

РАДИОЭКОЛОГИЯ И РАДИОБИОЛОГИЯ, РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

УДК 504.055:576.315.45

М. С. Петросян

Институт молекулярной биологии НАН РА, г. Ереван, Республика Армения

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЯДРЫШКОВОГО АППАРАТА И МАРКЕРНЫХ ФЕРМЕНТОВ ГЕПАТОЦИТОВ

Изучено влияние однократного тотального облучения крыс в дозах 3,5 Гр и 4,5 Гр на ядерно-ядрышковый аппарат гепатоцитов и ферменты, оценивающие структурно-функциональное состояние этих клеток. Показано, что креатинкиназа, аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза обладают различной радиочувствительностью и различными адаптационными возможностями, о чем свидетельствуют разнонаправленные изменения уровней их активностей в одни и те же сроки исследования и колебательные изменения активности каждого из них во времени. Сравнительный анализ изменений уровней активности печеночных и сывороточных ферментов свидетельствует об определенных нарушениях в первые пострадиационные дни энергетического гомеостаза и клеточной проницаемости гепатоцитов, которые, по-видимому, восстанавливаются к 13-суткам после облучения. Изменения активностей указанных ферментов в большой степени соответствуют морфометрическим изменениям ядерно-ядрышкового аппарата гепатоцитов и распределению последних по плоидности. При этом компенсаторные механизмы направлены, по-видимому, не на замещение погибших клеток новыми клетками, а на изменение функциональной активности выживших гепатоцитов.

➤ **Ключевые слова:** *ионизирующее облучение, ядерно-ядрышковый аппарат, креатинкиназа, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гепатоциты, сыворотка крови.*

Введение

Широкие масштабы мирного использования атомной энергии в различных отраслях народного хозяйства делают очевидной необходимость защиты человека от воздействия ионизирующих излучений при ликвидации последствий аварий на атомных установках, а также в ходе интенсивной радиотерапии при лечении онкологических заболеваний, при проникновении человека в космос, в случае военных конфликтов. Известно, что ионизирующее излучение (ИИ) оказывает на клетки прямое действие, вызывая разрывы химических связей в макромолекулах, в том числе и в ферментных белках, и опосредованное действие, обусловленное образованием радиолитических продуктов воды и кислорода, которые агрессивно взаимодействуют с макромолекулами [1]. В результате этого происходят изменения, как в уровнях активности, так и в биосинтезе ферментов, что может служить обоснованием для использования ферментов в качестве маркеров воздействия ИИ на организм и для оценки эффективности различных радиопротекторов [1–4].

В настоящей работе исследовали взаимосвязь между индуцированными ИИ изменениями, с одной стороны, структуры и функций ядерно-ядрышкового аппарата гепатоцитов, которые могут объективно отражать степень напряженности рибосомального синтеза и пролиферативной активности гепатоцитов [5–6], а с другой – изменениями уровней активности основных ферментов печени и сыворотки крови, включая креатинкиназу (КК), определяющую энергетический статус клетки, а также аланин- и аспаратаминотрансферазы (АЛТ и АСТ), характеризующих функциональную активность печени, при однократном тотальном облучении крыс в дозах 3,5 и 4,5 Гр.

Методы исследований

Животные, весом 160–180 г, с равноценным распределением по группам ($n = 6$), были подвергнуты однократному общему облучению на рентгеновской установке РУМ-17 в дозах 3,5 Гр и 4,5 Гр ($ЛД_{50/30} = 6,5$ Гр, мощность дозы – 1,78 Гр/мин, напряжение – 200 кВ, сила тока – 20 мА, фокусное

расстояние – 50 см, без фильтров). В качестве контроля были использованы группы интактных животных, подвергнутых имитации облучения. Общее количество животных – 36 крыс. Исследование проводилось через 6 и 13 дней после облучения. Работа одобрена Биоэтическим комитетом Института молекулярной биологии НАН РА.

Для получения сыворотки кровь после свертывания центрифугировали в рефрижераторной центрифуге при 800 g в течение 20 мин. Печень отмывали охлажденным физиологическим раствором и гомогенизировали в экстрагирующем буферном растворе с pH = 7,2 (0,1 моль/л трис HCl, 5 ммоль/л дитиотреитола (ДТТ) и 1 ммоль/л этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Экстракты, полученные после центрифугирования гомогенатов при 25 300 g в течение 30 мин, использовали для определения ферментной активности. Активность КК определяли по накоплению креатина [7], АЛТ и АСТ – на основе измерения убыли НАДН, соответственно в сопряженных реакциях с лактатдегидрогеназой и малатдегидрогеназой [8]. Ферментную активность для тканей выражали в мкмоль/г влажной ткани в мин., а для сыворотки – мкмоль/л в мин.

Для оценки ультраструктурных изменений в ядрах гепатоцитов готовили мазки-отпечатки, которые фиксировали 96% этиловым спиртом в течение 30 минут и окрашивали препараты реактивом Шиффа по Фельгену. Определение количества ДНК в условных единицах при длине волны 575 нм и цитоморфометрию ядер проводили телевизионным методом на сканирующем анализаторе изображений (увеличение $100 \times 1,30$), созданном на базе микроскопа-фотометра SMP 05 (OPTON ФРГ). Измерения в каждом случае производили в 100 ядрах. В качестве диплоидного эталона ДНК использовали лимфоциты периферической крови здоровых крыс. На основании данных по содержанию ДНК в гепатоцитах крыс соотнесенных к эталону выявляли распределение гепатоцитов по плоидности (в %) и определяли соотношение зу- и анэуплоидных клеток. Значения исследованных параметров выражали в условных единицах [9].

Для статистической обработки данных использовали пакет SPSS. Распределение полученных данных определено методом Колмогорова–Смирнова. Сравнительный анализ проведен с помощью непараметрического теста Манна–Уитни. При $p < 0,05$ различия считались достоверными. Корреляционный анализ проведен с использованием непараметрического теста Спирмена.

Результаты

После облучения животных дозе в 3,5 Гр в печени через 6 суток наблюдается (рис. 1а) достоверное снижение уровней активности КК и АЛТ, а также тенденция к повышению уровня активности АСТ. В печени это понижение достигало 50% в отношении активности КК и находится в обратной корреляционной связи ($r = -0,718$, $p < 0,001$) с возрастанием уровня той же ферментной активности в сыворотке крови. 40%-ое падение уровня активности печеночной АЛТ, которая как и *цитоплазматическая* КК считается клиническим маркером нарушения целостности клеточной мембраны [8], сопровождается достоверным падением уровня активности сывороточного аналога. В этот же срок для АСТ намечается тенденция к повышению активности в печени, а в сыворотке эта активность остается близкой к контрольному уровню (рис. 1а). При этом надо отметить, что значительная доля АСТ гепатоцитов приходится на митохондрии, что способствует большей радиорезистентности этого фермента: выход его молекул в сыворотку крови происходит при более глубоких поражениях клетки [8].

13-е сутки после облучения характеризуются повышением активности КК в печени почти в 2 раза по сравнению с контролем, а в сыворотке крови при этом наблюдается тенденция возвращения уровня ее активности к контрольному уровню (рис. 1б). Последние данные свидетельствует, вероятно, о восстановлении клеточной проницаемости гепатоцитов и адаптации их к новым условиям функционирования путем восстановления энергетического гомеостаза на новом уровне. Уровень активности в печени на 13-е сутки восстанавливается почти до контрольного уровня, тогда как в сыворотке крови АЛТ остается достоверно сниженным, но с явной тенденцией к восстановлению. В это же время, в печени, тенденция к повышению уровня активности АСТ, отмеченная на 6-е сутки, на 13-е сутки переходит в ее возрастание почти в 2,5 раза. При этом в сыворотке активность АСТ достигает пределов контрольного уровня. Таким образом, к 13-м сутки после облучения в дозе 3,5 Гр наблюдается стабилизация ферментативного потенциала гепатоцитов.

На рис. 2а видно, что при дозе 4,5 Гр на 6-е сутки после облучения значимые изменения обнаруживаются только в отношении активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови, а именно, отмечается умеренное снижение их активности. К 13-м пострадиационным суткам в данной серии экспериментов, как и в случае облучения в дозе 3,5 Гр, имеет место компенсаторное повышение уровня активности печеночной АСТ, а для КК наблюдается небольшое снижение, как в печени, так и в сыворотке крови.

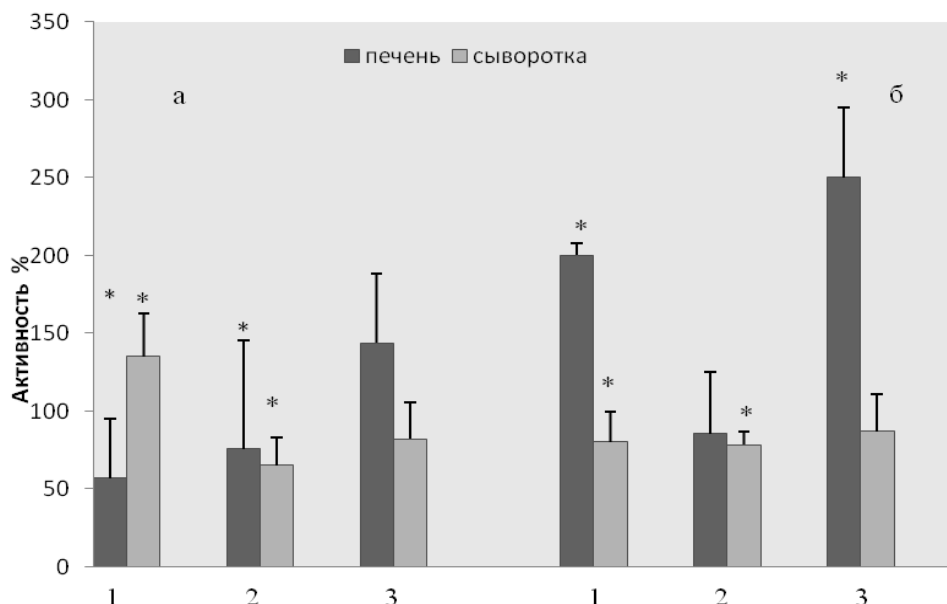


Рис. 1. Изменение уровней активности КК (1), АЛТ (2), АСТ (3) в печени и сыворотке крови крыс на 6-е (а) и 13-е (б) сутки после облучения в дозе 3,5 Гр. $n = 6$.
* – отличие от контроля достоверно, $p < 0,05-0,001$

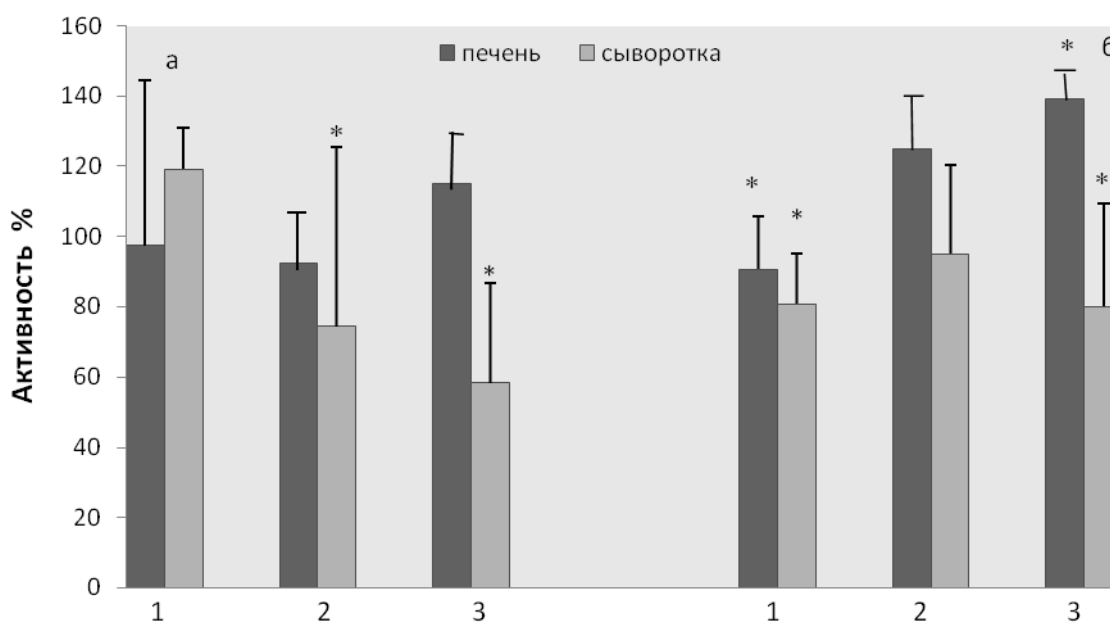


Рис. 2. Изменение уровней активности КК (1), АЛТ (2), АСТ (3) в печени и сыворотке крови крыс на 6-е (а) и 13-е (б) сутки после облучения в дозе 4,5 Гр. $n = 6$.
* – отличие от контроля достоверно, $p < 0,05-0,001$

Известно, что после облучения в гепатоцитах наблюдается ряд ультраструктурных нарушений, которые связывают с функциональным дисбалансом органа [10]. В связи с этим, параллельно в тех же группах крыс методами цитоморфометрии и цитоспектрофотометрии оценивали состояние ядерно-ядрышкового аппарата гепатоцитов путем сравнения распределений ядер гепатоцитов по классам плоидности и морфометрическим параметрам ядер и ядрышек клеток. Согласно полученным данным, среднее содержание ДНК в ядрах гепатоцитов в опытных группах, облученных в дозе 3,5 Гр, на 6-е сутки и в дозе 4,5 Гр на 13-е выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), тогда как в группе 4,5 Гр на 6-е сутки эта величина соизмерима с контролем (табл. 1). Площадь ядер в группе с облучением в дозе 3,5 Гр на 6сут в среднем достоверно уменьшается более чем на 20% ($p < 0,001$), а в группе подвергшейся 4,5 Гр на 6 и 13 сутки она практически не изменилась (табл. 1). Изменения периметра ядер в указанных группах также носят аналогичный характер.

Среднее содержание ДНК (в ед. плоидности), площадь (S), периметр (P) ядер и ядрышек гепатоцитов в контроле и опытных группах

Опытные группы	Ядро			Ядрышко		
	ДНК (усл. ед.)	S	P	ДНК (усл. ед.)	S	P
Контроль (n = 12)	3,4с ± 0,04	50,1 ± 1,8	16,0 ± 0,3	0,2с ± 0,01	3,5 ± 0,3	4,0 ± 0,2
3,5 Гр / 6 сут (n = 6)	3,8с ± 0,10*	38,6 ± 2,1*	14,4 ± 1,1*	0,2с ± 0,01	3,0 ± 0,5	4,0 ± 0,4
4,5 Гр / 6 сут (n = 6)	3,5с ± 0,10	50,0 ± 1,2	15,8 ± 0,3	0,2с ± 0,02	2,7 ± 0,3	3,7 ± 0,3
4,5 Гр / 13 сут (n = 6)	3,9с ± 0,05*	48,7 ± 1,2	15,6 ± 0,4	0,3с ± 0,03*	4,6 ± 0,4*	5,5 ± 0,4*

Примечание. * Отличие относительно контроля достоверно – $p < 0,05-0,001$.

При обеих дозах облучения содержание ДНК в ядрышках гепатоцитов на 6-е сутки остается неизменным и возрастает в среднем на 50% к 13-м суткам после облучения в дозе 4,5 Гр ($p < 0,01$). Площадь ядрышек в группах подвергшихся воздействию ИИ в дозах 3,5 Гр и 4,5 Гр на 6-е сутки имеют тенденцию к уменьшению, а в последней группе 4,5 Гр на 13-е сутки она достоверно увеличивается ($p < 0,001$). Изменения периметра ядрышек носят примерно тот же характер (табл. 1). Интересно отметить, что в группе с дозой 4,5 Гр на 13-е сутки имеет место увеличение всех трех указанных выше параметров ядрышек, а также увеличение среднего числа ядрышек на ядро (табл. 2), что указывает на возрастание транскрипционной активности гепатоцитов. Как следует из данных табл. 2, в контроле около 40% общего числа гепатоцитов приходится на безъядрышковые клетки, более 50% составляют одноядрышковые гепатоциты, а двуядрышковые клетки обнаружены всего в 7% гепатоцитов. Под влиянием облучения в обеих дозах в опытных образцах число безъядрышковых гепатоцитов практически не меняется, а количество одноядрышковых клеток меняется незначительно, но имеет тенденцию к уменьшению, а процент двуядрышковых гепатоцитов увеличивается, особенно, в группе с дозой 4,5 Гр к 13 суткам.

Таблица 2

Распределение гепатоцитов по числу ядрышек и среднее количество ядрышек в контроле и в опытных группах, %

Опытные группы	0 ядрышек	1 ядрышко	2 ядрышка	Среднее
Контроль (n = 12)	40,0 ± 3,4	53,0 ± 3,3	7,0 ± 0,7	0,7 ± 0,09
3,5 Гр / 6 сут (n = 6)	45,0 ± 4,2	47,0 ± 4,1	8,0 ± 0,9	0,6 ± 0,08*
4,5 Гр / 6 сут (n = 6)	40,0 ± 3,5	48,0 ± 4,1	12 ± 1,3*	0,7 ± 0,09
4,5 Гр / 13 сут (n = 6)	37,0 ± 3,3	47 ± 3,9	16 ± 1,5*	0,8 ± 0,10*

Примечание. * Отличие от контроля достоверно – $p < 0,01-0,001$.

Результаты исследований гепатоцитов представлены методом количественной цитохимии (рис. 3). Так как в контрольных группах двух серий опытов ядра гепатоцитов почти не отличались по содержанию ДНК данные этих двух контрольных групп были объединены, что позволило соотнести данные опытных групп к общему контролю. Полученные в контроле результаты соответствуют литературным данным [11], а именно: подавляющее число клеток (более чем 90%) составляют эуплоидные гепатоциты, из которых более половины приходится на тетраплоидные клетки, а число клеток с октаплоидными ядрами не превышает 5% популяции гепатоцитов. Число анеуплоидных клеток достаточно низкое, не более 7%. Предполагается, что наличие в контроле таких клеток с «промежуточными» значениями содержания ДНК, в частности, между 2 с и 4 с, а также между 4 с и 8 с скорее всего обусловлено прохождением клетками S фазы клеточного цикла или задержкой во второй ее половине и свидетельствует о синтезе ДНК в этих клетках (рис. 3а, б).

Сравнительный анализ данных, представленных на рис. 3, свидетельствует о значительных различиях в распределении ядер гепатоцитов по плоидности между контрольной и опытными группами. Под влиянием облучения в обеих дозах число эуплоидных ядер уменьшается в среднем на 25–30%, в основном за счет уменьшения в 2 и более раз числа диплоидных клеток и некоторого уменьшения количества тетраплоидных. При этом доля анеуплоидных ядер увеличивается: если процент ядер гепатоцитов с промежуточными значениями между 2 с, 4 с и 8 с ДНК в контроле не превышает 7%, то в опытных образцах их процент увеличивается в среднем в 4 раза, что, по-видимому, связано не только с увеличением числа клеток, синтезирующих ДНК, но и с гибелью части гепатоцитов под воздействием облучения. Кроме того, под влиянием облучения в обеих дозах появляется незначительное число гипо-

диплоидных ядер, процент которых в группах животных, облученных в дозе 4,5 Гр, доходит до 5% популяции гепатоцитов. Во всех гиподиплоидных гепатоцитах ядрышки не были обнаружены.

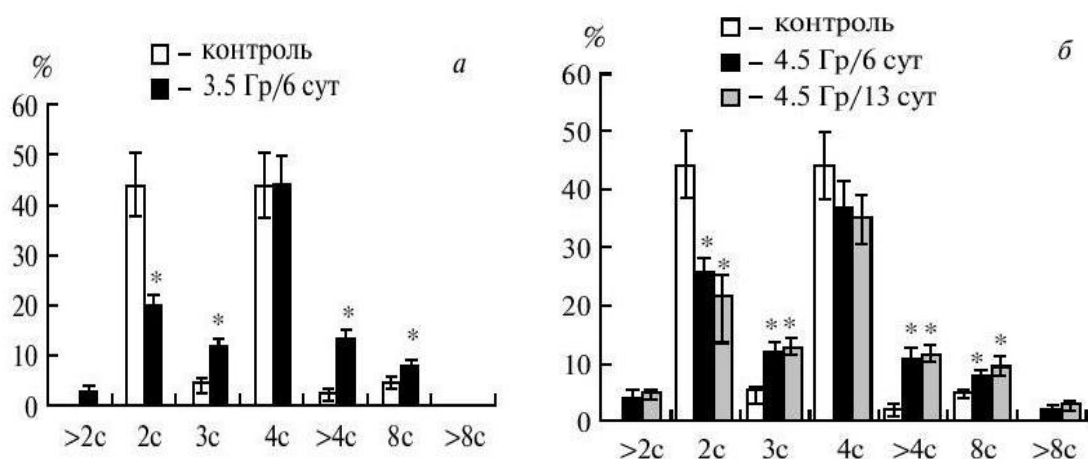


Рис. 3. Распределение ядер гепатоцитов по плоидности в контрольных ($n = 12$) и опытных образцах гепатоцитов (в каждой опытной группе $n = 6$).

*Отличие от контроля достоверно $p < 0,01-0,001$.

Обсуждение

Как известно, биохимическим критерием радиационного повреждения ферментов является снижение или утрата присущей им активности. Это можно наблюдать как на растворах чистых ферментов, облученных *in vitro*, так и при изучении ферментов, выделенных из клеток облученных животных. Окончательное проявление биологического поражения ферментных молекул *in vivo* может растягиваться на дни [1]. Исходя из этого, а также исследований других авторов, изучающих влияние ИИ на активности различных ферментов [2–4,12], нами в качестве пострadiационных сроков исследования были выбраны 6-е сутки, на которые, в большинстве случаев, приходятся существенные изменения активностей ферментов, и 13-е сутки, когда предполагались первые восстановительные реакции.

Как следует из данных, представленных на рис. 1 и 2 КК, АЛТ и АСТ печени и сыворотки крови облученных крыс обладают различной радиочувствительностью и различными адаптационно-компенсаторными потенциалами, о чем свидетельствуют разные по величине и направлению изменения уровней их активности в одни и те же сроки. Известно, что пострadiационные колебательные изменения уровней активности ферментов, а также изоферментных спектров и кинетических параметров показаны для многих ферментов и, в целом, характерны для пострadiационных биологических эффектов [2–4, 12]. При этом в начальный период после облучения уровни активностей цитоплазматических ферментов печени, к которым относятся АЛТ и большая доля клеточной КК, значительно падает, вероятно, в результате гибели клеток или нарушения проницаемости клеточной мембраны, а мембраносвязанных ферментов, к которым относится большая доля клеточной АСТ, возрастает (рис. 1а).

О вероятной гибели определенной доли гепатоцитов под воздействием облучения в наших опытах косвенно свидетельствуют и данные по исследованию распределения гепатоцитов по классам плоидности: облучение вызывает увеличение доли анеуплоидных клеток (в среднем в 4 раза) и, в частности, гиподиплоидных гепатоцитов (в среднем до 5%), в которых, к тому же, отсутствуют ядрышки (рис. 3). Известно, что ионизирующее излучение индуцирует апоптоз в гепатоцитах [13]. Исходя из того, что в исследованных нами популяциях гепатоцитов облученных животных были обнаружены клетки с апоптозными тельцами, можно предположить, что гибель этих клеток, вероятнее всего, происходит путем апоптоза. Это предположение поддерживается также отсутствием воспалительного процесса в печени экспериментальных крыс, характерного для некротических процессов.

Данные, представленные на рис. 1 и 2, свидетельствуют также об отсутствии прямой зависимости между величиной доз облучения и изменениями уровней активности исследованных ферментов, что уже отмечалось и для других ферментов [4]. С другой стороны, если учесть колебательный характер изменений их активности, нельзя исключить, что облучение в дозе 4,5 Гр могло бы вызвать более существенные нарушения в активности исследуемых ферментов в более ранние пострadiационные сроки, а к 6 дню начались уже восстановительные процессы, которые стабилизировались к 13 дню. Об отсутствии выраженных деструктивных процессов на 6-е сутки в группе животных, облученных в дозе 4,5 Гр в отличие от животных облученных в дозе 3,5 Гр свидетельствуют данные об изменениях площади ядер гепатоцитов и среднего числа ядрышек на ядро в этих группах

по сравнению с контролем (в группе с дозой 3,5 Гр имеет место достоверное уменьшение площади ядер гепатоцитов более чем на 20% и среднего числа ядрышек на ядро). В обеих сериях опытов к 13 пострadiационному дню наблюдается картина стабилизации активности как ферментов гепатоцитов, так и сыворотки крови: с одной стороны, активность ферментов возвращаются к контрольному уровню или проявляют эту тенденцию, как например в случае АЛТ, с другой – имеет место компенсаторно-адаптационная реакция в форме повышения активности исследованных ферментов, как например в случае КК и АСТ (рис. 1б и 2б). В это же время, в группе животных. Облученных в дозе 4,5 Гр на 13 сутки имеет место достоверное увеличение содержания ДНК в ядрышках гепатоцитов, площади и периметра ядрышек (табл. 1), а также увеличение среднего числа ядрышек на ядро (табл. 2), что, в целом, свидетельствует о возрастании транскрипционной активности гепатоцитов и поддерживает наше предположение о компенсаторной экспрессии ферментных белков в них. Исключение составляет КК, для которой наблюдается небольшое, но достоверное падение уровня активности как в печени, так и в сыворотке крови. Показано, что число и размер ядрышек в клетках печени может объективно отражать степень напряженности рибосомального синтеза и пролиферативной активности гепатоцитов при различных патологических состояниях [5–6, 10–11]. Несомненно, что данный феномен в наших опытах является компенсаторно-адаптационным ответом клетки на радиационное воздействие.

Корреляция между изменениями активности ферментов печени и сыворотки крови обнаруживается только для КК ($r = -0,718$, $p < 0,001$). Последнее, по-видимому, связано с тем, что постлучевые изменения уровней активностей сывороточных АЛТ и АСТ, обусловленные изменением клеточной проницаемости гепатоцитов и/или их гибелью и выходом цитоплазматических ферментов в кровь, накладываются на изменения их активности в сыворотке крови, связанные с постлучевой гибелью клеток крови [1], отличающихся значительным содержанием этих ферментов [8]. Таким образом, в качестве фермента-маркера гепатоксичности, вызванной ИИ, может быть рекомендована только сывороточная КК. Аналогичную картину мы наблюдали и при оценке гепатотоксичности противопухолевых соединений, производных фосфодиазадамантанов, когда, уменьшение уровня активности КК в печени экспериментальных крыс сопровождалось повышением ее активности в сыворотке крови и одновременным появлением в ней характерного для гепатоцитов ВВ-изофермента КК [14].

Корреляционный анализ изменений активностей исследованных печеночных ферментов не выявил достоверных взаимосвязей между ними. Предполагается, что отсутствие взаимосвязей между пострadiационными уровнями активностей ферментов может быть связано с нарушением этих связей вследствие постлучевого разбалансирования метаболизма клетки [4].

Приносим нашу глубокую благодарность сотрудникам Научного центра радиационной медицины и ожогов МЗ РА проф. С. А. Баджиняну и с.н.с. М. Г. Малакян за проведение облучения экспериментальных животных и сотрудников лаборатории клеточной биологии и вирусологии Института молекулярной биологии НАН РА за организацию цитоморфометрических и цитоспектрофотометрических и обсуждение полученных данных.

Список литературы

1. Куценко С. А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. М.: “Фолиант”, 2004. – С. 108.
2. Catravas G. N., McHale C. G. Changed activities of brain enzymes involved in neurotransmitter metabolism in rats exposed to different qualities of ionizing radiation. // J. Neurochem. – V. 24 – 1975. – № 4. – P. 673–667.
3. Матюшичев В. Б., Таратухин В. Р., Шамратова В. Г. и др. О биохимических сдвигах в коже крыс, облученных на фоне теплового стресса. // Радиобиология. – Т. 18. – 1978. – № 2. – С. 275–277.
4. Бурлакова Е. В. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности. // Российский химический журнал. – Т. 43. – 1999. – № 5. – С. 3–11.
5. Штейн Г. И., Кудрявцева М. В., Кудрявцев Б. Н. Изменение морфометрических параметров окрашенных серебром ядрышек гепатоцитов крыс при циррозе печени и в процессе их реабилитации // Цитология. – Т. 43. – 1999. – № 41. – С. 574–580.
6. Малышева А. М., Попков П. Н., Куренков Е. Л. и др. Активность ядрышковых организаторов в гепатоцитах крыс с циррозом печени после лечения биологически активными препаратами // Бюлл. эксп. биол. и медицины. – Т. 142. – 2006. – № 7. – С. 114–117.
7. Петрова Т. А., Лызлова С. Н. Оптимизация условий определения активности креатинкиназы колориметрическим методом. // Вестник ЛГУ. – 1985. – № 24. – С. 88–90.

8. Tietz N. W. Clinical guide to laboratory tests, 3^d ed. Philadelphia, PA.: Saunders Co. – 1995. – P. 374.
9. Магакян Ю. А., Каралова Е. М. Цитофотометрия ДНК. – 1989. – Ереван. – С. 204.
10. Мозжухина Т. Г., Азарскова М. В., Литошенко А. Я. Цитофлюориметрический анализ ядер регенерирующей печени крыс в отдаленные сроки после рентгеновского облучения. Цитология и генетика. – Т. 32. – 1998. – № 2. – С. 49–56.
11. Кудрявцев Б. Н., Кудрявцева М. В., Сакута Г. А. и др. Исследование полиплоидизации при некоторых хронических заболеваниях печени у человека. // Цитология. – Т. 35. – 1993. – С. 70–83.
12. Нагиев Э. Р. Влияние ионизирующей радиации и физической нагрузки на молекулярную гетерогенность нуклеозидфосфаткиназ в субклеточных фракциях печени. Радиц. биол. радиоэкол. – Т. 35. – 1995. – Вып. 4. – С. 494–499.
13. Hendry J. H., Patten C. S., Merritt A. Apoptosis induced by high- and low-let radiation. // Radiat. Environ Biophys. – V. 34. – 1995. – № 1. – P. 2013–2026.
14. Нерсесова Л. С., Газарянц М. Г., Меликсетян Г. О. и др. Биомаркеры органотоксического действия производных диазадамантанов, обладающих противоопухолевым действием. // Вопр. биол., мед. и фармац. химии. – 2009. – № 4. – С. 50–54.

M. S. Petrosyan

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF NUCLEAR-NUCLEOLAR APPARATUS AND MARKER ENZYMES OF HEPATOCYTES INDUCED BY IONIZING RADIATION.

The effects of a single exposure of rats to the whole body roentgen irradiation at the doses of 3,5 Gy and 4,5 Gy on the state of the nuclear-nucleolar apparatus in rat hepatocytes and enzymes evaluating structural and functional state of these cells after radiation exposure have been studied. It is shown that creatine kinase, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase have different radiosensitivity and various adaptive potential. About this testify differently directed changes in the levels of their activities in the same time periods of the investigation and the oscillating changes in the activity of each of them in time. Comparative analysis of changes in levels of liver and serum analogues of these enzymes testify about certain disorders in the early postradiation days of energy homeostasis and hepatocyte cell membrane permeability, which are apparently recovered on the 13 th day after irradiation. The changes in the enzymatic activity significantly correspond to the changes in the morphometric indices of nuclear-nucleolar apparatus of hepatocytes, as well as the distribution of hepatocytes within the ploidy classes. The compensation mechanisms are likely to be targeted at the changes in the functional activity of surviving hepatocytes, rather than at the replacement of the damaged cells by the new ones.