, резко падает в сравнении с раздельным облучением эффективность максимальной из используемых доз. Но если проследить за динамикой сдвигов ККА, выявляется специфичность пострadiа-

ионных реакций: в мозге сопряженное действие термического фактора для 3-х из 4-х применявшихся доз на протяжении всего периода наблюдения приводит к ослаблению радиационного эффекта, тогда как в изменениях активности печени нет единообразия. Это обстоятельство проще всего было бы объяснить значительным угнетением ККА печени в условиях гипертермии, создающим фон, который и вносит диссонанс в протекание биохимических процессов при облучении. Однако возникает вопрос, почему присутствие одного и того же фона проявляется по-разному. Очевидно, взаимодействие термо- и радиосоставляющих отдельных комбинаций протекает избирательно и к тому же опосредованным путем [3]. Характер пострadiационного поведения ККА печени определяется, по всей вероятности, структурным и метаболическими особенностями гепатоцитов.

ЛГУ, кафедра биохимии биолого-почв. ф-та

Поступило 25.IX 1978 г.

ԱՌՆՏՆԵՐԻ ՀՅՈՒՄՎԱԾՔՆԵՐԻ ԿՐԵԱՏԻՆԿԻՆԱԶՍԻՆ  
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԹՐԳԱՆԻՉՄԻ  $\beta$ -ՃԱՌԱԳԱՅԹՄԱՆ  
ԵՎ ԳԵՐՋԵՐՄԱՑՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Վ. Բ. ՄԱՅՅՈՒՇԻՉԵՎ, Վ. Ռ. ՏԱՐԱՏՈՒԿԻՆ, Վ. Գ. ՇԱՄՐԱՏՈՎԱ, Գ. Ա. ՅՈՒԺԱԿՈՎԱ

Ուսումնասիրվել է առանձին, ինչպես նաև կոմբինացված արտաքին  $\beta$ -ճառագայթման (85 Kp՝ 2,50; 3,05; 4,45; 7,40 կրադ) և գերջերմացման ( $36^\circ$ , օդի հարաբերական խոնավության 80, 90%, 4 ժամվա ընթացքում) ազդեցությունը զլխուղեղի և լյարդի կրեատինկինազային ակտիվության վրա (5, 12, 19, 26 օր ազդեցությունից հետո): Ուսումնասիրված ճյուղավածքների համար ցույց է տրված, որ գերջերմացումը ուժեղացնում է ճառագայթահարության ազդեցությունը 2,50 կրադ դոզայի դեպքում և խիստ իջեցնում է այն 7,40 կրադ դոզայի դեպքում: Հաշտնաբերված է ետճառագայթահարության փոփոխությունների ճյուղավածքային յուրահատկությունը:

CREATINE KINASE ACTIVITY OF RAT TISSUES UNDER  
COMBINED EFFECT ORGANISM OF BETA-IRRADIATION  
AND HEATING

V. B. MATYUSHICHEV, V. R. TARATUKHIN, V. G. SHAMRATOVA,  
G. A. YUZHAKOVA

The effect of beta-irradiation and heating on creatine kinase activity of rat brain and liver has been studied. It has been shown that for both tissues hyperthermia reduces the effectiveness of some irradiation doses.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антипов В. В., Давыдов Б. И., Вериго В. В., Свирижева Ю. М. В сб.: Основы космической биологии и медицины, 2, 2, 243, 1975.
2. Лызлова С. Н., Тхоржевская З. С., Ашмарин И. П. В сб.: Ферменты в эволюции животных, 3, М., 1969.
3. Свердлов А. Г. В сб.: Радиационное поражение организма, 60, М., 1976.
4. Себрант Ю. В. Биологическое действие внешнего бета-облучения, М., 1970.

Таблица 1

Влияние  $\alpha$ -токоферилацетата на содержание общих SH-групп в печени, мозге и крови крыс после ожога (количество SH-групп выражено в ммоль/100 г свежей ткани)

Ткань	Контроль- ные крысы	О ж о г						О ж о г + $\alpha$ -токоферилацетат					
		сразу после ожога	ч е р е з					сразу после ожога	ч е р е з				
			1 час	1 день	3 дня	7 дней	15 дней		1 час	1 день	3 дня	7 дней	15 дней
Печень	1,53 $\pm$ 0,03	1,02 $\pm$ 0,01 P<0,001	0,95 $\pm$ 0,04 P<0,001	1,21 $\pm$ 0,01 P<0,001	1,25 $\pm$ 0,01 P<0,001	1,69 $\pm$ 0,03 P<0,001	1,72 $\pm$ 0,05 P<0,001	1,47 $\pm$ 0,04 P<0,001	1,34 $\pm$ 0,04 P<0,001	1,31 $\pm$ 0,07 P>0,05	1,45 $\pm$ 0,04 P<0,001	1,52 $\pm$ 0,03 P<0,001	1,50 $\pm$ 0,06 P<0,01
Мозг	1,02 $\pm$ 0,02	0,90 $\pm$ 0,07 P<0,001	0,88 $\pm$ 0,04 P<0,001	0,93 $\pm$ 0,01 P<0,001	1,06 $\pm$ 0,03 P>0,05	1,14 $\pm$ 0,01 P<0,001	1,30 $\pm$ 0,02 P<0,001	0,99 $\pm$ 0,06 P>0,05	0,97 $\pm$ 0,02 P<0,05	0,99 $\pm$ 0,02 P>0,01	1,03 $\pm$ 0,02 P>0,05	1,01 $\pm$ 0,01 P<0,01	1,03 $\pm$ 0,01 P<0,001
* Кровь	20,5 $\pm$ 0,3	16,9 $\pm$ 0,8 P<0,001	16,3 $\pm$ 0,4 P<0,001	14,0 $\pm$ 0,28 P<0,001	18,8 $\pm$ 0,3 P<0,001	20,8 $\pm$ 0,1 P>0,05	21,2 $\pm$ 0,8 P>0,05	21,3 $\pm$ 0,2 P<0,001	19,7 $\pm$ 0,4 P<0,005	17,4 $\pm$ 0,2 P<0,001	19,9 $\pm$ 0,3 P<0,05	20,2 $\pm$ 0,2 P<0,01	20,6 $\pm$ 0,2 P<0,01

\* Здесь и в других таблицах количество SH-групп выражено в ммоль/100 мл крови.

Таблица 2

Влияние  $\alpha$ -токоферилацетата на содержание небелковых SH-групп в печени, мозге и крови крыс после ожога (количество SH-групп выражено в ммоль/100 г свежей ткани)

Ткань	Контроль- ные крысы	О ж о г						О ж о г + $\alpha$ -токоферилацетат					
		сразу после ожога	ч е р е з					сразу после ожога	ч е р е з				
			1 час	1 день	3 дня	7 дней	15 дней		1 час	1 день	3 дня	7 дней	15 дней
Печень	0,25 $\pm$ 0,007	0,12 $\pm$ 0,007 P<0,001	0,16 $\pm$ 0,005 P<0,001	0,22 $\pm$ 0,005 P>0,05	0,22 $\pm$ 0,005 P>0,05	0,23 $\pm$ 0,005 P>0,05	0,26 $\pm$ 0,009 P>0,05	0,24 $\pm$ 0,003 P<0,001	0,23 $\pm$ 0,003 P<0,001	0,24 $\pm$ 0,005 P>0,05	0,23 $\pm$ 0,005 P>0,05	0,24 $\pm$ 0,003 P>0,05	0,24 $\pm$ 0,004 P>0,05
Мозг	0,21 $\pm$ 0,004	0,17 $\pm$ 0,002 P<0,001	0,18 $\pm$ 0,008 P<0,01	0,19 $\pm$ 0,009 P>0,05	0,21 $\pm$ 0,002 P>0,05	0,24 $\pm$ 0,002 P<0,001	0,25 $\pm$ 0,007 P<0,001	0,20 $\pm$ 0,004 P<0,02	0,21 $\pm$ 0,005 P<0,01	0,21 $\pm$ 0,007 P<0,05	0,21 $\pm$ 0,006 P>0,05	0,22 $\pm$ 0,007 P>0,05	0,21 $\pm$ 0,005 P<0,001
* Кровь	1,7 $\pm$ 0,04	1,4 $\pm$ 0,03 P<0,001	1,3 $\pm$ 0,02 P<0,001	1,0 $\pm$ 0,02 P<0,001	1,5 $\pm$ 0,03 P<0,005	1,9 $\pm$ 0,04 P<0,02	1,7 $\pm$ 0,02 P>0,05	1,8 $\pm$ 0,04 P<0,001	1,7 $\pm$ 0,02 P<0,001	1,5 $\pm$ 0,01 P<0,001	1,7 $\pm$ 0,03 P<0,001	1,7 $\pm$ 0,02 P<0,001	1,7 $\pm$ 0,08 P>0,05