

- resource limited settings: the Kigali modification of the Berlin definition. *Curr Opin Critt Care*. 2017; 23: 18-23. doi: 10.1097/MCC.0000000000000372.286
12. Simo R, Lecube A. Looking for solutions to lung dysfunction in type 2 diabetes. *Ann Transl Med*. 2020; 8 (8): 521. doi: 10.21037/atm.2020.03.225
13. Sudy R, Schranc A, Fodor GH, Tolnai J, Babik B, Petak F. Lung volume dependence of respiratory function in rodent models of diabetes mellitus. *Resp Res*. 2020; 21: 82. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01334-y>.
14. Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (10): 3085-3092. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3085.
15. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol*. 2014; 16 (1): 27-35. doi: 10.1038/ni.3045.
16. Zheng H, Wu J, Jin Z, Yan L-J. Potential biochemical mechanisms of lung injury in diabetes. *Ageing and disease*. 2017; 1 (8): 7-16. doi: 10.14336/AD.2016.0627.
- Вперше надійшла до редакції 20.08.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК: 614.876: 616-055.6: 577.122: 616-092.4
DOI <https://zenodo.org/records/18023536>

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНОЇ МИТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

Дімов А.О.

Одеський національний медичний університет
anatolii.dimov@onmedu.edu.ua

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF RADIATION-INDUCED MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN IRRADIATED ANIMALS DESCENDENTS

Dimov A.O.

Odessa National Medical University

Author information

Дімов А.О. (Dimov A.O.): <https://orcid.org/0009-0009-0953-9073>

Summary/Резюме

The purpose of the work is to investigate dose-dependent and organ-specific alterations in the activity of α -KGDH and SDH and the content of adenine nucleotides (ATP, ADP, AMP) in the liver, heart, and skeletal muscle of rat offspring born to parents irradiated with 3.0 and 5.82 Gy, and to determine their pathophysiological significance in mitochondrial dysfunction. The study was performed on the offspring of adult rats exposed to total r-irradiation at doses of 3.0 and 5.82 Gy. Mitochondrial fractions of the liver, myocardium, and skeletal muscle were analyzed for the activity of α -KGDH and SDH, as well as for adenylate nucleotide levels (ATP, ADP, AMP). Offspring of irradiated parents demonstrated a dose-dependent suppression of α -KGDH and SDH, with the most pronounced impairment observed in skeletal muscle. At 3.0 Gy, changes were moderate and partly compensatory, while at 5.82 Gy, systemic and profound inhibition of both dehydrogenases was detected, indicating mitochondrial bioenergetic collapse. In parallel, adenylate imbalance was observed, with ATP depletion accompanied by ADP and AMP accumulation, reflecting a decline in adenylate energy charge. Skeletal muscle exhibited the greatest vulnerability, showing combined dehydrogenase deficiency and a sharp decrease in ATP content. Parental γ -irradiation at doses of 3.0 and 5.82 Gy induces an energy-deficient phenotype in their offspring, characterized by dose-dependent inhibition of α -KGDH and SDH and disturbances of the adenylate pool. These findings highlight the central role of TCA cycle dehydrogenases in radiation-induced mitochondrial dysfunction and support their potential as early biomarkers of radiation-related metabolic impairment.

Key words: *r-irradiation, irradiated animals descendents, mitochondrial dysfunction,*

tricarboxylic acid cycle, β -ketoglutarate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, adenine nucleotides, muscle tissue, liver, pathophysiologic mechanisms.

Метою дослідження є з'ясування дозозалежних та органоспецифічних змін активності α -кетоглутаратдегідрогенази і сукцинатдегідрогенази та вмісту аденілових нуклеотидів у печінці, серці й скелетних м'язах нащадків тварин, опромінених у дозах 3,0 та 5,82 Гр, і визначити їх патофізіологічне значення для розвитку мітохондріальної дисфункції. Дослідження проведено на нащадках статевозрілих щурів, які зазнали тотального γ -опромінення у дозах 3,0 та 5,82 Гр. У мітохондріальних фракціях печінки, міокарда та скелетних м'язів визначали активність α -кетоглутаратдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази, а також вміст аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ). У нащадків опромінених батьків виявлено дозозалежне пригнічення активності обох дегідрогеназ, яке мало виражений органоспецифічний характер. При дозі 3,0 Гр зниження α -КГДГ і СДГ було помірним та частково компенсованим, тоді як при дозі 5,82 Гр реєструвалося системне і глибоке пригнічення ферментів, що відображало зрив мітохондріальної біоенергетики. Паралельно зафіксовано зміни аденілового пулу — падіння рівня АТФ супроводжувалося зростанням АДФ і АМФ, що вказує на зниження енергетичного заряду аденілатів та розвиток енергетичної неспроможності. Найбільш вразливими до ушкоджень виявилися скелетні м'язи, де дегідрогеназний дефіцит поєднувався з різким падінням АТФ. γ -опромінення статевозрілих тварин дозами 3,0 та 5,82 Гр формує у їхніх нащадків енергетично неспроможний фенотип, що характеризується дозозалежним пригніченням α -КГДГ і СДГ та порушенням балансу аденілових нуклеотидів. Виявлені зміни свідчать про ключову роль цих ферментативних систем у розвитку радіаційно-індукованої мітохондріальної дисфункції та можуть розглядатися як перспективні біомаркери раннього ураження.

Ключові слова: γ -опромінення, нащадки опромінених тварин, мітохондріальна дисфункція, цикл трикарбонових кислот, β -кетоглутаратдегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, аденілові нуклеотиди, м'язова тканина, печінка, патофізіологічні механізми.

Функціональний стан циклу трикарбонових кислот (ЦТК) є одним із ключових показників ефективності мітохондріального енергетичного метаболізму. Особливе значення мають α -кетоглутаратдегідрогеназа (α -КГДГ) та сукцинатдегідрогеназа (СДГ), які інтегрують процеси окисного декарбоксилювання, транспорту відновних еквівалентів до дихального ланцюга та утворення субстратів для анаболічних реакцій. Встановлено, що іонізуюче випромінювання здатне індукувати дозозалежні зміни у роботі цих ферментів, які супроводжуються зниженням швидкості окисного фосфорилування, падінням рівня АТФ і розвитком мітохондріальної дисфункції [1–4].

Порушення енергетичного гомеостазу після опромінення є багаторівневим процесом, що включає пригнічення дегідрогеназ ЦТК, дизкоординацію малат-аспартатного човника, виснаження аноплеротичних джерел субстратів і зміни у балансі аденілових нуклеотидів [5, 6]. Зростання вмісту АДФ та АМФ на тлі падіння АТФ розглядають як чутливий показник енергетичної недостатності, який корелює з прогресуючим зниженням скоротливої активності м'язів, розвитком цитопатичної

гіпоксії й втратою адаптаційних резервів [7–9].

З огляду на широку присутність джерел іонізуючого випромінювання в медицині, енергетиці та військових умовах, розуміння механізмів порушень роботи дегідрогеназ і аденілового пулу має фундаментальне та прикладне значення. Воно створює підґрунтя для розробки біохімічних маркерів раннього ураження й відкриває перспективи пошуку терапевтичних підходів, спрямованих на збереження мітохондріальної функції та попередження енергетичного дефіциту [10–12].

Метою роботи є з'ясування дозозалежних та органоспецифічних змін активності α -кетоглутаратдегідрогенази й сукцинатдегідрогенази та вмісту аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) у печінці, серці та скелетних м'язах нащадків опромінених тварин і з'ясувати їх патофізіологічне значення для розвитку мітохондріальної дисфункції та енергетичного дефіциту.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження були проведені на 1-місячних білих щурих масою 30–32 г, лінії Вістар,

що утримувалися на стандартній дієті віварію. 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), 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.).

Тварини були розподілені на 3 групи по 10 особин:

1. 1-місячні щурята, отримані від інтактних тварин.
2. 1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр.
3. 1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 5,82 Гр.

Для проведення експерименту статевозрілі тварини були піддані тотальному одноразовому гамма-опроміненню ^{60}Co в спеціальних камерах з органічного скла, вранці натщесерце на установці для телегамматерапії «Агат», відстань до джерела поглинання 75 см, потужність дози 0,54 Гр/хв, поглинута доза 3,0 Гр та 5,82 Гр.

Для проведення біохімічних досліджень тварин виводили з досліду через евтаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Для визначення біохімічних показників у тканинах вилучали печінку, серце і передню групу м'язів стегна, промивали охолодженим фізіологічним розчином, подрібнювали і гомогенізували у 9-кратному об'ємі 0,32 моль сахарози на 0,05 моль трис-буфері (pH = 7,36) у гомогенізаторі з тефлоновими поверхнями і піддавали диференційному центрифугуванню.

Мітохондрії виділяли після гомогенізації в сольовому розчині (0,15 М KCl та 10 мМ трис-HCl) методом диференційного центрифугування. Для видалення ядерної фракції гомогенати центрифугували 15 хв при 640 g. Мітохондріальну фракцію відокремлювали протягом 25 хв при 20 000 g з двократним промиванням середовищем виділення. В отриманому центрифугаті визначали активність

б-кетоглутаратдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази спектрофотометричним методом. В основі методу лежить реакція в модельній системі зі специфічним субстратом (б-кетоглутарат, сукцинат), яка основана на відновленні тетразолія нітросинього [13].

Для біохімічних досліджень використовували мітохондрії, мітохондріальний супернатант експериментальних тварин. Для виявлення вмісту біосубстратів в тканинах, їх занурювали у скраплений нітроген з наступною обробкою хлорною кислотою.

Вміст аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) у м'язовій тканині визначали методами екстракції з подальшим кількісним аналізом. Для вилучення нуклеотидів використовували перхлорну кислоту, яка забезпечує швидку денатурацію білків та запобігає деградації аденілових сполук [14]. Отриманий супернатант нейтралізували розчином гідроксиду калію чи триетаноламіну з подальшим центрифугуванням для осадження перхлоратів.

Визначення вмісту АТФ, АДФ та АМФ здійснювали з використанням ферментативних систем (аденілаткіназа для АМФ, гексокіназа/ глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа для АТФ; піруваткіназа/ лактатдегідрогеназа для АДФ). У цих реакціях утворення або зникнення НАДН реєстрували спектрофотометрично при 340 нм [15]. Результати виражали у мкмоль нуклеотиду на грам сирової тканини.

Для проведення статистичної обробки отриманих результатів використовували SPSS програму для Windows (SPSS Inc., версія 21.0, Чикаго, США). Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз активності α -КГДГ та СДГ у мітохондріях печінки, міокарда і скелетних м'язів показав, що г-опромінення статевозрілих тварин формує у їхніх нащадків дозозалежний, органоспецифічний дефіцит ключових ланок циклу трикарбонових кислот з виразними патофізіологічними наслідками.

За батьківської дози опромінення 3,0 Гр у печінці їхніх нащадків α -КГДГ знижувалась на 31 %, а СДГ на 25 %, що свідчить про уповільнення окисного декарбоксилювання α -кетоглутарату та ослаблення комплексу II ди-

хального ланцюга. У серці активність α -КГДГ зменшувалася на 17 %, а СДГ на 25 % порівняно з інтактними щурятами, що відображає зниження потоку НАДН/ФАДН, до електронтранспортного ланцюга та потенційне обмеження скоротливої резервної потужності (табл. 1).

У скелетних м'язах дефіцит був найбільш вираженим, де зниження α -КГДГ становило 33 %, а СДГ зменшувалася у 1,7 рази, що відповідає переходу до менш ефективного гліколітичного енергозабезпечення і раннього виснаження фосфатного резерву.

Підвищення батьківської дози опромінення до 5,82 Гр у нащадків переводило ці зрушення у фазу метаболічної декомпенсації. У печінці α -КГДГ знижувалась удвічі, тоді як СДГ більш ніж у 2,3 раза. У міокарді активність α -КГДГ падала на 33 %, а СДГ на 40 %. У скелетних м'язах зниження β -КГДГ було утричі, а СДГ у 2,4 раза порівняно з інтактними щурятами. Порівняння цієї групи з нащадками тварин, опромінених дозою 3,0 Гр, підтвердило кумулятивний характер дефіциту. У печінці α -КГДГ знижувалася ще на 27 %, а СДГ на 42,5 %. У міокарді активність обох дегідрогеназ падала приблизно на 20 %, а у скелетних м'язах α -КГДГ зменшувалася удвічі, а СДГ на 27 % порівняно з нащадками, народженими від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр. Це відображає виснаження компенсаторних механізмів і прогресуюче порушення мітохондріальної біоенергетики.

Патофізіологічні механізми виявленого патерна полягають в обмеженні генерації відновних еквівалентів НАДН/ФАДН, на рівні α -КГДГ та СДГ із відповідним падінням електронного потоку на убіхінон і комплекс IV, зниженні потенціалу окисного фосфорилування та енергетичного заряду клітини з компенсаторним зсувом у бік гліколізу, посиленні кисневого боргу і ризику «цитопатичної гіпоксії» внаслідок роз'єднання циклу Кребса та дихального ланцюга. Органо-

специфічно це проявляється зменшенням субстратно-редоксної підтримки гепатоцитів через загострення білково-азотистого дисбалансу, зниженням окисної потужності міокарда та критичним падінням аеробного синтезу АТФ у скелетній мускулатурі, що буде призводити до ранньої втомлюваності та обмеженого адаптаційного резерву.

Отже, дозозалежне пригнічення α -КГДГ і СДГ у нащадків опромінених батьків є центральним механістичним вузлом метаболічної дезінтеграції. Воно одночасно зменшує надходження електронів у дихальний ланцюг та «звужує» аноплеротичну підтримку циклу Кребса, що веде до енергетично неспроможного фенотипу з обмеженим редокс- та функціональним резервом.

Аналіз аденілового пулу у нащадків інтактних щурів та нащадків, народжених від опромінених у різних дозах батьків, виявив дозозалежне порушення енергетичного гомеостазу з чіткими патофізіологічними наслідками. Уже за батьківської дози опромінення в 3,0 Гр у міокарді їхніх нащадків фіксувалося зниження АТФ на 23 % при одночасному зростанні АДФ на 48 % і АМФ у 1,8 раза, а у скелетних м'язах — зниження АТФ на 31 % на тлі підвищення АДФ на 37 % і АМФ на 60 % порівняно з інтактними тваринами. Така конфігурація аденінових нуклеотидів свідчить про падіння енергетичного заряду аденілатів і домінування реакцій гідролізу АТФ над його ресинтезом, що відображає пригнічення окис-

Таблиця 1

Активність α -КГДГ, СДГ у мітохондріях тканин нащадків, народжених від інтактних та опромінених тварин ($M \pm m$)

Тканини	Показник	Групи тварин (n = 30)		
		Інтактні щурята	Щурята, народжені від опромінених дозою 3,0 Гр тварин	Щурята, народжені від опромінених дозою 5,82 Гр тварин
Печінка	α -КГДГ [мкмоль/мг білка]	3,2 $\pm$ 0,27	2,2 $\pm$ 0,21*	1,6 $\pm$ 0,14*#
	СДГ [мкмоль/мг білка]	9,7 $\pm$ 0,79	7,3 $\pm$ 0,68*	4,2 $\pm$ 0,53*#
Серцевий м'яз	α -КГДГ [мкмоль/мг білка]	1,8 $\pm$ 0,15	1,5 $\pm$ 0,13	1,2 $\pm$ 0,11*
	СДГ [мкмоль/мг білка]	7,2 $\pm$ 0,61	5,4 $\pm$ 0,43*	4,3 $\pm$ 0,38*
Скелетний м'яз	α -КГДГ [мкмоль/мг білка]	1,2 $\pm$ 0,11	0,8 $\pm$ 0,05*	0,4 $\pm$ 0,03*#
	СДГ [мкмоль/мг білка]	1,9 $\pm$ 0,17	1,1 $\pm$ 0,10*	0,8 $\pm$ 0,05*#

Примітки: * — достовірність відмінностей порівняно з інтактними щурятами;
— достовірність відмінностей порівняно з щурятами, народженими від опромінених у дозі 3,0 Гр тварин (критерій Краскела-Уолліса)

Таблиця 2

Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах нащадків, народжених від інтактних та опромінених тварин ($M \pm m$)

Тканини	Показник	Групи тварин (n = 30)		
		Інтактні щурята	Щурята, народжені від опромінених дозою 3,0 Гр тварин	Щурята, народжені від опромінених дозою 5,82 Гр тварин
Серцевий м'яз	АТФ мкмоль/г	4,890 ± 0,364	3,760 ± 0,322*	2,276 ± 0,214*#
	АДФ мкмоль/г	0,262 ± 0,035	0,389 ± 0,040*	0,495 ± 0,054*
	АМФ мкмоль/г	0,108 ± 0,009	0,192 ± 0,016*	0,238 ± 0,032*
Скелетний м'яз	АТФ мкмоль/г	2,746 ± 0,220	1,892 ± 0,164*	1,242 ± 0,136*#
	АДФ мкмоль/г	0,462 ± 0,038	0,634 ± 0,058*	0,784 ± 0,068*
	АМФ мкмоль/г	0,312 ± 0,028	0,498 ± 0,046*	0,596 ± 0,054*

Примітка. * — достовірність відмінностей порівняно з інтактними щурятами;

— достовірність відмінностей порівняно з щурятами, народженими від опромінених у дозі 3,0 Гр тварин (критерій Краскела–Уолліса)

ного фосфорилування та часткову компенсацію за рахунок гліколізу.

Із зростання дози опромінення статевозрілих тварин до 5,82 Гр порушення у їхніх нащадків набувають характеру глибокої декомпенсації, де у міокарді вміст АТФ зменшувався більш ніж удвічі на тлі підвищення АДФ на 89 % і АМФ понад удвічі, у скелетних м'язах вміст АТФ знижувався на 55 %, АДФ збільшувався на 70 % і АМФ — на 91 % порівняно з інтактними щурятами.

Порівняно з групою щурят, народжених від опромінених дозою 3,0 Гр тварин, це супроводжувалося додатковим падінням АТФ у міокарді ще на 40 % і у скелетних м'язах на 34 % при подальшому прирості АДФ та АМФ, що означає різке зниження потенціалу фосфорилування і переходу клітин до енергетично невідгідного стану з акумуляцією продуктів деградації АТФ (табл. 2).

Зафіксовані зсуви відображають розрив між попитом і пропозицією енергії, зумовлений одночасним пригніченням ключових мітохондріальних вузлів — б-кетоглутаратдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази, зниженням аноплеротичного підживлення циклу Кребса. Сукупно це обмежує генерацію НАДН/ФАДН і електронний потік на убихіон та комплекс IV, знижує швидкість окисного фосфорилування, зменшує енергетичний заряд аденилатів і спричиняє компенсаторний зсув до гліколізу

з ризиком «цитопатичної гіпоксії». Органоспецифічно наслідки проявляються у зменшенні субстратно-редоксної підтримки гепатоцитів з поглибленням білково-азотистого дисбалансу, зниженні окисної потужності міокарда та критичному падінні аеробного синтезу АТФ у скелетній мускулатурі, що буде супроводжуватися ранньою втомою та низьким адаптаційним резервом.

Таким чином, у нащадків, народжених від опромінених різними дозами батьків, формується дозозалежний енергетично неспроможний фенотип. При опроміненні статевозрілих тварин дозою 3,0 Гр у їхніх нащадків превалюють частково компенсовані порушення з відносним збереженням ресинтезу АТФ, тоді як при опроміненні статевозрілих тварин дозою 5,82 Гр у їхніх нащадків настає системна метаболічна декомпенсація з різким падінням АТФ і накопиченням АДФ та АМФ, що узгоджується з ознаками мітохондріальної дисфункції, виснаженням адаптаційних механізмів та прогресуючим зниженням функціональної спроможності енергозалежних тканин.

Отримані результати засвідчують, що іонізуюче випромінювання чинить виражений дозозалежний вплив на ключові ферменти циклу трикарбонових кислот, зокрема б-кетоглутаратдегідрогеназу та сукцинатдегідрогеназу, а також на баланс аденилових нуклеотидів. Пригнічення активності цих дегідрогеназ виявилось органоспецифічним: найбільш глибокі зміни реєструвалися у скелетних м'язах, де спостерігалось триразове падіння активності α-КГДГ і понад дворазове зниження СДГ, тоді як у печінці та міокарді зрушення були менш різкими, але також суттєвими. Це підтверджує існування різної радіочутливості тканин, яка визначається рівнем їхнього енергетичного обміну та потребою в окисному фосфорилуванні.

Порушення функції α-КГДГ призводить до обмеження надходження відновних еквіва-

лентів НАДН у дихальний ланцюг, тоді як зниження активності СДГ зменшує генерацію ФАДН, і одночасно послаблює II комплекс мітохондріальної електронотransпортної системи. Сукупний ефект проявляється падінням потоку електронів, дисбалансом між редукованими та окисненими формами коферментів і зниженням ефективності окисного фосфорилування.

Аналіз аденілового пулу показав, що у нащадків опромінених батьків формується чітка дозозалежна дезінтеграція енергетичного гомеостазу. Падіння рівня АТФ на тлі накопичення АДФ і особливо АМФ вказує на зниження енергетичного заряду аденілатів та домінування реакцій гідролізу над ресинтезом. Це відображає зсув метаболізму у бік анаеробного гліколізу, що є компенсаторною відповіддю клітин на дефіцит аеробного утворення АТФ, але водночас поглиблює ризик «цитопатичної гіпоксії».

Органоспецифічні відмінності підтверджують, що печінка як центральний метаболічний орган зазнає зниження субстратно-редоксної підтримки з посиленням білково-азотистого дисбалансу, у міокарді пригнічення дегідрогеназ і падіння рівня АТФ прямо корелюють із зменшенням скоротливого резерву, тоді як у скелетних м'язах дефіцит ферментів ЦТК призводить до ранньої втомлюваності й переходу на менш ефективні анаеробні механізми. Виявлені зміни у аденіловому пулі добре узгоджуються з цими тканинно-специфічними особливостями і підтверджують критичне зниження мітохондріальної потужності.

Отже, встановлені зміни мають багаторівневий характер і включають пригнічення активності ключових дегідрогеназ ЦТК, виснаження аноплеротичних джерел субстратів і падіння енергетичного заряду аденілатів. Сукупно це формує енергетично неспроможний фенотип, який є метаболічною основою радіаційно-індукованої недостатності. Отримані дані можуть розглядатися як експериментальне обґрунтування використання показників активності α -КГДГ, СДГ та співвідношення аденілових нуклеотидів в якості біомаркерів ранніх проявів мітохондріальної дисфункції при радіаційних ураженнях.

Висновки

1. У нащадків тварин, батьки яких зазнали г-опромінення, формується дозозалежне

пригнічення β -КГДГ та СДГ, найбільш виражене у скелетних м'язах, що відображає органоспецифічність радіаційно-індукованого ураження.

2. При дозі опромінення батьків у 3,0 Гр зміни у їхніх нащадків мають частково компенсований характер, тоді як при дозі опромінення у 5,82 Гр у них спостерігається системне глибоке пригнічення дегідрогеназ із формуванням стану метаболічної декомпенсації.
3. Порушення аденілового пулу характеризується падінням рівня АТФ та накопиченням АДФ і АМФ, що є біохімічним відображенням енергетичного колапсу клітин.
4. Встановлений патерн змін підтверджує центральну роль дегідрогеназ ЦТК у підтриманні мітохондріальної цілісності й енергетичного гомеостазу та вказує на їх значення як маркерів радіаційно-індукованої енергетичної недостатності.
5. Отримані результати можуть бути використані для розробки діагностичних підходів до оцінки ранніх метаболічних зрушень при дії іонізуючого випромінювання та для пошуку стратегій фармакологічної корекції мітохондріальної дисфункції.

References/Література

1. Wallace KB. Mitochondrial dysfunction in human disease: potential for drug-induced mitochondrial toxicity. *Toxicol Sci.* 2017; 162 (1): 15-25. doi: 10.1093/toxsci/kfx232
2. Vaysburd M, Altmeyer M. Energy stress and the TCA cycle in health and disease. *Trends Cell Biol.* 2021; 31 (7): 507-520. doi: 10.1016/j.tcb.2021.01.005
3. Kim JS, Heo RW, Kim H, Kim JS. Alterations in mitochondrial function and bioenergetics in radiation-induced tissue injury. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (19): 4723. doi: 10.3390/ijms20194723
4. Riley JS, Tait SWG. Mitochondrial stress signaling: redox, proteostatic and metabolic adaptation. *Trends Biochem Sci.* 2020; 45 (1): 19-32. doi: 10.1016/j.tibs.2019.09.005
5. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol.* 2020; 37: 101674. doi: 10.1016/j.redox.2020.101674
6. Chen Q, Vazquez EJ, Moghaddas S, Hoppel CL, Lesnefsky EJ. Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III. *J Biol Chem.* 2019; 294 (51): 19872-19885.

- doi: 10.1074/jbc.REV119.009894
7. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2016; 1857 (8): 1086-1101. doi: 10.1016/j.bbabo.2016.03.012
 8. Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; 17 (12): 865-886. doi: 10.1038/nrd.2018.174
 9. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijevic D, Sundier SY, Robb EL, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014; 515 (7527): 431-435. doi: 10.1038/nature13909
 10. Tapio S, Jacob V. Radioadaptive response revisited. *Radiat Environ Biophys.* 2019; 58 (1): 5-13. doi: 10.1007/s00411-018-00763-0
 11. Kam WW, Banati RB. Effects of ionizing radiation on mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 2018; 107: 72-82. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.005
 12. Gouspillou G, Sgarlato N, Norris B, Barbat-Artigas S, Aubertin-Leheudre M, Morais JA et al. The relationship between mitochondrial content and bioenergetics in aging human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 (4): 436-447. doi: 10.1093/gerona/glt130
 13. Belousova ES. Some features of changes in carbohydrate-energy exchange and energy-dependent transport of cations in the myocardial of rats after the injection of simvastatin. *Crim J Experim Clin Med.* 2022; 12 (1): 21-26 (in Ukrainian).
 14. Zhu A, Romero R, Petty HR. An enzymatic colorimetric assay for glucose-6-phosphate. *Anal Biochem.* 2011; 419 (2): 266-270. doi: 10.1016/j.ab.2011.08.037
 15. Fujisawa K. Regulation of adenine nucleotide metabolism by adenylate kinase isozymes: physiological roles and diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (6): 5561. [https://doi: 10.3390/ijms24065561](https://doi.org/10.3390/ijms24065561)
- Вперше надійшла до редакції 07.09.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*