

## Ранние и отдалённые эффекты гамма-излучения и уранилнитрата в липидах печени мышей

© 2020. А. Г. Кудяшева<sup>1</sup>, д. б. н., с. н. с., в. н. с., Н. Г. Загорская<sup>1</sup>, н. с.,  
Л. Н. Шишкина<sup>2</sup>, д. х. н., профессор, г. н. с., зав. лабораторией,

<sup>1</sup>Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,  
167982, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28,

<sup>2</sup>Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН,  
119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4,  
e-mail: kud@ib.komisc.ru

Изучены количественные изменения и взаимосвязи между показателями состава липидов печени мышей линии СВА (самцы) при раздельном и/или совместном действии раствора уранилнитрата в концентрации 0,002 г/л и гамма-излучения в дозе 1,6 сГр в течение месяца в ранние и отдалённые сроки после воздействий. В ранние сроки при раздельном воздействии уранилнитрата и хронического  $\gamma$ -излучения в малой дозе более существенные изменения количественного соотношения фракций фосфолипидов (ФЛ) обнаружены в группе мышей, которые подвергались только облучению. При совместном действии хронического  $\gamma$ -излучения и уранилнитрата выявлены увеличение содержание минорных фракций ФЛ и снижение доли основной фракции ФЛ – фосфатидилхолина. Спустя 30 сут после окончания воздействий наиболее значительные изменения липидного обмена в печени мышей обнаружены в группе животных, потреблявших в течение месяца только раствор уранилнитрата. При корреляционном анализе взаимосвязей между содержанием отдельных фракций и/или между обобщёнными показателями состава ФЛ обнаружены достоверные изменения масштаба и характера взаимосвязей как в ранние, так и в отдалённые сроки после окончания воздействий, что свидетельствует об отсутствии нормализации липидного обмена в печени мышей во всех вариантах экспериментов. Сложный и неоднозначный характер ответных реакций липидов печени мышей на воздействие факторов разной природы в малых дозах необходимо учитывать при оценке последствий неблагоприятных экологических факторов на биологические объекты.

**Ключевые слова:** уранилнитрат, гамма-излучение, мыши, печень, фосфолипиды, регуляция метаболизма.

## Early and remote effects of gamma irradiation and uranyl nitrate in the liver lipids of mice

© 2020. A. G. Kudyasheva<sup>1</sup> ORCID: 0000-0002-9134-353X, N. G. Zagorskaya<sup>1</sup> ORCID: 0000-0002-3463-7398,  
L. N. Shishkina<sup>2</sup> ORCID: 0000-0003-0147-2301

<sup>1</sup>Institute of Biology of the Komi Science Centre of the Ural Division RAS,  
28, Kommunisticheskaya St., Syktyvkar, Komi Republic, Russia, 167982,

<sup>2</sup>Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS,  
4, Kosygin St., Moscow, Russia, 119334,  
e-mail: kud@ib.komisc.ru

A certain danger is possessed by uranium compounds due to the high ability to accumulate in organs and tissues and to induce the oxidative stress. The soluble uranyl nitrate causes the oxidative damage the different biologically important compounds, including lipids. The aim of this work was to study the quantitative changes of the lipid composition in liver of mice CBA (males) and interrelations between the different parameters of the lipid peroxidation (LPO) in response to chronic  $\gamma$ -radiation at the dose of 16 cGy and presence of uranyl nitrate in drinking water at the concentration of 0.002 g/L under the separate and combined action of these factors. Mice were divided by four groups: I – control; II – a solution of uranyl nitrate consumption during 30 days; III – the chronic  $\gamma$ -irradiation at the total dose of 1,6 cGy during 30 days; IV – the combined action of these factors during 30 days. The decapitation of mice was performed by early (during 1 day after action) and remote (during 30 day after action) period. In early period the more substantial changes between the quantitative ratio of PL fractions was revealed in the mice group III, and under the combined action of factors the increase the minor fractions and the decrease of phosphatidylcholine in liver PL were obtained. The reliable changes of the scale and character of interrelations between shares of the PL separate fraction and/or the generalized parameters of PL composition were revealed in all experimental groups both early and remote periods after actions. This should be taken into account when evaluating the effects of physical and chemical factors on animals inhabiting in ecologically unfavorable situations.

**Keywords:** uranyl nitrate, gamma irradiation, mice, liver, phospholipids, regulation of metabolism.

В современных условиях биологические объекты подвергаются действию факторов физической и химической природы как естественного, так и антропогенного происхождения. В силу высокой способности накапливаться в органах несомненную опасность представляют тяжёлые естественные радионуклиды, среди которых преобладают широко распространённые в природе соединения урана. В процессе хозяйственной деятельности человека во многих случаях происходит вынос соединений природного урана на поверхность земли и их включение в биологический круговорот [1]. Поэтому существует проблема защиты человека и животных от повреждающего действия урана при поступлении его в организм. Токсичность урана и его соединений является следствием как радиоактивных свойств изотопов урана, так и влияния соединений урана на обмен веществ. Водорастворимый уранилнитрат  $UO_2(NO_3)_2$  способен проникать и в липидную фазу, так как растворяется в спирте и ацетоне, используемых для извлечения и некоторых классов липидов. Полагают, что природа токсического действия поступивших в организм ионов уранила в низких концентрациях обусловлена длительным окислительным стрессом [2].

Устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов среды во многом зависит от состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), стационарность которых поддерживается физико-химической системой регуляции как на мембранном, так и на клеточном и органном уровнях [3, 4]. Процессы ПОЛ участвуют в адаптации мышевидных грызунов, обитающих на загрязнённых радионуклидами территориях [5]. Изменения в количественном соотношении фракций фосфолипидов (ФЛ), основных субстратов окислительных процессов, играют важную роль в функционировании клеточных мембран [6]. При введении в организм прооксидантные, генотоксические и цитотоксические свойства ионов уранила также обусловлены их способностью индуцировать окислительный стресс [2]. Важная роль в поддержании гомеостаза организма принадлежит гепатоцитам печени, которая является одним из основных органов биосинтеза липидов. Обладая высокой чувствительностью к техногенному загрязнению, гепатоциты играют приоритетную роль в формировании ранних и отдалённых биологических последствий действия факторов разной природы [7].

Цель исследований – провести сравнительный анализ взаимосвязей между показателями состава липидов печени лабораторных мышей при раздельном и совместном действии хронического  $\gamma$ -излучения в малой дозе и уранилнитрата в ранние и отдалённые сроки после воздействия.

### Материалы и методы

**Условия эксперимента.** Объектами исследования были половозрелые мыши линии СВА (самцы), возраст 5 месяцев, обычно используемые при оценке токсических свойств разных соединений. Животные были разделены на 4 группы: группа 1 – контроль; группа 2 – ежедневное потребление в течение 30 сут раствора уранилнитрата ( $UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ ) с удельной активностью 25 Бк/л (0,002 г/л); группа 3 – хроническое  $\gamma$ -облучение мышей в течение 30 сут с мощностью дозы 2 мР/ч; группа 4 – в течение 30 сут мыши потребляли раствор уранилнитрата и одновременно подвергались воздействию  $\gamma$ -излучения, которое обеспечивали два источника  $^{226}Ra$  с активностью  $0,474 \cdot 10^6$  и  $0,451 \cdot 10^6$  кБк, разнесённые на расстоянии 2,5 м. Геометрия их расположения обеспечивала сравнительно однородное облучение всех зверьков (неравномерность облучения не превышала 6%). Данный уровень излучения имитировал условия низкоинтенсивного внешнего  $\gamma$ -излучения на участках с повышенным фоном естественной радиоактивности в Республике Коми [8]. Суммарная поглощённая доза, определённая термомюминесцентными дозиметрами с детекторами ДТГ-4 (LiF) с последующей регистрацией на термомюминесцентной установке ДВГ-02ТМ (НПП «Доза», Россия), составляла 1,6 сГр. Каждое животное за 30 сут получало вместе с водой в среднем 0,18 мг уранилнитрата.

Забой мышей опытных и контрольных групп осуществляли спустя сутки (ранний период) и спустя 30 сут (отдалённый период) после окончания воздействия в 9–11 ч, чтобы избежать влияния суточных колебаний на исследованные показатели. При проведении эксперимента соблюдали принципы биоэтики и гуманного обращения с животными [9]. Общее количество мышей в экспериментах составляло 64 особи.

**Методы исследования.** Печень сразу после забоя помещали на лёд. Липиды из гомогената печени выделяли по методу Блая и Дайера в модификации Кейтса [10]. Качественный и количественный состав ФЛ

определяли методом тонкослойной хроматографии с использованием силикагеля типа G (Sigma, США) [11]. В качестве подвижной фазы использовали смесь хлороформ-метанол-ледяная уксусная кислота-вода в соотношении 50:30:8:4. Проявление хроматограмм проводили в парах йода. Количественный анализ отдельных фракций ФЛ проводили на спектрофотометре «Спекол-211» при длине волны 800 нм по образованию фосфорно-молибденового комплекса в присутствии аскорбиновой кислоты. Содержание стерина в липидах печени определяли на спектрофотометре «Спекол-211» при длине волны 625 нм по [12]. Помимо количественного соотношения отдельных фракций ФЛ оценивали обобщённые показатели состава липидов: содержание ФЛ (% ФЛ) и стерина (% стерина) в составе общих липидов; отношение количеств основных фракций ФЛ клеток млекопитающих фосфатидилхолин к фосфатидилэтаноламину (ФХ/ФЭ) и мольное отношение содержания стерина к фосфолипидам ( $[\text{стерин}]/[\text{ФЛ}]$ ), отражающие структурное состояние мембранной системы органа; соотношение сумм более легкоокисляемых к более трудноокисляемым фракциям ФЛ ( $\Sigma\text{ЛОФЛ}/\Sigma\text{ТОФЛ}$ ), характеризующее способность липидов к окислению [7]. Последнее соотношение вычисляли по формуле:  $\Sigma\text{ЛОФЛ}/\Sigma\text{ТОФЛ} = (\text{ФИ} + \text{ФС} + \text{ФЭ} + \text{КЛ} + \text{ФК})/(\text{ЛФХ} + \text{СМ} + \text{ФХ})$ , где ФИ – фосфатидилинозит, ФС – фосфатидилсерин, КЛ – кардиолипин, ФК – фосфатидная кислота, ЛФХ – лизоформы фосфолипидов, СМ – сфингомиелин. Все измерения проводили для каждого животного индивидуально. Для определения состава ФЛ для каждой пробы наносили по 4 параллельных дорожки.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики [13], используя Microsoft Office Excel 2007, и с помощью компьютерного пакета программ KINS [14]. Для оценки результатов статистического анализа использовали стандартные параметры:  $R$  – коэффициент корреляции,  $b$  – коэффициент линейной регрессии,  $p$  – уровень достоверности различий (вероятность ошибки).

### Результаты и обсуждение

Результаты определения состава ФЛ печени мышей в контрольной и опытных группах в разные сроки после окончания исследованных воздействий представлены в таблицах 1 и 2. Величины обобщённых пока-

зателей состава липидов приведены в таблице 3. Формирование биологических последствий воздействия повреждающих факторов в малых дозах существенно зависит от исходного состояния параметров физико-химической системы регуляции ПОЛ в тканях животных [7, 15], величины которых подвержены выраженным суточным, сезонным и возрастным колебаниям [16]. В наших исследованиях были использованы мыши старшей возрастной группы: возраст мышей на момент забоя составлял 6 и 7 месяцев. Анализ различных показателей показал, что масса тела мышей в обеих контрольных группах одинакова ( $27,2 \pm 1,2$  и  $27,1 \pm 0,65$  г), индекс печени, т. е. отношение массы печени (в мг) к массе тела мыши (в г), также достоверно не различается ( $46,1 \pm 0,8$  и  $45,0 \pm 1,80$ ). Это свидетельствует о поддержании относительной стабильности интенсивности обменных процессов в печени мышей данных возрастных групп. Состав ФЛ печени в контрольных группах мышей достаточно стабилен (столбцы 1 в табл. 1 и 2). Можно отметить лишь рост варибельности доли основных фракций ФЛ внутри группы мышей в возрасте 7 месяцев и незначительное увеличение суммарного содержания минорных фракций фосфолипидов КЛ+ФК и ФИ+ФС. Наблюдается увеличение доли ФЛ на 34,5% у мышей в возрасте 7 месяцев, однако отношение основных фракций ФЛ и способность липидов к окислению в контрольных группах достоверно не различаются (табл. 3).

В ранние сроки при раздельном воздействии уранилнитрата и хронического  $\gamma$ -излучения более существенные изменения соотношения фракций ФЛ обнаружены в группе мышей, которые подвергались облучению: выявлено уменьшение доли лизоформ ФЛ, СМ и суммарного содержания ФИ+ФС в 2 раза ( $p < 0,01$ ), 1,55 ( $p < 0,01$ ) и 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно при росте доли ФХ на 9,8% ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). Наличие уранилнитрата в питьевой воде мышей в течение месяца вызывает незначительные изменения количественного содержания лишь некоторых минорных фракций ФЛ (табл. 1), а при совместном действии хронического  $\gamma$ -излучения и уранилнитрата (табл. 1) выявлено повышение суммарного содержания КЛ+ФК в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ), доли лизоформ ФЛ в 1,35 раза ( $p < 0,05$ ) и уменьшение содержания ФХ на 7,7% ( $p < 0,05$ ).

Однако спустя 30 сут после окончания воздействий (табл. 2) наиболее значительные изменения липидного обмена в печени мышей

Таблица 1 / Table 1

Состав фосфолипидов печени мышей СВА в контрольной и опытных группах мышей СВА (самцы) спустя 1 сутки после воздействий / The phospholipid composition of mice СВА liver in the control and experimental groups during 1 day after actions

Фракции фосфолипидов Phospholipid fractions	Относительное содержание фракции (%P) / Relative content of fraction (%P)			
	группа 1 (контроль) group 1 (control) n = 12	группа 2 (уранилнитрат) group 2 (uranyl nitrate) n = 16	группа 3 (γ-облучение) group 3 (γ-irradiation) n = 20	группа 4 (совместное действие) group 4 (combined action) n = 20
ЛФХ / LPC	3,37±0,24	3,14±0,15	1,65±0,20***	4,54±0,19**
СМ / SM	3,34±0,05	3,90±0,10*	2,15±0,22***	4,0±0,34
ФХ / PC	52,2±0,9	53,46±0,13	57,3±0,7***	48,5±1,07**
ФИ+ФС / PI+PS	9,57±0,10	8,44±0,36*	6,2±0,17**	8,3±0,9
ФЭ / PE	26,9±1,0	27,74±0,25	28,70±0,19	25,4±1,25
КЛ+ФК / CL+PA	4,58±0,45	3,33±0,13	3,96±0,42	9,3±0,9***

Примечания. Здесь и в таблице 2: n – количество хроматографических дорожек; ЛФХ – лизоформы ФЛ, СМ – сфингомиелин, ФХ – фосфатидилхолин, ФИ+ФС – фосфатидилинозит + фосфатидилсерин; ФЭ – фосфатидилэтаноламин; КЛ+ФК – кардиопин + фосфатидная кислота. Здесь и далее в таблицах: различия между контролем и вариантом эксперимента достоверны при \*p < 0,1, \*\*p < 0,05, \*\*\*p < 0,01.

Notes. Here and in Table 2: n – number of the chromatographic tracks; LPC – lysoforms of phospholipids, SM – sphingomyelin, PC – phosphatidylcholine, PI + PS – phosphatidylinositol + phosphatidylserine, PE – phosphatidylethanolamine, CL – cardiopin, PA – phosphatidic acid. Here and further in Tables: differences between control and experimental variant are reliable under \*p < 0.1, \*\*p < 0.05, \*\*\*p < 0.01.

Таблица 2 / Table 2

Состав фосфолипидов печени мышей СВА в контрольной и опытных группах мышей СВА (самцы) спустя 30 суток после воздействий / The phospholipid composition of mice СВА liver in the control and experimental groups during 30 day after actions

Фракции фосфолипидов Phospholipid fractions	Относительное содержание фракции (%P) / Relative content of fraction (%P)			
	Группа 1 (контроль) group 1 (control) n = 20	Группа 2 (уранилнитрат) group 2 (uranyl nitrate) n = 20	Группа 3 (γ-облучение) group 3 (γ-irradiation) n = 20	Группа 4 (совместное действие) group 4 (combined action) n = 16
ЛФХ / LPC	3,83±0,30	4,35±0,28	2,64±0,23**	3,09±0,04
СМ / SM	3,62±0,19	3,35±0,19	3,84±0,12	5,1±0,8*
ФХ / PC	52,25±0,65	54,3±1,3	53,04±0,09	50,75±0,75
ФИ+ФС / PI+PS	10,28±0,05	5,3±0,9***	9,86±0,22**	9,75±0,24
ФЭ / PE	27,18±0,17	25,62±0,33***	27,55±0,55	27,48±0,46
КЛ+ФК / CL+PA	2,85±0,25	7,1±0,8***	3,36±0,44	3,88±0,14***

обнаружены в группе животных, потреблявших в течение месяца только раствор уранилнитрата (группа 2): снижены доля суммарной фракции ФИ+ФС в 1,9 раза ( $p < 0,01$ ) и относительное содержание ФЭ на 5,7% ( $p < 0,01$ ) при росте доли фракций КЛ+ФК в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ). Спустя месяц после воздействия хронического γ-излучения выявлено только снижение доли лизоформ ФЛ в 1,45 раза ( $p < 0,05$ ) и незначительное уменьшение суммарной доли ФИ+ФС (группа 3, табл. 2), а при совместном действии изученных факторов в липидах печени мышей группы 4 повышены доля СМ в 1,4 раза ( $p < 0,1$ ) и суммарная доля более легкоокисляемых фракций КЛ+ФЛ в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ).

Несмотря на то, что выявленные количественные изменения затрагивают преимущественно минорные фракции ФЛ, изменение соотношения фракций в составе ФЛ оказывает влияние на способность липидов к окислению и структурное состояние мембранной системы печени. Из анализа данных таблицы 3 следует, что в ранний период после воздействий во всех опытных группах мышей достоверно падает мольное отношение [стерины]/[ФЛ] за счёт роста доли ФЛ в составе общих липидов. При этом соотношение ФХ/ФЭ, также характеризующее жёсткость структурного состояния мембранной системы печени, не отличается от контрольной величины, а от-



ношение  $\Sigma$ ЛОФЛ/ $\Sigma$ ТОФЛ уменьшается при раздельном действии изученных факторов и имеет тенденцию к росту при их совместном использовании. Следовательно, чувствительность разных параметров системы регуляции ПОЛ к повреждающим воздействиям неодинакова.

В отдалённый период наиболее существенные различия обобщённых показателей состава липидов выявлены только в группе мышей, потреблявших в течение месяца раствор уранилнитрата: отмечен дальнейший рост доли ФЛ в составе общих липидов и отношения ФХ/ФЭ и снижение способности липидов к окислению. При совместном действии факторов отношение ФХ/ФЭ достоверно уменьшается и наблюдается тенденция роста способности липидов к окислению (табл. 3).

Отсутствие достоверных различий величин среднеранних показателей состояния системы регуляции ПОЛ в группе облучённых мышей не может рассматриваться как нормализация липидного обмена, поскольку повреждающие воздействия вызывают изменение масштаба и характера взаимосвязей между различными показателями физико-химической системы регуляции процессов

ПОЛ [4, 7]. Это обусловлено как наличием сигнальных функций у ряда фракций ФЛ и продуктов их окисления [17–19], так и влиянием характеристик липидов на процессы биосинтеза и деградации ФЛ [11]. В печени интактных мышей лизоформы ФЛ образуются преимущественно из ФХ. Это подтверждает наличие обратной корреляции ( $R = -0,95 \pm 0,04$ ) между долей лизоформ ФЛ и относительным содержанием ФХ в составе ФЛ печени (рис. 1, контроль 1). Однако, если липиды печени характеризуются высокими величинами отношения ФХ/ФЭ  $> 1,95$ , обратная корреляционная взаимосвязь сохраняется ( $R = -0,986 \pm 0,016$ ), но значение её коэффициента линейной регрессии в 2,1 раза выше, чем для других особей в контрольной группе (рис. 1, контроль 2).

В ранние сроки после воздействий при отсутствии различий средних значений отношения основных фракций ФЛ в опытных группах и контроле обратная корреляция между долей лизоформ ФЛ и содержанием ФХ выявлена только в липидах печени мышей группы 3 (рис. 1). При этом значение коэффициента корреляции ниже контрольного ( $R = -0,74 \pm 0,22$ ), а коэффициент линейной ре-

Таблица 3 / Table 3

Обобщённые показатели состава липидов печени мышей СВА в контрольных и опытных группах в разные сроки после окончания воздействий / Generalized parameters of the liver lipid composition of mice СВА in the different time after ending of actions

Показатель Index	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4
Ранние эффекты / Earlier effects				
% ФЛ / % PL	37,7±1,4 (n = 12)	50,0±0,4*** (n = 15)	49,0±1,6*** (n = 20)	48,6±1,3*** (n = 20)
ФХ/ФЭ / PC/PE	1,940±0,035	1,928±0,008	1,992±0,015	1,910±0,045
$\Sigma$ ЛОФЛ/ $\Sigma$ ТОФЛ $\Sigma$ ЕОPL/ $\Sigma$ РОPL	0,697±0,013	0,653±0,006**	0,636±0,008***	0,754±0,027
% стеринов % sterols	5,90±0,75 (n = 3)	5,67±0,46 (n = 4)	5,69±0,16 (n = 5)	5,55±0,16 (n = 5)
[стерины]/[ФЛ] [sterols]/[PL]	0,282±0,021	0,205±0,008**	0,210±0,004**	0,207±0,004**
Отдалённые эффекты / Remote effects				
% ФЛ (%PL)	50,7±1,5 (n = 20)	57,9±1,0*** (n = 20)	54,7±4,0 (n = 25)	52,75±1,25 (n = 24)
ФХ/ФЭ / PC/PE	1,922±0,012	2,120±0,026***	1,946±0,018	1,848±0,018**
$\Sigma$ ЛОФЛ/ $\Sigma$ ТОФЛ $\Sigma$ ЕОPL/ $\Sigma$ РОPL	0,672±0,008	0,613±0,017***	0,680±0,009	0,697±0,010

Примечание: n – число измерений; %ФЛ и %ХС – доли фосфолипидов и стеринов в составе общих липидов, ФХ/ФЭ – отношение содержания основных фракций фосфолипидов фосфатидилолин к фосфатидилэтаноамину;  $\Sigma$ ЛОФЛ/ $\Sigma$ ТОФЛ – отношение сумм более легко- и более трудноокисляемых фракций фосфолипидов; [стерины]/[ФЛ] – мольное отношение содержания стеринов и фосфолипидов.

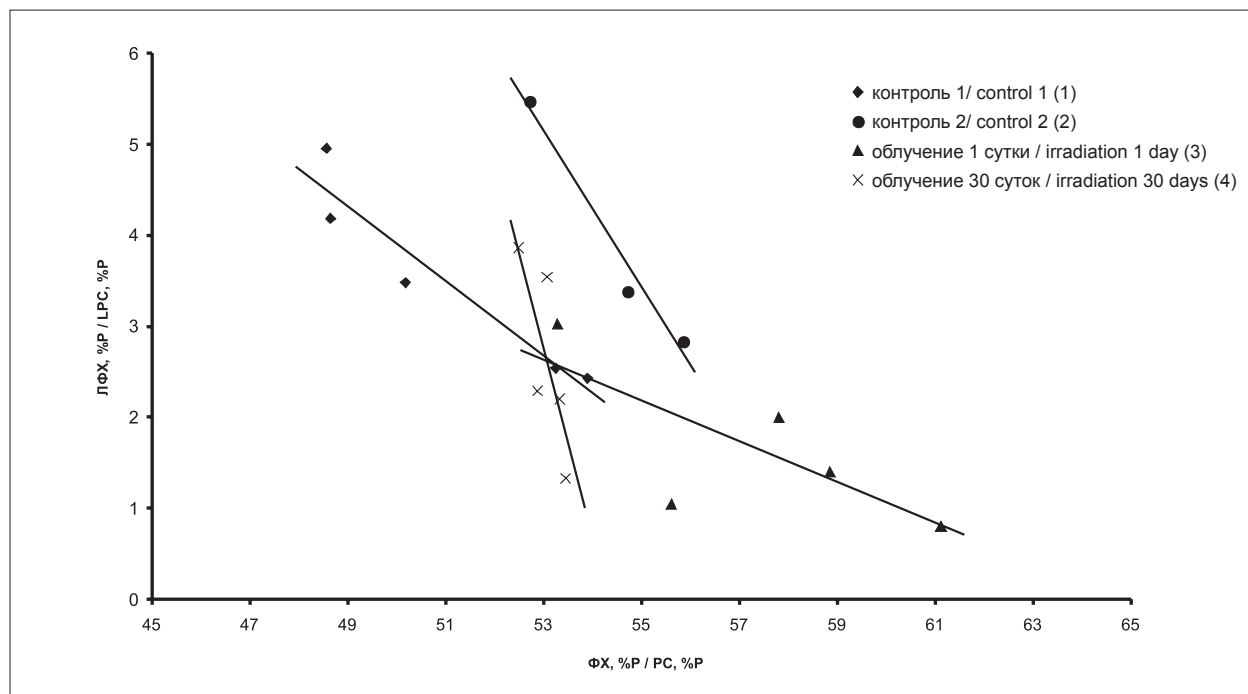
Note: n – number of measurements; %PC and %St are the phospholipids and sterols shares in the total lipid composition; PC/PE is the content ratio of the main fractions of phospholipids;  $\Sigma$ ЕОPL/ $\Sigma$ РОPL is the ratio of sums of the more easily- to the more poorly oxidizable fractions of phospholipids, [sterols]/[PL] is the molar ratio of sterols and phospholipids.

грессии меньше обеих контрольных величин. Спустя 30 сут после хронического облучения величина коэффициента данной зависимости также ниже контрольного значения ( $R = -0,78 \pm 0,17$ ), однако коэффициент линейной регрессии на порядок выше, чем в ранние сроки после воздействия (рис. 1). Спустя 1 сут и через месяц после воздействий как при потреблении мышами раствора уранилнитрата, так и при совместном действии исследованных факторов аналогичная корреляционная взаимосвязь отсутствует. Следовательно, значительные нарушения регуляции липидного обмена в печени мышей и при потреблении раствора уранилнитрата, и при совместном действии изученных факторов сохраняются в течение более длительного времени после воздействий.

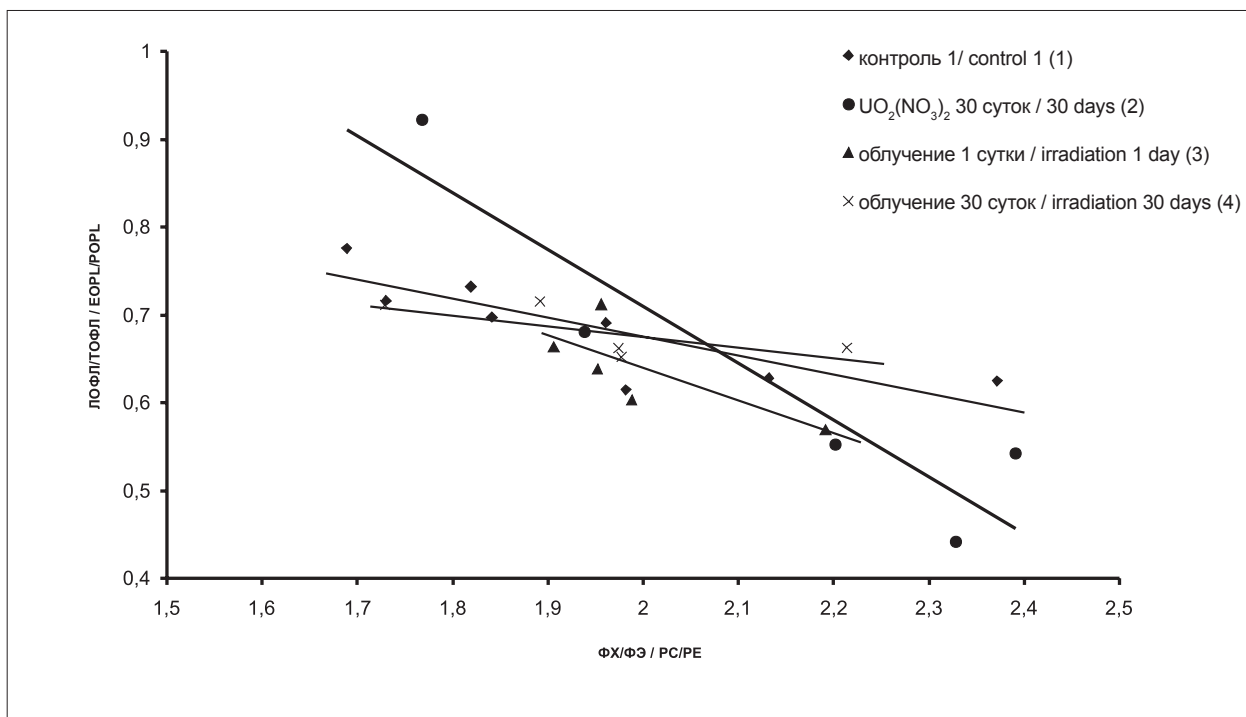
В регуляции процессов ПОЛ важную роль играет обратная корреляционная взаимосвязь между способностью липидов к окислению, что количественно характеризуется величиной отношения  $\Sigma\text{ЛОФЛ}/\Sigma\text{ТОФЛ}$ , и структурным состоянием мембранной системы печени, характеризующимся отношением основных фракций ФЛ (ФХ/ФЭ) [4]. Для

липидов печени мышей СВА в возрасте 6 и 7 месяцев наблюдается общая корреляционная зависимость с  $R = -0,83 \pm 0,11$  (рис. 2, прямая 1). Спустя 1 сут после потребления раствора уранилнитрата выявлено нарушение взаимосвязи между данными показателями, однако спустя месяц после воздействия взаимосвязь восстанавливается ( $R = -0,925 \pm 0,065$ ), но коэффициент линейной регрессии в 2 раза выше контрольной величины (рис. 2, прямая 2).

Обратная корреляционная взаимосвязь между значениями  $\Sigma\text{ЛОФЛ}/\Sigma\text{ТОФЛ}$  и ФХ/ФЭ поддерживается и в ранние сроки, и через месяц после хронического  $\gamma$ -облучения мышей (рис. 2, прямые 3 и 4), однако коэффициент корреляции взаимосвязи снижается ( $R = -0,75 \pm 0,19$  и  $R = -0,70 \pm 0,22$  для прямых 3 и 4 соответственно), а коэффициент линейной регрессии отличается от величины в контрольной группе, и в зависимости от времени после воздействия. Хотя при совместном действии изученных факторов данная взаимосвязь спустя месяц после воздействия восстанавливается ( $R = -0,86 \pm 0,13$ ), величина её коэффициента линейной регрессии значитель-



**Рис. 1.** Взаимосвязь между долей лизоформ (ЛФХ) и относительным содержанием фосфатидилхолина (ФХ) в фосфолипидах печени мышей СВА (самцы). Здесь и на рисунке 2: 1 – контроль 1 (отношение ФХ/ФЭ < 1,95); 2 – контроль 2 (отношение ФХ/ФЭ > 1,95); 3 – 1 сут после  $\gamma$ -облучения в дозе 1,6 сГр; 4 – 30 сут после  $\gamma$ -облучения мышей в дозе 16 сГр  
**Fig. 1.** Interrelation between the lysoform (LPC) share and relative content of phosphatidylcholine (PC) in the liver phospholipids of mice CBA (males). Here and in Figure 2: 1 – control 1 (values of PC/PE < 13,95); 2 – control 2 (values of PC/PE > 1,95); 3 – 1 day after  $\gamma$ -irradiation at the dose of 1,6 cGy; 4 – 30 days after  $\gamma$ -irradiation at the dose of 1,6 cGy



**Рис. 2.** Взаимосвязь между отношениями сумм более легко- и более трудноокисляемыми фракциями ( $\Sigma$ ЛОФЛ/ $\Sigma$ ТОФЛ) и отношением основных фракций фосфатидилхолин/фосфатидилэтаноламин (ФХ/ФЭ) в фосфолипидах печени мышей линии СВА (самцы)  
**Fig. 2.** Interrelation between the ratio of sums of the more easily- and more poorly oxidizable fractions  $\Sigma$ ЕОРЛ/ $\Sigma$ РОРЛ) and the ratio of the main fractions phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine (PC/PE) in the liver phospholipids of mice СВА (males)

но отличается от аналогичных значений и в контроле, и в других опытных группах мышей.

### Заключение

Таким образом, уже в ранние сроки как при раздельном воздействии исследованных факторов, так и при совместном потреблении мышами в течение 30 сут раствора уранилнитрата и воздействию  $\gamma$ -излучения в суммарной дозе 1,6 сГр выявлены существенные изменения взаимосвязей между фракциями ФЛ в печени мышей СВА. Нормализация состава липидов печени не обнаружена и в отдалённые сроки после окончания воздействий во всех экспериментальных вариантах. Совокупность полученных данных и анализ литературы позволяют предположить, что существенные изменения масштаба и характера взаимосвязей между способностью липидов к окислению и структурным состоянием мембранной системы печени преимущественно обусловлены значительными изменениями в содержании минорных фракций ФЛ, обладающих сигнальными функциями. Значительные изменения не только относительного содержания минорных фракций ФЛ, но и существенная

вариабельность доли ФХ и ФЭ в составе ФЛ обнаружены ранее и в печени мышевидных грызунов, отловленных на участках с повышенным радиационным фоном в средне-таёжной зоне Республики Коми, который обусловлен аномальными концентрациями в почве и воде радионуклидов уранового ряда: радия-226, урана-238 и тория-232.

Сложный и неоднозначный характер ответных реакций липидов печени мышей на воздействие факторов разной природы в малых дозах вызывает необходимость детального изучения механизма формирования биологических последствий их воздействия на организм. Это необходимо учитывать и при прогнозировании последствий воздействия неблагоприятных факторов низкой интенсивности и в малых дозах на животных, обитающих в неблагоприятных экологических условиях.

*Работа выполнена в рамках темы НИР Института биологии Федерального исследовательского центра Коми НЦ УрО РАН: Рег. № НИОКТР АААА-А18-118011190102-7 и гос. задания Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (№ 44.4, гос. № темы: 0084-2019-0014.*

Литература

1. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Энергоатомиздат, 1989. 264 с.

2. Гудков С.В., Черников А.В., Брусков В.И. Химическая и радиационная токсичность соединений урана // Российский химический журнал. 2014. Т. LVIII. № 3. С. 73–82.

3. Burlakova Ye.B., Pal'mina N.P., Mal'tseva Ye.L. Physicochemical system regulating lipid peroxidation in biomembranes during tumor growth // Membrane Lipid Oxidation / Ed. C. Vigo-Pelfrey. Boca Raton, Ann Arbor: CRC Press, 1991. V. III. P. 209–237.

4. Шишкина Л.Н., Кушнирева Е.В., Смотряева М.А. Новые подходы к оценке биологических последствий воздействия радиации в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 3. С. 289–295.

5. Shishkina L.N., Kudyasheva A.G., Zagorskaya N.G., Shevchenko O.G., Taskaev A.I. Participation of the lipid peroxidation processes in mechanism of the wild rodent adaptation to radioactive contamination of the chernobyl NPP zone // The Lessons of Chernobyl: 25 Years Later / Eds. E.B. Burlakova, V.I. Naidich. New York: Nova Science Publishers, 2012. P. 187–208.

6. Геннис Р. **Биомембраны: молекулярная структура и функции.** М.: Мир, 1997. 624 с.

7. Козлов М.В., Маракulina К.М., Шишкина Л.Н. Значимость исходного состояния печени мышей для формирования последствий совместного действия факторов разной природы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 1. С. 44–49.

8. Kudyasheva A.G., Shishkina L.N., Shevchenko O.G., Bashlykova L.A., Zagorskaya N.G. Biological consequences of increased natural radiation background for *Microtus oeconomus* Pall. populations // J. Environ. Radioactivity. 2007. V. 97. P. 39–41.

9. Раскоша О.В., Кичигин А.И. Основные принципы надлежащей лабораторной практики при обустройстве вивария и организации научных исследований // Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН. 2016. № 3. С. 19–25.

10. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.

11. Биологические мембраны: Методы / Под ред. Дж.Б.С. Финдлея, В.Х. Эванза. М.: Мир, 1990. 423 с.

12. Sperry W.M., Webb M. A revision of the Schoenheimer-sperry method for cholesterol determination // J. Biol. Chem. 1950. V. 187. No. 1. P. 97–106.

13. Лакин Г.Ф. Биометрия. 3-е изд. М.: Высшая школа, 1990. 293 с.

14. Брин Э.Ф., Травин С.О. Моделирование механизмов химических реакций // Химическая физика. 1991. Т. 10. № 6. С. 830–837.

15. Бурлакова Е.Б., Голощапов А.Н., Жижина Г.П., Конрадов А.А. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах //

Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 1. С. 26–34.

16. Климович М.А., Козлов М.В., Хрустова Н.В., Шишкина Л.Н. Влияние характеристик липидов на возрастные изменения взаимосвязей в системе регуляции метаболизма в тканях лабораторных мышей // Успехи геронтологии. 2010. Т. 23. № 3. С. 427–429.

17. Leonarduzzi G., Arkan M.C., Vacaca H., Chirpotto E., Sevenain A., Poli G. Lipid oxidation products in cell signaling // Free Radic. Biol. & Med. 2000. V. 28. No. 9. P. 1370–1378.

18. Торховская Т.И., Ипатова О.М., Захарова Т.С., Кочетова М.М., Халилов Э.М. Клеточные рецепторы к лизофосфолипидам как промоторы сигнальных эффектов // Биохимия. 2007. Т. 72. № 2. С. 149–157.

19. Kagan V.E., Fabisiak J.P., Svedova A.A., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Schor N.F., Kawai K. Oxidative signaling pathway externalization of plasma membrane phosphatidylserine during apoptosis // FEBS Lett. 2000. V. 477. P. 1–7.

References

1. Moskalev Yu.I. Radiobiology of incorporated radionuclides. Moskva: Energoatomizdat, 1989. 264 p. (in Russian).

2. Gudkov S.V., Chernikov A.V., Bruskov V.I. Chemical and radiological toxicity of uranium compounds // Ross. Khim. Zhurnal. 2014. V. LVIII. No. 3. P. 73–82 (in Russian).

3. Burlakova Ye.B., Pal'mina N.P., Mal'tseva Ye.L. Physicochemical system regulating lipid peroxidation in biomembranes during tumor growth // Membrane Lipid Oxidation / Ed. C. Vigo-Pelfrey. Boca Raton, Ann Arbor: CRC Press, 1991. V. III. P. 209–237.

4. Shishkina L.N., Kushnireva Ye.V., Smotryaeva M.A. A new approach to assessment of biological consequences of exposure to low-dose radiation // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2004. V. 44. No. 3. P. 289–295 (in Russian).

5. Shishkina L.N., Kudyasheva A.G., Zagorskaya N.G., Shevchenko O.G., Taskaev A.I. Participation of the lipid peroxidation processes in mechanism of the wild rodent adaptation to radioactive contamination of the chernobyl NPP zone // The Lessons of Chernobyl: 25 Years Later / Eds. E.B. Burlakova, V.I. Naidich. New York: Nova Science Publishers, 2012. P. 187–208.

6. Gennis R.B. Biomembranes. Molecular structure and function. Moskva: Mir, 1997. 624 p. (in Russian).

7. Kozlov M.V., Marakulina K.M., Shishkina L.N. Significance of the initial state of the mice liver for the development of consequences after the combined action of factors of different nature // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2012. V. 52. No. 1. P. 44–49 (in Russian).

8. Kudyasheva A.G., Shishkina L.N., Shevchenko O.G., Bashlykova L.A., Zagorskaya N.G. Biological consequences of increased natural radiation background for *Microtus oeconomus* Pall. populations // J. Environ. Radioactivity. 2007. V. 97. P. 39–41.



es of increased natural radiation background for *Microtus oeconomus* Pall. populations // J. Environ. Radioactivity. 2007. V. 97. P. 39–41.

9. Raskosha O.V., Kichigin A.I. Main principles of the proper laboratory practice for the equipping of vivarium and the organization of scientific investigations // Vestnik Instituta biologii Komi NTs UrO RAN. 2018. No. 3. P. 19–25 (in Russian). doi: 10.311140/vestnik.2016.3(197)3

10. Kates M. The technique of lipidology. Moskva: Mir, 1975. 322 p. (in Russian).

11. Biological membranes: the methods / Eds. J.B.S. Findley, B.X. Evans. Moskva: Mir, 1990. 423 p. (in Russian).

12. Sperry W.M., Webb M. A revision of the schoe-neimer-sperry method for cholesterol determination // J. Biol. Chem. 1950. V. 187. No. 1. P. 97–106.

13. Lakin G.F. Biometry. 3<sup>rd</sup> Edition. Moskva: Vysshaya shkola, 1990. 293 p. (in Russian).

14. Brim E.F., Travin S.O. Modeling the mechanisms of chemical reactions // Khimicheskaya fizika. 1991. V. 10. No. 6. P. 830–837 (in Russian).

15. Burlakova E.B., Goloshchapov A.N., Zhizhina G.P., Konradov A.A. New aspects of regularity action of low intensity radiation // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 1999. V. 39. No. 1. P. 26–34 (in Russian).

16. Klimovich M.A., Kozlov M.V., Khrustova N.V., Shishkina L.N. Influence of the lipid characteristics on the age changes of the interrelations in the metabolic regulatory system of the laboratory murine tissues // Adv. Gerontology. 2010. V. 23. No. 3. P. 427–429.

17. Leonarduzzi G., Arkan M.C., Bacaka H., Chirpotto E., Sevenain A., Poli G. Lipid oxidation products in cell signaling // Free Radic. Biol. & Med. 2000. V. 28. No. 9. P. 1370–1378.

18. Torkhovskaya T.I., Ipatova O.M., Zakharova T.S., Kochetova M.M., Khalilov E.M. Lysophospholipid receptors in cell signaling // Biokhimiya. 2007. V. 72. No. 2. P. 149–157 (in Russian).

19. Kagan V.E., Fabisiak J.P., Svedova A.A., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Schor N.F., Kawai K. Oxidative signaling pathway externalization of plasma membrane phosphatidylserine during apoptosis // FEBS Lett. 2000. V. 477. P. 1–7.