

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СТЕПАНОВ ГЕННАДІЙ ФЕДОРОВИЧ

УДК 61:577.1, 616-008.9:577.23:577.12:612.014.482-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО
ВИПРОМІНЮВАННЯ НА МЕТАБОЛІЗМ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

14.03.04 – патологічна фізіологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Степанов Г. Ф.

Одеса – 2024

АНОТАЦІЯ

Степанов Г. Ф. Патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на метаболізм м'язової тканини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», 14.03.04 «Патологічна фізіологія». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2024.

Широкі масштаби мирного використання атомної енергії в деяких галузях – енергетиці, медицині, сільському господарстві, промисловості, дослідженні космосу, а також військові дії із застосуванням ядерної зброї, становлять потенційну небезпеку для нинішнього і майбутніх поколінь. Іонізуюче випромінювання увійшло в різні сфери нашого життя, у зв'язку з чим можливість опромінення і виникнення радіаційного ураження є цілком реальними. У сучасних умовах широкомасштабного техногенного радіаційного забруднення навколишнього середовища і радіаційного навантаження на біосферу надзвичайно актуальною є оцінка біологічної ефективності пролонгованої дії низькоінтенсивного опромінення.

Одним із фундаментальних питань залишається оцінка стабільності функціонування генетичного апарату, адже ушкодження генома можуть бути основою порушень імунної регуляції. Встановлено, що максимум у реалізації імунних порушень спостерігається у перших двох поколіннях нащадків опромінених батьків.

Механізми взаємодії іонізуючих випромінювань з біологічними об'єктами являють собою ланцюг послідовних фізичних і фізико-хімічних перебудов, які проявляються у вигляді збудження, первинної та вторинної іонізації молекул, що, в свою чергу, призводить до появи збуджених атомів і вільних радикалів, які реагують один з одним та інтактними біомолекулами.

Розвиток вільнорадикальних процесів зумовлює ушкодження мембран і ковалентне зв'язування метаболітів, що в свою чергу призводять до порушення окиснювального фосфорилування та енергетики клітини.

До життєво важливих процесів, які безпосередньо порушуються при дії іонізуючої радіації, належить біосинтез АТФ, що здійснюється системою окислювально-відновлювальних ферментів, локалізованих у внутрішній мембрані мітохондрій.

Остаточно не визначеними є фізіологічні механізми адаптації м'язової тканини у відповідь на вплив іонізуючого опромінення, відсутні дані щодо патофізіологічних і патобіохімічних механізмів дисфункції м'язової системи при впливі на біологічний організм іонізуючого опромінення, особливо мінімальними дозами. Недостатньо досліджені патофізіологічні механізми дисфункцій м'язів у нащадків опромінених осіб у цьому аспекті вкрай важливо розуміти глибину прірви, на яку слід очікувати фахівцям багатьох галузей медичної науки, зважаючи на 38-річну давнину Чорнобильської аварії, яка, за радіаційними поняттями, відбулася практично у нашій комірчині, по сусідству. Зрозуміло, що досліджуючи вказані вище патофізіологічні та патобіохімічні механізми м'язової перебудови у відповідь на дію іонізуючого опромінення, ми не могли обійти увагою найважливіший аспект патогенетично обґрунтованої фармакокорекції визначених м'язових дисфункцій за умов експерименту у тварин, які безпосередньо зазнали впливу іонізуючого опромінення, а також у їхніх нащадків. Усе це зумовило актуальність виконання даного дослідження.

Мета дослідження – встановити основні патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на енергетичний обмін у м'язовій тканині опромінених тварин та їх нащадків, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, та розробити на цій підставі патогенетично обґрунтований спосіб корекції радіаційно-індукованих змін функціональної активності скелетних м'язів.

У процесі роботи передбачалося розв'язати такі завдання: вивчити особливості виживаності та плодовитості щурів та їхніх нащадків за умов дії

іонізуючої радіації; дослідити відмінності енергетичного обміну у статевозрілих щурів і щурят інфантильного віку в умовах дії іонізуючої радіації малими дозами; вивчити дозову залежність патобіохімічних змін у структурі ферментів енергетичного обміну м'язової тканини при опроміненні тварин низькими дозами, а також у їхніх нащадків; дослідити гематологічні показники у інтактних і опромінених різними дозами тварин та їхніх нащадків, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр; встановити патофізіологічні механізми дисфункції м'язової системи у нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню (ізоферментні спектри, конкурентне й неконкурентне інгібування ферментів, зміна хімічних властивостей та вмісту скорочувальних білків м'язів); дослідити механізми енергозабезпечення м'язової тканини та спрямованість метаболізму у інтактних і опромінених різними дозами тварин та їх нащадків, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр; виявити закономірності функціонування гліколітичного субстратного фосфорилування та встановити патофізіологічний зв'язок термінальної ділянки гліколізу з окисними реакціями циклу Кребса у міокарді та скелетному м'язі тварин, опромінених різними дозами та їхніх нащадків, підданих опроміненню; вивчити динаміку функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у скелетному та серцевому м'язах інтактних і опромінених різними дозами тварин та їхніх нащадків, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр; визначити діагностичні критерії наслідків променевого ураження з урахуванням патофізіологічних механізмів; узагальнити механізми спрямованої регуляції патофізіологічних порушень енергетичного обміну м'язової тканини опромінених тварин та їхніх нащадків; оцінити ефективність патогенетично обґрунтованої фармакокорекції порушень енергетичного обміну в міокарді та скелетному м'язі опромінених тварин та їхніх нащадків шляхом введення гормонально-вітамінного комплексу.

Дисертаційне дослідження виконано протягом 2006–2023 р.р. на кафедрі медичної хімії Одеського національного медичного університету.

Дослідження виконано у декілька етапів. Завданням першого етапу було з'ясування особливостей відтворення впливу іонізуючого опромінення на виживаність і плодовитість щурів та їхніх нащадків. Завданням другого етапу власних досліджень було визначення патофізіологічних і патобіохімічних змін у крові та в м'язовій системі опромінених батьків та їх нащадків внаслідок впливу іонізуючого опромінення дозами 0,5 та 1,0 Гр. Завданням третього етапу власних досліджень було визначення ефективності патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції обраних для дослідження патобіохімічних змін крові та м'язової системи опромінених тварин-батьків та їхніх нащадків.

Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 240 статевозрілих білих щурах лінії Вістар та на 260 їхніх нащадках віком 1 місяць. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною зміною світла та темряви, вологістю 60 % та температурою (22 ± 1) °С.

Для проведення експерименту статевозрілі тварини були піддані тотальному одноразовому гамма-опроміненню ^{60}Co вранці натщесерце на установці для телегамматерапії «Агат», відстань до джерела поглинання 75 см, потужність дози 0,54 Гр/хв, поглинута доза 0,5 Гр; 1,0 Гр. Для опромінення тварини були поміщені у спеціальну камеру із органічного скла з розмірами 20 x 20 x 6 см, розділену перегородками відповідно до розмірів тварин.

Для біохімічних досліджень використовували мітохондрії, мітохондріальний супернатант міокарда, передньої групи м'язів стегна та сироватку крові. Свою увагу зосередили на активності піруваткінази, лактатдегідрогенази та її ізоферментів, НАД-залежної малатдегідрогенази, НАДФ-залежної малатдегідрогенази, фосфоенолпіруваткарбоккінази та вмісті лактату, пірувату, малату, оксалооцту, аденозинтрифосфату, аденозиндифосфату і аденозинмонофосфату.

Вперше встановлені відмінності енергетичного обміну у статевозрілих щурів та щурят інфантильного віку в умовах дії іонізуючої радіації малими

дозами. При цьому досліджені не лише структурно-функціональні зрушення м'язової тканини статевозрілих тварин, а й з'ясовані механізми порушення функціонування м'язової системи у їхніх нащадків, які піддані опроміненню (ізоферментні спектри, конкурентне й неконкурентне інгібування ферментів, зміна хімічних властивостей та вмісту скорочувальних білків м'язів).

Вперше досліджено особливості перебігу ферментативних реакцій у м'язовій системі опромінених тварин, встановлено енергозабезпечення м'язової тканини за вказаних умов і спрямованість метаболізму в бік аеробних або анаеробних процесів.

Вперше проведено комплексне вивчення стану ферментних систем та їхніх метаболітів у м'язовій тканині та крові, дослідження гематологічних показників і процесів, які сукупно характеризують розлад білкового обміну в опромінених різними дозами статевозрілих тварин та їхніх нащадків, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр. При цьому встановлені нові ланцюги патогенетичного механізму м'язової дисфункції внаслідок опромінення та отримані нові дані стосовно адекватності ензиматичного забезпечення й глибини патологічного процесу за вказаних умов дослідження та вибору засобів для спрямованого впливу на метаболічні шляхи, що забезпечують функціонування м'язової системи.

Вперше встановлені закономірності функціонування гліколітичного субстратного фосфорилування та зв'язку термінальної ділянки гліколізу з окисними реакціями циклу Кребса й процесами ресинтезу вуглеводів у міокарді та скелетному м'язі за умов опромінення біологічного організму. Доведена їхня адаптаційна значущість у забезпеченні м'язової тканини енергією, необхідною для підтримки працездатності організму нащадків, народжених від опромінених різними дозами тварин.

Вперше визначена динаміка функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у скелетному та серцевому м'язах нащадків інтактних і опромінених різними дозами тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр.

Вперше простежені патофізіологічні механізми та доведено залежний від дози іонізуючого опромінення характер змін біоенергетичних процесів у м'язах нащадків опромінених тварин. Доведено накопичення за таких умов кінцевих продуктів гліколізу (лактату і пірувату) у тканинах нащадків, послаблення процесів субстратного та окисного фосфорилування, що призводить до накопичення кінцевих продуктів циклу Кребса (малату та оксалооцту). Встановлено, що провідним патобіохімічним механізмом накопичення малату є посилення зворотної НАД-залежної малатдегідрогенази в цитоплазмі та в мітохондріях м'язової тканини, а також переважання зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогеназної реакції.

Вперше доведено, що протягом пострадіаційного періоду в тканинах відбувається накопичення відновлених форм НАДН, що спричиняє розвиток ацидозу та створює умови для конкуренції між аеробними й анаеробними процесами, де перевагу мають анаеробні реакції.

Вперше після впливу іонізуючого опромінення визначені епігенетичні зміни в якісному та кількісному складі ізоферментних спектрів креатинфосфокінази й лактатдегідрогенази, наслідком яких є зменшення вмісту АТФ за рахунок відставання процесів фосфорилування аденілової системи від її дефосфорилування, підвищення вмісту метильованих похідних АТФ та посилена деградація цього метаболіту. Доведено патофізіологічні механізми посиленої втомленості та зниження фізичної працездатності м'язових тканин опромінених тварин.

Вперше отримані дані дали змогу виявити патофізіологічні механізми порушень метаболічних шляхів, які забезпечують функціонування м'язової системи опромінених тварин та їхніх нащадків, яких піддано опроміненню.

Вперше запропонований оригінальний спосіб патогенетично обґрунтованої фармакокорекції метаболічних змін, що формуються при опроміненні, сприяв підвищенню фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню, покращенню енергетичних ресурсів м'язових тканин за рахунок посилення гліколітичного субстратного

фосфорилування та окиснювального потенціалу циклу трикарбонових кислот не лише на етапі дії малатдегідрогенази, а й сукцинатдегідрогенази.

Вперше доведено доцільність та патофізіологічну обґрунтованість використання показників енергозабезпечення м'язової системи, а також фізичної працездатності як діагностичних критеріїв наслідків променевого ураження організму, які дають змогу оцінити глибину, вираженість, спрямованість, необоротність та здатність до адаптації м'язової системи до впливу іонізуючої радіації.

Уперше розроблено та патогенетично обґрунтовано новий напрям досліджень впливу іонізуючої радіації на організм, який надасть можливість оптимізувати фундаментальні дослідження патогенезу розладів метаболічних шляхів, що забезпечують функціонування м'язової системи в опромінених різними дозами тварин та їхніх нащадків, які піддані опроміненню.

Вперше отримані дані, які в разі їх критичного аналізу дали змогу започаткувати створення системи розробки підходів до спрямованої корекції постпроменевих дисферментозів у м'язах опромінених тварин. Вперше патогенетично обґрунтовано підвищення фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню, що, з патофізіологічної точки зору є підґрунтям доцільності використання цих показників як діагностичних критеріїв наслідків променевого ураження організму та критеріїв оцінки ефективності застосованої патогенетично обґрунтованої корекції пострадіаційних дисферментозів.

Розроблений спосіб експериментального моделювання радіаційного опромінення збільшує можливості оцінки впливу іонізуючої радіації на молодий, опромінений малою дозою, організм, допомагає оптимізувати дослідження механізмів радіаційно-індукованих розладів структури і функції м'язової тканини, а також розробку й оцінку ефективності адекватних, патогенетично орієнтованих методів корекції досліджуваних розладів.

Розроблені прогностичний критерій і спосіб профілактики радіаційних порушень енергетичного обміну у нащадків, народжених від опромінених

різними дозами тварин та підданих опроміненню в дозі 1,0 Гр, патогенетично обґрунтовані, ефективність доведена в експериментальних умовах, що створює підґрунтя для їхнього застосування в клінічній практиці.

Теоретичні положення дисертації впроваджено в навчальну роботу кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету; кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; кафедр патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Полтавського державного медичного університету; кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедр променевої діагностики, променевої терапії та онкології, медичної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; кафедр клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, фармакогнозії, фармакології та ботаніки, біологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету.

Ключові слова: іонізуюча радіація, скелетний м'яз, серцевий м'яз, патофізіологічні механізми, лактатдегідрогеназа, малатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа, фізична працездатність, гормонально-вітамінний комплекс, патогенетично обґрунтована фармакокорекція радіаційного ураження м'язової системи.

ABSTRACT

Stepanov G.F. – Pathophysiological mechanisms of ionizing irradiation influence on muscle tissue metabolism. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in area of expertise 22 “Health Care” in speciality 222 “Medicine”, 14.03.04 “Pathological Physiology”. – Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2024.

The wide scale of peaceful use of atomic energy in a number of areas - energy, medicine, agriculture, industry, space exploration, as well as military actions with the use of nuclear weapons, pose a potential danger for current and future generations. Ionizing radiation has widely entered various spheres of our life, in connection with which the possibility of exposure and the occurrence of radiation damage have become a very real thing. In modern conditions of a large-scale man-made radiation pollution of the environment and radiation load on the biosphere, the evaluation of the biological effectiveness of the prolonged effect of low-intensity irradiation is extremely relevant.

Assessment of the stability of genetic apparatus functioning remains one of the fundamental issues as damage to the genome can be the basis of immune regulation disorders. It was established that the maximum in the realization of immune disorders is observed in the first two generations of the irradiated parents' descendants.

Mechanisms of ionizing radiation interaction with biological objects are a chain of successive physical and physicochemical changes, which manifest themselves in the form of excitation, primary and secondary ionization of molecules, which, in turn, leads to the appearance of excited atoms and free radicals, which react one with another and with intact biomolecules. The development of free radical processes leads to membrane damage and covalent binding of metabolites, which in turn lead to a violation of oxidative phosphorylation and cell energy.

The biosynthesis of ATP, which is carried out by a system of oxidation-reduction enzymes localized in the inner membrane of mitochondria, is one of the vital processes which are directly disrupted under the action of ionizing radiation.

The physiological mechanisms of adaptation of muscle tissue in response to the impact of ionizing radiation are not finally determined, there are no data on the pathophysiological and pathobiochemical mechanisms of the dysfunction of the muscle system when the biological organism is exposed to ionizing radiation, especially ionizing radiation in minimal doses. The pathophysiological mechanisms of muscle dysfunction in the descendants of irradiated persons have not been sufficiently studied - in this aspect, it is extremely important to understand the depth of the abyss, which specialists in many fields of medical science should expect, considering the 38-year history of the Chernobyl accident, which, according to radiation concepts, took place practically in our storeroom, next door. It is clear that while investigating the above-mentioned pathophysiological and pathobiochemical mechanisms of muscle remodeling in response to the action of ionizing radiation, we could not ignore the most important aspect of pathogenetically justified pharmacocorrection of specified muscle dysfunctions under experimental conditions in animals that were directly exposed to ionizing radiation, and also in their descendants. All this determined the relevance of this research.

The purpose of the research is to establish the main pathophysiological mechanisms of the action of ionizing radiation on the energy exchange in the muscle tissue of irradiated animals and their descendants exposed to radiation at a dose of 1.0 Gy, and to develop, on this basis, a pathogenetically justified method of correcting changes induced by ionizing radiation in the functional activity of skeletal muscles.

In the process of work, it was expected to solve the following tasks: to study the peculiarities of survival and fertility of rats and their descendants under the conditions of action of ionizing radiation; to investigate the differences in energy metabolism in sexually mature and infant rats under the conditions of action of ionizing radiation in small doses; to study the dose dependence of pathobiochemical

changes in the structure of enzymes of energy metabolism of muscle tissue upon irradiation of animals in low doses, as well as in their descendants; to investigate hematological parameters in intact and irradiated animals at different doses and their descendants exposed to 1.0 Gy radiation; to establish the pathophysiological mechanisms of muscle system dysfunction in the descendants of irradiated animals exposed to radiation (isoenzyme spectra, competitive and non-competitive inhibition of enzymes, changes in the chemical nature of contractile muscle proteins); to investigate the mechanisms of energy supply of muscle tissue and the orientation of metabolism in intact and irradiated animals at different doses and in their descendants exposed to 1.0 Gy radiation; to reveal the patterns of glycolytic substrate phosphorylation functioning in the myocardium and skeletal muscle of animals irradiated at different doses and their descendants exposed to irradiation; to establish the pathophysiological relationship between the terminal site of glycolysis and the oxidative reactions of the Krebs cycle in the myocardium and skeletal muscle of animals irradiated at different doses and their descendants exposed to irradiation; to study the dynamics of the functioning of the shuttle mechanisms of the transport of reduced equivalents in the myocardium and skeletal muscle of intact and irradiated animals at different doses and their descendants exposed to 1.0 Gy radiation; evaluate the pathophysiological basis of the diagnostic criteria for the consequences of radiation damage; generalize the mechanisms of directed regulation of pathophysiological disorders of energy metabolism of muscle tissue of irradiated animals and their descendants; to evaluate the effectiveness of pathogenetic pharmacocorrection of pathophysiological disorders of the energy metabolism of the myocardium and skeletal muscle of irradiated animals and their descendants by the introduction of a hormone-vitamin complex.

The dissertation research was carried out during 2006-2023 at the Department of Medical Chemistry of Odesa National Medical University.

The research was carried out in several stages. The task of the first stage was to find out the peculiarities of reproducing the effect of ionizing radiation on the survival and fertility of rats and their descendants. The task of the second stage of

our own research was to determine the pathophysiological and pathobiochemical changes in the blood and in the muscular system of irradiated parent animals and their descendants as a result of exposure to ionizing radiation with doses of 0.5 and 1.0 Gy. The task of the third stage of our own research was to determine the effectiveness of pathogenetically justified pharmacological correction of the pathobiochemical changes in the blood and muscle system of irradiated parent animals and their descendants.

Experimental studies were conducted under the conditions of a chronic experiment on 240 sexually mature white rats of the Wistar line and on 260 of their descendants aged 1 month. Rats were provided with free access to food and water, they were housed in standard conditions with a natural 12-hour cycle change of light and darkness, humidity 60% and temperature (22 ± 1) °C.

To conduct the experiment, sexually mature rats were exposed to a single total gamma irradiation of ^{60}Co in the morning on an empty stomach at the "Agat" telegammatherapy unit, the distance to the absorption source was 75 cm, the dose rate was 0.54 Gy/min, the absorbed dose was 0.5 Gy; 1.0 Gr. For irradiation, the animals were placed in a special chamber made of organic glass with dimensions of 20 x 20 x 6 cm, separated by partitions according to the size of the animals.

Mitochondria, mitochondrial supernatant of myocardium, anterior group of thigh muscles and blood serum were used for the biochemical studies. We focused our attention on the activity of pyruvate kinase, lactate dehydrogenase and its isoenzymes, malate dehydrogenase, NADPH-dependent malate dehydrogenase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and the content of lactate, pyruvate, malate, oxaloacetate, adenosine triphosphate, adenosine diphosphate, and adenosine monophosphate.

For the first time, differences in energy metabolism were established in sexually mature and infant rats under the conditions of action of ionizing radiation in small doses. In this experiment, not only the structural and functional changes in the muscle tissue of sexually mature animals were investigated, but also the mechanisms of dysfunction of the muscle system in their descendants exposed to radiation were

clarified (isoenzyme spectra, competitive and non-competitive inhibition of enzymes, changes in the chemical nature of contractile proteins muscles).

For the first time, the peculiarities of the course of enzymatic reactions in the muscular system of irradiated animals were investigated, and the energy supply of muscle tissue under the specified conditions and the direction of metabolism towards aerobic or anaerobic processes were established.

For the first time, a comprehensive study of the state of enzyme systems and their metabolites in muscle tissue and blood and a study of hematological indicators and processes that characterize the disorder of protein metabolism in sexually mature animals irradiated at different doses and their descendants exposed to a dose of 1.0 Gy was carried out. At the same time, not only new chains of the pathogenetic mechanism of muscle dysfunction due to irradiation were established, and new data were obtained regarding the adequacy of enzymatic support and the depth of the pathological process under the specified conditions of the experiment and the selection of means for a targeted effect on the metabolic pathways that ensure the functioning of the muscle system.

For the first time, the regularities of the functioning of glycolytic substrate phosphorylation and the connection of the terminal site of glycolysis with the oxidative reactions of the Krebs cycle and the processes of carbohydrate resynthesis in the myocardium and skeletal muscle under the conditions of irradiation of a biological organism were established. Their adaptive significance in providing the muscle tissue with the energy necessary to maintain the performance of the organism of the descendants born from animals irradiated in different doses has been proved.

For the first time, the dynamics of the functioning of the shuttle mechanisms for the transport of reduced equivalents in the myocardium and skeletal muscle of the descendants of intact and irradiated animals exposed to 1.0 Gy doses was determined.

For the first time, pathophysiological mechanisms were traced and the dose-dependent nature of changes in bioenergetic processes in the muscles of the

descendants of irradiated animals was proved. Accumulation under such conditions of end products of glycolysis (lactate and pyruvate) in the tissues of descendants, weakening of substrate and oxidative phosphorylation processes, which leads to accumulation of end products of the tricarboxylic acid cycle (malate and oxaloacetate) has been proved. It was established that the leading pathobiochemical mechanism of malate accumulation is the strengthening of the reverse NAD-dependent malate dehydrogenase in the cytoplasm and in the mitochondria of muscle tissue, as well as the predominance of the reverse NADPH-dependent malate dehydrogenase reaction.

For the first time, it was proved that during the post-radiation period, reduced forms of NADH accumulate in the tissues, which causes the development of acidosis and creates conditions for competition between aerobic and anaerobic processes, where anaerobic reactions have an advantage.

For the first time after exposure to ionizing radiation, epigenetic changes in the qualitative and quantitative composition of the isoenzyme spectra of creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase were determined, the result of which is a decrease in the content of ATP due to the lag of the processes of phosphorylation of the adenyl system from its dephosphorylation, an increase in the content of methylated derivatives of ATP and increased degradation of this metabolite. The pathophysiological mechanisms of increased fatigue and decreased physical performance of muscle tissues of irradiated animals have been proved.

For the first time, the obtained data made it possible to reveal the pathophysiological mechanisms of metabolic pathway disorders that ensure the functioning of the muscular system of irradiated animals and their descendants exposed to radiation.

The developed original method of pathogenetic pharmacocorrection contributed to increasing the physical performance of the descendants of irradiated animals that were exposed to radiation. At the same time, the introduction of the hormone-vitamin complex contributed to the improvement of the energy resources of the muscle tissue due to the enhancement of glycolytic substrate phosphorylation

and due to the enhancement of the oxidative potential of the tricarboxylic acid cycle not only at the stage of action of malate dehydrogenase, but also of succinate dehydrogenase.

For the first time, the expediency and pathophysiological validity of using indicators of the energy supply of the muscular system, as well as physical performance as diagnostic criteria for the consequences of radiation damage to the body, which will allow to assess the depth, severity, directionality, irreversibility and ability to adapt the muscular system to the impact of ionizing radiation have been proved.

For the first time, a new direction of research into the impact of ionizing radiation on the body has been developed and pathogenetically substantiated, which will allow to optimize the fundamental research into the pathogenesis of metabolic pathways disorders that ensure the functioning of the muscular system in animals irradiated in different doses and their descendants exposed to radiation.

For the first time, the obtained data in the case of their critical analysis made it possible to initiate the creation of a system for the development of approaches to the targeted correction of post-radiation dysfermentoses in the muscles of irradiated animals. For the first time, the increase in the physical capacity of the descendants of irradiated animals that were exposed to radiation was pathogenetically substantiated, which from a pathophysiological point of view is the basis for the feasibility of using these indicators as diagnostic criteria for the consequences of radiation damage to the body and criteria for evaluating the effectiveness of the applied pathologically justified correction of post-radiation dysfermentoses.

The developed method of experimental modeling of radiation exposure increases the possibilities of assessing the impact of ionizing radiation on a young, low-dose irradiated organism, helps to optimize the study of the mechanisms of radiation-induced disorders of the structure and function of muscle tissue, as well as the development and evaluation of the effectiveness of adequate, pathogenetically oriented correction methods studied disorders.

A prognostic criterion and a method of prevention of radiation disorders of energy metabolism in descendants born from animals irradiated in different doses and exposed to radiation in the same doses were developed and pathogenetically justified, the effectiveness was proved in experimental conditions, which creates a basis for their use in clinical practice.

The theoretical provisions of the dissertation were implemented in the educational work of General and Clinical Pathological Physiology department of Odesa National Medical University; General and Clinical Pathology department of V. N. Karazin Kharkiv National University; departments of Pathological Physiology of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, I. Ya. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, M. I. Pirogov Vinnytsia National Medical University, O. O. Bogomolets National Medical University, Poltava State Medical University; department of Pathological Physiology with a course of Normal Physiology of Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University; departments of Radiation diagnostics, radiation therapy and oncology, Medical and Biological Chemistry of M. I. Pirogov Vinnytsia National Medical University; departments of Clinical pharmacology, pharmacy, pharmacotherapy and cosmetology, Clinical pharmacy, pharmacotherapy, pharmacognosy and pharmaceutical chemistry, Pharmacognosy, pharmacology and botany, Biological chemistry of Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University; Department of Biological and Bioorganic Chemistry of Poltava State Medical University.

Key words: ionizing radiation, skeletal muscle, cardiac muscle, pathophysiological mechanisms, lactatedehydrogenase, malatedehydrogenase, creatinephosphokinase, physical performance, hormone-vitamin complex, pathogenetically oriented pharmacocorrection of the radiation damage of muscle system.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дослідження:

1. Степанов ГФ, Мардашко ОО. Порівняльна характеристика попередників обміну креатину у тканинах 1-місячних щурят та статевозрілих тварин. Одеський медичний журнал. 2006;4(95):20-22. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та аналіз літературних джерел).*

2. Степанов ГФ, Мардашко ОО. Особливості функціонування креатинутворюючої системи у тварин, опромінених дозою 3,0 Гр. Одеський медичний журнал. 2007;5(103):20-23. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та аналіз літературних джерел).*

3. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Штанько ВА. Роль креатинкіназної системи у функціонуванні різних видів м'язової тканини у нащадків опромінених тварин. Інтегративна Антропологія. 2007;2(10):18-21. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

4. Степанов ГФ. Вивчення енергетичного обміну у різних видах м'язової тканини нащадків опромінених тварин після фізичного навантаження. Одеський медичний журнал. 2008;2(106):11-13.

5. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА, Макулькін РФ. Човникова функція малатдегідрогеназ у м'язах експериментальних тварин. Одеський медичний журнал. 2011;2(124):9-13. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготовлені узагальнення і висновки).*

6. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА. Порухення процесів метилування при дії на організм іонізуючого випромінювання. Інтегративна антропологія. 2011;2(18):77-79. *(Здобувачем проведені експериментальні*

дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).

7. Степанов ГФ, Дімова АА, Мардашко ОО. Дія гормонального комплексу на репродуктивне здоров'я експериментальних тварин, фізичну працездатність та радіорезистентність їх нащадків. Вісник морської медицини. 2011;3(53):168-170. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

8. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА. Епігенетична модифікація ферментів у м'язах тварин різного віку. Інтегративна антропологія. 2012;2(20):70-74. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

9. Степанов ГФ, Костіна АА, Мардашко ОО. Метаболізм амінокислот у нащадків опромінених тварин. Досягнення біології та медицини. 2017;1(29):26-32. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

10. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Костіна АА. Гематологічні показники в динаміці екстремальних ушкоджень. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017;3(49):109-114. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

11. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Костіна АА. Епігенетичні зміни ферментних білків у тканинах тварин після іонізуючого опромінення. Досягнення біології та медицини. 2019;2(34):26-30. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

12. Stepanov GF, Tereshchenko LO, Oleinik EV, Maryniuk GS, Budalenko OI, Dubna ES. Efficiency of ademethionine in oxidative stress in tissues of irradiated rats. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(6):192-198. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.06.021>. *(Здобувачем проведені*

експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).

13. Степанов ГФ. Патолофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023;1(98):145-152. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796068>

14. Stepanov G. F., Vastyanov R. S., Kostina A. A., Mokriienko E. M., Lazor N. V. Hematological changes in descendants of animals irradiated in different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(5): 198-212. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.026> *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

15. Stepanov GF, Vastyanov RS. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023;2(84):233-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-233-238 (**Web of Science, Q4**). *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

16. Stepanov G. F., Vastyanov R. S., Kostina A. A., Lazor N. V. ATPase activity of actomyosin and myosin in different types of muscles of intact and irradiated animals. Journal of Education, Health and Sport. 2023;42(1):161-173. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.42.01.015> *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів).*

17. Stepanov G. F., Vastyanov R. S., Kostina A. A., Mokriienko E. M. Peculiarities of the relationship between the terminal site of glycolysis and the initial segment of gluconeogenesis in the myocardium and skeletal muscles of animals irradiated at different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023;47(1): 165-179. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.47.01.016>

(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів).

18. Stepanov GF, Vastyanov RS. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. *World of Medicine and Biology*. 2023;3(85):230-236. DOI 10.26724/2079-8334-2023-3-85-230-236 (**Web of Science, Q4**). *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

19. Stepanov GF, Vastyanov RS, Tertyshnyi SV, Petruk LH. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;76(10):2288-2294. DOI: 10.36740/WLek202310125 (**SCOPUS, Q4**). *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

20. Stepanov GF. Pathophysiological mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants of irradiated animals to altering influence of ionizing radiation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;48(1):225-242. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.48.01.017>.

21. Stepanov GF, Vastyanov RS. Experimental background for hormone-vitamin complex using in course of rehabilitation after ionizing radiation. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;76(11):2509-2515. DOI: 10.36740/WLek202311127 (**SCOPUS, Q4**). *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

22. Stepanov GF. Pathophysiological significance of creatinekinase and lactatedehydrogenase in the mechanisms of adaptation of muscle tissue of

descendants. Journal of Education, Health and Sport. 2023;50(1):153-167. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.50.01.012>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

23. Степанов ГФ, Мельник ОТ, Лазанюк ВМ. Метаболізм глікогена у тканинах щурят, народжених від опромінених тварин. В: Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду; 2006 жовт. 24-27; Харків. Харків; 2006, с. 206. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку та узагальнення результатів, сформульовані висновки).*

24. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА, Сідельникова ТА. Молекулярні механізми зниження фізичної працездатності. В: Матеріали міжнародного наукового симпозіуму, присв. 90-річчю ОНПУ Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології; 2008 вер. 23-25; Одеса. Одеса; 2008, с. 330. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготовлені узагальнення та висновки).*

25. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА. Репарація післяпроменевиx порушень в експерименті. В: Матеріали XV ювілейної міжнародної науково-практичної конференції Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія; 2012 трав. 17-19; Одеса. Одеса; 2012, с. 102-103. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

26. Степанов ГФ, Мардашко ОО. Пошук засобів покращення репродуктивного здоров'я опромінених тварин, життєздатності та радіорезистентності їх потомства. В: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присв. 100-річчю з дня народження В.Ю. Ахундова; 2016 трав. 3; Баку. Баку; 2016, с. 137-138. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, проаналізовані літературні джерела).*

27. Степанов ГФ, Костіна АА, Дімова АА. Корекція метаболічних порушень у опромінених експериментальних тварин. В: Матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії; 2020 жовт. 2; Харків. Харків; 2020, с. 41. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

28. Степанов ГФ, Терещенко ЛО, Васильєва АГ, Костіна АА, Дубна ЄС. Активність NA^+ , K^+ -АТФази та вміст аденілових нуклеотидів в організмі щурів за умов поєднаної дії іонізуючого опромінення й фізичного навантаження. In: Proc. of the XXVI Int. Scientific and Practical Conference The main prospects for the development of science in modern life; 2022 September 13-16; Warsaw. Warsaw; 2022, p. 190-195. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та переклад статті англійською мовою).*

29. Степанов ГФ. Зміна активності піруваткінази та лактатдегідрогенази в кістяковому та серцевому м'язах за умов тотального гама-опромінення: дослідження патобіохімічних механізмів у відповідь на вплив іонізуючого опромінення. In: Proc. of the 14th Int. Scientific and Practical Conference Science and Practice: Implementation to Modern Society; 2023 April 26-28; Manchester. Manchester; 2023, p. 447-453.

30. Степанов ГФ. Патогенетично обґрунтована ефективність гормонально-вітамінного комплексу при іонізуючому опроміненні. In: Proc. of the 2nd International Scientific and Practical Conference Society and Science: Interconnection; 2023 May 6-8; Porto. Porto; 2023, p. 316-322.

31. Степанов ГФ. Вплив гормонально-вітамінного комплексу на вміст метаболітів гліколізу у нащадків опромінених щурів. In: Proc. of the 5th Int. Scientific and Practical Conference Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development; 2023 May 16-18; Geneva. Geneva; 2023, p. 348-355.

32. Степанов ГФ. Гормонально-вітамінний комплекс нормалізує функціональну активність кістякового та серцевого м'язів нащадків

опромінених тварин. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції XXII читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса; 2023, с. 137-140.

33. Степанов ГФ. Вплив іонізуючого опромінення на протеомну гетерогенність м'язової тканини у нащадків опромінених тварин. In: Proc. of the 1st Int. Scientific and Practical Conference Modern Knowledge: Research and Discoveries; 2023 May 19-20; Vancouver. Vancouver; 2023, p. 236-252. DOI: 10.51582/interconf.19-20.05.2023.022.

Додаткові наукові праці, у яких висвітлені результати дослідження:

34. Mardashko OO, Mironovych LM, Stepanov GF, Storchilo OV. Biological and Bioorganic chemistry: teaching textbook. Kyiv: Caravela; 2010. 240 p. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 1-3 і 5 розділи)*

35. Мардашко ОО, Миронович ЛМ, Степанов ГФ. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник. Одеса: ОНМедУ; 2011. 236 с. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 1-3 і 5 розділи).*

36. Бажора ЮІ, Степанов ГФ, Бажора ЯІ, Єрмуракі ПП. Вступ до молекулярної біології: навч. посібник. Одеса: Прес-кур'єр; 2020. 80 с. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 9 розділів, проведено загальне редагування).*

37. Запорожан ВМ, Степанов ГФ, Бажора ЮІ, Кожаков ВА, Комлевой ОМ. Вступ до молекулярної медицини: навч. посібник. Одеса: Олді+; 2023. 242 с. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 8-18, 20-30 розділи, проведено загальне редагування).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	29
ВСТУП	30
РОЗДІЛ 1 ВПЛИВ РАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ (огляд літератури)	42
1.1. Механізми радіаційно-індукованої нестабільності генома в опромінених батьків	47
1.2. Механізми радіаційно-індукованої нестабільності генома в нащадків, народжених від опромінених батьків	62
1.3. Радіаційні ушкодження м'язової тканини в експерименті та клініці	71
1.4. Шляхи репарації променевого уражень в експерименті та клініці	78
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	89
2.1. Лабораторні тварини та моделювання експерименту	89
2.1.1. Методика отримання потомства щурів	89
2.1.2. Методика опромінення тварин та отримання експериментального матеріалу	90
2.1.3. Моделювання фізичного навантаження	94
2.2. Методи експериментальних досліджень	94
2.2.1. Визначення вмісту скорочувальних білків (міозину, актину, тропоніну та тропоміозину) і АТР-азної активності міозину й актоміозину	94
2.2.1.1. Отримання міозину	94
2.2.1.2. Отримання актину	95
2.2.1.3. Отримання тропоніну і тропоміозину	97

	26
2.2.1.4. Оцінка чистоти отриманих білків за допомогою гелъ-електрофорезу	99
2.2.1.5. Визначення концентрації білків	100
2.2.1.6. Визначення АТР-азної активності актоміозину та міозину	100
2.2.2. Визначення активності піруваткінази в м'язовій тканині	101
2.2.3. Визначення активності лактатдегідрогенази в м'язовій тканині	102
2.2.4. Визначення ізоферментного спектру лактатдегідрогенази в м'язовій тканині	103
2.2.5. Визначення активності НАД-залежної малатдегідрогенази в м'язовій тканині	103
2.2.6. Визначення активності НАДФ-залежної малатдегідрогенази в м'язовій тканині	104
2.2.7. Визначення активності фосфоенолпіруваткарбоксікінази в м'язовій тканині	105
2.2.8. Визначення вмісту лактату, пірувату, малату, оксалооцту в м'язовій тканині	105
2.2.8.1. Визначення лактату	105
2.2.8.2. Визначення пірувату	106
2.2.8.3. Визначення малату	106
2.2.8.4. Визначення оксалооцту	107
2.2.9. Визначення загальної активності креатинкінази та її ізоферментного спектру в м'язовій тканині	108
2.2.10. Визначення вмісту аденілових нуклеотидів у м'язовій тканині	109
2.3. Методи статистичних досліджень	109
РОЗДІЛ 3 ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ВИДІВ М'ЯЗІВ У ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН	112
3.1. Стан системи кровообігу опромінених у різних дозах тварин	112

3.2. Фертильність і фізична працездатність опромінених у різних дозах тварин	116
3.3. Вміст скорочувальних білків і АТР-азної активності актоміозину та міозину в різних видах м'язів опромінених тварин	119
РОЗДІЛ 4 ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ВИДІВ М'ЯЗІВ У НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН, ЯКІ ПІДДАНІ ОПРОМІНЕННЮ ДОЗОЮ 1,0 Гр	132
4.1. Стан системи кровообігу нащадків опромінених різними дозами тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр	132
4.2. Фізична працездатність нащадків опромінених різними дозами тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр	138
4.3. Вміст скорочувальних білків у різних видах м'язів нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр	142
РОЗДІЛ 5 БІОЕНЕРГЕТИКА М'ЯЗОВОГО СКОРОЧЕННЯ У ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН	156
5.1. Активність ферментів і вміст субстратів аеробного й анаеробного метаболізму, окисного та субстратного фосфорилування у різних видах м'язів опромінених тварин	156
5.2. Функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у різних видах м'язів опромінених тварин	164
РОЗДІЛ 6 БІОЕНЕРГЕТИКА М'ЯЗОВОГО СКОРОЧЕННЯ У НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН, ЯКІ ПІДДАНІ ОПРОМІНЕННЮ ДОЗОЮ 1,0 Гр	182
6.1. Активність ферментів і вміст субстратів аеробного й анаеробного метаболізму, окисного та субстратного фосфорилування у різних видах м'язів нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр	182

6.2. Функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у різних видах м'язів нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр	194
РОЗДІЛ 7 НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ НА БІОЕНЕРГЕТИКУ М'ЯЗІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ, ЯКІ ПІДДАНІ ОПРОМІНЕННЮ ДОЗОЮ 1,0 Гр	213
7.1. Модифікація ферментів у скелетному та серцевому м'язах опромінених різними дозами тварин	213
7.2. Модифікація ферментів у скелетному та серцевому м'язах нащадків опромінених різними дозами тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр	220
РОЗДІЛ 8 ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ РЕПАРАЦІЇ, ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ	228
8.1. Корекція постпроменевиx дисферментозів у м'язах опромінених тварин	228
8.2. Шляхи підвищення фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр	231
РОЗДІЛ 9 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	247
ВИСНОВКИ	313
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	317
ДОДАТОК А Договір про наукову співпрацю	366
ДОДАТОК Б Договір про наукову співпрацю	368
ДОДАТОК В Список праць, опублікованих за темою дисертації	371
ДОДАТОК Д Відомості про апробацію результатів дисертації	378
ДОДАТОК Ж Акти впровадження	380

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АДФ	– аденозиндифосфат
АМФ	– аденозинмонофосфат
АТФ, АТР	– аденозинтрифосфат
АФК	– активні форми кисню
Гр	– грей, одиниця поглинутої дози
ГВК	– гормонально-вітамінний комплекс
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
Зв	– зіверт, одиниця еквівалентної дози (іонізуючого випромінювання)
ІВ	– іонізуюче випромінювання
КФК	– креатинфосфокіназа
КК-ММ	– м'язовий ізофермент креатинфосфокінази
КК-МВ	– серцевий ізофермент креатинфосфокінази
ЛНА	– ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС
мтДНК	– мітохондріальна дезоксирибонуклеїнова кислота
мт-КК	– мітохондріальний ізофермент креатинфосфокінази
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
МДГ	– малатдегідрогеназа
НАДН	– відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид
НАД-МДГ	– НАД-залежна малатдегідрогеназа
НАД	– окиснений нікотинамідаденіндинуклеотид
НАДФН	– відновлений нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НАДФ-МДГ	– НАДФ-залежна малатдегідрогеназа
НАДФ	– окиснений нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
ННЦРМ	– Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ФЕПКК	– фосфоенолпіруваткарбоксікіназа
ЧАЕС	– Чорнобильська атомна електростанція

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Широки масштаби мирного використання атомної енергії в низці галузей – енергетиці, медицині, сільському господарстві, промисловості, дослідженні космосу, а також військові дії із застосуванням ядерної зброї, становлять потенційну небезпеку для нинішнього і майбутніх поколінь. Потрібно зазначити, що кількість осіб, що контактують з джерелами іонізуючих випромінювань, буде постійно зростати [1].

Іонізуюче випромінювання широко увійшло в різні сфери нашого життя, у зв'язку з чим можливість опромінення і виникнення радіаційного ураження є цілком реальними.

У сучасних умовах широкомасштабного техногенного радіаційного забруднення навколишнього середовища і радіаційного навантаження на біосферу надзвичайно актуальною є оцінка біологічної ефективності пролонгованої дії низькоінтенсивного опромінення. Адже результат дії радіації в достатньо високій дозі на біологічні об'єкти у деяких випадках співставний з впливом того ж опромінення дозою, в десятки разів меншою [2]. Аварія на ЧАЕС загострила увагу до цих проблем і визначила план досліджень генетичних ефектів, індукованих опроміненням у малих дозах [3].

Показано, що ефективність опромінення малими дозами значно вища, ніж отримана за простої екстраполяції величини ефекту, виявленого при опроміненні високими дозами, на малі. Сьогодні більшість досліджень свідчать про високу генетичну ефективність гострого і хронічного опромінення малими дозами.

Разом з тим, чимало результатів досліджень у діапазоні малих доз іонізуючої радіації вказують на існування також ефекту радіаційного гормезису, ознаками якого є підвищена плодючість, прискорені ріст і поділ клітин, збільшення тривалості життя різних біологічних об'єктів [4]. Але під радіаційним гормезисом слід розуміти комплекс подій, в яких

спостерігається перевищення під впливом дії іонізуючого опромінення яких-небудь життєвих функцій, процесів чи фізіологічних параметрів над біологічною або фізіологічною нормою, тобто як гіперфункціональний ефект іонізуючого опромінення, а не як несприятливий ефект малих доз радіації.

Одним з фундаментальних питань залишається оцінка стабільності функціонування генетичного апарату, адже ушкодження генома можуть бути основою порушень імунної регуляції [5, 6]. Встановлено, що максимум у реалізації імунних порушень спостерігається у перших двох поколіннях нащадків опромінених батьків [3, 7].

Радіаційно-індукована нестабільність генома розглядається як особливий його стан у потомстві опромінених клітин та їхніх сусідів, в якому головне – не вихідна підвищена пошкодженість генома, а його більша здатність зазнавати пошкоджень у процесі життєдіяльності клітини, що призводить до відстроченої репродуктивної загибелі, виникнення спонтанних мутацій і підвищення частоти загибелі клітин шляхом апоптозу [8, 9].

В основі механізмів формування генетичної нестабільності лежить можливість існування субпопуляцій клітин, яким притаманна підвищена чутливість до опромінення. Оскільки прямого впливу опромінення на ДНК не відбувається, припускають, що у формуванні нестабільності можуть брати участь епігенетичні механізми. Крім того, процесу генетичної нестабільності сприяє дефіцит репаративної активності, порушення в контролі клітинного циклу й апоптичної загибелі клітин. Беручи до уваги, що успадкування нестабільності генома нащадками опромінених батьків проходить епігенетично, зміни в спектрі метилування батьківської ДНК уявляються найбільш ймовірним кандидатом на роль сигналу нестабільності [10].

Встановлені в наш час молекулярні прояви радіаційно-індукованої нестабільності генома в нащадків опромінених клітин полягають у спонтанних змінах структури ДНК, порушенні репарації ДНК і суттєвому зсуві функціонування окиснювально-відновлювальної системи. Останнє викликає не лише зміну внутрішньоклітинного вмісту активних форм кисню,

а й стосується їхніх регуляторних функцій, впливаючи на функціонування внутрішньоклітинних модулів реакцій, які керуються генетичними програмами, що активуються у відповідь на дію різноманітних факторів зовнішнього середовища [11, 12].

Механізми взаємодії іонізуючих випромінювань з біологічними об'єктами являють собою ланцюг послідовних фізичних і фізико-хімічних перебудов, які проявляються у вигляді збудження, первинної та вторинної іонізації молекул, що, в свою чергу, призводить до появи збуджених атомів і вільних радикалів, які реагують один з одним та інтактними біомолекулами. Розвиток вільнорадикальних процесів зумовлює ушкодження мембран і ковалентне зв'язування метаболітів, що в свою чергу призводить до порушення окиснювального фосфорилування та енергетики клітини [13]. Наведеним механізмом більшість авторів пояснюють віддалені ефекти несприятливого впливу екзогенних факторів. Їхній розвиток залежить від кумуляції реактивних метаболітів, гормональної функції гіпоталамуса, який є «диригентом» адаптаційно-приспосувальних реакцій організму на дію факторів довкілля [14, 15].

До життєво важливих процесів, які безпосередньо порушуються при дії іонізуючої радіації, належить біосинтез АТФ, що здійснюється системою окислювально-відновлювальних ферментів, локалізованих у внутрішній мембрані мітохондрій – дихального ланцюжка. Високий ступінь ушкодження цієї системи зумовлена значною радіочутливістю металовмісних ферментів (з яких, в основному, складається дихальний ланцюжок). Порушення біоенергетичних процесів внаслідок ушкодження дихального ланцюжка призводить до гострого дефіциту АТФ у клітині, результатом чого може бути або загибель клітини через нестачу енергії для функціонування систем репарації і виконання життєво важливих функцій, або перехід клітини на більш примітивний тип енергозабезпечення [16].

Сьогодні досліджено вплив іонізуючої радіації та хронічного стресу на молекулярному, клітинному, органному рівнях організації, а також на рівні

цілісного організму, але недостатньо з'ясованими залишаються зміни на тканинному рівні. Не з'ясована метаболоміка м'язової тканини при променевому ураженні (ізоферментні спектри, конкурентне й неконкурентне інгібування ферментів, зміна хімічних властивостей та вмісту скорочувальних білків м'язів), роль генетичних і епігенетичних факторів у розвитку цієї патології, не розроблені комплекси заходів, які спрямовані на зменшення метаболічних порушень у м'язовій тканині опромінених тварин, що можуть вплинути на народжуваність та життєспроможність нащадків.

Остаточно не визначеними є фізіологічні механізми адаптації м'язової тканини у відповідь на вплив іонізуючого опромінення, відсутні дані щодо патофізіологічних і патобіохімічних механізмів дисфункції м'язової системи при впливі на біологічний організм іонізуючого опромінення, особливо мінімальними дозами. Недостатньо досліджені патофізіологічні механізми дисфункцій м'язів у нащадків опромінених осіб – у цьому аспекті вкрай важливо розуміти глибину прірви, на яку слід очікувати фахівцям багатьох галузей медичної науки, зважаючи на 38-річну давнину Чорнобильської аварії, яка, за радіаційними поняттями, відбулася практично у нашій комірчині, по сусідству. Зрозуміло, що досліджуючи вказані вище патофізіологічні та патобіохімічні механізми м'язової перебудови у відповідь на дію іонізуючого опромінення, ми не могли обійти увагою найважливіший аспект патогенетично обґрунтованої фармакокорекції певних м'язових дисфункцій за умов експерименту у тварин, які безпосередньо зазнали впливу іонізуючого опромінення, а також у їхніх нащадків. Усе це зумовило актуальність виконання даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України на тему «Механізми епігенетичних порушень провідних ланок біоенергетики та азотистого обміну в опромінених тварин та їх нащадків» (номер державної реєстрації 0121U114601).

Здобувач є науковим керівником зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження – встановити основні патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на енергетичний обмін у м'язовій тканині опромінених тварин та їхніх нащадків, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, та розробити на цій підставі патогенетично обґрунтований спосіб корекції радіаційно-індукованих змін функціональної активності скелетних м'язів.

Завдання дослідження.

1. Вивчити особливості виживаності та плодовитості щурів та їхніх нащадків в умовах дії іонізуючої радіації.
2. Дослідити відмінності енергетичного обміну у статевозрілих щурів і щурят інфантильного віку в умовах дії іонізуючої радіації малими дозами.
3. Вивчити дозову залежність патобіохімічних змін у структурі ферментів енергетичного обміну в міокарді та скелетному м'язі при опроміненні тварин низькими дозами, а також у їхніх нащадків.
4. Дослідити гематологічні показники у інтактних і опромінених різними дозами тварин та їхніх нащадків, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр.
5. Встановити патофізіологічні механізми дисфункції міокарда та скелетного м'яза у нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню (ізоферментні спектри, конкурентне й неконкурентне інгібування ферментів, зміна хімічних властивостей та вмісту скорочувальних білків м'язів).
6. Дослідити механізми енергозабезпечення міокарда та скелетного м'яза та спрямованість метаболізму в інтактних і опромінених різними дозами тварин та їхніх нащадків, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр.
7. Виявити закономірності функціонування гліколітичного субстратного фосфорилування та встановити патофізіологічний зв'язок термінальної ділянки гліколізу з окисними реакціями циклу Кребса у міокарді та скелетному м'язі тварин, опромінених різними дозами, та їхніх нащадків, підданих опроміненню.
8. Вивчити динаміку функціонування човникових механізмів транспорту

відновлених еквівалентів у скелетному та серцевому м'язах інтактних і опромінених різними дозами тварин та їхніх нащадків, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр.

9. Узагальнити механізми спрямованої регуляції патофізіологічних порушень енергетичного обміну в міокарді та скелетному м'язі опромінених тварин та їхніх нащадків, а також визначити діагностичні критерії наслідків променевого ураження з урахуванням патофізіологічних механізмів.
10. Оцінити ефективність патогенетично обґрунтованої фармакокорекції порушень енергетичного обміну в міокарді та скелетному м'язі опромінених тварин та їхніх нащадків шляхом введення гормонально-вітамінного комплексу.

Об'єкт дослідження: патогенез пострадіаційних порушень структури і функцій скелетного та серцевого м'язів тварин різного віку, лікування.

Предмет дослідження: патофізіологічні механізми розладів скоротливої функції міокарда та скелетного м'яза γ -опромінених щурів та щурят, що отримані від γ -опромінених дорослих щурів.

Методи дослідження: експериментальні, патофізіологічні, радіобіологічні, біохімічні, фармакологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлені відмінності енергетичного обміну у статевозрілих щурів та щурят інфантильного віку в умовах дії іонізуючої радіації малими дозами. При цьому досліджені не лише структурно-функціональні зрушення м'язової тканини статевозрілих тварин, а й з'ясовані механізми порушення функціонування м'язової системи у їхніх нащадків, які піддані опроміненню (ізоферментні спектри, конкурентне й неконкурентне інгібування ферментів, зміна хімічних властивостей та вмісту скорочувальних білків м'язів).

Вперше досліджено особливості перебігу ферментативних реакцій у м'язовій системі опромінених тварин та встановлено енергозабезпечення

м'язової тканини за вказаних умов і спрямованість метаболізму в бік аеробних або анаеробних процесів.

Вперше проведено комплексне вивчення стану ферментних систем та їхніх метаболітів у м'язовій тканині та крові, дослідження гематологічних показників і процесів, які сукупно характеризують розлад білкового обміну в опромінені різними дозами статевозрілих тварин та їхніх нащадків, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр. При цьому встановлені нові ланцюги патогенетичного механізму м'язової дисфункції внаслідок опромінення та отримані нові дані стосовно адекватності ензиматичного забезпечення й глибини патологічного процесу за вказаних умов дослідження та вибору засобів для спрямованого впливу на метаболічні шляхи, що забезпечують функціонування м'язової системи.

Вперше встановлені закономірності функціонування гліколітичного субстратного фосфорилування та зв'язку термінальної ділянки гліколізу з окисними реакціями циклу Кребса й процесами ресинтезу вуглеводів у міокарді та скелетному м'язі за умов опромінення біологічного організму. Доведена їхня адаптаційна значущість у забезпеченні м'язової тканини енергією, необхідною для підтримки працездатності організму нащадків, народжених від опроміненіх різними дозами тварин.

Вперше визначена динаміка функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у скелетному та серцевому м'язах нащадків інтактних і опроміненіх різними дозами тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр.

Вперше простежені патофізіологічні механізми та доведено залежний від дози іонізуючого опромінення характер змін біоенергетичних процесів у м'язах нащадків опроміненіх тварин. Доведено накопичення за таких умов кінцевих продуктів гліколізу (лактату і пірувату) у тканинах нащадків, послаблення процесів субстратного й окисного фосфорилування, що призводить до накопичення кінцевих продуктів циклу Кребса (малату та оксалооцту). Встановлено, що провідним патобіохімічним механізмом

накопичення малату є посилення зворотної НАД-залежної малатдегідрогенази в цитоплазмі та мітохондріях м'язових тканин, а також переважання зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогеназної реакції.

Вперше доведено, що протягом пострадіаційного періоду в тканинах відбувається накопичення відновлених форм НАДН, що спричиняє розвиток ацидозу та створює умови для конкуренції між аеробними й анаеробними процесами, де перевагу мають анаеробні реакції.

Вперше після впливу іонізуючого опромінення визначені епігенетичні зміни в якісному та кількісному складі ізоферментних спектрів креатинфосфокінази й лактатдегідрогенази, наслідком яких є зменшення вмісту АТФ за рахунок відставання процесів фосфорилування аденілової системи від її дефосфорилування, підвищення вмісту метильованих похідних АТФ та посилена деградація цього метаболіту. Доведено патофізіологічні механізми посиленої втомленості та зниження фізичної працездатності м'язових тканин опромінених тварин.

Вперше отримані дані дозволили виявити патофізіологічні механізми порушень метаболічних шляхів, які забезпечують функціонування м'язової системи опромінених тварин та їхніх нащадків, яких піддано опроміненню.

Вперше запропонований оригінальний спосіб патогенетично обґрунтованої фармакокорекції метаболічних змін, що формуються при опроміненні, сприяв підвищенню фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню, покращенню енергетичних ресурсів м'язових тканин за рахунок посилення гліколітичного субстратного фосфорилування та окиснювального потенціалу циклу трикарбонових кислот не лише на етапі дії малатдегідрогенази, а й сукцинатдегідрогенази.

Вперше доведено доцільність і патофізіологічну обґрунтованість використання показників енергозабезпечення м'язової системи, а також фізичної працездатності як діагностичних критеріїв наслідків променевого ураження організму, які дають змогу оцінити глибину, вираженість,

спрямованість, необоротність та здатність щодо адаптації м'язової системи до впливу іонізуючої радіації.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та патогенетично обґрунтовано новий напрям вивчення механізмів впливу іонізуючої радіації на організм, який допоможе оптимізувати фундаментальні дослідження патогенезу розладів метаболічних шляхів, що забезпечують функціонування м'язової системи у опромінених різними дозами тварин та їхніх нащадків, які піддані опроміненню.

Отримані дані надали можливість розробити патогенетично обґрунтовану фармакологічну корекцію постпроменевих дисферментозів у серцевому та скелетному м'язах нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню, для підвищення їхньої фізичної працездатності, що є підґрунтям доцільності використання показників функціональної активності скоротливих м'язів як діагностичних критеріїв наслідків променевого ураження організму та критеріїв оцінки ефективності застосованої корекції пострадіаційних дисферментозів.

Розроблений спосіб експериментального моделювання радіаційного опромінення збільшує можливості оцінки впливу іонізуючої радіації на молодий, опромінений малою дозою, організм, дає змогу оптимізувати дослідження механізмів радіаційно-індукованих розладів структури і функції м'язової тканини, а також розробку та оцінку ефективності адекватних, патогенетично орієнтованих методів корекції досліджуваних розладів.

Розроблені прогностичний критерій і спосіб профілактики радіаційних порушень енергетичного обміну у нащадків, народжених від опромінених різними дозами тварин та підданих опроміненню в дозі 1,0 Гр. Патогенетично обґрунтовану ефективність прогностичних критеріїв доведено в експериментальних умовах, що створює підґрунтя для їх застосування в клінічній практиці.

Теоретичні положення дисертації впроваджено в навчальну роботу кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського

національного медичного університету; кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; кафедр патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Полтавського державного медичного університету; кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедр променевої діагностики, променевої терапії та онкології, медичної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; кафедр клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, фармакогнозії, фармакології та ботаніки, біологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача, який особисто провів патентно-інформаційний пошук, здійснив планування роботи, визначив мету і завдання дослідження, методичні підходи, опрацював моделі, згідно з якими виконано переважну частину експериментальних досліджень.

Автор самостійно здійснив моделювання іонізуючого опромінення щурів та їх нащадків, сформував групи дослідження, підібрав та обґрунтував способи фармакокорекції сформованих метаболічних змін, на підставі проведених експериментальних досліджень проаналізував та узагальнив отримані результати, провів статистичну обробку одержаних результатів, оформив їх у вигляді таблиць і рисунків, сформулював основні положення та висновки.

Автором написано й оформлено всі розділи дисертації, наукові

публікації та реферат. У всіх наукових працях, що містять результати дисертаційних досліджень, використано матеріал, який автор отримав під час виконання роботи. У публікаціях за співавторства автору належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. У дисертації не використано ідеї та розробки, що належать співавторам наукових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені у формі доповідей та тез на ІХ Українському біохімічному з'їзді (Харків, 2006 р.), міжнародному науковому симпозиумі, присвяченому 90-річчю ОНПУ «Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології» (Одеса, 2008 р.), XVI міжнародній науково-практичній конференції «Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія» (Одеса, 2012 р.), міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження В.Ю. Ахундова (Баку, 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії» (Харків, 2020 р.), міжнародній науково-практичній конференції “The main prospects for the development of science in modern life” (Варшава, 2022 р.), 14-й міжнародній науково-практичній конференції “Science and Practice: Implementation to Modern Society” (Манчестер, 2023 р.), 2-й міжнародній науково-практичній конференції “Society and Science: Interconnection” (Порто, 2023 р.), 5-й міжнародній науково-практичній конференції “Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development” (Женева, 2023 р.), науковій конференції «XXII читання В.В. Підвисоцького» (Одеса, 2023 р.), 1-й міжнародній науково-практичній конференції “Modern Knowledge: Research and Discoveries” (Ванкувер, 2023 р.).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано в 37 друкованих працях, в тому числі, у 22 статтях (з них 12 статей у фахових виданнях України, 6 – в іноземних періодичних виданнях, 4 статті опубліковані у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, зокрема, 2 – до Web of Science і 2 – до SCOPUS) та 4 навчальних посібники у співавторстві.

Матеріали дисертаційної роботи також освітлено у 11 тезах науково-практичних конференцій різного рівня.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 394 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, (опису) матеріалів і методів, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Перелік використаних джерел літератури містить 428 найменувань, з них 220 – англомовних. Дисертацію ілюстровано 74 таблицями та 58 рисунками. Список використаних джерел літератури та додатки викладено на 76 сторінках.

РОЗДІЛ 1
**ВПЛИВ РАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ НА СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ**
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Протягом усієї історії життя на Землі іонізуюча радіація в низьких дозах є одним з середовищних факторів, які впливають на динаміку еволюційних процесів [17–22]. В результаті надзвичайних радіаційних ситуацій, якою є аварія на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) [23, 24], а також випробування ядерної зброї значні території піддавались радіонуклідному забрудненню, жива природа опинилася під додатковим впливом хронічного опромінення переважно малими дозами [1]. Не дивлячись на те, що опромінення низької інтенсивності не призводить до загибелі організму, воно здатне модифікувати клітинно-тканинні процеси (викликати утворення вільних радикалів, розриви ДНК, клітинне старіння, апоптоз та компенсаторну проліферацію), що насамкінець, призводить до зміни такого комплексного показника пристосування, як тривалість життя [25, 26].

Тривалість життя є найбільш придатним параметром для оцінки реакції цілого організму на опромінення в період розвитку. На підставі даного параметра можна робити висновок про інтегральну ефективність клітинних, тканинних і системних механізмів захисту [27]. Механізми дії іонізуючого випромінювання на живі організми багато в чому схожі з механізмами старіння. Радіаційно-індуковане збільшення рівня активних форм кисню і накопичення ушкоджень прискорюють спонтанні й індуковані факторами навколишнього середовища деструктивні процеси [28]. Крім того при опроміненні відбувається зміна стресостійкості клітин, рівня апоптозу та проліферації в тканинах [29], спостерігається реакція з боку імунної та нейрогуморальної системи. Все це призводить до зростання швидкості старіння і зменшення тривалості життя.

Прискорення старіння організму при впливі іонізуючого випромінювання відбувається в результаті посилення інтенсивності або дисрегуляції процесів, які в нормі відбуваються при старінні [19-20]. До таких процесів можна зарахувати реплікативне і стрес-індуковане старіння клітин, апоптоз клітин постмітотичних тканин, нестабільність генома, а також епігенетичні зміни, що призводять до дисрегуляції експресії генів. У той же час опромінення малими дозами може призвести до активації систем стрес-відповіді більшою мірою (за інтенсивністю або часом), ніж це необхідно для компенсації шкідливої дії опромінення, і навіть збільшити стійкість до стресів та тривалість життя організму [30]. Таким чином, зміна тривалості життя [31] залежить від інтенсивності процесів, що прискорюють старіння з одного боку, і процесів, які протистоять їм (активація детоксикації вільних радикалів, репарації ДНК і білків, підвищення чутливості контрольних точок клітинного циклу, елімінація шляхом апоптозу клітин, які не справляються з ушкодженнями, активація імунітету) – з другого боку. В умовах хронічного низькоінтенсивного опромінення (0,04 мГр/год) спостерігалось зниження середньої та медіанної тривалості життя тварин у порівнянні з контрольними тваринами.

Крім зменшення тривалості життя тварин, генетичної нестабільності та зміни чутливості лейкоцитів до апоптозу [32, 33], у опромінених тварин спостерігалось зниження маси тіла в результаті того, що хронічне опромінення в процесі розвитку викликало компенсаторну стрес-відповідь, одним з ефектів якої є пригнічення поділу і росту клітин за рахунок зниження експресії генів, що кодують структурні білки й активатори проліферації, що могло позначитись на масі організму, який розвивається [34].

В експериментах з вивчення адаптивної відповіді крім зниження маси тіла, було виявлено підвищення відносної маси селезінки і печінки у хронічно опромінених тварин, що, ймовірно, свідчить про зростання навантаження на ці органи в процесі опромінення, причиною якого може бути більш активне руйнування клітин крові, ніж у тварин, які розвивалися без впливу радіації [35].

Механізми взаємодії іонізуючої радіації з біологічними об'єктами являють собою ланцюг послідовних біохімічних порушень [36, 37]. Найбільш складною проблемою залишається питання про механізми дії малих доз іонізуючих випромінювань. Нині переконливо доведено біологічні ефекти малих доз (100 мЗв і нижче) іонізуючої радіації (ІР), і відкриті нові радіаційно індуковані феномени. Добре відомий феномен прямого ефекту потужності дози.

Принципово новим феноменом є наявність зворотної залежності радіаційного ефекту від потужності дози [38]. Так, генетична ефективність хронічного опромінення при дуже низькій потужності дози, розрахована на одиницю дози, набагато вища в порівнянні з генетичною ефективністю гострого опромінення при високій потужності дози. Радіаційно-індукована геномна нестабільність і ефект свідка є новими феноменами, внесок яких у виникнення довготривалих наслідків у людей при їхньому хронічному опроміненні малими дозами ще належить оцінити. Показано трансгенераційне накопичення радіаційних ушкоджень і наявність геномної нестабільності протягом багатьох поколінь під впливом хронічного опромінення з дуже низькою потужністю дози [39]. Такі кооперативні багатоклітинні радіаційні ефекти, як геномна нестабільність і ефект свідка, показують насичення при низьких дозах. Комплексна транскрипційна відповідь є новим феноменом радіобіології. Встановлено, що він індукується в соматичних клітинах людей під впливом дуже низьких доз (1 мЗв та вище) і розрізняється при опроміненні низькими і високими дозами щодо кількості та типу по-різному експресованих. Показано, що іонізуюча радіація зумовлює кластерні ушкодження ДНК, проте типи кластерних ушкоджень розрізняються при дії високих і низьких доз [40]. Увесь комплекс наявних дотепер даних свідчить, що біологічні відповіді на всіх рівнях організації живого організму на вплив малих і великих доз іонізуючого випромінювання розрізняються [41].

Мала доза низькоінтенсивного опромінення викликає досить значні ефекти, такі як зниження тривалості життя, генетичну нестабільність клітин

кровотворної системи, зниження маси тіла, відносної маси селезінки і печінки [42, 43], що може бути пов'язано з одночасним проявом гіперрадіочутливості на рівні клітини й організму. Основним механізмом гіперрадіочутливості на рівні клітини вважається наявність порога чутливості активації захисних систем, таких як репарація ДНК, детоксикація вільних радикалів і затримка клітинного циклу [44].

Вивчення впливу на клітину іонізуючих випромінювань малими дозами виявило специфічні для даного діапазону доз радіобіологічні ефекти, такі як гормезис, адаптивна відповідь і гіперчутливість. У дослідженнях *in vitro* було показано ключові механізми даних ефектів, пов'язані з контролем клітинного циклу, репарацією ДНК, детоксикацією вільних радикалів, апоптозом [45].

У тому випадку, якщо опромінена клітина не гине, існує ймовірність прояву віддалених наслідків її опромінення у дочірніх клітин - генетична нестабільність [46]. Радіація модифікує і міжклітинні взаємодії: опромінення одних клітин може індукувати ефект свідка в інших. Особливо чутливим до впливу іонізуючого випромінювання малими дозами є період ембріонального і раннього постембріонального розвитку організму. Віддалені наслідки пренатального опромінення, мабуть, є результатом декомпенсаційних процесів на рівні клітини – радіаційно-індукованої нестабільності генома [47, 48], а на рівні організму – порушення розвитку органів і систем.

У тварин, які розвивалися в умовах опромінення наднизької інтенсивності, спостерігається відстрочений ефект радіаційно-індукованої генетичної нестабільності в клітинах однієї з найбільш радіочутливих тканин організму – кровотворної, виходячи з виявленого підвищення рівня ушкодження ДНК лейкоцитів крові до 8-го і 11-го місяця життя опромінених самців. Важливим механізмом підтримки стабільності ДНК клітин білої крові, які постійно піддаються процесам природної селекції, є апоптоз. Збільшення його частоти при безпосередньому впливі іонізуючого випромінювання малими дозами в різні періоди розвитку на організм ссавців добре відомо [49, 50]. Однак в експерименті спостерігалось відстрочене зменшення частоти

апоптозу лейкоцитів у опромінених тварин в порівнянні з неопроміненими [51].

Таким чином, виявлена генетична нестабільність клітин крові опромінених самців може бути результатом зниження чутливості до апоптозу. Це припущення побічно підтверджується тим, що зміни середнього кометного індексу, які спостерігалися в експерименті, відбувалися переважно за рахунок зміни кількості слабо ушкоджених клітин [52, 53]. Так само як і радіоадаптивна відповідь, виявлене зниження чутливості лейкоцитів до апоптозу може бути наслідком посиленої селекції клітин кровотворної тканини в умовах хронічного низькоінтенсивного опромінення, що призводить до того, що залишалися більш стійкі клітини, в меншій мірі піддані апоптозу [54].

Радіочутливість організму слід розглядати як частковий вияв його загальної неспецифічної реактивності, саме тому вона є частиною загально біологічних проблем реактивності та резистентності [55]. Останніми роками увагу дослідників привертають інтегральні показники, що характеризують реактивність окремих систем, перш за все регуляторних, або організму в цілому. Початковий функціональний стан (збалансованість) регуляторних систем організму, що характеризується відхиленням індивідуальних значень їхніх показників від середнього по популяції, може служити прогностичним критерієм його потенційної радіорезистентності й дає змогу перейти від групових прогностичних критеріїв до індивідуальних [56].

Опір організму до впливу несприятливих факторів довкілля та ймовірність виникнення патологічних порушень значною мірою визначаються станом адаптивних систем [57].

Одним із загальних проявів адаптації є зміна рухової активності [58], що проявляється, зокрема, у зміні функції м'язів, м'язового скорочення, яке не тільки забезпечує переміщення тіла у просторі, а й «відображає всю різноманітність зовнішніх проявів діяльності мозку» (І.М. Сеченов).

1.1. Механізми радіаційно-індукованої нестабільності генома в опромінених батьків

За понад 35 років досліджень медичних наслідків аварії на ЧАЕС радіаційна медицина в Україні досягла значного наукового прогресу. Розкрито та вивчено особливості реалізації впливу іонізуючого опромінення на людський організм на різних рівнях від популяційного до молекулярно-генетичного та розвиток і патогенез радіаційно зумовлених патологій [59, 60].

Стратегічним завданням радіаційної медицини після Чорнобилю є визначення фундаментальних механізмів дії малих доз опромінення [61, 62], вивчення ролі імунологічних, метаболічних та генетичних процесів, нейро-імуної взаємодії [63]. За завданнями Міністерства Чорнобилю України проведено селективний цитогенетичний моніторинг груп пріоритетного спостереження (близько 3500 осіб) – учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) з різними дозами опромінення, включаючи осіб, які перенесли гостру променеву хворобу; працівників ЧАЕС; персоналу об'єкту «Укриття»; евакуйованих, дитячого і дорослого населення радіаційно забруднених територій; деяких професійних груп (лісники, механізатори сільського господарства), які проживають і працюють у зонах інтенсивного забруднення радіонуклідами, самоселів з 30-кілометрової зони відчуження [64, 65]. Встановлено підвищену частоту цитогенетичних маркерів опромінення, зростання хромосомної нестабільності [66].

Проведені дослідження підтвердили зростання інтенсивності соматичного хромосомного мутагенезу в людини не лише в найближчі, але й у віддалені терміни після аварії на ЧАЕС, що можна вважати одним із факторів ризику реалізації патології з генетичним компонентом – онкологічних та спадкових захворювань, народження дітей з вадами розвитку, соматичної патології [67; 68]. Крім мінісателітних досліджень, збільшилася кількість доказів ролі геномної нестабільності, послаблення імунітету та інших немішених ефектів, але кількість досліджень є недостатньою.

Пріоритетними можуть стати результати широкомасштабного міжнародного дослідження геномних порушень у дітей, народжених від опромінених батьків.

У наукових дослідженнях, які проводяться в Національному науковому центрі радіаційної медицини НАМН України (ННЦРМ) використовують кілька біодозиметричних технологій, серед них – дослідження експресії гістону H₂AХ, який, як відомо, швидко фосфорилується за серином 139 у результаті подвійних розривів ДНК, що викликані впливом іонізуючого випромінювання. У віддаленому періоді після опромінення в учасників ЛНА на ЧАЕС спостерігається тенденція до підвищення експресії фосфорильованої форми гістону γ -H₂AХ у лімфоцитах периферичної крові. Підвищення експресії у γ -H₂AХ може бути асоційованим з дією радіації та відображати неефективність механізмів репарації та наявність вторинної нестабільності генома [69].

Сучасними методами поглибленого аналізу радіобіологічних ефектів – генної регуляції довжини теломер, апоптозу, клітинного старіння обстежено більше 1000 учасників ЛНА. Встановлено зв'язок радіаційних ефектів в імунній системі з дозою та віком на момент опромінення. Визначено скорочення відносної довжини теломер лімфоцитів периферичної крові учасників ЛНА на ЧАЕС по відношенню до неопромінених осіб відповідного віку [70, 71]. Результати досліджень показали наявність молекулярних механізмів, що сприяють розвитку когнітивного дефіциту у віддаленому періоді після опромінення [72, 73]. Встановлена негативна кореляція між довжиною теломер та рівнем когнітивного дефіциту (шкала MMSE), а також між віком і рівнем когнітивного дефіциту. Спільно з фахівцями Інституту Густава Руассі (Франція) розроблено метод визначення та проведено дослідження кількості «надкоротких» теломер, з якими пов'язується розвиток радіаційного старіння [74]. Теломери та генна регуляція їхнього функціонування відіграють роль у регуляції судинного старіння, а скорочення довжини теломер сьогодні розглядається як маркер кардіоваскулярних захворювань і пов'язаної з ними смертності.

Дослідження вказують, що опромінення низькими дозами викликає системні клітинні реакції, що визначаються, як у ранньому, так і у віддаленому періоді [75, 76]. Співробітниками лабораторії імуноцитології ННЦРМ доведено, що основу розвитку імунологічної недостатності та підвищення ризику клітинної трансформації віддаленого періоду після опромінення становлять пов'язані з дозою порушення механізмів генної регуляції основних гомеостатичних систем клітини, які полягають у дисбалансі експресії про- та антиапоптотичних генів (*TP53*, *TP53I3*, *EASLG*, *BAX*, *BSRC5*) і незавершеності процесу апоптозу у дозовому інтервалі понад 500 мЗв; клітинному старінні та *TERT* пов'язаному ризику трансформації імунокомпетентних клітин за посередництвом *TP53*-опосередкованої регуляції; порушеннях циклін-кіназної регуляції клітинного циклу, диференціювання та сигнальної трансдукції (*CCND1*, *CDKN1A*, *CDKN2A*, *CDKN1B*, *TGFBR1*, *MAPK14*); збереженні радіогенних мутацій *TCR* і гіперекспресії генів *MAPK14*, *MKNK2*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *TGFBR1*, *CSF2* в ефекторних субпопуляціях лімфоцитів (*CD16+CD57+*, *HLA-DR+*).

У ранньому періоді після опромінення у межах професійних лімітів до 20 мЗв встановлено активацію захисно-компенсаторних процесів у комплексі з проявами радіаційного старіння імунокомпетентних клітин за рахунок підвищеної інтенсивності апоптозу, порушень генної регуляції теломеро-теломеразного комплексу (*TERF1*, *TERF2*, *TERT*, *DDB2*) та гіперекспресії антигенів, пов'язаних з протівірусним імунітетом і протипухлинним наглядом.

Прогресування ушкоджувальної дії на генофонд екологічного неблагополуччя зумовлює такі негативні тенденції, як зниження народжуваності та збільшення смертності, зростання частоти генетичних порушень і вроджених аномалій розвитку [77–80]. Однак найбільш небезпечним наслідком техногенного екогенетичного ризику є різке збільшення імовірності трансформації генетичного апарату та змін еволюційних шляхів реалізації генетичної інформації у живій природі,

включаючи людину. Автори відзначають, що вже нині з різних причин не менше половини первинного генофонду повністю не відновлюється у наступних поколіннях. Ця актуальна для всіх розвинутих країн тенденція гостро стоїть і в Україні, у тому числі, у зв'язку зі збільшенням по всій території рівня радіації після аварії на ЧАЕС [81, 82].

Дестабілізація генома на тлі імуноендокринних та метаболічних зрушень провокує різноманітні порушення життєдіяльності, стає основою формування хронічних соматичних захворювань, канцерогенезу, зниження адаптаційних можливостей, скорочення тривалості життя [83].

Виявлення генетичних наслідків впливу ІР на людину залишається сьогодні надзвичайно актуальною проблемою, особливо щодо накопичення фактичного матеріалу для оцінки радіаційного ризику і з'ясування механізмів реалізації ефектів радіації у віддалені терміни після низькодозового навантаження або пролонгованого низькоінтенсивного опромінення [84–87]. Виявлено вірогідне підвищення рівня поліморфізму мікросателітасоційованих повторів ДНК у групі осіб, що піддавалися пролонгованому зовнішньому γ -опроміненню дозою вище 2,0 Гр, а також у нащадків батьків з накопиченою прекоцептивною дозою ІР вище 2,0 Гр. У нащадків, батьки або матері яких мали до зачаття потомства накопичену дозу вище 2,0 і 3,0 Гр відповідно, реєстрували підвищений рівень гетероплазмії мтДНК і частоти мутацій ядерного гена *p53*, незалежно від того, хто з батьків піддався впливу радіації в прекоцептивному періоді [88].

Генетичні порушення поділяють на два основні типи: хромосомні аберації, які включають зміни кількості або структури хромосом, і мутації в самих генах [89]. Генні мутації, в свою чергу, поділяються на домінантні (які виявляються відразу в першому поколінні) та рецесивні (які можуть проявитися лише у випадку, якщо в обох батьків мутантним є один і той же ген; такі мутації можуть не проявитися протягом багатьох поколінь або не виявитися взагалі).

Зі змін, що відбуваються в опромінених клітинах, одними з найбільш значущих ушкоджень є мутації та хромосомні аберації, оскільки вони передаються в кількох клітинних поколіннях і визначають типи генетичних дефектів [90].

Аналіз генетичних наслідків опромінення є досить складним, оскільки ті або інші генетичні дефекти мають приблизно 10 % новонароджених і важко відокремити випадки, зумовлені впливом саме радіаційного чинника [91]. Експертні оцінки показують, що хронічне опромінення протягом 30 років з сумарним дозовим навантаженням 1 Зв призводить до появи приблизно 2000 випадків генетичних захворювань на кожний мільйон новонароджених від опромінених батьків. У віддалені терміни після опромінення на стан генома соматичних клітин можуть впливати різноманітні фактори, які як збільшуватимуть, так і зменшуватимуть ступінь ушкодження генетичного матеріалу [92]. З часом у пострадіаційному періоді відбувається елімінація частини соматичних клітин з мутаціями [93]. Насамперед гинуть клітини з грубими порушеннями, які впливають на життєздатність. Потім, внаслідок природного оновлення популяцій клітин, які диференціюються, починається елімінація мутантних клітин з обмеженим терміном життя. Елімінація клітин з ушкодженим генетичним матеріалом може відбуватися різними шляхами, у тому числі – через апоптоз [94]. У деяких роботах показана наявність взаємозв'язку ступеня ушкодження ДНК, що спостерігається в мутантних клітинах, та інтенсивності процесів апоптозу.

Найбільш тривало зберігаються хромосомні та генні мутації, які не впливають на життєздатність, поділ клітини а також виникли в клітинах з тривалим терміном життя, наприклад у стовбурових гемопоетичних клітинах. З іншого боку встановлено, що вплив радіаційного чинника не обмежується тими змінами, які можуть бути виявлені безпосередньо після опромінення [95].

Стабільність генома забезпечується ефективністю функціонування в клітині системи відповіді на ушкодження ДНК. Цей механізм спрямований на контроль репарації ДНК і мінімізує ймовірність виникнення геномної

нестабільності, а також ініціації та прогресії пухлин [96]. Розпізнавання ушкодження ДНК сенсорними білками призводить до активації складної мережі сигнальної трансдукції та зупинки клітинного циклу, що забезпечує репарацію ушкоджень ДНК або апоптоз клітини [97]. Внаслідок дії випромінювання виникають одно- та дволанцюгові розриви ДНК, а її відновлення залежить від природи та величини викликаних ушкоджень [98]. При цьому зміни у механізмах регуляції клітинного циклу можуть призводити до порушень репарації ДНК, виникнення соматичних мутацій, утворення пулу дефектних клітин і сприяти розвитку різноманітних патологій.

Характерною особливістю впливу іонізуючого випромінювання є тривале збереження ушкоджень в окремих ланках імунної системи та розвиток хвороб, пов'язаних із ними. Довгочасний моніторинг стану здоров'я осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, демонструє збільшення соматичних та онкологічних захворювань [99–101]. Дослідження механізмів основних фізіологічних процесів клітини (клітинний цикл, проліферація, апоптоз), які пов'язані з підвищенням ризиків виникнення захворювань у віддаленому періоді після опромінення, належать до актуальних питань сьогодення у галузі радіобіології та радіаційної медицини.

Несприятливі наслідки впливу іонізуючої радіації на організми можуть суттєво недооцінювати [102]. Хронічне низькодозове опромінення населення в регіонах, які зазнали радіонуклідного забруднення в результаті радіаційних катастроф, здатне призводити до спадкової дестабілізації генетичних структур, що, в свою чергу, проявляється в розривах та перебудові ДНК, ущільненні хроматину, абераціях хромосом, анеу- та поліплоїдіях, супресії генів, генних та хромосомних мутаціях, що призводить до порушення балансу генома та, як наслідок, відбуваються малігнізація, індукування апоптозу, загибель клітини [102].

Вважають, що в основі механізмів формування генетичної нестабільності лежить можливість існування субпопуляцій клітин, яким властива підвищена чутливість до опромінення. Оскільки прямого впливу

опромінення на ДНК не відбувається, припускають, що у формуванні нестабільності можуть брати участь епігенетичні механізми [104]. Крім того, процесу генетичної нестабільності сприяє дефіцит репаративної активності, порушення в контролі клітинного циклу й апоптичної загибелі клітин [105]. Беручи до уваги можливість епігенетичного успадкування нестабільності генома нащадками опромінених батьків, зміни в спектрі метилування батьківської ДНК уявляються найбільш імовірним кандидатом на роль сигналу нестабільності. Метилування промоторів структурних генів пригнічує їхню транскрипцію, тому зміни в метилуванні можуть призводити як до експресії, так і до депресії генів [106–108].

Індуковані іонізуючим випромінюванням успадковані епігенетичні зміни – одна з основних причин формування віддаленої променевої патології [109]. Епігенетичні зміни клітин мають масовий (детермінований) характер, що відрізняє їх від мутаційних, які є одиничними і ненаправленими. Іонізуюча радіація здатна модифікувати рівень спонтанної генетичної нестабільності, успадкованої у низці клітинних поколінь за епігенетичним механізмом [110]. Підтверджено [111], що радіаційно індукована зміна стабільності генома лімфоцитів периферичної крові людини експресується у вигляді хромосомної нестабільності або адаптивного відгуку; також відмічена підвищена частота хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові та частота хромосомних аберацій хроматидного типу в осіб, постраждалих в результаті аварії на ЧАЕС [112, 113].

Дані [114] вказують на реальність феномена трансмісивної хромосомної нестабільності у нащадків опромінених батьків і підтверджують можливість її експресії в наступних мітозах.

Стійкість біологічної системи на кожному рівні організації (клітинному, організмовому або популяційному) визначається стабільністю генетичного матеріалу складових її елементів [115]. Останніми роками вчені встановили, що дія іонізуючого випромінювання на біологічні об'єкти призводить до генетичних змін не тільки в разі радіаційного впливу високими, але і так

званими малими дозами. [116]. Основний механізм появи генетичних змін при опроміненні малими дозами (до 200 мЗв) більшою мірою, ніж при дії радіації високими дозами, пов'язаний з індукцією нестабільності генома [117].

Відносно малі дози радіаційного впливу на самців щурів викликають об'єктивно реєстровані порушення репродуктивної функції запліднених ними самок й антенатального та постнатального розвитку потомства [118]. Відхилення спостерігаються за такими тестами, як індекс вагітності, приріст маси тіла самок до пологів, кількість живих новонароджених щурят у посліді, внутрішньоутробна загибель зародків, маса тіла плодів. Зазначені ефекти, в цілому все частіші зі збільшенням поглинутої дози, виявляються переважно в першому поколінні, хоча і в другому поколінні при дозі радіаційного впливу 0,5 Гр відзначаються, хоча і менш виражені, порушення репродуктивної функції самок першого покоління і зниження маси тіла новонароджених нащадків другого покоління. Ймовірно, дана доза близька до порогової для індукції ушкоджень у гаметах щурів-самців, а виявлені порушення свідчать про нестабільність генома нащадків опромінених батьків, яку слід враховувати при розробці заходів щодо збереження генофонду і тварин, і людини в умовах впливу радіації [119, 120].

Постійні радіаційні впливи малих доз іонізуючої радіації [121], призводять до розвитку дезадаптації в складній системі нейроімуноендокринної регуляції організму. Це, в першу чергу, стосується системи імунітету, яка як основна інформаційна і паралельно ефекторна система, відіграє визначальну роль у нейроімуноендокринній регуляції організму. Проведені дослідження стану системи імунітету ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС (ЛНА ЧАЕС) [122], а також контингентів радіаційного ризику, які постійно проживають і/або працюють в умовах комбінованої дії негативних факторів навколишнього середовища і низькоінтенсивної радіації, виявили найбільші порушення у цих осіб в Т-ланці імунітету [123]. Порушення, що виникають в системі взаємин імунітету, відображаються, в першу чергу, в змінах

співвідношень субпопуляцій Т-лімфоцитів з переважним зниженням вмісту Т-хелперів/індукторів (CD_4^+) на рівні системи імунітету та розвитку нейроімуноендокринного дисбалансу на рівні організму [124].

При опроміненні низькими дозами генетичні порушення можуть зберігатися і призводити до віддалених наслідків – зростання спадкової мінливості, зниження імунітету й адаптивних можливостей організмів, онкопатології [125, 126], ослаблення потомства та підвищення його смертності, пришвидшення старіння, зміни статеві пропорції в популяціях, віддаленої клітинної та ембріональної загибелі, геномної нестабільності, репродуктивної дисфункції, зміни радіочутливості [127–129]. Пострадіаційна генетична нестабільність виявляється через кілька клітинних поколінь передачею потенційних ушкоджень генетичного матеріалу і може бути індукована завдяки механізму «ефекту свідка». Припускають, що нестабільність генома пов'язана із зниженням ефективності репаративного синтезу ДНК, а також виснаженням антиоксидантного потенціалу клітини. Генотипна і фенотипова варіабельність зростає не лише в результаті дії радіації, а й інших стресових чинників, що дозволяє надає універсальної, загальнобіологічної значущості подібним перебудовам генома.

Радіоадаптація може бути зумовлена ініціацією малими дозами опромінення репарації пошкоджень ДНК, що можуть спричиняти репродуктивну загибель клітин [130]. Також радіоадаптація може бути пов'язана з генетично детермінованими процесами, що призводять до репопуляційного заміщення ушкоджених або загиблих клітин. Рівень виявлених адаптивних реакцій в органах і тканинах опромінених організмів спрямований лише на виживання окремих особин, а не на процвітання популяції в умовах підвищеної радіоактивності середовища існування [131–134]. Вивчення механізмів, які дають змогу зрозуміти мутаційні процеси, що виникають у віддалені строки після опромінення, відкриває нові можливості для розуміння віддалених генетичних наслідків і адаптивних процесів на стресові впливи за дії хімічних чинників [135].

Загальноприйнято, що в умовах опромінення критичними структурами на клітинному рівні організації живих організмів є ДНК і біологічні мембрани [136]. Експериментальні дані свідчать про те, що, незважаючи на виключне значення генетичного апарату в радіаційному ураженні клітин, не можна звести всю сукупність радіобіологічних ефектів лише до ушкодження генома. Важливим компонентом клітин, в якому можуть розвиватися первинні радіаційно-хімічні реакції і який значною мірою визначає життєдіяльність клітин, є клітинні мембрани [137]. Мембрани, як природний бар'єр, у багатьох випадках першими піддаються дії стресових чинників. Вони являють собою мішені первинного впливу і першу лінію захисту від нього. Будучи динамічними структурами, мембрани швидко реагують на зміни умов існування.

Однак зміна властивостей біомембран тягне за собою каскад зрушень в обміні речовин всієї клітини [138]. Опромінення, індукуючи первинне утворення оксидантів, які ушкоджують біомембрани, викликає «приплив» іонів кальцію в клітини, що спричиняє до порушення балансу між швидкістю генерації активних форм кисню (АФК) та їхньої природної утилізації. Кальцієве «перевантаження» мітохондрій призводить до того, що матрикс мітохондрій зазнає перебудови, що викликає дезорганізацію дихального ланцюга, в результаті чого останній починає посилено продукувати різні оксиданти, в тому числі АФК з пригніченням синтезу аденозинтрифосфату (АТФ). Виникає своєрідне замкнуте коло: незбалансований «приплив» іонів кальцію викликає інтенсивне утворення АФК у клітинах; АФК, в свою чергу, викликають додаткову інтенсифікацію «припливу» іонів кальцію в клітини за допомогою впливу на неспецифічні потенціалзалежні іонні канали та прямий шкідливий вплив на біомембрани [139–141]. Це ще більше інтенсифікує ендогенну продукцію АФК і т. д. У результаті клітини накопичують все більше і більше кальцію, а ендогенна продукція АФК посилюється ще більше. Кальцієве «перевантаження» клітин (спочатку викликане ушкодженням мембранних структур), ще більш посилене відносно вільним припливом

іонізованого кальцію в цитозоль з позаклітинного середовища і внутрішньоклітинних кальцієвих депо через енергозалежні іонні канали (за відсутності АТФ перестали виконувати свої бар'єрно-транспортні функції), в результаті призводить до активації фосфоліпази А₂ і ендонуклеаз, необоротно ушкоджують мітохондрії і ДНК. Запускається апоптоз, що призводить до загибелі клітини [142].

Стійкість організму до дії несприятливих факторів зовнішнього і внутрішнього середовища також визначається станом перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [143, 144]. При одноразовому тотальному опроміненні у щурів спостерігаються зміни продуктів ліпоперекисного каскаду і пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту в генеративних клітинах, що призводить до порушення метаболічного процесу [145]. Значний дисбаланс гомеостазу викликається впливом іонізуючого випромінювання, який є стрес-агентом, надаючи надзвичайне функціональне навантаження на організм [146].

Реакція клітин на опромінення має переважно неспецифічний характер. Сукупність цих реактивних змін називають «клітинним стресом» [147–149]. В опроміненому організмі залежно від дози утворюються активні форми кисню, перекису водню та органічних перекисів, посилюється перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), які ініціюють реакції з боку систем антиоксидантного захисту, систем нейрогуморальної регуляції і викликають вторинну, за механізмом негативного зворотнього зв'язку, активацію стрес-реалізуючих систем, гіперсекрецію біогенних амінів та стероїдних гормонів [150]. Відсутність нормалізації показників ПОЛ через 1 місяць після опромінення у низькій дозі свідчить про ушкоджувальну дію малих доз радіації на систему ПОЛ [151, 152].

Традиційна концепція радіобіології базується на теорії мішені, яка передбачає, що всі біологічні ефекти при опроміненні клітини є наслідком прямого ушкодження клітин іонізуючим випромінюванням [153].

Останнім часом існує думка, що радіаційно-індуковане ушкодження в ядрі опроміненої клітини і є негативним результатом опромінення, було

поставлено під сумнів спостереженнями, в яких дія іонізуючого випромінювання проявляється в клітинах, які самі не опромінені [154]. Ці ефекти продемонстровані як в нащадках опромінених соматичних клітин (радіаційна нестабільність генома) [155], так і в соматичних клітинах, які отримували певні сигнали від опромінених сусідів (радіаційно-індуковані ефекти свідка) [156].

В останні десятиліття при вивченні дії низьких доз іонізуючої радіації *in vitro* та *in vivo* виявлено специфічні ефекти, названі «немішеневі», які виявляються при дуже низьких дозах опромінення, характеризуються підвищенням радіочутливості клітини / організму, виникненням ушкоджень ДНК у ділянках, які не були порушені випромінюванням, появою *de novo* протягом тривалого періоду після впливу і збереженням ушкоджень у низці неопромінених поколінь [157–160].

Відкриття так званих немішеневих механізмів [161, 162] означає, що малі дози можуть викликати складні нелінійні або сублінійні (гормезис) відповіді, а їхня поява непередбачувана на будь-якому рівні системи [160].

До немішеневих ефектів дії іонізуючої радіації належить радіаційно-індукований ефект свідка (radiation induced bystander effect – RIBE) – здатність клітин-мішеней, ушкоджених іонізуючим випромінюванням, індукувати вторинні біологічні зміни в неопромінених клітинах-реципієнтах [163–167].

Встановлено, що неопромінені клітини-свідки, які межують з опроміненими клітинами-мішенями, можуть набувати радіаційно-індукованої нестабільності генома на всіх рівнях його організації, що реєструється за допомогою відповідних біологічних маркерів, включаючи цитогенетичні [168–171].

Механізм розвитку радіаційно-індукованого ефекту свідка досі є не повністю з'ясованим процесом, хоча багато факторів, які беруть в ньому участь, вже відкрито [172–174]. Ще на початку досліджень цього феномена було зроблено припущення, що чинник індукції ефекту свідка виробляється

безпосередньо опроміненими клітинами і передається неопроміненим клітинам, викликаючи в них певні біологічні зміни [175].

Поширення пошкоджувального сигналу навколо опроміненої клітини частково обмежується дифузною відстанню цього сигналу. Тому вважається, що ефект свідка може бути наслідком різних окремих шляхів переносу пошкоджень від опромінених клітин до неопромінених. Перший з них має місце в тканинах з високим ступенем взаємодії між клітинами. Для нього притаманне використання міжклітинних зв'язків розрив-з'єднання (gap junction intercellular communication – GJIC), що є мультимірними білковими каналами, які забезпечують передачу сигнальних молекул між клітинами [176]. При такому з'єднанні сполучні білки (конексини) утворюють геміканали в мембранах сусідніх взаємодіючих між собою клітин, зливаючись з утворенням розривів. Як правило, ці пори дозволяють проходити молекулам розміром 1000–1500 Да. Основними іонами і метаболітами, які передаються через GJIC, є Ca^{2+} , нуклеотиди, пептиди.

До чинників, які можуть брати участь в індукції ефекту свідка, віднесено цитокіни, посередники ROS, TGF- β , TNF- α , ILF8, ILF6, що виробляються опроміненими клітинами в тканинах [177]. В дослідженнях показано, що новим класом фізіологічних мобільних генетичних елементів є нуклеїнові кислоти, вивільнені як зі здорових, так і з пошкоджених (у тому числі, ракових чи опромінених) клітин [178, 179].

Численними експериментальними дослідженнями встановлено, що у механізмі розвитку радіаційно-індукованого ефекту свідка може бути задіяна відповідь імунної системи на дію іонізуючого випромінювання [180]. Найважливішими чинниками імунної системи, що беруть участь в індукції ефекту свідка, є лімфоцити та макрофаги [181]. Іонізуюче випромінювання, стимулюючи ці клітини, підвищує продукцію ними цитокінів ILF₁, ILF₂, ILF₆, ILF₈, TNF α і TGF β , які беруть участь у проліферації та диференціюванні стовбурових клітин, розвитку вторинних радіогенних пухлин після променевої терапії і також впливають на неопромінені клітини [182].

Підвищення вироблення цитокінів стимулює продукування оксиду азоту, що призводить до розвитку оксидативного стресу і, як наслідок, мутагенних змін у генетичному матеріалі неопромінених клітин та їх апоптозу [183]. Зважаючи на участь цитокінів, активних форм кисню та азоту в передачі ушкоджувального сигналу від безпосередньо опромінених до неопромінених клітин, розвиток радіаційно-індукованого ефекту свідка порівнюється з розвитком реакцій запалення, що підтверджується й зміною експресії генів, які беруть участь у розвитку запальних процесів та в індукції ефекту свідка [184, 185].

У механізмі розвитку радіаційно-індукованого ефекту свідка важливим може бути ушкодження ДНК внаслідок розвитку в неопромінених клітинах-свідках оксидативного стресу, при якому збільшується продукування вільних радикалів та інактивується антиоксидантний захист клітин [186]. Для нормального функціонування організму притаманний низький рівень продукування радикалів-ініціаторів і збалансована система антиоксидантного захисту. Внаслідок впливу іонізуючого випромінювання цей баланс порушується, зростає ефективність ініціації вільнорадикальних реакцій за рахунок збільшення продукування активних форм кисню [187]. Вільні радикали мають занадто короткий термін існування після утворення в опромінених клітинах, що зумовлює їхню нездатність досягати інших клітин, внаслідок чого вони не можуть розглядатися як єдиний чинник ушкодження неопромінених клітин. Проте вільні радикали в присутності кисню можуть бути перетворені в довго живучі пероксиди, що допомагає їм проходити довші шляхи поза опроміненими клітинами і спричиняти ушкодження неопромінених клітин.

Багато досліджень щодо механізмів розвитку радіаційно-індукованого ефекту свідка були зосереджені на виявленні ушкоджень генома на різних рівнях його організації. Показано, що при розвитку ефекту свідка ці ушкодження можуть спричинятися не тільки генотоксичними чинниками, а й епігенетичними модуляторами (зміна метилування та мікроРНК) у неопромінених клітинах-свідках, що може призводити до зміни експресії генів

[164; 188]. Найважливіша роль у цьому належить метильній групі. Скорочення метильних груп у промоторній ділянці генів збільшує їхню експресію [189]. Втрата метилування є ознакою ракових клітин, що збільшує частоту розривів ДНК, сприяє індукції мутацій і розвитку геномної нестабільності [190]. Встановлено, що гостре рентгенівське та гамма-опромінення спричиняють подібні ефекти внаслідок гіпометилування ДНК шляхом зміни експресії ДНК метилтрансфераз (DNMT3a та DNMT3b) у безпосередньо опромінених. Показано, що в неопромінених клітинах, які знаходились неподалік від опромінених клітин-мішеней, також зменшувалось метилування ДНК, що спричиняло виникнення ушкоджень хроматидного і хромосомного типів, збільшення геномної нестабільності, розвитку апоптозу та загибелі клітин [191].

Епігенетичні механізми немішеневих ефектів нині активно обговорюються. В оглядах [192–194] вказано на те, що білки або додаткові хімічні групи, які зв'язуються з ДНК, можуть впливати на її активність і змінювати експресію генів. Одним з типів маркування ДНК є патерн метилування генів. При цьому низький рівень метилування пов'язаний з потенційною активністю, а високий – з її відсутністю. Зміни в патернах метилування можуть бути індуковані факторами навколишнього середовища. Ці змінені патерни можуть стійко успадковуватися в низці багатьох клітинних поділів. Багатьма вченими епігенетичній спадковості відводиться важлива роль в еволюції [158, 195, 196].

До основних ефектів дії іонізуючого випромінювання на клітину, специфічних для опромінення малими дозами, належить, в тому числі, гіперчутливість [197, 198]. Під гіперчутливістю до малих доз радіації розуміють більш низькі значення виживання клонів клітин у культурі, ніж описувані лінійно-квадратичною моделлю [199]. Одним з імовірних механізмів є порушення клітинного циклу, коли ушкоджені клітини, минаючи стадію G₂, переходять відразу до мітозу. Після поділу вони піддаються клональній загибелі [200]. Іншим механізмом гіперчутливості є активація р53-залежного апоптозу, показана при опроміненні дозами 5, 10 і 20 сГр і

відбувається з більшою ймовірністю в G_1 фазі клітинного циклу [201]. Це свідчить про те, що клітини, ушкоджені опроміненням малими дозами, можуть бути зупинені як на стадії G_2 клітинного циклу, так і на стадії G_1 , яка контролюється p53, тобто поріг чутливості клітини до стресових впливів малої потужності зумовлений активацією різних систем захисту.

1.2. Механізми радіаційно-індукованої нестабільності генома в нащадків, народжених від опромінених батьків

Актуальною проблемою сьогодення є не тільки вивчення зміни стабільності генома соматичних клітин, з'ясування механізмів його дестабілізації в умовах дії комплексу чинників навколишнього середовища, в тому числі і радіаційних, а й дослідження можливості спадкової передачі цих змін [202]. Сьогодні накопичено чимало експериментальних і епідеміологічних даних, які свідчать про можливість підвищення нестабільності генома в нащадків опромінених батьків [203–207].

У сучасній експериментальній та клінічній медицині найбільш важливою є проблеми ушкоджувальної дії іонізуючого випромінювання на потомство опромінених батьків та особливостей впливу радіації на організм, що розвивається [208, 209].

Аналіз численних матеріалів, присвячених дослідженням наслідків Чорнобильської катастрофи, свідчить про те, що вихід нестохастичних і стохастичних захворювань істотно перевершив теоретичні розрахунки не тільки для ліквідаторів і населення, що проживає у зонах радіаційного ризику [210–212]. В Україні зростає покоління, народжене людьми, що отримали певні дози іонізуючої радіації, і аналіз захворюваності серед цих дітей свідчить про посилення тиску мутагенного фактора [213]. Тому особливої уваги потребують вивчення наслідків дії радіації на фізіологічну повноцінність нащадків [214, 215].

Інтерес до проблеми генетичних ефектів хронічного радіаційного впливу зростає зі збільшенням ролі ядерних технологій у житті людини і залишається відкритим [216]. До генетичним наслідків радіації в першому поколінні опромінених батьків належать серйозні порушення розвитку у потомства: ембріональна загибель, вроджені вади, дитяча смертність [217, 218].

Унаслідок аварії на ЧАЕС значна територія України зазнала радіаційного забруднення, що створило умови для постійної загрози для здоров'я населення й довкілля, особливо в сільській місцевості [219]. Уже друге покоління починає відчувати на собі наслідки аварії, отримуючи в спадок від батьків, які проживають на заражених територіях, хронічні та спадкові хвороби, порушення імунної системи, серцево-судинні захворювання тощо. Оцінка станів впливу іонізуючого випромінювання на ранніх стадіях, тобто дитячого організму, дає можливість визначити індивідуальні показники морфофункціонального розвитку, оцінити стан і рівень здоров'я, адаптаційні можливості кожного організму до постійних умов довкілля [220, 221].

Діти, що народилися у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та у батьків, що проживали на контрольованих територіях, досягли репродуктивного віку. Відомо, що опромінення хоча б одного з батьків пов'язують з можливістю виникнення різних розладів здоров'я, у тому числі гіпофертильність [222].

Вплив радіації на організм зокрема на вищу нервову діяльність часто супроводжується різними стресогенними факторами, і визначення важливості кожного з них є досить складною проблемою. Особливо яскраво це проявилось при аварії на ЧАЕС, тяжкість медичних наслідків якої часто не відповідала щодо дії малих доз опромінення [82, 223].

Встановлено, що практично за всіма інтегративними показниками умовно-рефлекторної діяльності нащадки опромінених дозою 1,0 Гр самців істотно відрізнялися від контрольних тварин. У них знижена здатність до навчання – умовні рефлекси починають вироблятися пізніше, ніж у контролі,

статистично значуще знижена кількість умовних рефлексів у цілому за сесію навчання. У дослідних групах знижувалася кількість щурів із серіями умовних рефлексів, що свідчило про порушення запам'ятовування «уроку» в процесі навчання і нестійкості виробленого рефлексу уникнення. Більш виражені порушення умовно-рефлекторної діяльності виявлено у нащадків-самців, які народилися з яйцеклітин, запліднених з чоловічих гамет, опромінених на стадіях сперматозоїдів, сперматид і сперматоцитів, а серед нащадків-самиць погіршення здатності до навчання зареєстровано у тварин, що народилися з яйцеклітин, запліднених з чоловічих гамет, опромінених на стадії сперматогонієв. Погіршення навченості спостерігалось також у нащадків по батьківській лінії.

Таким чином можна зробити висновок про значне порушення когнітивних функцій у нащадків першого покоління щурів-самців, опромінених дозою 1,0 Гр, і про можливість прояву негативних ефектів у другому поколінні. Ймовірно, під час опромінення при даній поглиненій дозі порушення в чоловічих статевих клітинах виникають при всіх стадіях сперматогенезу і передаються нащадкам, що негативно позначається на вищих функціях мозку наступних поколінь [224, 225].

У когорті дітей, народжених у сім'ях, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС батьків, висока поширеність загальної захворюваності, а у дітей ліквідаторів – нервово-психічної захворюваності, яка формує інвалідність і обмеження життєдіяльності, причому з багаторазовим перевищенням її в порівнянні з дитячою популяцією в цілому (в 3,4 раза). Зачаття і народження дітей у більш віддалені терміни після участі батьків у ліквідаційних роботах не зменшує ризику виникнення у них соматичних і нервово-психічних захворювань. Вроджені вади розвитку в цій групі дітей зустрічаються частіше в 1,5 раза. Переважають вади розвитку кістково-м'язової системи, системи кровообігу, нервової системи.

Серед дітей, які народилися у ліквідаторів, частіше, ніж у групі порівняння зустрічається затримка становлення моторних навичок і мовного

розвитку. При сімейному цитогенетичному обстеженні у дітей виявлено хромосомні перебудови і стабільні хромосомні аберації, аналогічні змінам їхніх опромінених батьків. Відзначається зниження індексів репараційної активності ДНК у дітей і їхніх батьків, на відміну від неопромінених популяцій. Мутації в соматичних клітинах спричиняють дестабілізацію генома, а в подальшому різноманітні порушення життєдіяльності організму, зниження функціональної активності, що призводить до формування хронічних соматичних і радіаційно-індукованих захворювань [226].

Доведено [227], що генетичні ефекти опромінення містять у собі не тільки серйозні порушення розвитку потомства, а також збільшення канцерогенного ризику, геномної нестабільності і погіршення життєздатності фенотипово нормального потомства опромінених батьків. Такі закономірності реагування на опромінення, як «адаптивний відгук», індукція генетичної нестабільності, ефект свідка, апоптоз та відповідь на псевдоцитокіновий вплив радіації, були отримані багатьма авторами [212, 228].

Сьогодні при проведенні досліджень з передачі (трансмисії) геномної нестабільності від опромінених батьків до нащадків об'єктом дослідження є ділянки генома з підвищеним рівнем мутаційного процесу [229]. Такою властивістю володіють специфічні ділянки генома – так звані сателітні ДНК (мікросателіти, мінісателіти), що займають близько 10 % людського генома. Вони мають тандемну організацію і характеризуються мінливістю, пов'язаною з варіабельністю як кількості одиниць повтору, так і окремих нуклеотидів [230].

Підвищений рівень неклональних хромосомних аберацій, який спостерігається в нащадків опромінених клітин, є проявом радіаційно-індукованої нестабільності хромосом [231].

Цитогенетичне обстеження дітей в Україні, опромінених внутрішньоутробно у віддаленому післяаварійному періоді свідчить про підвищення структурних аномалій хромосом з переважанням стабільних ушкоджень і переважною локалізацією розривів у них 1–3, 5, 7, 11, 13, 17

[232]. У дітей, які зазнали тривалої дії радіаційного чинника в період внутрішньоутробного розвитку і на наступних етапах онтогенезу, спостерігається збільшення частоти як стабільних, так і нестабільних індукованих ІВ хромосомних аберацій і підвищена ушкоджуваність хромосом 1, 4, 5, 9, 17, 22.

Підвищена частота хромосомних аберацій виявлена у дітей, які зазнали комбінованого опромінення ^{131}I і ^{137}Cs , особливо на ендемічних за йодом територіях. Установлено взаємозв'язок тиреоїдної патології та хромосомної нестабільності соматичних клітин людини [233]. Виявлено віддалений цитогенетичний ефект у послідовних генераціях клітин у нащадків опромінених батьків, що свідчить про існування трансмісії хромосомної нестабільності [114].

Результати цитогенетичного обстеження дітей, які проживають на контамінованих радіонуклідами територіях протягом 17 років після аварії на ЧАЕС і зазнають впливу малих доз опромінення, показали суттєве (у 2–5 разів порівняно з контролем) підвищення стабільних і нестабільних хромосомних аберацій, у тому числі дицентричних хромосом і центричних кілець [234, 235].

Відомі нині генетичні наслідки дії ІВ поділяють на ранні та віддалені. До ранніх належать ефекти, які проявляються загибеллю нащадків опромінених батьків на різних етапах онтогенезу, появою вроджених дефектів і аномалій розвитку. До віддалених генетичних ефектів опромінення зараховують підвищений ризик канцерогенезу та фізіологічну неповноцінність нащадків опромінених батьків.

Спостерігається зростання генетичної навантаженості у поколіннях тварин та ознак нестабільності генома (утворення мікроядер, гігантських клітин, збільшення кількості сестринських хроматичних обмінів, зменшення здатності клітин до репарації, підвищення їхньої радіочутливості). Виявлено передачу нестабільності генома від опромінених батьків до нащадків. При цьому констатують високу (надлінійну) генотоксичність низькодозового хронічного іонізуючого опромінення, про що свідчать розрахунки ризиків генетичних ефектів на одиницю поглиненої дози [236].

У дітей з феноменом геномної нестабільності, народжених від опромінених батьків, частіше реєструються зовнішні стигми дизембріогенезу, малі аномалії розвитку внутрішніх органів і вроджені вади [114]. У віддалені терміни після аварії на ЧАЕС виявлено неадекватну реакцію хромосомного апарату на тестове мутагенне навантаження *in vitro* – адаптивну відповідь у дитячого населення забруднених територій і нестабільність генома зі значними індивідуальними коливаннями [237, 238]. Діагностовано вірогідне зростання (до 1,6 раза) частоти мутацій у мінісателітних локусах ДНК дітей, народжених від опромінених батьків, тимчасом як опромінення матерів не супроводжувалося збільшенням таких мутацій.

Підсумовуючи все вищенаведене, очевидно, що ушкодження генетичного матеріалу зумовлює підвищення ризику канцерогенезу в опромінених контингентів. Останніми двома десятиліттями дослідження радіаційного канцерогенезу зосередилися на клітинних і молекулярних механізмах, які зумовлюють появу радіаційних ефектів і включають: мутації в полігенах життєздатності, наявність різноманітних та/або епігеномних порушень ДНК статевих клітин батьків, що призводить до нестабільності й функціональної неповноцінності генома [93]; мутації у генах, які контролюють основні процеси в ДНК (реплікацію, репарацію, транскрипцію); мутації в гіперваріабельних локусах [239, 240]. З'явилися відомості про так звані гіперваріабельні локуси міні- та мікросателітних послідовностей ДНК, високу частоту мутації в них і передачу нащадкам нестабільності генома. Загальною ознакою всіх вищезгаданих механізмів є їхня полімішенна природа.

Віддалені ефекти впливу радіації на клітини можуть виявлятися у вигляді підвищеного рівня затриманих порушень хромосом у нащадках опромінених клітин (радіаційно-індукована нестабільність хромосом). У клітинах через багато поділів після опромінення спостерігають підвищений рівень хроматидного і хромосомних аберацій, двониткових розривів ДНК, мікроядер [127, 158]. Були висловлені гіпотези, що механізмом генерації розривів хромосом у нащадках опромінених клітин є: цикл розривів-з'єднань

хромосомних мостів [127], підвищений рівень активних форм кисню, порушення реплікації ДНК або реплікативний стрес, активація фрагільних сайтів як джерела затриманих ушкоджень ДНК, що передаються в дочірні клітини, дисфункція теломерів під дією радіації і теломер-теломерного злиття хромосом, що призводить до затриманих дицентриків [185].

Одним з важливих аспектів при вивченні генетичних ефектів впливу радіації на організм є стан здоров'я нащадків населення, які зазнали впливу радіації. Це пов'язано з тим, що нащадки першого і другого поколінь можуть відчувати вплив генетичних змін внаслідок мутацій у статевих клітинах батьків [241].

Багатьма дослідниками було показано, що при опроміненні самців тварин радіаційно-індукована нестабільність генома виявлялася у їхніх неопромінених нащадків [242]. Неодноразово було показано, що хронічний радіаційний вплив на статеві клітини самців викликає зрушення з боку кровотворної системи потомства першого покоління [243].

Нестабільність генома у нащадків опромінених людей є наслідком виникнення ушкоджень у статевих клітинах їхніх батьків [229, 244].

Опромінення статевих клітин можна ідентифікувати за загибеллю клітин, детектуванням розривів ДНК, виникненням точкових і хромосомних мутацій. Хромосомні аберації або втрати цілих хромосом впливають на фертильність статевої клітини і здоров'я потомства [245]. Тим часом, іонізуюча радіація може викликати більш тонкі зміни в структурі хромосом: втрати невеликих фрагментів хромосом – мікроделеції, втрату або ампліфікацію повторюваних послідовностей ДНК, а також зміни в експресії генів. Ці зміни можуть спричиняти дестабілізацію генома статевих клітин і при заплідненні викликати нестабільність у соматичних клітинах потомства [246, 247]

Нестабільність генома може бути одним із критеріїв індикації радіаційного впливу, як інтегративний показник, що відображає спільність

механізмів радіаційного ураження клітин, тканин і органів опроміненого організму [248, 249].

Радіаційно-індукована нестабільність генома може бути індукована в статевих клітинах батьків і при заплідненні передаватися нащадкам, які будуть генетично нестабільними, що може призводити до підвищеного рівня мутацій, хромосомних аберацій, пренатальної смертності, вроджених вад розвитку, канцерогенезу та ін. У біологічному сенсі, нестабільність генома можна розглядати як пошук нових варіантів адаптивного генотипу [250], проте в результаті нестабільності генома зростає частота мутацій і рекомбінацій, відбувається порушення експресії генів, формується стійка дезінтеграція біохімічного господарства клітини [251]. На організмовому рівні нестабільність генома може проявитися в тяжких захворюваннях, пролонгації їхнього перебігу, зниженні ефективності терапевтичних впливів [252]. Виходячи з цього, в біології та медицині все більшого значення набувають дослідження механізмів, що визначають виникнення та формування нестабільності генома, розробки на їх основі нових принципів діагностики, лікування і профілактики захворювань.

Нині механізми індукції та підтримання радіаційно-індукованої нестабільності генома у нащадків залишаються не до кінця зрозумілими. Є роботи, що вказують як на роль прямого ураження ДНК, так і на вплив на генетичну нестабільність зміненого клітинного метаболізму.

Одним з механізмів індукції радіаційно-індукованої нестабільності генома вважаються помилково репаровані ушкодження геномної структури ДНК в опроміненій популяції батьківських клітин. Підвищений рівень дицентриків і мутацій у *TCR*-гені в лімфоцитах у осіб, які зазнали хронічного опромінення у віддалені терміни пов'язують із нестабільністю генома опромінених стовбурових клітин. Водночас відомо про існування фракції довгоживучих мітотично неактивних лімфоцитів, які можуть вступати в свій перший пострадіаційний мітоз через багато років після опромінення, і

зберігати в собі цитогенетичні маркери радіаційного впливу протягом багатьох років [241].

Іншою причиною радіаційно-індукованої нестабільності генома, на думку дослідників, є постійно збільшений внутрішньоклітинний рівень активних форм кисню у нащадків початково опроміненої клітинної популяції [253, 254]. Вільні радикали кисню рівномірно ушкоджують молекулу ДНК, що призводить до збільшення частоти мутацій. Нестабільні клітини з атаксією телеангіоектазій, що мають знижену репараційну здатність ДНК, знаходяться в стані перманентного окисного стресу [255].

У багатьох роботах нестабільність генома пов'язують з епігенетичними механізмами його зміни. Епігенетичний механізм індукції радіаційно-індукованої нестабільності генома має на увазі успадкування при реплікації ДНК пов'язаних з нею білків, загальної схеми метилування або ацетилювання ДНК. Наприклад, дочірні клітини отримують від материнської частину білків і мРНК у вигляді готових до функціонування і захищених від нуклеаз інформосом, здатних через трансляційні продукти після мітозу взяти участь у формуванні тканиноспецифічного епігенотипу [243].

Сьогодні проводяться великі дослідження, пов'язані з гіпотезою про епігенетичну природу трансгенераційних ефектів [256, 257]. Висловлюється припущення про те, що стресові впливи (а особливо хронічні) на організм батьків можуть через статеві клітини призводити до дисфункціональності системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз їхніх нащадків, що, в свою чергу, викликає нестабільність у роботі соматичних клітин багатьох органів. Так, було показано, що у нащадків, чиї батьки піддавалися стресам, змінена транскрипція генів гіпоталамічних структур. При вивченні потенційних епігенетичних перебудов в статевих клітинах спостерігається значне збільшення 9 видів мікро-РНК у клітинах сперми. У цілому, ці результати показують, що батьківський організм може викликати епігенетичні перепрограмування зародкових клітин, що в свою чергу може позначитися на роботі осі регулювання гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз [258, 259].

Таким чином, нині передбачається наявність декількох механізмів, які можуть призводити до радіаційно-індукованої нестабільності генома. До цих механізмів належать неправильно репаровані ушкодження ДНК, високий рівень вільних радикалів кисню, зміни спектру метилування і ацетилювання певних ділянок ДНК.

1.3. Радіаційні ушкодження м'язової тканини в експерименті та клініці

М'язова тканина становить більше 40 % маси тіла людини і виконує величезну кількість важливих функцій. Це формування структури тіла, рух, участь у роботі серцево-судинної, дихальної, травної й інших систем [260]. І. М. Сеченов ще на початку ХХ ст. писав, що все різноманіття функцій людського організму реалізується через функцію м'язової системи.

Спадково залежні та фенотипово реалізовані зміни функції м'язової системи є одним із механізмів подальшого зниження рівня здоров'я, формування патологічного фенотипу та зрештою – виникнення і розвитку фенотипічних соматичних хвороб [261–263].

Існуючі різновиди м'язової тканини (гладенькі м'язи, міокард, скелетні м'язи) відрізняються не тільки структурно, а й метаболічно (спрямованістю енергетичного обміну, вибором біосубстратів, залежністю від дії медіаторів, гормонів тощо) [264, 265]. Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічними та функціональними характеристиками, а й, в першу чергу, значним вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних процесів, зокрема, реакцій циклу трикарбонових кислот, креатинфосфокінази [266]. Серцевий м'яз, на відміну від скелетного, для отримання енергії використовує разом із глюкозою значну кількість жирних кислот, а також лактат і кетонів тіла [267].

Вивченню впливу іонізуючої радіації на обмін речовин у м'язовій тканині присвячена низка досліджень [268, 269]. Встановлено, що загальне

опромінення щурів дозами 0,5–4,5 Гр викликає необоротні та незалежні від дози зміни: набрякову дегенерацію, внутрішньоклітинний лізис, ушкодження мітохондрій ендотеліоцитів міокарда, що може відігравати роль у розвитку детермінованих, нестохастичних наслідків дії випромінювання у малих дозах. Після опромінення в серцевому м'язі з'являються потовщені м'язові клітини зі збільшеними ядрами, кількість яких не зменшується протягом 6 місяців, що свідчить про порушення ядерно-цитоплазматичних відношень у клітинах міокарда. Також змінюються морфометричні характеристики мітохондрій серця, порушується скорочувальна спроможність міокарда. Відмічаються блокади ніжок пучка Гіса, порушення автоматизму синусового вузла. В міокарді опроміненого організму знижується ефективність окиснювального фосфорилування не тільки на цитохромній ділянці дихального ланцюга мітохондрій, а й у пунктах супряження.

Встановлено, що високі та низькі дози іонізуючого випромінювання (ІВ) чинять безпорогові ефекти на серцево-судинну систему. До формування цих ефектів залучені принаймні два механізми: вплив на утворення на стінках судин збагачених макрофагами атеросклеротичних бляшок, пов'язаних з процесами запалення, і зниження у зв'язку з цим кровопостачання серцевого м'яза [270]. У деяких видів сільськогосподарських тварин під впливом підвищеного ІВ (поглинена доза – 0,6–0,8 Гр/рік) відбувається зсув спектрів органоспецифічних ізоферментів, в основному, в тканинах нирок і серця, причому в серці починає експресуватися низка ізоензимів, типових для менш спеціалізованої м'язової тканини [271].

В експерименті на ізольованому серці щурів показано, що тривале опромінення малими дозами викликає зменшення скоротливої здатності та розслаблення міокарда, модифікує його адренергічну регуляцію. Як ймовірний механізм функціональних порушень у стані кардіоміоцитів розглядається активація перекисного окиснення ліпідів і зміна властивостей клітинних мембран, що тягне за собою порушення пасивної іонної проникності, змінюючи внутрішньоклітинну концентрацію іонів кальцію. Такі

пострадіаційні зрушення свідчать про зниження пристосувальних можливостей серця, його стійкості до дії інших факторів [272].

У тварин, які зазнали поєданого впливу ІВ 1 Гр і електромагнітного випромінювання, спостерігається значне зниження відносної маси серця в порівнянні з рівнем контролю [273].

Виконані на ізольованому серці та препаратах міокарда дослідження дали змогу виявити в опромінених дозою 1,0 Гр тварин зменшення максимальних швидкостей зростання і падіння внутрішньошлуночкового тиску, амплітуди скорочення міокарда, швидкостей його скорочення і розслаблення. Після гострого гамма-опромінення зміни біомеханічних показників виникають в найближчі терміни і виражені більшою мірою, ніж після пролонгованого [274].

Комплексний аналіз гідролізатів білків тканин серця білих мишей через 5 і 24 год після загального гамма-опромінення дозою 3,0 Гр показав індукцію запалення, антиоксидантного захисту та реорганізації структурних білків, при цьому білки мітохондрій були найбільш чутливі до опромінення. Білки, які беруть участь у процесах початкового ушкодження, мали кілька функціональних категорій, пов'язаних з кардіотоксичністю, що свідчило про процеси, що призводять до збільшення ризику серцево-судинних захворювань після впливу ІВ [275, 276].

Оскільки функція серця безпосередньо залежить від енергії, яка надходить в результаті реакцій окисного метаболізму, вона легко порушується при дисфункції мітохондрій, оскільки останні відіграють центральну роль в обміні речовин і виробленні енергії в клітині [277, 278]. Мітохондрії становлять приблизно 40 % від загального клітинного обсягу кардіоміоцитів, при цьому близько 90 % клітинної енергії в кардіоміоциті постачається з мітохондрій. У численних біохімічних і функціональних дослідженнях показано, що порушення окисного метаболізму було безпосередньо пов'язане з розвитком серцево-судинних захворювань [279]. Втрата контролю над скороченням і окисними процесами в мітохондріях

призводить до порушення метаболічного гомеостазу та збільшення виробництва активних форм кисню. Окиснювальний стрес робить чималий внесок у судинні захворювання та дисфункцію ендотеліальних клітин і потенційно може призвести до подальшого ушкодження серцево-судинної системи [280].

У регуляції енергетичного обміну, індукції апоптозу й агрегації білків м'язової тканини величезну роль відіграє гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа – один із ферментів гліколізу [281]. Отримані експериментальні докази існування роз'єднання окиснення та фосфорилування в гліколізі на стадії гліколітичної оксидоредукції. Роз'єднання індукується перекисом водню, що окиснює сульфгідрильні групи активного центру гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази та індукує у фермента нову ацилфосфатазну активність. Поява в гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназі ацилфосфатазної активності призводить до розщеплення 1,3-дифосфогліцерату й викликає прискорення гліколізу при недостатності або відсутності АДФ [282].

Роз'єднання окиснення й фосфорилування в гліколізі може бути також індуковане додаванням у систему нефосфорилувальної гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. Індуковане окиснювачами прискорення гліколізу, що супроводжується зменшенням виходу АТФ, є новим важливим елементом регуляції енергетичного обміну при інтенсивному аеробному диханні та функціонуванні клітин в умовах окисного стресу [283–285].

Широке використання джерел ІВ у різних сферах людської діяльності призводить до того, що актуальність проблеми медико-біологічної дії радіації на організм людини постійно зростає [286].

Характерна особливість дії ІВ в низьких дозах на організм проявляється в поєднанні структурно-метаболічних змін, що розвиваються безпосередньо в результаті дії опромінення, зі зрушеннями, опосередкованими включенням системи регуляції гомеостазу. У реалізації відповідної реакції клітини на «слабку» дію ІВ задіяні біологічні мембрани, у тому числі внутрішньоклітинні. Виявлені зміни активності ферментів, вмісту убіхінону,

цитохромів груп b, c і a внутрішньої мембрани мітохондрій через 1, 12 і 24 год після опромінення в поглинених дозах 0,1; 0,5 та 1,0 Гр свідчать про ранню чутливість мембран до дії радіації. Отримані результати поряд зі зниженням H^+ -АТФазної активності в дослідженому інтервалі доз вказують на пригнічення енергетичної здатності мітохондрій [287].

Функціонування мітохондрій, яке тісно пов'язане з цілісністю мтДНК, відіграє ключову роль у багатьох клітинних процесах [288, 289]. Широкий спектр дегенеративних захворювань, а також онкогенез і старіння асоціюються з порушеннями в мітохондріальній ДНК. Мітохондріальна ДНК і мітохондрія в цілому все частіше розглядаються як чутливі мішені при радіохіміотерапії пухлин. Ушкодження і мутації в мітохондріальній ДНК виникають з більшою частотою, ніж в ядерній ДНК (ядНК), у клітинах, які зазнали впливу ІВ та інших генотоксикантів. З другого боку, в клітинах, опроміненіх у клінічно значущих дозах, можуть зберігатися функціонально активні копії мітохондріальної ДНК. Це збереження забезпечується завдяки наявності в клітині безлічі копій мітохондріальної ДНК, екранування від впливу АФК і азоту білками в складі нуклеотидів, функціонуванню системи репарації в мітохондріях [290, 291]. Проте в мітохондріях посилюється утворення АФК після опромінення клітин. Підвищена генерація АФК у мітохондріях може часом тривати до декількох діб після радіаційного впливу.

Пролонгована підвищена генерація АФК, можливо, зумовлена залученням у комплекси ланцюга перенесення електронів аберантних білків, експресуючих генами мутантних копій мітохондріальної ДНК. Це може призводити до додаткових ушкоджень ДНК, дисфункції мітохондрій, нестабільності ядерного генома [292]. Разом з тим, антиоксидантні системи мітохондрій можуть «стримувати» розвиток окисного стресу. Активація Mn-SOD2 і білка p53 відіграє ключову роль у цьому процесі [293, 294]. Крім того, індукція мітохондріального біогенезу з синтезом мітохондріальної ДНК, мітохондріальної динаміки і мітофагії може бути пов'язана з розвитком

окисного стресу в мітохондріях та їхньою дисфункцією в опромінених клітинах.

Таким чином, можна вважати, що мітохондріальна ДНК характеризується підвищеною частотою ушкоджень і недостатньо ефективною їхньою репарацією [295]. Збереженню мітохондріального генома і підтримці функціонально активних мітохондрій в опромінених клітинах сприяють такі чинники: наявність безлічі копій мітохондріальної ДНК, пов'язаних з білками, індукція антиоксидантної системи, біогенез мітохондрій з синтезом мтДНК, активація мітохондріальної динаміки і мітофагії [296, 297].

Показано, що інкорпорація $^{137}\text{Cs}^+$, яка формує дозові навантаження в мікро- і мілігреєвом діапазоні, викликає різкі функціональні порушення з боку мітохондріального окиснення, системи поєднання фосфорилування міокарда, скелетних м'язів, селезінки печінки і нирок. Особливою чутливістю до ушкоджувальної дії $^{137}\text{Cs}^+$ вирізняється міокард, в якому спостерігаються негативні зміни ультраструктури, електричної та скоротливої активності [298].

За даними літератури, при дії іонізуючих випромінювань високих енергій, особливо швидких нейтронів, ураження м'язової тканини може бути найбільш тяжким і значущим для перебігу і результату гострої променевої хвороби в цілому. Як відомо, 97 % маси скелетних м'язів становлять гідроген, нітроген, карбон і кисень, тобто ті хімічні речовини, за рахунок яких в основному здійснюється ефект вторинної іонізації при впливі нейтронів. Враховуючи, що скелетні м'язи становлять 40–47 % усього тіла людини, неважко уявити наслідки, які виникають в організмі в цілому [299].

Значно порушується регенераційна здатність скелетної м'язової тканини на тлі дії ІВ. Ушкодження, викликане опроміненням, може зберігатися протягом доволі тривалого часу і проявлятися в порушенні процесів регенерації, пов'язаних з розподілом, ростом і диференціюванням м'язових елементів. Знижується інтенсивність біосинтетичних і біоенергетичних процесів, відбуваються гальмування проліферативної активності клітин і виникнення хромосомних ушкоджень. Порушується кровопостачання

травмованих опромінених м'язів. Відзначаються ушкодження кінцевих відділів периферичних нервів і порушення відновлення нервово-м'язових контактів [300].

При одноразовому тотальному опроміненні у щурів спостерігаються зміни продуктів ліпоперекисного каскаду і пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту в генеративних клітинах, що призводить до порушення метаболічного процесу. Значний дисбаланс гомеостазу викликається впливом іонізуючого випромінювання, який є стрес-агентом, надаючи надзвичайного функціонального навантаження на організм [146].

Опромінення дозою 1,0 Гр викликає зміни в адренергічній регуляції системної гемодинаміки [301]. Після гострого променевого впливу і активації α_1 -адренорецепторів у тварин 6-місячного віку виявлено підвищення хвилинного об'єму крові (12 %), а у тварин 16–18-місячного віку відзначається тенденція до збільшення тиску всередині лівого шлуночка серця і зниження частоти серцевих скорочень. Загальне опромінення модифікує NO-залежні механізми адренергічної регуляції серцево-судинної системи – у тварин різного віку відзначено зниження скорочувальної функції серця [302].

Вплив ІВ призводить до активзації ренін-ангіотензинової системи. Підвищення артеріального тиску, а також швидкості скорочення міокарда після опромінення і блокади синтезу NO є вищим, ніж після опромінення, але без блокади синтезу NO (в порівнянні з контролем). Отримані дані свідчать про розвиток напруження регуляторних систем серця і судин. Відзначено участь NO-залежних механізмів у змінах адренергічної та ангіотензинергічної регуляції функціонального стану серцево-судинної системи у тварин різного віку після впливу на організм γ -випромінювання [303].

Одним з найбільш несприятливих медико-біологічних наслідків дії іонізуючого випромінювання є погіршення здоров'я дитячого населення.

Функціональні зміни з боку серця спостерігалися у 40,0 % дітей. На електрокардіограмі у 32,0 % випадків реєструвалася синусова тахіаритмія, у 45,0 % – брадіаритмія, у 42,4 % – помірні та у 3,8 % – виражені метаболічні

порушення у серцевому м'язі. Дані реографічних досліджень регіонарної гемодинаміки характеризувалися ознаками дистонії, наявністю венозного стазу, нерідко з міжпівкульовою асиметрією кровонаповнення, вираженою тенденцією до підвищення судинного тону, зниження пульсового кровонаповнення і швидкості артеріального кровотоку.

При оцінці показників центральної гемодинаміки та зовнішнього дихання із застосуванням дозованого фізичного навантаження середньої інтенсивності встановлені у «стійкому стані» зниження ударного та хвилинного об'ємів крові, значна частота гіпотонічної (22,3 %) і дистонічної (31,5 %) реакцій на навантаження, більш інтенсивна і менш економічна робота апарату вентиляції, зниження деяких показників загальної фізичної працездатності. Про це свідчили зростання кисневої заборгованості (на 14,8 %; $p < 0,05$), загального кисневого запиту на роботу (на 22,6 %; $p < 0,01$), періодів відновлення вихідних показників легеневої вентиляції (на 18,6 %; $p < 0,02$) і споживання кисню (на 20,1 %; $p < 0,01$) після навантаження [304].

З огляду на все вищезазначене, основна увага на шляху підвищення фізичної витривалості повинна бути спрямована саме на корекцію вказаних системних та органних факторів, а також на запобігання дії негативних зовнішніх впливів, зокрема радіаційних.

1.4. Шляхи репарації променевиx уражень в експерименті та клініці

Однією з актуальних проблем сучасної радіобіології є теоретичне обґрунтування та розробка шляхів спрямованої регуляції метаболічних порушень, що виникають внаслідок негативного впливу ІВ. Сьогодні визнано, що ушкодження структури та функціонування мітохондрій за умов дії ІВ відіграє ключову роль у розвитку програмованої загибелі клітин [305, 306].

Вплив на організм ІВ спричиняє деструктивні зміни, які відбуваються на всіх структурно-функціональних рівнях організації, тимчасом як спектр будь-

якого радіопротектора обмежується його хімічними властивостями, тропністю та локалізацією у тканинах і клітинах [307].

Основою модифікації променевих ефектів є, насамперед, первинна взаємодія ІВ з біологічним об'єктом на рівні атомів та молекул [308]. Біологічні системи багатокомпонентні і впорядковані за ієрархічним принципом, а тому їхня реакція на ушкодження певних компонентів буде опосередковуватися низкою взаємодій і перетворень, розтягнених у часі, — від кількох секунд до годин і років (як за радіаційного канцерогенезу) [102]. Проте є принципова можливість впливати на цю низку перетворень, модифікуючи прикінцевий ефект. Для досягнення максимального позитивного результату модифікуючі засоби слід застосовувати на ранніх етапах формування радіаційного ефекту. Останнє передбачає вплив екзогенних факторів як на стимуляцію репарації біологічно важливих макромолекул (передусім ДНК), так і на блокування взаємодії утворених опроміненням іонів, радикалів, збуджених атомів і молекул з біологічними структурами та біохімічними метаболітами клітини, що запобігає їхній прискореній деструкції у разі виснаження ендogenous захисно-компенсаторних систем [309].

Різноманітність біохімічних і патогенетичних механізмів, що лежать в основі розвитку променевої хвороби, зумовлює жорсткі вимоги до засобів профілактики та терапії променевих уражень і визначає перспективу пошуку радіопротекторів серед речовин природного походження. Засоби біологічного захисту, до яких належать вітамінно-амінокислотні комплекси, гормональні препарати, полісахариди тощо, як відомо, здатні підвищувати загальну стійкість організму і його природну радіорезистентність, у тому числі послаблення процесів дискоординації біологічних функцій, порушення обміну речовин, токсемії, інфекції, кістково-мозкового, кишкового й ендокринного синдромів та інших проявів променевої хвороби [310, 311]. Водночас пошук ефективних лікарських засобів серед біологічно-активних сполук, природних метаболітів і препаратів для запобігання розвитку первинних біохімічних

порушень й активації процесів постпроменевого відновлення залишається актуальним завданням.

В Україні проблема біологічної дії іонізуючої радіації, особливо в малих дозах, і захист від неї як і раніше, залишається однією з фундаментальних проблем в комплексі медико-біологічних наук. Нині ця проблема надзвичайно актуальна в зв'язку з катастрофою на ЧАЕС, яка визнана найзначнішою за своїм техногенним впливом катастрофою в світі. Наслідком її стало забруднення значних територій [312, 313].

Сьогодні можна з повною впевненістю стверджувати, що вже ні у кого не викликає сумнівів факт високої значущості використання комплексного захисту, який, в свою чергу, поряд з методами фізичного захисту, зокрема екрануванням, припускає застосування радіопротекторів. Усі протипроменеві засоби прийнято поділяти на два класи – радіопротектори і засоби лікування променевих уражень [314].

Одним з напрямів пошуку протипроменевих препаратів є засоби ранньої патогенетичної терапії. Це особливий клас сполук, які здатні вплинути на патологічний процес, що формується під впливом ІВ, на ранніх стадіях [315]. Наявні дані літератури дають змогу розглядати хронічне опромінення як тривалий радіаційний стрес, підкріплений сукупністю екологічних і психосоціальних стрес-агентів. У патогенезі цього стресу вирішальну роль відіграють: активація вільнорадикального окиснення, антиоксидантний дефіцит, що наростає, нейроендокринна та імунна дисрегуляція. Ефективні засоби корекції цих змін включають в себе такі підкласи: антиоксиданти, антистресові препарати (адаптогени) та імуномодулятори [316, 317, 319].

Профілактика негативних наслідків зовнішнього опромінення забезпечується застосуванням радіопротекторів і засобів тривалої підтримки підвищеної радіорезистентності організму (останні можуть застосовуватися як до опромінення, так і в ранні терміни після радіаційного впливу) [319–322].

Механізми радіозахисної дії радіопротекторів пов'язані з можливістю зниження непрямой (зумовленої надмірним накопиченням в організмі

продуктів вільнорадикальних реакцій – активних форм кисню, оксиду азоту, продуктів ПОЛ та ін.) вражаючої дії ІВ на критичні структури клітини – біологічні мембрани і ДНК [323-325]. Вказаний ефект може бути досягнутий:

- «фармакологічним» зниженням вмісту кисню в клітині, що послаблює вираженість «кисневого ефекту» і проявів оксидативного стресу;
- прямою участю молекул радіопротектора в «конкуренції» з продуктами вільнорадикальних реакцій за «мішені» (інактивація вільних радикалів, відновлення порушених та іонізованих біомолекул, стимуляція антиоксидантної системи організму тощо);
- гальмуванням під впливом радіопротектора мітотичної активності стовбурових клітин кісткового мозку;
- поєднанням усіх перерахованих вище механізмів.

До препаратів, механізм радіозахисної дії яких пов'язаний переважно з кисневим ефектом, належать біологічно активні аміни [326, 327].

Активність сірковмісних радіопротекторів визначається, головним чином, наявністю в їхній молекулі вільної або легко відокремлюваної SH-групи, в силу чого вони здатні виступати в ролі «перехоплювачів» вільних радикалів окисного типу, що утворюються при дії ІВ на воду та біомолекули [328]. Поряд з перехопленням радикалів, сірковмісні радіопротектори здатні безпосередньо впливати на збуджені молекули біосубстратів і гасити їхні коливання ще до того, як їхня структура зазнає необоротних змін [329]. Володіючи комплексоутворювальними властивостями, сірковмісні радіопротектори можуть також зв'язувати іони двовалентних металів (заліза, міді), які є каталізаторами ПОЛ [330].

Важливим механізмом радіозахисної дії є здатність знижувати внутрішньоклітинну напругу кисню в кровотворних клітинах, стимулюючи процеси його утилізації в мітохондріях. За наявності значних дифузійних бар'єрів між кров'ю і внутрішньоклітинним середовищем такий метаболічний ефект супроводжується збільшенням трансмембранного градієнта напруги кисню і, відповідно, зниженням величини pO_2 у внутрішньоклітинних

компартментах, тобто відбувається зниження оксигенації внутрішньоклітинних мішеней радіації не за рахунок зменшення доставки кисню до тканин, а за рахунок його прискореного витрачання [331, 332].

Нарешті, важливу роль в механізмах протипроменевої дії сірковмісних радіопротекторів відіграє їхня здатність тимчасово пригнічувати мітотичну активність клітин радіочутливих тканин, в результаті чого створюються сприятливі умови для пострадіаційної репарації ушкоджених в момент опромінення молекул ДНК [333, 334].

Дотепер відома величезна кількість різних сполук природного і синтетичного походження, здатних підвищувати стійкість організму до опромінення, проте водночас вони відрізняються від радіопротекторів як за механізмом протипроменевої дії, так і за фармакодинамічними властивостями. Такі препарати дістали назву «засобів підвищення радіорезистентності організму» [335]. На відміну від радіопротекторів, стимулятори радіорезистентності надають протипроменеву дію не тільки при гострому, а й при пролонгованому (фракціонованому) опроміненні. Найчастіше вони проявляють радіозахисну дію при опроміненні дозами, що не перевищують $SD_{50/70}$, і мають широкий спектр фармакологічних властивостей, серед яких протипроменева активність часто не є основною. Більшість препаратів цієї групи зберігають свою протипроменеву активність в умовах як профілактичного, так і лікувального (часто – курсового) застосування. При цьому для досягнення ефекту тривалого підвищення радіорезистентності організму часто необхідно курсове застосування цих препаратів [336].

Механізм протипроменевої дії засобів тривалого підвищення радіорезистентності організму принципово відрізняється від реалізації ефекту радіопротекторів короткочасної дії, тобто безпосередньо не пов'язаний з первинними радіаційно-хімічними і біохімічними процесами в клітинах. Сьогодні вважається, що вирішальну роль у протипроменевій дії засобів підвищення радіорезистентності відіграє їхня здатність викликати мобілізацію захисних систем організму й активізувати процеси пострадіаційної

репопуляції кісткового мозку та відновлення всієї системи крові. Поряд з цим в основі радіозахисного ефекту багатьох засобів підвищення радіорезистентності організму (зокрема, гормональних препаратів стероїдної структури та їхніх аналогів) лежить їхня здатність змінювати гормональний фон організму [337].

Важливим механізмом реалізації протипроменевих ефектів засобів тривалого підвищення радіорезистентності організму є їхня стимулювальна дія на фактори неспецифічного захисту (в тому числі протиінфекційний), гемопоетичну та імунну системи опроміненого організму [338]. Цей механізм є основним для вакцин, полісахаридів, цитокінів, органних пептидів та інших імуномодуляторів [339, 340].

Імуномодулятори можуть поліпшувати резистентність організму двома шляхами:

1) за допомогою стимуляції активності лімфоцитарних і міелоїдних елементів функціонального пулу, підвищення синтезу γ -глобулінів і антитілогенезу, посилення фагоцитарної активності клітин мононуклеарної фагоцитуючої системи, збільшення продукції та вивільнення лізоциму, β -лізину. Все це сприяє підвищенню стійкості опроміненого організму до інфекційних ускладнень – однієї з основних причин загибелі при радіаційних ураженнях;

2) за рахунок прискорення процесів постпроменевого відновлення стовбурового пулу кровотворних елементів і клітин імунної системи. При цьому в опроміненіх органах і тканинах активуються як репаративні (тобто відновлення радіаційних уражень на молекулярному рівні, що реалізовується на рівні субклітинних структур і функціональної активності клітини), так і регенеративні (відновлення ушкоджених структур шляхом розмноження неушкоджених і відновлених клітин, головним чином, стовбурового пулу) процеси.

Є підстави вважати, що обидва ці механізми опосередковані через вивільнення, яке викликається імуномодуляторами, або посилене утворення

ендогенних цитокінів (гемопоетичних факторів росту, інтерферонів, інтерлейкінів) та інших гуморальних факторів регуляції гемопоезу та імуногенезу [341, 342]. Вони, в свою чергу, стимулюють Т-клітинну ланку регуляції імунітету, активують В-лімфоцити, природні кілери, збільшують макрофагальну цитотоксичність, підсилюють міграцію стовбурових кровотворних клітин і їхнє диференціювання в напрямку гранулоцитопоезу, сприяють більш активному залученню стромальних елементів кісткового мозку в процеси мієлопоезу. Важливо відзначити, що багато імуномодуляторів викликають оборотне інгібування синтезу ДНК у клітинах, що сприяє оптимізації процесів постпроменевої репарації ушкоджень у цих унікальних біомолекулах. Певну роль в механізмах протипроменевої дії імуномодуляторів відіграє також індукована ними активація детоксикуючих функцій різних органів і систем організму [342, 344].

Для спрямованої регуляції метаболічних порушень, що виникають внаслідок ушкоджувальної дії ІВ, широко використовують коректори тканинного метаболізму. Серед лікарських препаратів – коректорів тканинного метаболізму, які здатні підвищувати резистентність організму, є похідні піримідину, аденозину і гіпоксантину. Більшість з них належать до природних метаболітів, необхідних для біосинтезу АТФ і нуклеїнових кислот, збільшення їхнього вмісту і прискорення процесів репарації пострадіаційних ушкоджень ДНК [345]. Подібні препарати можна об'єднати в групу попередників і дериватів нуклеїнових кислот, інтермедіатів енергетичного обміну. Важливою властивістю цих сполук є здатність підвищувати активність антиоксидантної системи та неспецифічну резистентність організму [346].

Підвищення радіорезистентності організму може бути досягнуто також застосуванням природних і синтетичних антиоксидантів (β -каротин, α -токоферол, аскорбінова кислота, препарати глутатіону, супероксиддисмутази, селену тощо). Захисний ефект цих препаратів в умовах променевого впливу пов'язаний, перш за все, з їхньою здатністю пригнічувати

процеси вільнорадикального окиснення і підвищувати активність антиоксидантних систем організму [347].

Тривале підвищення радіорезистентності організму може бути досягнуто і застосуванням біофлавоноїдів, які є продуктами життєдіяльності рослин. Особливо великі їхні кількості знаходяться в гречці, листях чаю, сої, цитрусових, плодах шипшини, чорноплідної горобини і чорної смородини. Серед біофлавоноїдів здатність підвищувати резистентність організму мають антоціани, ізофлавіон геністеїн, екстракт з плодів дикої горобини і препарати кверцетину [348–351].

Одним з реальних шляхів поліпшення стану здоров'я населення може бути застосування засобів, що мають антиоксидантні властивості, які підвищують опірність організму до несприятливих факторів. Такими засобами можуть служити полівітамінні комплекси, які широко використовуються із профілактичною й лікувальною метою [352–355].

Вітамінно-гормональний статус забезпечує злагодженість метаболічних процесів у організмі, стійкість до впливу екстремальних факторів навколишнього середовища, здатність до адаптаційної перебудови численних систем організму. Особливо це має велике значення у процесах утилізації та ресинтезу метаболітів вуглеводної природи, що перебувають під складним і багатоетапним гормонально-вітамінним контролем, у якому провідну роль відіграють гормони підшлункової залози, надниркових залоз, у тому числі стероїдні гормони і вітаміни-коферменти багатьох ферментних систем, що підтримують спрямованість метаболізму та функціональну активність важливих систем організму.

У проблемі радіозахисту людини з допомогою нових ефективних препаратів, в основі яких знаходяться вітаміни та біологічно активні речовини, що мають радіозахисні та імунокоригувальні властивості, можна виділити кілька аспектів, але основним із них є використання біологічно активних речовин, вітамінів та інших компонентів як факторів, що підвищують радіорезистентність організму й сприяють більш ефективній репарації

уражених клітин та нормалізації обміну речовин [356]. В цьому сенсі важливе значення належить новим ефективним засобам, що мають радіопротекторні та імунокоригувальні властивості, оскільки, як відомо, стан імунологічної реактивності організму значною мірою визначає характер пострадіаційних ускладнень (інфекційні та бактеріальні ускладнення, формування неопластичного росту, розвиток аутоімунних процесів тощо) [357, 358].

Встановлено, що вітамін D, ретиноїди та їхній комплекс активно впливають на поліпотентні стовбурові кровотворні клітини кісткового мозку, які лежать в основі процесу кровотворення та імунологічного захисту організму. Для вітаміну D це виражається в значній стимуляції моноцитопоезу, а для ретиноїдів – у збільшенні напівзрілих гранулоцитів у кістковому мозку й крові тварин, що є показником природної протипухлинної резистентності. При цьому вітаміни A і D₃ в організмі діють синергічно, проявляючи радіозахисний ефект [359].

Вітаміни як коферменти входять до складу найважливіших ферментних систем, що каталізують обмінні реакції в основних структурних компонентах живої клітини – білках, жирах і вуглеводах. Особливо велика потреба є у вітамінах для підтримки на необхідному рівні біосинтетичних процесів адаптивного характеру при стресових впливах. Амінокислоти також є необхідним елементом для синтезу біологічно активних сполук і білка в організмі, необхідність в яких різко зростає при активації постпроменевих репаративних процесів [360]. Як правило, з метою профілактики несприятливих наслідків низькоінтенсивних радіаційних впливів рекомендуються полівітамінні та вітамінно-амінокислотні комплекси.

Застосовують полівітамінні комплекси різного складу (що містять вітаміни A, E, B₁, B₂, B₆, B₁₂, P, C, PP, B_c, B₅) по 1 таблетці тричі на добу після їди протягом 2 тижнів [361]. Перевагу віддають комплексним препаратам, до складу яких входять водо- (вітамін C) і жиророзчинні (вітаміни E і A) антиоксиданти в терапевтичних дозах. Так, вітамін C (аскорбінова кислота) застосовується дозою 200 мг тричі на день разом з вітаміном E дозою 100 мг.

Певний позитивний ефект у профілактиці та лікуванні наслідків впливу на організм екстремальних факторів радіаційних аварій може бути досягнутий застосуванням ноотропних препаратів і біогенних стимуляторів. Вони стимулюють процеси біосинтезу макроергів і нуклеотидів (ноотропіл, пірацетам), інгібують процеси ПОЛ, активують синтез білків і фосфоліпідів (лепротек), підвищують рівень біогенних стимуляторів, активують клітинний метаболізм, знижують інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення (церебралізін, актовегін, солкосерил) [362].

Важливе значення в підвищенні радіорезистентності людей, що піддаються низькоінтенсивному радіаційному впливу малими дозами, мають біологічно активні харчові добавки, які є джерелом біоантиоксидантів, амінокислот, есенціальних фосфоліпідів [363].

Одним з найбільш зручних і ефективних методів сучасної корекції основних систем організму є введення в організм нутрицевтиків, парафармацевтиків і еубіотиків у вигляді дієтичних харчових добавок або продуктів функціонального харчування із заданими властивостями [364]. Для створення дієтичних харчових добавок і продуктів функціонального харчування із заданими властивостями та використання їх у комплексі реабілітаційних заходів післяпроменевих ушкоджень може бути використана вітчизняна рослинна сировина.

Дієтичні харчові добавки і продукти функціонального харчування, отримані з вітчизняної сировини, є більш природними і прийнятними для населення нашої країни. Вони свідомо більш корисні, а, отже, і більш ефективні при введенні їх у відповідні продукти [365, 366]. До такої сировини належать продукти вторинної переробки ріпака, різновиди базиліку, яблуневий цвіт, що володіють різними цілющими властивостями, бджолине обніжжя і квітковий пилок, чабер, які природним чином насичені селеном. На основі цієї сировини розроблені дієтичні харчові добавки і продукти функціонального харчування (м'ясні, рибні, хлібобулочні, кондитерські вироби і молочні продукти), які мають не тільки підвищену біологічну

цінність за вмістом мікроелементів, вітамінів, амінокислоти, ростових факторів, а й приємні смакові якості [367, 368].

Розроблені дієтичні харчові добавки і продукти функціонального харчування із заданими властивостями в модельних експериментах на тваринах і в частково проведених клінічних випробуваннях показали можливість радіомодифікації променевих уражень, зокрема нормалізували бактерицидну активність нейтрофілів (НСТ-тест), вміст популяції Т-лімфоцитів (популяція $CD4^+$, $CD8^+$, $CD25^+$), коригували дисбаланс Т- і В-лімфоцитів. Також було встановлено, що дієтичні харчові добавки і продукти функціонального харчування нормалізують стан вищої нервової діяльності та показники стану ендокринної системи [124].

Підсумовуючи викладене, слід зазначити, що у зв'язку з неухильним підвищенням протягом останніх десятиліть радіаційного фону на Землі та появою у різних країнах антропогенних радіаційних аномалій перспективним залишається обґрунтування та розробка шляхів спрямованої регуляції метаболічних порушень, що виникають внаслідок негативного впливу іонізуючих випромінювань.

Вирішенню цих питань також присвячена експериментальна частина дисертації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Лабораторні тварини та моделювання експерименту

2.1.1. Методика отримання потомства щурів

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), типовим положенням з питань етики, регламентованим наказом МОЗ України від 23 вересня 2009 р. за № 690, правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами та умовами, затвердженими Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 32Д від 17.03.2016 р.).

Згідно з метою дослідження, до експерименту були залучені статевозрілі тварини, а також 1-місячні щурята, тому одним з методів дослідження стало отримання потомства експериментальних тварин. Для розведення відбирали статевозрілих щурів лінії Вістар, що утримувалися на стандартному раціоні віварію Одеського національного медичного університету. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною зміною світла та темряви, вологістю 60 % та температурою (22 ± 1) °С. Фертильного періоду самки досягали у 3–4-місячному віці, а самці дещо пізніше. На одного самця відводили 5 самок. Тривалість вагітності щурів 20–26 днів. Видимі ознаки вагітності відмічаються з другого тижня. Самка в одному приплоді приносить 6–10 щурят, а за рік

буває 5-9 приплодів. Таким чином, самець і самка протягом року лишають потомство, що нараховує 40 і більше щурят.

Для отримання потомства від опромінених тварин в умовах віварію до двох опромінених самців у віці 4-5 місяців підсаджували 10 самок того ж віку, опромінених у тій же дозі. Вагітних самок відбирали щодня вранці на основі аналізу піхвових мазків та розсаджували до індивідуальних кліток для пологів [369]. У день пологів перераховували кількість народжених щурят у кожної самки, через місяць – кількість щурят, що досягли 1-місячного віку, визначали загальні аномалії розвитку. В 1-місячному віці щурят брали до експерименту з використанням методик, що проводилися у дорослих тварин. Контролем слугували неопромінені щурі та щурята, що народилися від них.

2.1.2. Методика опромінення тварин та отримання експериментального матеріалу

Для проведення експерименту статевозрілі тварини були піддані тотальному одноразовому гамма-опроміненню ^{60}Co вранці натщесерце на установці для телегамматерапії «Агат», відстань до джерела поглинання 75 см, потужність дози 0,54 Гр/хв, поглинута доза 0,5 Гр; 1,0 Гр. Для опромінення тварини були поміщені у спеціальну камеру з органічного скла розмірами 20 x 20 x 6 см, розділену перегородками відповідно до розмірів тварин.

Біостатус тварин оцінювали за зміною рухливості, відношенням до їжі, рефлексу охайності, стану шерсті, слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту. Тварин спарювали протягом 10 діб після опромінення. Утримання вагітних самок в обмінних клітках давало змогу вести за ними постійний нагляд.

Враховуючи, що кількість живих 1-місячних щурят, отриманих від однієї самки, є одним із критеріїв життєздатності потомства, оскільки у ньому не тільки результуються зміни, що відбуваються в ранньому

постнатальному періоді онтогенезу, а й характеризується здатність тварин до самостійного життя, у щурят у цьому віці визначали радіорезистентність, для чого піддавали їх тотальному одноразовому гамма-опроміненню дозою 1,0 Гр. Умови опромінення такі ж, як і у статевозрілих тварин. Контролем були щурята, народжені від інтактних тварин. Дозиметричний контроль проводився дозиметричною службою Одеського обласного онкологічного диспансеру, на базі якого здійснювалося опромінення тварин.

Враховуючи умови експерименту (отримання потомства опромінених тварин, а також евтаназія статевозрілих тварин через добу після опромінення, летальність потомства опромінених тварин, отримання певної кількості 1-місячних щурят від інтактних та опромінених у різних дозах тварин для вивчення метаболізму, евтаназія 1-місячних щурят через добу після опромінення дозою 1,0 Гр, а також вивчення радіорезистентності щурят), дослідження були проведені на 240 статевозрілих щурах масою 180–220 г та 260 1-місячних щурятах масою 38–42 г.

Залежно від завдань дослідження всі тварини були розподілені так:

1. Інтактні статевозрілі тварини.
2. Статевозрілі тварини, опромінені дозою 0,5 Гр.
3. Статевозрілі тварини, опромінені дозою 1,0 Гр.
4. 1-місячні щурята, отримані від інтактних тварин.
5. 1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр.
6. 1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр.
7. 1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, яких піддавали опроміненню дозою 1,0 Гр.
8. 1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, яких піддавали опроміненню у тій же дозі.
9. 1-місячні щурята, отримані від інтактних тварин, яких піддали фізичному навантаженню.
10. 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, яких піддали фізичному навантаженню.

11. 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, яких піддали фізичному навантаженню.
12. 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та опроміненні дозою 1,0 Гр, яких піддали фізичному навантаженню.
13. 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та опроміненні у тій же дозі, яких піддали фізичному навантаженню.
14. Статевозрілі тварини, опромінені дозою 0,5 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс.
15. Статевозрілі тварини, опромінені дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс.
16. Статевозрілі тварини, опромінені дозою 3,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс.
17. 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та опромінені дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс.
18. 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та опромінені у тій же дозі, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс.
19. 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 3,0 Гр тварин та опромінені дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс.
20. 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та опроміненні дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс та піддали фізичному навантаженню.
21. 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та опромінені у тій же дозі, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс та піддали фізичному навантаженню.

Для проведення біохімічних досліджень тварин виводили з досліду через етаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Після розтину тварин збирали кров, попередньо центрифугували при 3000 об./хв протягом 10 хв для отримання сироватки крові. Для визначення біохімічних показників у тканинах вилучали серце і передню групу м'язів стегна, промивали охолодженим фізрозчином, подрібнювали і гомогенізували у 9-кратному

об'ємі 0,32 моль сахарози на 0,05 моль трис-буфері, рН 7,36 у гомогенізаторі з тефлоновими поверхнями і піддавали диференційному центрифугуванню.

Осаджували ядра при 1000 об./хв протягом 10 хв, потім мітохондрії при 12 000 об./хв протягом 20 хв, ресуспендували в гомогенізаторі у середовищі виділення, що містив 0,1 % розчин тритону X-100 з розрахунку 1 мл 0,1 % розчину тритону на 500 мг тканини, і залишали у льоду на 30–35 хв.

Для біохімічних досліджень використовували мітохондрії, мітохондріальний супернатант та кров експериментальних тварин.

Для виявлення вмісту біосубстратів у тканинах їх занурювали у рідкий азот, депротейнували 0,6 н хлорною кислотою та гомогенізували. Осад білка відокремлювали центрифугуванням протягом 15 хв при 3000 об./хв.

Біостатус тварин після опромінення оцінювали за зміною маси тіла, рухливості, відношення до їжі, станом шерсті, слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту, активністю спарювання, народженням щурят.

Для визначення вмісту формених елементів крові та білка у сироватці крові кров брали із хвостової вени тварин, що давало змогу спостерігати динаміку змін в одних і тих же тварин протягом 30 діб спостереження [370]. Запропонований спосіб визначення вмісту білка крові має ту перевагу, що для його проведення потрібні мікрокількості крові, які можна отримати із хвостової вени тварин, тому немає необхідності в їхньому забої. Це надає можливість об'єктивно фіксувати біостатус (формені елементи, білки крові) одних і тих же тварин протягом усіх строків експерименту, що є дуже важливим у вивченні патологічного процесу.

Токоферолу ацетат (в/м, 50 мг/кг) вводили через 30 хв після опромінення. Через 3 год після опромінення вводили ретаболіл (в/м, 2,5 мг/кг). Кокарбоксилазу (п/шк, 5 мг/кг) та нікотинамід (п/шк, 10 мг/кг) вводили через добу після опромінення у 0,5 мл 0,9 % фізіологічного розчину протягом 12 діб [371].

Загальну кількість білка у м'язах та крові визначали спектрофотометричним біуретовим методом [372].

2.1.3. Моделювання фізичного навантаження

Моделювання фізичного навантаження здійснювалось шляхом плавання тварин при температурі води 25–26 °С у посудині з тягарем, маса якого становила 10 % від маси піддослідних тварин.

2.2. Методи експериментальних досліджень

2.2.1. Визначення вмісту скорочувальних білків (міозину, актину, тропоніну та тропоміозину) і АТФ-фазної активності міозину й актоміозину

2.2.1.1. Отримання міозину

Усі операції з виділення міозину проводили при температурі 4 °С [373]. М'язову тканину подрібнювали і розтирали у співвідношенні 1 : 10 (маса/об'єм) у розчині, який містить 20 мМ фосфатного буферу, 4 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЕГТА, 2 % тритону Х-100, 5 мМ дитіотрейтолу, 0,5 мМ фенілметилсульфоніл флуориду, рН 6,5, протягом 10 хв. Потім отриману суміш центрифугували протягом 20 хв при 10 000 об./хв. Осад протягом 30 хв екстрагували еквівалентною кількістю (вага/об'єм) буфера такого складу: 1 М КСl, 40 мМ фосфатного буфера, 4 мМ $MgCl_2$, 1 мМ АТФ, рН 6,5. Суміш центрифугували протягом 20 хв при 10 000 об./хв. Екстракція проводилася повторно протягом 10 хв. До об'єднаного супернатанта додавали 9-кратний об'єм деіонізованої води на 1 год для осадження міозину. Після центрифугування осад міозину розчинювали еквівалентним об'ємом (вага/об'єм) високоіонного буфера: 1 М КСl, 40 мМ фосфатного буфера, 4 мМ $MgCl_2$, рН 6,5. Для зберігання міозин перемішували з охолодженим до 4 °С гліцерином у співвідношенні 1 : 1 (за об'ємом) та зберігали при – 20 °С.

У день досліду суміш міозину з гліцерином перемішували з деіонізованою водою у співвідношенні 1 : 10. Через 1 год міозин осаджували

шляхом центрифугування при 10 000 об./хв протягом 20 хв і розчиняли еквівалентним об'ємом високоіонного буфера АВ (маса/об'єм): 25 мМ імідазолу, 4 мМ MgCl₂, 500 мМ KCl, 1 мМ ЕГТА, 10 мМ ДТТ, рН 7,5. У день досліду непрацюючі молекули міозину видаляли таким методом [374]: у розчин міозину додавали філаментарний актин у молярному співвідношенні 1 : 1,5 та АТФ до концентрації 2 мМ, суміш центрифугували протягом 20 хв при 6000 об./хв. При цьому молекули міозину, які мали ушкоджені головки, незворотно зв'язані з філаментарним актином, осідали, а в розчині залишалися тільки неушкоджені молекули міозину. Отриманий таким чином міозин використовувався протягом одного експериментального дня.

2.2.1.2. Отримання актину

Актин виділяли з ацетонового порошку за методом Pardee [375] з незначними модифікаціями.

Ацетоновий порошок отримували із скелетного та серцевого м'язів щурів за методом Pardee [375] з незначними модифікаціями.

Виділені м'язи поміщали на лід на 30 хв. Потім із них ретельно видаляли сполучну та жирову тканину, кровоносні судини і гомогенізували. Гомогенат протягом 15 хв при перемішуванні екстрагували розчином Губа–Штрауба: 0,3 М KCl, 0,1 М KН₂РO₄, 0,05 М K₂НРO₄, 0 1 М ЕГТА, 1 мМ ДТТ, рН 6,5 (3 мл розчину на 1 г гомогенату). Осад після центрифугування (20 хв при 5000 об./хв) використовували для отримання ацетонового порошку. Осад перемішували з 10 мл 0,05 М NaHCO₃ протягом 10 хв, після чого рідину видаляли за допомогою центрифугування. Потім ця процедура повторювалась з 10 мл 1 мМ ЕДТА, рН 7,0. У подальшому осад промивали деіонізованою водою двічі по 5 хв. Після центрифугування осад 4 рази на 10 хв заливали 5 мл ацетону до зникнення каламуті. Усі розчини були охолоджені до температури 4 °С. Висушували порошок при кімнатній

температурі у витяжній шафі протягом ночі. Отриманий ацетоновий порошок зберігався у морозильній камері при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Усі операції щодо отримання актину проводилися при температурі $4\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Актин екстрагували з ацетонового порошку протягом 30 хв при перемішуванні в буфері А такого складу: 2 мМ Трис-НСl, 0,2 мМ $\text{Na}_2\text{ATФ}$, 0,2 мМ CaCl_2 , 0,005 % NaN_3 , 0,5 мМ ДТТ, рН 8,0 (на 1 г ацетонового порошку – 20 мл буфера).

Екстракт центрифугували при 10 000 об./хв протягом 20 хв. Повторну екстракцію проводили за тих же умов протягом 10 хв. Реекстракт та екстракт змішували і центрифугували при 8000 об./хв протягом 60 хв. Супернатант фільтрували через фільтр Whatman®54 22 мкм.

Для полімеризації актину концентрацію КСl у супернатанті збільшували до 50 мМ, MgCl_2 – до 2 мМ, АТФ – до 1 мМ. Час полімеризації становив не менше 2 год.

Для осадження тропоміозину в розчин полімеризованого актину повільно (протягом 30 хв) додавали при перемішуванні тверду сіль КСl до кінцевої концентрації 0,8 М. При цьому рН розчину підтримували на рівні 8,3–8,5. Полімеризований актин центрифугували протягом години при 3000 об./хв. Осад ретельно промивали буфером А та перерозчинювали цим же буфером (3 мл буфера на 1 г початкової ваги ацетонового порошку).

Для деполімеризації актин діалізували проти буфера А протягом 24 год. Для осадження недеполімеризованого актину розчин центрифугували протягом години при 3000 об./хв.

Актин заморожували рідким азотом невеликими порціями та зберігали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 3 місяців. Полімеризували актин, підвищуючи концентрацію КСl у розчині до 50 мМ, MgCl_2 – до 1 мМ, АТФ – до 1 мМ. Температура розчину $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Час полімеризації становив 12 год.

Для отримання міченого актину використовували тетраметилпродамінфалоїдин (ТМРФ; Sigma-Aldrich Company Ltd.), потім ТМРФ розчиняли в метанолі та заморожували порціями по 4 мкм на

пробірку. Свіжоприготовлений філаментарний актин розводили до концентрації 2 мкМ та добавляли в розморожену пробірку з ТМРФ. Отриманий розчин залишали на 12–20 год при 4 °С для фарбування F-актину. При зберіганні за температури 4–8 °С мічений актин не втрачає своїх властивостей протягом кількох місяців.

2.2.1.3. Отримання тропоніну і тропоміозину

Отримання тропоніну. Тропонін виділяли із ацетонового порошку за методом Potter [376] з незначними модифікаціями.

Екстрагували тропонін протягом 2 год у буфері: 1 М КСl, 25 мМ Трис-НСl, рН 7,0, 0,1 мМ ДТТ у співвідношенні 20 : 1 (об'єм/маса). Екстракт центрифугували протягом 20 хв при 10 000 об./хв. Осад перерозчинювали в тому ж буфері у співвідношенні 7,5 : 1 (маса/об'єм первинного порошку) та знову центрифугували протягом 10 хв при 11 000 об./хв. Значення рН об'єднаного супернатанта підвищували до 8,0 за допомогою 1 Н КОН, а потім у розчин повільно додавали сульфат амонію до концентрації 30 % насичення (167 г солі на 1 л розчину) протягом 1 год при постійному перемішуванні та контролі значення рН. Після центрифугування протягом 15 хв при 11 000 об./хв у супернатант повільно, протягом 1 год, додавали сульфат амонію до концентрації 42,5 % насичення при постійному перемішуванні (73 г $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ на 1 л розчину). Значення рН підтримували в межах 7,0–8,0. Суміш центрифугували 15 хв при 11 000 об./хв. Осад тропоніну розчиняли у мінімальному об'ємі буфера (10 мМ імідазолу, рН 7,0, 50 мМ КСl, 0,1 мМ CaCl_2 , 0,1 мМ ДТТ, 0,02 % NaN_3) і діалізували протягом 12 год проти цього ж буфера.

Тропонін заморожували невеликими порціями у рідкому азоті та зберігали при – 86 °С. Використовували протягом 2 місяців.

Хроматографічне очищення тропоніну не застосовували, оскільки було показано [374], що стабільність тропоніну після нього зменшується.

Отримання тропоміозину. Тропоміозин був отриманий із ацетонового порошку за методом Smillie [377] із незначними модифікаціями.

Тропоміозин екстрагували протягом ночі у співвідношенні 10 : 1 (об'єм/вага) у буфері: 1 М КСІ, 10 мМ Трис-НСІ, рН 7,0, 0,1 мМ ДТТ. Після центрифугування протягом 15 хв при 10 000 об./хв проводили повторну екстракцію тим же самим буфером у співвідношенні 7 : 1 протягом 2 год. Після центрифугування (15 хв при 10 000 об./хв) значення рН комбінованого екстракту доводили 1 Н НСІ до 4,6 при перемішуванні протягом 30 хв. Після центрифугування (15 хв при 10 000 об./хв) осад перерозчинювали буфером для екстракції у співвідношенні 10 : 1 до ваги ацетонового порошку, при цьому значення рН підтримували рівним 7,0. Надалі повторювалась ізоелектрична преципітація при рН 4,6. Фінальний осад розчинювали трис-буфером (10 мМ Трис-НСІ, 0,01 % NaN₃, 0,1 мМ ДТТ, рН 7,0) у співвідношенні 15 : 1. Додавали сульфат амонію до концентрації 53 % насичення (31,2 г на 100 мл) при рН 7,0 протягом 30 хв. Розчин центрифугували 20 хв при 10 000 об./хв. Супернатант приводили до 65 % насиченого розчину твердої солі (7,34 г/100 мл) при рН 7,0 з 1,0 М NaOH. Розчин центрифугували 20 хв при 10 000 об./хв. Фінальний осад розчиняли трис-буфером у співвідношенні 1 : 1 (вага спочатку взятого порошку до об'єму буфера) і діалізували протягом 12 год проти цього ж буфера.

Після діалізу тропоміозин заморожували невеликими порціями у рідкому азоті та зберігали при – 86 °С, використовували протягом 2 місяців.

Тропоміозин використовувався без фінального очищення за допомогою хроматографії, оскільки було показано [374], що використання очищеного або неочищеного тропоміозину не впливає на результати.

Усі операції при отриманні актину, тропоніну та тропоміозину проводилися при температурі 4 °С.

2.2.1.4. Оцінка чистоти отриманих білків за допомогою гель- електрофорезу

Чистоту скорочувальних білків оцінювали за допомогою денатуруючого поліакриламідного гель-електрофорезу з додецил сульфатом натрію (SDS) у 10 % роздільному середовищі за методикою, запропонованою Laemmli [378].

У більшості випадків використовували 3 % концентруючий гель та 10 % розподільчий гель. Склад розподільчого гелю: 0,38 М Трис-НСІ (рН 8,8), 10 % акриламід, 0,27 % метилен-біс-акриламід, 0,1 % додецилсульфат натрію, 0,1 % персульфатамонію. Гель об'ємом 5 мл готували змішуванням 1,87 мл 1 М Трис-НСІ (рН 8,8), 1 мл розчину, який містив 50 % акриламід та 1,35 % метилен-біс-акриламід (співвідношення акриламід до метилен-біс-акриламід становило 50 г: 1,35 г на 100 мл), 50 мкл 10 % додецилсульфату натрію і 50 мкл 10 % персульфатамонію. Полімеризацію проводили шляхом додавання 5 мкл N,N,N',N'-тетраметилендіаміну. Склад концентруючого гелю: 0,125 М Трис-НСІ (рН 6,8), 4 % акриламід, 0,08 % метилен-біс-акриламід, 0,1 % додецилсульфат натрію, 0,1 % персульфатамонію, 5 мкл N,N,N',N'-тетраметилендіаміну. Гель об'ємом 5 мл готували шляхом змішування 0,625 мл 1 М Трис-НСІ (рН 6,8), 0,4 мл розчину, який містив 50 % акриламід і 1,3 % метилен-біс-акриламід, 50 мкл 10 % додецилсульфату натрію та 50 мкл 10 % персульфатамонію. Полімеризацію проводили шляхом додавання 5 мкл N,N,N',N'-тетраметилендіаміну. Верхній та нижній електродні буфери мали однаковий склад і містили 0,2 М Трис-гліциновий буфер (рН 8,3) та 0,1 % додецилсульфат натрію.

Проби для електрофорезу містили 1 М трис-НСІ (рН 6,8), 25 % гліцерин, 2 % додецилсульфат натрію, 3,75 % β -меркаптоетанол, сліди фарбника бромфенолового синього, 3-5 м'язових волокон або розчин досліджуваного білка у співвідношенні 1 : 1. Проби інкубували при 100 °С протягом 2 хв та зберігали при температурі нижче 0 °С. Режим електрофорезу: початкова напруга становила 50 В, після входу зони фарбника у розподільчий гель –

100 В. Електрофорез проводили у вертикальному поліакриламідному блоці розміром $100 \times 83 \times 0.5$ мм. По закінченню електрофорезу гелі фарбували у розчині, який містив 10 % оцтової кислоти, 25 % ізопропанолу та 0,05 % Кумасі яскраво-блакитного R-250, протягом 30 хв. Надлишок Кумасі відмивали розчином 10 % ізопропанолу та 10 % оцтової кислоти. Гелі калібрували білками з відомою молекулярною масою: myosin (200 000), β -galactosidase (116 000), phosphorylase b (97 000), bovine serum albumin (66 000), glutamic dehydrogenase (55 000), ovalbumin (45 000), glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (360 000), carbonic anhydrase (29 000), trypsinogen (24 000), trypsin inhibitor (20 000), α -lactalbumin (14 200) и aprotinin (6500).

2.2.1.5. Визначення концентрації білків

Концентрацію міозину після виділення із м'язів визначали спектрофотометричним способом, коефіцієнт екстинкції міозину $0,53 \text{ см}^{-1}$. Після очисщення від непрацюючих головок концентрацію міозину визначали за методом Bradford [379].

Концентрацію актину визначали спектрофотометричним способом за різницею поглинання розчину на довжинах хвиль 290 та 310 нм, коефіцієнт екстинкції $0,62 \text{ см}^{-1}$ [375].

Для визначення концентрації тропоніну та тропоміозину використовували коефіцієнти екстинкції $0,45$ та $0,29 \text{ см}^{-1}$ відповідно на довжині хвилі 276 нм [374].

2.2.1.6. Визначення АТР-азної активності актоміозину та міозину

АТР-азну активність актоміозину та міозину визначали за кількістю неорганічного фосфату (P_i), що утворювався внаслідок гідролізу АТР, за методом Фіске–Суббароу [380]. АТР-азну реакцію проводили при $37 \text{ }^\circ\text{C}$ в інкубаційному середовищі (загальний об'єм проби – 1,8 мл) із такими

концентраціями: для актоміозинової Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-ази: 2,5 мМ $MgCl_2$, 0,1 мМ $CaCl_2$, 50 мМ KCl , імідазольний буфер 20 мМ (рН 7,5), 0,28 мг/мл актоміозину; для актоміозинової K^+ -АТР-ази: 1 мМ ЕГТА, 50 мМ KCl , імідазольний буфер 20 мМ (рН 7,5), 0,28 мг/мл актоміозину; для міозинової Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-ази: 2,5 мМ $MgCl_2$, 0,1 мМ $CaCl_2$, 50 мМ KCl , імідазольний буфер 20 мМ (рН 7,5), 0,14 мг/мл міозину; для міозинової K^+ -АТР-ази: 1 мМ ЕДТА, 50 мМ KCl , імідазольний буфер 20 мМ (рН 7,5), 0,14 мг/мл міозину. АТР-азну реакцію ініціювали внесенням 0,2 мл 1 мМ АТР до середовища інкубації та виражали у нмоль P_i /хв на 1 мг протеїну. Реакцію зупиняли через 5 хв додаванням до проби 0,45 мл 20 % трихлороцтової кислоти (кінцевий вміст у пробі становив 4 %). Після цього проби центрифугували 15 хв при 2500 об./хв, відбирали з кожної пробірки 1,5 мл супернатанта для визначення в ньому кількості відщепленого P_i за характерним забарвленням. Для цього до кожної проби додавали 0,5 мл 0,2 % аскорбінової кислоти та 0,25 мл 2 % молібденового реактиву. Через 20 хв вимірювали абсорбцію середовища на довжині хвилі 720 нм, що відповідає максимуму поглинання молібденової сині. Кількість утвореного P_i у пробі розраховували за калібрувальною кривою, яку будували для певних концентрацій.

АТР-азну активність актоміозину визначали за формулою:

$$A = [(P-K) \cdot V_{заг}] \cdot N / [t_{інкуб.} \cdot V_k \cdot V_{пр} \cdot C_{пр}], \quad (2.1)$$

де P – величина абсорбції проби;

K – величина абсорбції контролю;

$V_{заг}$ – загальний об'єм, в якому здійснюють кольорову реакцію;

$t_{інкуб.}$ – час інкубування протеїну з АТР;

V_k – об'єм протеїну, який додають у пробу;

$V_{пр}$ – об'єм відібраного супернатанта після центрифугування проб;

$C_{пр}$ – концентрація протеїну, що додається;

N – калібрувальний коефіцієнт.

2.2.2. Визначення активності піруваткінази в м'язовій тканині

Принцип методу полягає у тому, що піруваткіназа у присутності аденозиндифосфату АДФ перетворює фосфоенолпіруват у піруват, який, у

свою чергу, в присутності відновленого НАД і лактатдегідрогенази перетворюється у лактат, окислюючи при цьому НАДН+Н⁺. Кількість пірувату, яка утворилась у процесі піруваткіназної реакції, дорівнює кількості відновленого НАД, який окиснювався. Знаючи величину молярної екстинкції відновленого НАД (6,22 x 10⁶) та визначаючи зміну величини оптичної щільності при 340 нм, розраховується кількість піровиноградної кислоти, яка утворилася в процесі протікання піруваткіназної реакції [372, 381]. Активність піруваткінази виражали у нмоль пірувату на мг білка у пробі за 1 хв інкубації за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot B}{6,22 \cdot a \cdot t}, \quad (2.2)$$

де ΔE – зміна екстинкції при 340 нм;

V – об'єм пробі у кюветі;

a – кількість білка у пробі;

B – розведення пробі;

t – час перебігу реакції.

2.2.3. Визначення активності лактатдегідрогенази в м'язовій тканині

Принцип методу полягає у відновленні пірувату до лактату у присутності відновленого НАД. Активність лактатдегідрогенази оцінюється за швидкістю окиснення НАДН, яка реєструється спектрофотометрично і виражається у мкмольх НАДН на мг білка у пробі за 1 хв інкубації [382] за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot B}{6,22 \cdot a \cdot t}, \quad (2.3)$$

де ΔE – зміна екстинкції при 340 нм;

V – об'єм пробі у кюветі;

a – кількість білка у пробі;

B – розведення пробі;

t – час перебігу реакції.

2.2.4. Визначення ізоферментного спектру лактатдегідрогенази в м'язовій тканині

Ізоферменти ЛДГ у тканинах визначали за допомогою електрофорезу в поліакриламідному гелі при температурі + 3 °С (падіння напруги 12 В/см довжини блоку, сила току 8 мА/см² перерізу блоку, час – 2 год). Електрофореграми заливали субстратною сумішшю (НАД, тетразолій нітросиній, лактат натрію, феназинметасульфат, фосфатний буфер) і розміщували при 37 °С на 2 год у темряві. Після фіксації електрофореграм (5 частин льодяної оцтової кислоти та 95 частин води) їх висушували у термостаті протягом 2 год при температурі + 50 °С [383] і денситометрували.

2.2.5. Визначення активності НАД-залежної малатдегідрогенази в м'язовій тканині

Оскільки МДГ каталізує взаємоперетворення малату в оксалооцет, то вивчалася активність як у напрямку малат-оксалооцет (пряма реакція), так і оксалооцет-малат (зворотна реакція).

Принцип визначення активності прямої реакції [382] полягає у окисненні малату до оксалооцту у присутності НАД, активність ферменту оцінювали за швидкістю відновлення НАД, яка реєструється спектрофотометрично за зростанням оптичної щільності при 340 нм.

Активність МДГ визначали в мітохондріальному супернатанті, мітохондріях міокарда та скелетних м'язах і виражали у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза у мкмоль утвореного НАДН на мг білка у пробі за 1 хв інкубації, у мітохондріях скелетного м'яза – у нмоль утвореного НАДН на мг білка за 1 хв інкубації.

Принцип визначення активності зворотної реакції [384] полягає у відновленні оксалооцту до малату в присутності НАДН, активність ферменту

виражали у мкмоль втраченого НАДН на мг білка у пробі за 1 хв інкубації за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot B}{6,22 \cdot a \cdot t}, \quad (2.4)$$

де ΔE – зміна екстинкції при 340 нм;
 V – об'єм пробі у кюветі;
 a – кількість білка у пробі;
 B – розведення пробі;
 t – час перебігу реакції.

2.2.6. Визначення активності НАДФ-залежної малатдегідрогенази в м'язовій тканині

НАДФ-залежна МДГ каталізує взаємоперетворення малату в піруват, тому вивчалася активність ферменту як у напрямку малат-піруват (пряма реакція), так і піруват-малат (зворотна реакція).

Принцип виявлення активності прямої реакції [385] полягає в окисному декарбоксилуванні малату в піруват у присутності НАДФ. Активність ферменту оцінювали за швидкістю відновлення НАДФ спектрофотометрично за зростанням оптичної щільності при 340 нм і виражали у нмоль утвореного НАДФН на мг білка за 1 хв інкубації.

Принцип виявлення активності зворотної реакції полягає у карбоксилуванні пірувату в малат у присутності НАДФН і HCO_3^- . Активність ферменту оцінювали за швидкістю окиснення НАДФ, яка реєструвалася спектрофотометрично за втратою оптичної щільності при 340 нм і виражали у нмоль окисненого НАДФ на мг білка у пробі за 1 хв інкубації за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V}{6,22 \cdot a \cdot t}, \quad (2.5)$$

де ΔE – зміна екстинкції при 340 нм;
 V – об'єм проби у кюветі;
 a – кількість білка у пробі;
 t – час перебігу реакції.

2.2.7. Визначення активності фосфоенолпіруваткарбоксікінази в м'язовій тканині

Принцип методу полягає у тому, що фосфоенолпіруваткарбоксікіназа у присутності інозиндифосфату каталізує реакцію перетворення фосфоенолпірувату в оксалооцет, який у присутності відновленого НАД і МДГ перетворюється у малат, окислюючи при цьому НАДН [386]. Активність ферменту виражали у нмоль окисненого НАДН на мг білка у пробі за 1 хв інкубації за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot B}{6,22 \cdot a \cdot t}, \quad (2.6)$$

де ΔE – зміна екстинкції при 340 нм;
 V – об'єм проби у кюветі;
 a – кількість білка у пробі;
 B – розведення проби;
 t – час перебігу реакції.

2.2.8. Визначення вмісту лактату, пірувату, малату, оксалооцту в м'язовій тканині

2.2.8.1. Визначення лактату

Вміст лактату визначали у скелетному та серцевому м'язах. Методика отримання тканинних екстрактів описана вище. Принцип методу [382] полягає в тому, що у присутності ЛДГ і НАД лактат перетворюється у піруват, причому зв'язування пірувату, який утворився в реакції, гідрозин-гліциновим

буфером в лужному середовищі сприяє повному окисненню лактату. Утворення відновленої форми НАД, еквімолярне кількості окисненого лактату, реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм і виражали у мкмоль на 1 г тканини за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot K}{6,22}, \quad (2.7)$$

де ΔE – зміна оптичної щільності проби;

V – кінцевий об'єм проби (2,75 мл);

K – розведення проби по відношенню до 1 г тканини.

2.2.8.2. Визначення пірувату

Вміст пірувату визначали у скелетному та серцевому м'язах. Методика отримання тканинних екстрактів описана вище. Принцип методу [382] полягає в тому, що у присутності ЛДГ і НАДН+Н⁺ піруват відновлюється до лактату, причому концентрація пірувату, яка міститься в тканинному екстракті, еквімолярна кількості НАДН+Н⁺, за втратою якого реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм і виражали у мкмоль на 1 г тканини за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot K}{6,22}, \quad (2.8)$$

де ΔE – зміна оптичної щільності проби;

V – кінцевий об'єм проби (3,15 мл);

K – розведення проби по відношенню до 1 г тканини;

6,22 – коефіцієнт мікромольної екстинкції відновленої форми НАД при довжині хвилі 340 нм та кюветі завширшки 1 см.

2.2.8.3. Визначення малату

Вміст малату визначали у скелетному та серцевому м'язах. Принцип метода [382] полягає у тому, що в присутності НАД-залежної МДГ малат

кількісно перетворюється в оксалооцет. Зв'язування оксалооцту, який утворився в результаті ферментативної реакції гідрозин-гліциновим буфером, сприяє повному окисненню субстрату. Утворення відновленої форми НАД, кількість якої еквімолярна кількості окисненого малату, реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм і виражали у мкмоль на 1 г тканини за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot K}{6,22}, \quad (2.9)$$

де ΔE – зміна оптичної щільності проби;

V – кінцевий об'єм проби (2,75 мл);

K – розведення проби по відношенню до 1 г тканини.

2.2.8.4. Визначення оксалооцту

Вміст оксалооцту визначали у скелетному та серцевому м'язах. Принцип методу [382] полягає у тому, що під дією МДГ і відновленої форми НАД оксалооцет перетворюється в малат з утворенням окисненої форми НАД. Спад відновленої форми НАД, яка еквімолярна кількості оксалооцту, визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм за і виражали у нмоль на 1 г тканини за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot K}{6,22}, \quad (2.10)$$

де ΔE – зміна оптичної щільності проби;

V – кінцевий об'єм проби (3,15 мл);

K – розведення проби по відношенню до 1 г тканини;

6,22 – коефіцієнт мікромолярної екстинкції.

2.2.9. Визначення загальної активності креатинфосфокінази та її ізоферментного спектру в м'язовій тканині

Принцип методу полягає у тому, що креатинфосфокіназа (К.Ф. 2.7.3.2. аденозинтрифосфат-креатинфосфаттрансфераза) каталізує перетворення креатину в креатинфосфат. Іон фосфату, звільнений після депротейнування утворює жовтий комплекс фосфорнованадієвомолібденової кислоти [387].

Після декапітації щурів під ефірним наркозом серцевий та скелетний м'язи гомогенізували у мікрогомогенізаторі протягом 3 хв у 10-кратному об'ємі 0,25 моль трис-сахарозного буфера рН 7,4, що містить детергент Тритон-Х-100 у кінцевій концентрації 0,1 %. Уламки клітин видаляли диференційним центрифугуванням при 6000 об./хв протягом 10 хв, $t + 4$ °С. Мітохондрії отримували шляхом диференційного центрифугування [382]. Для дослідження використовували мітохондрії та мітохондріальний супернатант. Кількість білка у пробах визначали біуретовим методом [372].

Активність креатинфосфокінази визначали за початковою швидкістю оборотної реакції $\text{АДФ} + \text{КрФ} \leftrightarrow \text{АТФ} + \text{креатин}$ при 37 °С і часом інкубації 3 хв. Інкубаційна суміш містила 0,002М АДФ, 0,002М КрФ, 0,002М MgSO_4 у 0,1М трис-буфері, рН 7,2. Реакцію зупиняли, додаючи 10 % ТХУ. Осад білків відокремлювали центрифугуванням при 3500 об./хв протягом 15 хв. Креатин, який утворився в результаті реакції, визначали методом Поппера колориметрично за утворенням у лужному середовищі з пікриновою кислотою забарвлення, інтенсивність якого пропорційна вмісту досліджуваних речовин [382]. Активність креатинфосфокінази у мітохондріях (мітохондріальна форма) та у цитоплазмі (цитоплазматична форма) тканин виражали в наномолях креатину, який утворився, на 1 г білка за 1 с, у крові – у нмоль/мл за 1с.

Визначення активності ізоферменту КК-МВ. Принцип методу полягає у такому. Визначення проводиться аналогічно визначенню загальної каталітичної активності КК, але присутні антитіла до ізоферментних субодиниць КК-М. Ці антитіла повністю інгібують активність субодиниць КК-М, не впливаючи на активність субодиниць КК-В. Величина розрахункового фактора встановлена з урахуванням активності ізоферменту КК-МВ у два рази вища, ніж активність КК-В. Дослідження проводились на спектрофотометрі з довжинами хвиль 334, 340, 365 нм [370, 388].

Розрахунок каталітичної активності КК-МВ проводять за формулою:

$$\begin{aligned} \text{Креатинкіназа МВ (мкат/л)} = & 140,23 \cdot \Delta A (334 \text{ нм}) \\ & 137,56 \cdot \Delta A (340 \text{ нм}) \\ & 247,67 \cdot \Delta A (365 \text{ нм}) \end{aligned} \quad (2.11)$$

2.2.10. Визначення вмісту аденілових нуклеотидів у м'язовій тканині

Вміст АТФ визначали за методом Beutler [389]. Вміст АДФ і АМФ у тканинах визначали в одній пробі за допомогою сполучених реакцій [390]. Усі показники енергетичного обміну виражали у мкмоль на 1 г досліджуваної тканини.

2.3. Методи статистичних досліджень

Отримані дані піддавали статистичній обробці способом оцінки середньої за допомогою «таблиць Т».

Ступінь вірогідності розходжень обчислювали на підставі визначення значень M ; m . Імовірність можливої помилки “р” в оцінці результатів визначали за «таблицею Т» Стьюдента–Фішера.

Розраховували наступні показники: середня арифметична ряду M визначалася за формулою:

$$M = \frac{\sum M}{n}, \quad (2.12)$$

де $\sum M$ – сума усіх варіант;
 n – кількість тварин у групі.

Вірогідність розходжень між контролем і дослідом оцінювали за формулою:

$$t = \frac{M_k - M_o}{\sqrt{\frac{m_k^2 + m_o^2}{2}}}, \quad (2.13)$$

де M_k – середня арифметична контролю;
 M_o – середня арифметична досліду;
 $M_k - M_o$ – різниця середніх величин;
 m_k – помилка середньої контролю;
 m_o – помилка середньої досліду.

Середню помилку відносної величини m_p обчислювали за формулою:

$$m_p = \sqrt{\frac{p(100-p)}{n-1}}, \quad (2.14)$$

де p – відносна величина у відсотках;
 n – число спостережень.

Для оцінки різниці відносних величин застосовували формулу:

$$m_p = \sqrt{\frac{p_o(100-p_o)}{n_o-1} + \frac{p_1(100-p_1)}{n_1-1}}, \quad (2.15)$$

при цьому:
$$t = \frac{p_o - p_1}{\sqrt{m_{p_o}^2 + m_{p_1}^2}}, \quad (2.16)$$

Для виміру тісноти зв'язку між двома показниками обчислювали коефіцієнт кореляції r за такою формулою:

$$r = \frac{\sum (M_o - \bar{M}_o)(M_1 - \bar{M}_1)}{n \cdot \sigma_o \cdot \sigma_1}, \quad (2.17)$$

де r – коефіцієнт кореляції;

$M_o - \bar{M}_o$ і $M_1 - \bar{M}_1$ – відхилення від середніх варіант кожного ряду спостережень;

n – кількість спостережень;

σ_o і σ_1 – середні квадратичні відхилення кожного ряду.

Величина і знак коефіцієнта кореляції виражають ступінь і напрямок кореляції: прямого (+) і зворотного (-) зв'язку, причому величина коефіцієнта до $\pm 0,3$ виражає слабкий ступінь зв'язку, від $\pm 0,31$ до $\pm 0,5$ – помірний, від $\pm 0,51$ до $\pm 0,7$ – помітний і від $\pm 0,71$ до $\pm 1,0$ – високий ступінь зв'язку.

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням критерію χ^2 та комп'ютерних програм [391].

Для характеристики летальності тварин після дії факторів навколишнього середовища та введення лікарських препаратів користувалися критерієм «хі-квадрат», запропонованим Пірсоном (χ^2).

РОЗДІЛ 3

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ВИДІВ М'ЯЗІВ У ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

3.1. Стан системи кровообігу опроміненних у різних дозах тварин

Ефект малих доз – це принципово новий шлях дії опромінення на живі системи, нові механізми зміни клітинного метаболізму. Однією із об'єктивних ознак дії іонізуючого опромінення є визначення маси тіла та біохімічних показників крові. Проведені дослідження показали, що через 1 добу після опромінення дозами 0,5 та 1,0 Гр щури зовні нічим не відрізняються від інтактних статевозрілих тварин. Вони рухливі, шерсть гладка, слизові оболонки рожеві, корм поїдають добре, падіння маси тіла не відбувається, порушень функцій шлунково-кишкового тракту та сечовивідної системи не виявлено (табл. 3.1 і 3.2).

Таблиця 3.1.

Динаміка маси тіла статевозрілих тварин, опроміненних дозою 0,5 Гр

Маса тіла тварини ($M \pm m$), г							
Після опромінення дозою 0,5 Гр у строки					Інтактні тварини у строки		
1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9	1 доба, n=10	15 діб, n=10	30 діб
185,6± 2,8	182,5± 2,9	184,1± 2,7	218,6± 4,7*	243,2± 4,5*	186,0± 2,4	221,1± 5,1*	240,0± 4,2*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними на початку спостереження.

На 3-тю добу тварини, опромінені дозою 0,5 Гр зовні нічим не відрізняються від інтактних на тлі несуттєвого падіння маси тіла на відміну від тварин, опроміненних дозою 1,0 Гр, які трохи пригнічені, шерсть скуйовджена, погіршується апетит, відбувається незначне падіння маси тіла

тварин у порівнянні з вихідними величинами, але в більшій мірі у порівнянні з одновіковими інтактними тваринами.

Таблиця 3.2.

Динаміка маси тіла статевозрілих тварин, опромінених дозою 1,0 Гр

Маса тіла тварини ($M \pm m$), г							
Після опромінення дозою 1,0 Гр у строки					Інтактні тварини у строки		
1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=8	30 діб, n=7	1 доба, n=10	15 діб, n=10	30 діб, n=10
184,6± 2,8	176,8± 3,0**	176,1± 2,7**	188,6± 3,7* ###	214,2± 2,6*** ###	186,0± 2,4	221,1± 5,1*	240,0± 4,2*

Примітки:

1. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ і *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними на початку спостереження;

2. ### – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками в одновікових інтактних тварин.

Через 7 діб у тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, істотних змін немає, що не можна сказати про тварин, опромінених дозою 1,0 Гр. Вони мляві, корм поїдають погано, спостерігається стійке падіння маси в порівнянні з одновіковими інтактними тваринами, порушення з боку шлунково-кишкового тракту виражене. Слід зазначити, що на 6-ту добу із загальної кількості тварин, підданих опроміненню дозою 0,5 Гр та 1,0 Гр, загинуло по одній у кожній групі.

На 15-ту добу загальний стан тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, залишається незмінним, на відміну від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, стан яких продовжує залишатися тяжким. Тварини пригнічені, апетит поганий, маса знижена. За період з 7-ї по 15-ту добу загинула 1 тварина, опромінена дозою 1,0 Гр, на 12-ту добу.

До 30-ї доби загальний стан тварин, опромінених дозою 0,5 Гр задовільний, спостерігається незначна прибавка у масі. Це стосується і тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, загальний стан яких дещо поліпшується в порівнянні з попереднім строком дослідження. Слизові оболонки рожеві, апетит підвищується, тварини додають у масі, однак у порівнянні з одновіковими інтактними тваринами маса опромінених дозою 1,0 Гр значно нижча. На 19-ту добу загинула також тварина з групи опромінених дозою 1,0 Гр.

У периферичній крові тварин на 1-шу добу після опромінення дозою 0,5 Гр дещо зменшений вміст гемоглобіну і формених елементів у порівнянні з неопроміненими тваринами (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Гематологічні показники статевозрілих тварин, опромінених дозою 0,5 Гр

Досліджувані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Гемоглобін, г/л	182,0±2,4	180,1±2,3	178,0±1,9	172,4±2,7*	170,6±4,1*	181,4±3,9
Еритроцити, 10 ¹² /л	5,78±0,07	5,4±0,2	5,12±0,13*	5,25±0,17*	5,37±0,14*	5,82±0,17
Ретикулоцити, %	33,0±1,4	30,9±1,8	28,9±2,1	26,8±3,2	25,3±2,5*	36,2±3,1
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	686,4±32,5	672,4±42,1	646,3±38,4	627,2±34,8	621,4±27,5	656,1±29,3
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	17,04±0,70	16,21±0,92	14,42±0,93	12,48±0,56*	11,97±0,54*	14,73±0,75*
Лімфоцити, %	52,0±4,1	44,3±3,8	48,5±3,2	46,4±3,1	55,9±2,4	46,7±1,9

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

Зі зростанням строків після опромінення дозою 0,5 Гр продовжується зниження вмісту гемоглобіну та формених елементів крові, досягаючи найменших значень на 15-ту добу після опромінення, за виключенням вмісту лімфоцитів, найменше значення концентрації яких спостерігається на 1-шу добу, а починаючи з 3-ї доби відмічається тенденція до підвищення їхнього вмісту, при чому на 15-ту добу вміст лімфоцитів перевищує цей показник у інтактних тварин. Після пікового зниження вмісту гемоглобіну та клітин крові, за виключенням лімфоцитів, з 15-ї до 30-ї доби спостерігається підвищення вмісту як гемоглобіну, так і еритроцитів, тромбоцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів, але ці показники все одно залишаються меншими порівняно з інтактними тваринами. Вміст лімфоцитів після пікового зростання на 15-ту добу зменшується на 30-ту добу, стаючи меншим від показника в інтактних тварин.

У периферичній крові через добу після опромінення дозою 1,0 Гр дещо зменшений вміст гемоглобіну і окремих формених елементів у порівнянні з неопроміненими тваринами при вірогідному зниженні еритроцитів та лімфоцитів (табл. 3.4).

На 3-тю добу після впливу вірогідно зменшується кількість гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, ретикулоцитів, лімфоцитів при невірогідному знижуванні тромбоцитів.

Через 7 діб після опромінення в крові спостерігається вірогідне зменшення гемоглобіну та формених елементів порівняно з інтактними тваринами.

На 15-ту добу спостерігаються найнижчі показники гемоглобіну та формених елементів у крові на фоні підвищення вмісту лімфоцитів.

До 30-ї доби трохи поліпшується клітинний склад крові, однак вміст формених елементів усе ще значно нижчий, ніж в інтактних тварин, за виключенням ретикулоцитів, вміст яких дещо вищий від інтактних.

Гематологічні показники статевозрілих тварин, опромінених дозою 1,0 Гр

Досліджувані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=8	30 діб, n=7
Гемоглобін, г/л	182,0±2,4	176,2±2,2	164,1±1,8*	158,4±2,7*	146,7±3,8*	170,3±3,6*
Еритроцити, 10 ¹² /л	5,78±0,07	5,3±0,1*	4,83±0,11*	4,87±0,19*	4,45±0,14*	4,89±0,16*
Ретикулоцити, % ⁰	33,0±1,4	29,9±2,8	25,7±2,4*	23,2±3,9*	18,4±1,6*	38,1±3,2
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	686,4±32,5	653,2±43,4	598,5±39,2	497,6±35,3*	461,7±27,8*	539,7±21,8*
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	17,04±0,70	15,32±0,91	12,59±0,94*	10,27±0,58*	9,84±0,52*	13,81±0,78*
Лімфоцити, %	52,0±4,1	38,2±3,6*	44,7±3,1*	43,9±3,0*	57,6±2,1	41,5±1,8*

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

3.2. Фертильність і фізична працездатність опромінених у різних дозах тварин

Основним критерієм, що інтегрує генетичні наслідки опромінення, а також підлягає суворій кількісній інтерпретації, є загибель нащадків опромінених тварин, реалізація якої в онтогенезі та в наступних поколіннях зумовлена певними ушкодженнями, індукованими у гаметах батьків.

Опромінення за відносно короткий термін викликає порушення на певних етапах онтогенезу [392], а враховуючи постійний вплив радіації на філогенетичні та онтогенетичні процеси [393, 394, 395], радіорезистентність можна вважати мірою адаптації організму до променевих ушкоджень.

За даними багатьох спостережень середньолетальною дозою опромінення для статевозрілих щурів є 6,0 Гр (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Летальність і середня тривалість життя загиблих статевозрілих тварин, опромінених дозою 6,0 Гр

Летальність		Тривалість життя (діб)
Абсолютна	Відносна (у %)	
14 (із 32 тварин) $\chi^2 = 6,35$	43,80±8,91*	12,64±0,87**

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин;

2. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

Разом з тим самки інтактних тварин дали у посліді по 8–10 щурят, з яких 45 (97,8 %) досягли 1-місячного віку. Із 10 опромінених самок дозою 0,5 Гр, нащадків дали 9 (90 %) тварин, також по 8–10 щурят у посліді, але з 80 народжених щурят досягли 1-місячного віку 74, що становить 92,5 %.

Із 20 самок, опромінених дозою 1,0 Гр, народили щурят лише 6 (30 %), що втричі менше, ніж за умов опромінення дозою 0,5 Гр. У цих тварин народилося лише 42 щуряти, і на 1 самку припадає 7,0 щурят, а вижило з них протягом місяця 31, що майже на 20 % менше, ніж у попередній групі дослідження (табл. 3.6).

**Показники плодовитості інтактних та опромінених самок
і життєздатності народжених щурят**

Досліджувані тварини	Кількість тварин, що дали щурят		Кількість народжених щурят		Кількість тварин 1-місячного віку	
	Абсол.	Віднос., %	Абсол.	на 1 самку	Абсол.	Віднос.
Інтактні, n=5	5	100	46	9,2	45	97,8 %
Опромінені дозою 0,5 Гр, n=10	9	90	80	8,9	74	92,5 %
Опромінені дозою 1,0 Гр, n=20	6	30	42	7,0	31	73,8 %

Проведені дослідження дали змогу виявити додозалежне збільшення кількості неефективних злучень і низьку плодовитість опромінених тварин, високу анте- та постнатальну загибель їхніх нащадків. Встановлено, що зі збільшенням дози опромінення тварин загибель нащадків збільшується і зменшується середня тривалість життя загиблих щурят. Таким чином, навіть незначні дози опромінення викликають зниження репродуктивної спроможності організму статевозрілих тварин і життєспроможності народженого потомства, причому спостерігається певна залежність від дози опромінення.

Одним із загальних проявів адаптації є порушення рухової активності, що проявляється, зокрема, в зміні функції м'язів, м'язового скорочення, яке не тільки забезпечує переміщення тіла у просторі, а й «відображає всю різноманітність зовнішніх проявів діяльності мозку» (І. М. Сеченов). В опроміненому організмі різко знижуються динаміка і сила тетанічного скорочення, швидкість та ступінь відновлення функціональної активності м'язів.

Встановлено, що у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС у віддаленому періоді знижений рівень фізіологічних резервів і толерантності до фізичних навантажень [396–398].

Тому метою наступної серії досліджень стало вивчення фізичної працездатності інтактних та опромінених у різних дозах тварин.

У результаті проведених досліджень встановлено, що в опромінених дозою 0,5 Гр тварин, під час навантаження дещо збільшується фізична працездатність (майже на 10 % у порівнянні з інтактною групою), підвищення якої у цьому разі, можливо, зумовлене стимулювальним впливом іонізуючої радіації у такій дозі на функціонування м'язової тканини (табл. 3.7).

Протилежні зміни у функціонуванні м'язової тканини відбувались у тварин, опромінених дозою 1,0 Гр. Спостерігалось незначне зниження фізичної працездатності на 11,4 % порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 3.7.

Фізична працездатність інтактних та опромінених тварин (n=9)

Досліджуваний показник	Показник фізичної працездатності (M±m)		
	Інтактні щури	Тварини, опромінені різними дозами	
		0,5 Гр	1,0 Гр
Час плавання тварин, хв	25,74±1,76	28,30±1,82	22,80±1,54

3.3. Вміст скорочувальних білків і АТР-азної активності актоміозину та міозину в різних видах м'язів опромінених тварин

Основною функціональною характеристикою актоміозину є АТР-азна активність. Оскільки процес м'язового скорочення пов'язаний з утворенням актоміозинового комплексу та з наступними його конформаційними змінами

за рахунок енергії, яка звільнюється внаслідок ензиматичного розщеплення АТР міозином, АТР-азна активність актоміозину є такою його характеристикою, за якою можна судити про здатність до скорочувальної активності м'язів. Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність виявляється за наявності в середовищі іонів Mg^{2+}, Ca^{2+} , які є необхідними для м'язового скорочення.

Для актоміозину характерна Mg^{2+} -АТР-азна активність і, власне Mg^{2+} -АТР є субстратом актоміозинової АТР-ази. У присутності Ca^{2+} така АТР-азна активність збільшується. За відсутності двовалентних катіонів, що досягається додаванням у розчин ЕДТА, міозинова АТР-аза активується одновалентними катіонами K^+, NH_4^+, Rb^+ . Така активність міозину дістала назву ЕДТА-АТР-азної або K^+ -АТР-азної активності. Одновалентні катіони зменшують здатність міозину зв'язувати АТР і тому скорочення активується меншою мірою. K^+ -АТР-азна активність є релаксуючою АТР-азною активністю у відсутності двовалентних катіонів. Швидкість K^+ -АТР-азної реакції лімітується на стадії зв'язування АТР (значно більш слабкого, ніж у разі двовалентних катіонів) [399–401].

Саме тому метою наших наступних досліджень було вивчити вплив різних доз радіації на вміст скорочувальних білків, Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азну та K^+ -АТР-азну активність актоміозину.

Встановлено, що через добу після опромінення дозою 0,5 Гр вміст скорочувальних білків у скелетному м'язі дещо зменшується, але в подальшому спостерігається його підвищення. На 15-ту добу вміст скорочувальних білків почав знижуватись, але дещо перевищував цей показник у інтактних тварин. До 30-ї доби вміст скорочувальних білків зменшився на 22,9 % для міозину, більш ніж на 11 % для актину та на 7 і 8 % для тропоніну і тропоміозину відповідно порівняно з показниками інтактної групи (табл. 3.8).

**Вміст скорочувальних білків у скелетному м'язі опромінених дозою
0,5 Гр статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)**

Досліджу- вані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Міозин	8,92±5,65	8,23± 5,64	9,14± 5,67	9,29± 5,68	9,02± 5,63	8,02± 5,61
Актин	3,96±0,38	3,25± 0,37	4,07± 0,42	4,21± 0,43	4,02± 0,41	3,08± 0,34
Тропонін	1,69±0,21	1,32± 0,21	1,72± 0,23	1,96± 0,24	1,71± 0,22	1,07± 0,18
Тропоміозин	1,83±0,16	1,56± 0,15	1,89± 0,18	1,97± 0,19	1,83± 0,17	1,16± 0,12

Таблиця 3.9.

**Вміст скорочувальних білків у серцевому м'язі опромінених дозою
0,5 Гр статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)**

Досліджу- вані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Міозин	9,72±5,85	9,41±5,84	9,88±5,87	9,94±5,88	9,76± 5,85	9,92± 5,86
Актин	4,53±0,41	4,34±0,39	4,62±0,43	4,73±0,45	4,51± 0,41	4,68± 0,42
Тропонін	1,84±0,18	1,65±0,19	1,91±0,19	1,98±0,21	1,87± 0,18	1,93± 0,19
Тропоміозин	1,98±0,24	1,78±0,23	2,01±0,26	2,12±0,27	2,01± 0,26	2,09± 0,25

Аналогічна картина спостерігається і у серцевому м'язі, за винятком 30-ї доби, де ці показники у серцевому м'язі на відміну від скелетного, навпаки, збільшуються порівняно з показниками у серцевому м'язі інтактної групи (табл. 3.9).

Опромінення статевозрілих тварин дозою 1,0 Гр призводить до діаметрально протилежних змін порівняно з опроміненними тваринами дозою 0,5 Гр. Встановлено, що вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах зі збільшенням строків після опромінення знижується, досягаючи найменшого значення на 15-ту добу порівняно з цим показником у інтактних тварин (табл. 3.10 і 3.11).

Таблиця 3.10.

Вміст скорочувальних білків у скелетному м'язі опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)

Досліджувані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=8	30 діб, n=7
Міозин	8,92±5,65	7,65± 5,56	7,24± 5,54	7,02± 5,49	6,45± 5,47	6,63± 5,48
Актин	3,96±0,38	3,54± 0,35	3,21± 0,32	2,98± 0,27	2,63± 0,24	2,84± 0,26
Тропонін	1,69±0,21	1,53± 0,19	1,32± 0,18	1,07± 0,16	0,84± 0,11	0,98± 0,12
Тропоміозин	1,83±0,16	1,67± 0,15	1,38± 0,14	1,09± 0,13	0,94± 0,12	1,02± 0,13

Порівнюючи вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах у опромінених дозою 0,5 Гр тварин з опроміненними дозою 1,0 Гр, можна відмітити, що зі збільшенням дози опромінення ці показники в різні строки після опромінення є протилежними. Так, при опроміненні тварин дозою 0,5 Гр спостерігається зростання вмісту скорочувальних білків,

починаючи з 3-ї доби після опромінення, що може бути зумовлено явищем гормезису, тимчасом як у опромінених дозою 1,0 Гр тварин зі збільшенням строків після опромінення вміст скорочувальних білків у м'язовій тканині, навпаки, знижується, що може свідчити про порушення білоксинтезувальної функції.

Таблиця 3.11.

Вміст скорочувальних білків у серцевому м'язі опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)

Досліджувані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=8	30 діб, n=7
Міозин	9,72±5,85	8,79±5,81	8,46±5,79	8,12±5,68	7,84±5,62	8,23±5,69
Актин	4,53±0,41	4,16±0,39	4,06±0,37	3,95±0,36	3,68±0,32	4,01±0,36
Тропонін	1,84±0,18	1,65±0,17	1,43±0,15	1,24±0,14	1,02±0,11	1,26±0,14
Тропоміозин	1,98±0,24	1,73±0,21	1,58±0,19	1,26±0,18	1,08±0,16	1,32±0,19

Результати проведених досліджень показали, що опромінення дозою 0,5 Гр впливає як на Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азну, так і на K^{+} -АТФ-азну активність, але змінюється вона неоднаково. Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азна активність актоміозину починаючи з 1-ї доби, зростала як у скелетному, так і серцевому м'язах, досягаючи свого піка у серцевому м'язі на 15-ту добу, на відміну від скелетного, де цей показник досягав свого піка на 7-му добу, а починаючи з 15-ї доби спостерігалось його поступове зниження; у серцевому м'язі незначне зниження фіксувалося лише на 30-ту добу, але все одно цей показник як у скелетному, так і серцевому м'язах був більшим порівняно з показником у інтактних тварин (табл. 3.12 і 3.13).

**АТР-азна активність актоміозину та міозину у скелетному м'язі
опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин (нмоль Рі/хв на мг
протеїну)**

Досліджувані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Mg ²⁺ ,Ca ²⁺ -АТР-азна активність актоміозину	96,50±11,32	115,20±11,89	138,10±12,34*	142,40±12,58*	136,30±12,26*	132,80±12,18
K ⁺ -АТР-азна активність актоміозину	17,80±2,7 6	16,70±2,73	16,10±2,72	15,80±2,69	15,60±2,68	16,30±2,71
Mg ²⁺ ,Ca ²⁺ -АТР-азна активність міозину	104,20±8,52	112,40±8,56	114,70±8,58	115,30±8,57	116,20±8,59	112,90±8,54
K ⁺ -АТР-азна активність міозину	50,60±3,26	50,10±3,25	50,80±3,27	51,20±3,28	50,90±3,26	50,70±3,25

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

Що ж стосується K⁺-АТР-азної активності актоміозину у серцевому та скелетному м'язах, то вона, починаючи з 1-ї доби, знижувалась порівняно з цим показником у інтактних тварин. Поступове зростання її спостерігалось лише на 30-ту добу, але все одно вона була меншою від показника в інтактних тварин (див. табл. 3.12 і 3.13).

Відомо, що механізми дії Mg²⁺,Ca²⁺-АТР-ази і K⁺-АТР-ази відрізняються. Mg²⁺,Ca²⁺-АТР-азна реакція перебігає за таким механізмом [401]:



Таблиця 3.13.

**АТР-азна активність актоміозину та міозину в серцевому м'язі
опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин (нмоль Pi/хв на мг
протеїну)**

Досліджу- вані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Mg ²⁺ ,Ca ²⁺ - АТР-азна активність актоміозину	108,80± 10,66	111,60± 11,21	119,80± 12,16	123,20± 12,28	123,90± 12,27	120,80± 12,26
K ⁺ -АТР-азна активність актоміозину	24,80±3,1 6	23,70± 3,15	23,10± 3,14	22,80± 3,12	22,30± 3,11	23,80± 3,15
Mg ²⁺ ,Ca ²⁺ - АТР-азна активність міозину	116,90± 6,84	117,80± 6,85	118,40± 6,87	119,10± 6,86	124,90± 6,89	117,80± 6,85
K ⁺ -АТР-азна активність міозину	52,88± 3,30	52,63± 3,27	52,58± 3,26	52,49± 3,27	52,38± 3,23	52,59± 3,28

В актоміозині відбувається цикл утворення містків між актином і міозином, сила яких залежить від продуктів Mg²⁺,Ca²⁺-АТР-азної реакції, що знаходяться в активному центрі ензиму. Під час гідролізу АТР в активному центрі утворюються інтермедіальні комплекси AM•ADP•Pi та AM•ADP•Pi. Формування цих комплексів супроводжує конформаційні зміни молекули міозину, що веде до утворення зв'язків міозину з актином, але під кутом, що відрізняється від кута цих містків у актоміозині за відсутності АТР.

Утворення останніх значно пришвидшує процес ізомеризації $AM \cdot ADP \cdot Pi$ і $AM \cdot ADP \cdot Pi$ інтермедіатів і видалення продуктів АТФ-азної реакції з активного центру. Механізм K^+ -АТФ-азної реакції простіший:



У разі з K^+ -АТФ-азою комплекс актоміозину з продуктами реакції не утворюється і швидкість реакції лімітується стадією зв'язування з АТФ (значно слабшого, ніж у разі двовалентних катіонів) та її гідролізу.

Порівнюючи дані про вплив іонізуючого випромінювання в дозі 0,5 Гр на АТФ-азну активність можна припустити, що малі дози радіації формують позитивну адаптивну відповідь, що супроводжується збільшенням Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азної активності внаслідок формування між F-актином і міозином сильної форми зв'язування, мономери актину переходять у типовий для цієї стадії «включений стан» актоміозину, і головки міозину набувають впорядкованої орієнтації в м'язовому волокні. Збільшення Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азної активності і зменшення K^+ -АТФ-азної активності може бути пов'язане з переважанням $AM \cdot ADP \cdot Pi$ і $AM \cdot ADP \cdot Pi$ інтермедіатів.

У разі дії іонізуючого випромінювання дозою 0,5 Гр на чистий міозин були отримані дані про підвищення Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азної активності міозину порівняно з контролем на 1-шу, 3-тю та 7-му добу, і незначне зменшення її на 30-ту добу після опромінення як у серцевому, так і в скелетному м'язах.

K^+ -АТФ-азна активність міозину практично не змінювалась на всіх строках після опромінення порівняно з показником в інтактних тварин (див. табл. 3.12 і 3.13).

Вивчаючи Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азну активність актоміозину в опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин, встановили, що через одну добу після опромінення цей показник у скелетному м'язі дещо збільшується, а потім, із збільшення терміну після опромінення зменшується, досягаючи найменшого значення на 30-ту добу. У серцевому м'язі спостерігалось різке підвищення цього показника на 1-шу добу та зменшення його до 30-ї доби, але при цьому

все одно цей показник залишається більшим, ніж в інтактних тварин (табл. 3.14 і 3.15).

Таблиця 3.14.

**АТР-азна активність актоміозину та міозину у скелетному м'язі
опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин (нмоль Рі/хв на мг
протеїну)**

Досліджувані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=8	30 діб, n=7
Mg ²⁺ ,Ca ²⁺ - АТР-азна активність актоміозину	96,50± 11,32	98,80± 11,74	92,90± 11,62	92,30± 11,56	91,80± 11,54	90,70± 11,52
K ⁺ -АТР-азна активність актоміозину	17,80± 2,76	16,80± 3,25	18,60± 3,22	17,40± 3,18	17,90± 3,14	17,30± 3,12
Mg ²⁺ ,Ca ²⁺ - АТР-азна активність міозину	104,20± 8,52	101,40± 8,46	99,20± 8,38	98,30± 8,24	96,80± 8,22	98,60± 8,25
K ⁺ -АТР-азна активність міозину	50,60± 3,26	50,60± 3,25	66,84± 3,92*	64,38± 3,86*	62,52± 3,84*	60,86± 3,72

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

Що ж стосується K⁺-АТР-азної активності актоміозину у скелетному м'язі, то на 1-шу добу спостерігалось незначне її падіння, на 3-тю добу – незначне зростання порівняно з цим показником у інтактних тварин, а потім

активність її зі збільшенням терміну після опромінення поступово знижувалась, але все одно перевищувала цей показник порівняно з інтактними тваринами, на відміну від серцевого м'яза, де K^+ -АТР-азна активність актоміозину зі збільшенням терміну після опромінення поступово знижувалась та досягала свого найменшого значення на 30-ту добу порівняно з цим показником у інтактних тварин.

Таблиця 3.15.

АТР-азна активність актоміозину та міозину у серцевому м'язі опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин (нмоль P_i /хв на мг протеїну)

Досліджувані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=8	30 діб, n=7
Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину	108,80± 10,66	129,20± 10,94	118,60± 10,72	119,40± 10,68	126,80± 10,56	116,40± 10,54*
K^+ -АТР-азна активність актоміозину	24,80± 3,16	21,80± 3,14	20,40± 3,12	20,20± 3,18	20,80± 3,16	20,20± 3,16
Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТР-азна активність міозину	116,90± 6,84	118,60± 6,84	110,20± 6,68	104,60± 6,56	102,40± 6,48	100,80± 6,34
K^+ -АТР-азна активність міозину	52,88± 3,30	60,26± 4,24	68,48± 4,22*	74,46± 4,18*	72,32± 4,16*	70,84± 4,14*

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

Отже, опромінення дозою 1,0 Гр супроводжується ушкодженням скелетного м'яза, а також модифікацією актоміозинового протеїнового комплексу, що є основною одиницею м'язового скорочення. Це призводить до змін його функціональної активності та виражається у підвищенні K^+ -АТР-азної активності актоміозину чутливих до опромінення м'язів.

Порівнюючи дані про вплив ІВ АТР-азну активність, можна припустити такий механізм впливу іонізуючого випромінювання на актоміозиновий комплекс. Зменшення АТР-азної активності за дії ІВ на скелетну мускулатуру відбувається внаслідок формування слабкої форми зв'язування міозину з актином (стадія $AM \cdot ATP$ і $AM \cdot ADP \cdot Pi$), спостерігається дезорієнтація головок міозину і мономери актину переходять у «виключений стан».

У разі дії ІВ дозою 1,0 Гр на чистий міозин були одержані дані про зниження Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності міозину порівняно з контролем на всіх строках після опромінення у скелетному м'язі, тимчасом як у серцевому спостерігалось збільшення її на 1-шу добу та зменшення її із збільшенням терміну після опромінення, де цей показник залишався нижчим від показника у інтактних тварин. Зниження Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності міозину може бути зумовлено порушенням структури його активного центру, оскільки АТР-азний центр чистого міозину вільний від взаємодії з актином, і саме тому міозин виявляється чутливішим до дії ІВ.

K^+ -АТР-азна активність міозину в серцевому та скелетному м'язах на всіх строках після опромінення збільшувалась, досягаючи свого максимального значення на 7-му добу в обох видах м'язів, а, починаючи з 15-ї доби, спостерігалась тенденція до зменшення цього показника, але при цьому все одно цей показник залишається більшим, ніж у інтактних тварин (див. табл. 3.14 і 3.15).

Результати даного розділу опубліковані у таких роботах:

1. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО, Костіна АА. Гематологічні показники в динаміці екстремальних ушкоджень. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017;3(49):109-114.
2. **Stepanov GF**, Vastyanov RS. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. *World of Medicine and Biology*. 2023;3(85):230-236. DOI 10.26724/2079-8334-2023-3-85-230-236 (**Web of Science, Q4**).
3. **Степанов ГФ**. Вивчення енергетичного обміну у різних видах м'язової тканини нащадків опромінених тварин після фізичного навантаження. *Одеський медичний журнал*. 2008;2(106):11-13.
4. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО, Дімова АА, Сідельникова ТА. Молекулярні механізми зниження фізичної працездатності. В: Матеріали міжнародного наукового симпозіуму, присв. 90-річчю ОНПУ Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології; 2008 вер. 23-25; Одеса. Одеса; 2008, с. 330.
5. **Stepanov GF**, Tereshchenko LO, Oleinik EV, Maryniuk GS, Budalenko OI, Dubna ES. Efficiency of ademetionine in oxidative stress in tissues of irradiated rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(6):192-198. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.06.021>.
6. **Степанов ГФ**, Терещенко ЛО, Васильєва АГ, Костіна АА, Дубна ЄС. Активність NA^+ , K^+ -АТФази та вміст аденілових нуклеотидів в організмі щурів за умов поєднаної дії іонізуючого опромінення й фізичного навантаження. In: *Proc. of the XXVI Int. Scientific and Practical Conference The main prospects for the development of science in modern life*; 2022 September 13-16; Warsaw. Warsaw; 2022, p. 190-195.

7. Mardashko OO, Mironovych LM, **Stepanov GF**, Storchilo OV. Biological and Bioorganic chemistry: teaching textbook. Kyiv: Caravela; 2010. 240 p.
8. Мардашко ОО, Миронович ЛМ, **Степанов ГФ**. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник. Одеса: ОНМедУ; 2011. 236 с.
9. Бажора ЮІ, **Степанов ГФ**, Бажора ЯІ, Єрмуракі ПП. Вступ до молекулярної біології: навч. посібник. Одеса: Прес-кур'єр; 2020. 80 с.

РОЗДІЛ 4

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ВИДІВ М'ЯЗІВ У НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН, ЯКІ ПІДДАНІ ОПРОМІНЕННЮ ДОЗОЮ 1,0 Гр

4.1. Стан системи кровообігу нащадків опроміненних різними дозами тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр

Важливим аспектом проблеми віддалених пострадіаційних ефектів є стан репродуктивної функції та здоров'я нащадків опроміненого населення, внаслідок властивих матері та дитині фізіологічних особливостей – висока чутливість до дії іонізуючого опромінення, наслідки якого можуть проявитися після тривалого періоду уявного благополуччя. Не тільки доза, а й радіочутливість клітин відіграє свою роль у розвитку тієї чи іншої патології. Найбільша радіочутливість характерна для клітин, які здатні до інтенсивного поділу. Оскільки відомо, що найбільша проліферативна активність характерна для плода, то цілком очевидно, наскільки небезпечним виявляється опромінення матері, яка виношує дитину. Опромінення в різні терміни після запліднення завдає найбільшої шкоди тим групам клітин, які в момент радіації забезпечували формування того чи іншого органа [402].

Тому особливої уваги потребує вивчення наслідків дії радіації на фізіологічну повноцінність нащадків. Проведені дослідження показали, що через одну добу після опромінення дозою 1,0 Гр нащадки, народжені від опроміненних дозами 0,5 та 1,0 Гр тварин, зовні нічим не відрізняються від інтактних на тлі несуттєвого падіння маси тіла. Вони рухливі, шерсть гладка, слизові оболонки рожеві, корм поїдають добре, порушень функцій шлунково-кишкового тракту і сечовивідної системи не виявлено (табл. 4.1 і 4.2).

На 3-тю добу опромінені дозою 1,0 Гр щурята, народжені від опроміненних дозою 0,5 Гр тварин, зовні нічим не відрізняються від інтактних на тлі несуттєвого падіння маси тіла на відміну від опроміненних дозою 1,0 Гр

щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які пригнічені, шерсть скуйовджена, погіршується апетит, відбувається значне падіння маси тіла тварин у порівнянні з вихідними величинами, але в більшій мірі у порівнянні з одновіковими інтактними тваринами. Слід зазначити, що після 3-ї доби із загальної кількості щурят, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, загинула 1 тварина.

Таблиця 4.1.

Динаміка маси тіла нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр

Маса тіла тварин ($M \pm m$), г							
Після опромінення дозою 1,0 Гр у строки					Інтактні тварини у строки		
1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=8	30 діб, n=8	1 доба, n=10	15 діб, n=10	30 діб, n=10
48,6± 1,4	46,8± 1,2	47,4± 1,6	72,8± 2,3*	92,4± 1,5*	52,4±1,2	74,6± 2,2*	96,2± 1,8*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними на початку спостереження.

Через 7 діб після опромінення у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, погіршується апетит, вони пригнічені, спостерігається незначне зниження маси тіла. На 7-му добу із загальної кількості щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, загинула 1 тварина. Щурята, народжені від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, через 7 діб після опромінення дозою 1,0 Гр мляві, корм поїдають погано, спостерігається стійке падіння маси в порівнянні з одновіковими інтактними тваринами, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, слизові оболонки бліді. Слід зазначити, що на 7-му добу із загальної кількості щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, загинуло 2 тварини.

На 15-ту добу після опромінення загальний стан щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, залишається незмінним, на відміну від щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, стан яких продовжує залишатися тяжким. Тварини пригнічені, апетит поганий, маса знижена. За період з 7-ї по 15-ту добу після опромінення із загальної кількості щурят, народжених від опромінених дозами 0,5 та 1,0 Гр тварин, загинуло по одній у кожній групі.

Таблиця 4.2.

Динаміка маси тіла нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр

Маса тіла тварин ($M \pm m$), г							
Після опромінення дозою 1,0 Гр у строки					Інтактні тварини у строки		
1 доба, n=10	3 доби, n=9	7 діб, n=8	15 діб, n=7	30 діб, n=6	1 доба, n=10	15 діб, n=10	30 діб, n=10
42,2± 1,2*	38,4± 2,2**	37,8± 2,3**	65,8± 3,4* ###	82,8± 2,6*** ###	52,4±1,2	74,6± 2,2*	96,2± 1,8*

Примітки:

1. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ і *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними на початку спостереження;

2. ### – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками в одновікових інтактних тварин.

До 30-ї доби після опромінення дозою 1,0 Гр загальний стан щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, задовільний на тлі несуттєвого падіння маси тіла. Це стосується і щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, загальний стан яких дещо поліпшується в порівнянні з попереднім строком дослідження, однак у порівнянні з одновіковими інтактними тваринами маса щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, після опромінення значно нижча.

За разового, а тим паче хронічного впливу дії малих доз радіації механізми формування радіогенних змін у кровотворній системі складніші, ніж за дії сублетальних та летальних доз, і дотепер ще не мають остаточного тлумачення. Сприяти розв'язанню цього питання може подальше накопичення експериментального матеріалу за умов, наближених до натурних, що склалися на радіаційно забруднених після аварії на ЧАЕС територіях. Результати таких досліджень — необхідна базова основа створення нової концепції механізму реалізації малих доз радіації. Крім того, сукупність цих відомостей дасть можливість визначити внесок радіогенних змін кровотворної системи у формування певних детермінованих радіаційним чинником захворювань.

Якщо враховувати, що опроміненню піддаються нащадки, народжені від опромінених у малих дозах тварин, то слід очікувати більш глибоких змін зі сторони системи крові.

У периферичній крові через одну добу у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, після опромінення дозою 1,0 Гр спостерігався дещо зменшений вміст гемоглобіну, еритроцитів на тлі підвищення вмісту тромбоцитів, лейкоцитів, лімфоцитів та ретикулоцитів у порівнянні з неопроміненими тваринами (табл. 4.3).

На 3-ю добу після впливу продовжує зменшуватися кількість гемоглобіну, яка достовірно була нижчою порівняно з неопроміненими тваринами. Поряд з цим спостерігалася тенденція до зниження еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів, тромбоцитів на фоні зростання лімфоцитів. І якщо вміст еритроцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів був дещо нижчим порівняно з неопроміненими щурятами, то вміст лейкоцитів, незважаючи на зниження, залишався вищим у порівнянні з цим показником в неопромінених тварин.

Через 7 діб після опромінення в крові спостерігається вірогідне зменшення вмісту гемоглобіну, на фоні невірогідного зниження еритроцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів. Крім цього, спостерігалася тенденція до зниження лейкоцитів і лімфоцитів, але цей показник все одно перевищував аналогічний показник у інтактних тварин на 2,5 та 11,2 % відповідно.

Гематологічні показники нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр

Досліджувані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Гемоглобін, г/л	92,34±0,72	90,76±0,71	89,27±0,69*	87,96±0,68*	84,28±0,67*	87,56±0,68*
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,22±0,24	3,98±0,21	3,82±0,13	3,65±0,17	3,57±0,14*	3,76±0,17
Ретикулоцити, %	28,60±1,96	28,90±1,92	27,40±1,88	26,80±1,86	25,30±1,84	27,20±1,91
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	647,00±30,2	672,40±42,1	646,30±38,4	627,20±34,8	621,40±27,5	656,10±29,3
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	11,43±0,74	15,42±0,92*	14,62±0,90*	12,26±0,54	11,72±0,52	10,45±0,64
Лімфоцити, %	41,60±3,8	43,20±3,7	46,80±3,2	44,06±2,8	55,90±2,4*	38,60±1,8

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин.

На 15-ту добу помітно знижений абсолютний вміст формених елементів у крові за виключенням лейкоцитів, вміст яких залишався дещо вищим, на фоні зростання вмісту лімфоцитів, які на 13,4 % перевищували показник у інтактних тварин.

До 30-ї доби трохи поліпшується клітинний склад крові, однак вміст формених елементів усе ще значно нижчий, ніж в інтактних тварин, за виключенням тромбоцитів, вміст яких дещо вищий від інтактних.

Більш глибокі зміни гематологічних показників спостерігались у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які були піддані тотальному γ -опроміненню дозою 1,0 Гр.

У периферичній крові через 1 добу після опромінення дозою 1,0 Гр спостерігався дещо зменшений вміст гемоглобіну, еритроцитів і ретикулоцитів у порівнянні з неопроміненими тваринами при незначному зростанні тромбоцитів та вірогідному зростанні лейкоцитів (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Гематологічні показники нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр

Досліджувані показники	Інтактні щури, n=10	Опромінені щури у строки				
		1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=7	30 діб, n=8
Гемоглобін, г/л	92,34±0,72	90,28±0,69	82,73±0,67*	79,96±0,62*	62,49±0,56*	76,16±0,58*
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,22±0,24	3,82±0,19	3,69±0,17	3,47±0,16*	2,26±0,12*	3,25±0,14*
Ретикулоцити, %	28,60±1,96	27,90±1,94	25,70±1,84	23,20±1,82	18,40±1,76*	29,10±1,96
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	647,00±30,2	653,20±43,4	598,50±39,2	497,60±35,3*	461,70±27,8*	439,70±21,8*
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	11,43±0,74	15,22±0,91*	12,36±0,94	10,24±0,58	8,31±0,36*	9,88±0,54
Лімфоцити, %	41,60±3,8	37,80±3,6	44,70±3,1	43,90±3,0	32,60±1,8	40,20±2,1

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин.

Вміст лімфоцитів на 1-шу добу після опромінення знижувався на відміну від цього показника у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, де вміст лімфоцитів, навпаки, зростав порівняно з цим показником у інтактних тварин.

На 3-тю добу після опромінення вірогідно зменшується кількість гемоглобіну, ретикулоцитів, тромбоцитів при недостовірному зниженні еритроцитів. Крім цього, спостерігалася тенденція до зниження вмісту лейкоцитів, хоча цей показник залишався вищим порівняно з неопроміненими тваринами. На фоні зниження більшості гематологічних показників відмічалася підвищення лімфоцитів на 10,7 %.

Через 7 діб після опромінення в крові спостерігається вірогідне зменшення гемоглобіну, ретикулоцитів і тромбоцитів при невірогідному зниженні еритроцитів, лейкоцитів порівняно з відповідними показниками неопромінених тварин. Крім цього, спостерігалася і зниження лімфоцитів, хоча цей показник все одно залишався дещо більшим від показника у неопромінених щурят.

На 15-ту добу фіксуються найнижчі показники гемоглобіну та формених елементів крові.

До 30-ї доби трохи поліпшується клітинний склад крові, однак вміст формених елементів усе ще значно нижчий, ніж в інтактних тварин, за виключенням ретикулоцитів, вміст яких дещо вищий від інтактних.

4.2. Фізична працездатність нащадків опромінених різними дозами тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр

Загальний стан тварин після іонізуючого опромінення та викликані цим опроміненням зміни багато в чому визначають функціонування м'язової тканини [403, 404], яка відіграє важливу роль у забезпеченні життєдіяльності організму, а якщо враховувати, що фізичному навантаженню піддаються нащадки опромінених тварин, то слід очікувати більш глибоких біохімічних змін у метаболізмі м'язової тканини.

Під час проведення дослідів, у першу чергу нас цікавило, як змінюватиметься фізична працездатність нащадків, народжених від

опромінених тварин під час фізичного навантаження і чи залежатимуть ці зміни від дози радіації.

Було виявлено, що у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, під час навантаження дещо збільшується фізична працездатність (на 8,5 % у порівнянні з інтактною групою), підвищення якої у цьому випадку, можливо, зумовлене стимулювальним впливом іонізуючої радіації у такій дозі на функціонування м'язової тканини (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Фізична працездатність нащадків, народжених від інтактних та опромінених тварин (n=9)

Досліджуваний показник	Показник фізичної працездатності		
	Інтактні щурята	Щурята, народжені від тварин, опромінених різними дозами	
		0,5 Гр	1,0 Гр
Час плавання тварин, хв	18,70±1,46	20,30±1,75	12,40±1,44*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин.

Протилежні зміни у функціонуванні м'язової тканини відбувались у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр. Спостерігалось значне зниження фізичної працездатності, яка різко зменшувалась на 33,7 % порівняно з інтактними щурятами.

У результаті Чорнобильської катастрофи створилася безпрецедентна ситуація, коли сотні тисяч дітей зазнали не тільки гострого опромінення, а й продовжують жити, рости, розвиватися в умовах тривалого впливу малих доз іонізуючої радіації та інших несприятливих чинників післяаварійного періоду. Оцінка медичних наслідків вказує на те, що вплив факторів

радіаційної і нерадіаційної природи зумовив стійкі негативні зміни в стані здоров'я постраждалого дитячого населення [405].

У дітей, які проживають в умовах дії малих доз іонізуючого випромінювання та інших несприятливих чинників, виявляються зміни вегетативної регуляції серцевого ритму у вигляді невеликої участі центральних механізмів регуляції, недостатньої активації симпатоло - адреналової системи при моделюванні тривалого функціонального навантаження та превалювання гуморально-метаболических впливів, що може бути патогенетичною основою розвитку реакцій дезадаптації, сприяти формуванню та ускладненому перебігу соматичної патології [406].

Тому було цікаво дослідити фізичну працездатність опромінених у малих дозах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах батьків.

Встановлено, що у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, під час навантаження зменшується фізична працездатність на 23 % у порівнянні з інтактною групою, а якщо порівнювати фізичну працездатність даної групи з неопроміненими щурятами, народженими від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, то цей показник був менший на 30 %, що свідчить про зниження адаптаційних можливостей молодого організму до дії малих доз іонізуючого випромінювання (табл. 4.6).

Істотні зміни у функціонуванні м'язової тканини відбувались у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр та підданих опроміненню у тій же дозі. Спостерігалось значне зниження фізичної працездатності цієї групи тварин більш ніж у 2 рази порівняно з інтактною групою та більш ніж на 30 % порівняно з неопроміненими щурятами, які народжені від опромінених дозою 1,0 Гр, що вказує на появу ознак виснаження адаптаційних можливостей молодого організму (табл. 4.7).

Узагальнюючи отримані результати, можна констатувати значні зміни у функціонуванні м'язової тканини нащадків, народжених від опромінених батьків, в умовах дії малих доз іонізуючого випромінювання, причому зі збільшенням дози вони більш виражені.

Фізична працездатність нащадків, народжених від опромінених у дозою 0,5 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=9)

Досліджуваний показник	Показник фізичної працездатності		
	Інтактні щурята	Неопромінені щурята, народжені від опромінених дозою 0,5 Гр тварин	Опромінені дозою 1,0 Гр щурята, народжені від опромінених дозою 0,5 Гр тварин
Час плавання тварин, хв	18,70±1,46	20,30±1,75	14,40±1,46#

Примітка. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у неопромінених щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин.

Таблиця 4.7.

Фізична працездатність нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=9)

Досліджуваний показник	Показник фізичної працездатності		
	Інтактні щурята	Неопромінені щурята, народжені від опромінених дозою 1,0 Гр тварин	Опромінені дозою 1,0 Гр щурята, народжені від опромінених дозою 1,0 Гр тварин
Час плавання тварин, хв	18,70±1,46	12,40±1,44*	8,64±1,38*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин.

Причинами, що призводять до погіршення функціонування м'язової тканини в опромінених дозою 1,0 Гр до нащадків, народжених від опромінених тварин може бути порушення біоенергетики, обміну креатину, метаболізму амінокислот у цій тканині та зниження вмісту катехоламінів [407].

4.3. Вміст скорочувальних білків у різних видах м'язів нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр

Біохімічні механізми розвитку різноманітних клінічних патологій м'язової тканини в умовах постійної дії малих доз іонізуючого випромінювання, що проявляються зниженням маси м'язів, їхньої слабкості, утрудненням ходи, судомами, залишаються маловивченими. Зокрема, це стосується найважливішого скорочувального елемента м'язових волокон – актоміозинового комплексу, основними функціональними протеїнами якого є актин і міозин. Він має АТР-азну активність, тобто здатність розщеплювати молекули АТР, вивільнюючи при цьому енергію, необхідну для забезпечення скорочувальної діяльності м'язів. А якщо враховувати, що дії малих доз ІВ піддаються нащадки опромінених тварин, то слід очікувати більш глибоких біохімічних змін у метаболізмі м'язової тканини.

В основі скорочення м'язової тканини лежить актин-міозинова взаємодія. Актин-міозин, основний компонент скоротливого апарату, окрім структурної та скоротливої функції, забезпечує ферментативне Ca^{2+} -залежне Mg^{2+} -регульоване розщеплення АТФ, тобто володіє АТР-азною активністю, яка є його функціональним показником. Вивільнення АДФ як продукту АТР-азної реакції є лімітуючою стадією актин-міозинової взаємодії [408].

Тому метою цього дослідження було оцінити зміну АТР-азної активності та концентрації скорочувальних білків у різних видах м'язів нащадків, народжених від інтактних та опромінених тварин, в умовах дії малих доз ІВ.

Проведені дослідження показали, що вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин дещо вищий, але достовірно не відрізняється від відповідних показників у інтактних щурят. Слід зазначити, що вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, не

знає суттєвих змін, а навпаки, відбувається стимуляція біосинтетичних процесів, посилюючи адаптивні можливості організму, що можна пояснити явищем гормезису [409].

Через добу після опромінення дозою 1,0 Гр у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, спостерігалась тенденція до зниження вмісту скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами за виключенням вмісту тропоміозину серцевого м'яза, показник якого був незмінним порівняно з інтактними щурятами (табл. 4.8 і 4.9).

Таблиця 4.8.

**Вміст скорочувальних білків у скелетному м'язі нащадків,
народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин,
підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини)**

Досліджувані показники	Інтактні щурята, n=10	Народжені від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, n=10	Опромінені щурята у строки				
			1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=10	15 діб, n=10	30 діб, n=10
Міозин	4,86± 2,58	5,42±2,62	4,28± 2,46	3,62± 2,34	2,88± 2,26	3,14± 2,28	3,84± 2,36
Актин	1,98± 0,26	2,16±0,28	1,34± 0,22	1,04± 0,18 * #	0,86± 0,14 * #	0,98± 0,16 * #	1,16± 0,18 * #
Тропонін	0,88± 0,12	0,96±0,14	0,42± 0,12 * #	0,26± 0,08 * #	0,16± 0,04 * #	0,22± 0,06 * #	0,32± 0,08 * #
Тропоміозин	0,98± 0,14	1,12±0,18	0,54± 0,12 * #	0,32± 0,08 * #	0,21± 0,04 * #	0,32± 0,06 * #	0,46± 0,08 * #

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин;

2. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопромінених тварин.

**Вміст скорочувальних білків у серцевому м'язі нащадків,
народжених від опроміненних дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин,
підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини)**

Досліджувані показники	Інтактні щурята, n=10	Народжені від опроміненних дозою 0,5 Гр тварин, n=10	Опромінені щурята у строки				
			1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=10	15 діб, n=10	30 діб, n=10
Міозин	5,24± 2,68	6,16±2,72	5,12± 2,54	4,78± 2,42	4,08± 2,26	4,52± 2,46	4,98± 2,54
Актин	2,76± 0,32	2,96±0,36	2,34± 0,28	2,12± 0,24	1,76± 0,22 * #	2,36± 0,28	2,64± 0,32
Тропонін	0,96± 0,16	1,18±0,21	0,92± 0,16	0,64± 0,14#	0,42± 0,12 * #	0,84± 0,16	0,90± 0,18
Тропоміозин	1,02± 0,18	1,34±0,22	1,02± 0,18	0,86± 0,16	0,54± 0,14#	0,92± 0,16	0,98± 0,18

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин;
2. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин.

Зі зростанням строків після опромінення вміст скорочувальних білків знижувався як у скелетному так і у серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами та досягав свого піку зниження на 7-му добу після опромінення, де у скелетному м'язі вміст міозину був нижчим майже на 41 %, вміст актину був нижчим у 2,3 раза, тропоніну – у 5,5 раза, а тропоміозину – у 4,7 раза, що вірогідно нижче порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят. У серцевому м'язі вміст актину був нижчим у 1,6 раза, тропоніну – у 2,3 раза, а тропоміозину – у 1,9 раза, що вірогідно нижче порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят, на відміну міозину, вміст якого був нижчим

майже на 22 %, що є не вірогідним порівняно з відповідним показником у інтактних щурят.

На 15-ту добу після опромінення дозою 1,0 Гр спостерігалось зростання вмісту скорочувальних білків як у скелетному, так і у серцевому м'язах, але все одно вміст актину, тропоніну та тропоміозину був вірогідно нижчий у скелетному м'язі, за виключенням вмісту міозину, на відміну від серцевого м'язу, де вміст скорочувальних білків був нижчим, але вірогідно не відрізнявся від відповідних показників у інтактних щурят.

На 30-ту добу після опромінення вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах зростав порівняно з вмістом цих білків на 15-ту добу після опромінення, але залишався дещо нижчим порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят, за виключенням вмісту тропоніну та тропоміозину скелетного м'яза, вміст яких був вірогідно нижчим порівняно з вмістом їх у скелетному м'язі інтактних щурят.

Порівнюючи вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах опромінених дозою 1,0 Гр щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, у різні строки опромінення з аналогічними показниками нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, без опромінення, слід зазначити, що динаміка вмісту скорочувальних білків ідентична, але більш виражена у порівнянні з інтактними щурятами (див. табл. 4.8 і 4.9).

Істотні зміни у функціонуванні м'язової тканини відбувались у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр і підданих опроміненню у тій же дозі. Спостерігалось зниження вмісту скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят (табл. 4.10 і 4.11).

Через добу після опромінення дозою 1,0 Гр у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин, спостерігалась тенденція до зниження вмісту скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах

порівняно з інтактними щурятами, особливо це стосувалось вмісту тропоніну та тропоміозину у скелетному м'язі, вміст яких вірогідно був нижчим від аналогічних показників інтактних щурят у 2 та 2,6 рази відповідно, і тропоміозину у серцевому м'язі, де цей показник був вірогідно нижчим більш ніж у 2 рази.

Таблиця 4.10.

**Вміст скорочувальних білків у скелетному м'язі нащадків,
народжених від опроміненних дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин,
підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини)**

Досліджувані показники	Інтактні щурята, n=10	Народжені від опроміненних дозою 1,0 Гр тварин, n=10	Опромінені щури у строки				
			1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Міозин	4,86± 2,58	3,42±2,24	3,12 ± 2,22	2,86± 2,26	2,62± 1,88	2,28± 1,84	1,98± 1,26
Актин	1,98± 0,26	1,24±0,22	1,12 ± 0,18	0,82± 0,16*	0,68± 0,14*	0,46± 0,12 * #	0,22± 0,08 * #
Тропонін	0,88± 0,12	0,62±0,11	0,44 ± 0,08*	0,34± 0,06*	0,21± 0,04 * #	0,16± 0,04 * #	0,12± 0,02 * #
Тропоміозин	0,98± 0,14	0,54±0,12	0,38 ± 0,08*	0,32± 0,06*	0,24± 0,04*	0,18± 0,04 * #	0,14± 0,02 * #

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин;
2. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин.

Зі зростанням строків після опромінення вміст скорочувальних білків різко знижувався як у скелетному, так і у серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами та досягав свого піка зниження на 30-ту добу після

опромінення, де у скелетному м'язі вміст міозину був нижчим майже у 2,5 рази, але не є вірогідним, вміст актину – у 9 разів, тропоніну – у 7,3 рази, а тропоміозину – у 7 разів, що вірогідно нижче порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Таблиця 4.11.

**Вміст скорочувальних білків у серцевому м'язі нащадків,
народжених від опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин,
підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини)**

Досліджувані показники	Інтактні щурята, n=10	Народжені від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, n=10	Опромінені щури у строки				
			1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Міозин	5,24± 2,68	4,74±2,32	4,36± 2,24	3,94± 2,16	3,48± 2,14	3,16± 1,98	2,88± 1,76
Актин	2,76± 0,32	2,26±0,24	2,12± 0,22	2,04± 0,18	1,98± 0,16	1,54± 0,14*	1,22± 0,12 * #
Тропонін	0,96± 0,16	0,72±0,14	0,56± 0,12	0,42± 0,08*	0,34± 0,06 * #	0,22± 0,04 * #	0,14± 0,02 * #
Тропоміозин	1,02± 0,18	0,69±0,16	0,48± 0,12*	0,32± 0,06*	0,26± 0,04 * #	0,18± 0,02 * #	0,12± 0,02 * #

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин;

2. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопромінених тварин.

У серцевому м'язі вміст актину був нижчим майже у 2,3 рази, тропоніну – у 6,8 рази, а тропоміозину – у 8,5 рази, що вірогідно нижче порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят, на відміну від

міозину, вміст якого був нижчим майже на 45 %, що є невірогідним порівняно з відповідним показником у інтактних щурят.

Узагальнюючи отримані результати, слід відмітити, що у нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які були піддані опроміненню у тій ж дозі, відбуваються суттєві зміни у функціонуванні м'язової тканини, які проявляються різким зниженням вмісту скорочувальних білків, а якщо порівнювати ці показники з показниками у нащадків інтактних тварин то слід зазначити, що опромінення різко знижує адаптивні можливості організму нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин після опромінення.

Основною функціональною характеристикою міозину й актоміозину є АТР-азна активність. Оскільки процес м'язового скорочення пов'язаний з утворенням актоміозинового комплексу та з наступними його конформаційними змінами за рахунок енергії, яка звільнюється внаслідок ензиматичного розщеплення АТР міозином, та АТР-азна активність актоміозину є такою його характеристикою, за якою можна судити про скорочувальну активність м'язів [399, 400].

Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність виявляється за наявності в середовищі іонів Mg^{2+} та Ca^{2+} , які є необхідними для м'язового скорочення. Для актоміозину характерна Mg^{2+} -АТР-азна активність і, власне, Mg^{2+} -АТР є субстратом актоміозинової АТР-ази [401].

Крім цього, було показано, що високий вміст АТФ та дещо низький рівень АДФ і АМФ у серцевому м'язі у порівнянні зі скелетним, насамперед, пов'язаний зі значним вмістом мітохондрій, у яких інтенсивно функціонують процеси тканинного дихання, що забезпечують цей м'яз більш високим вмістом АТФ на відміну від скелетного м'яза, де пул АТФ поповнюється в основному гліколітичним шляхом [266].

Саме тому метою наступної частини роботи було дослідження впливу іонізуючого випромінювання на АТР-азну активність м'язової тканини.

Як показали проведені дослідження, Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину і Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність міозину у скелетному та серцевому м'язах нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр

статевозрілих тварин, дещо вища, але вірогідно не відрізняється від відповідних показників у інтактних щурят. На відміну від Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності K^{+} -АТР-азна активність актоміозину була невірогідно нижчою. Різнострамовані зміни ж стосувались K^{+} -АТР-азної активності міозину, яка у скелетного м'язі була нижчою, тимчасом як у серцевому м'язі, навпаки, була вищою порівняно з інтактними щурятами (табл. 4.12 і 4.13).

Таблиця 4.12.

**АТР-азна активність актоміозину та міозину у скелетному м'язі
нащадків, народжених від опроміненних дозою 0,5 Гр статевозрілих
тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль P_i /хв на мг протеїну)**

Досліджувані показники	Інтактні щурята, n=10	Народжені від опроміненних дозою 0,5 Гр тварин, n=10	Опромінені щури у строки				
			1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=10	15 діб, n=10	30 діб, n=10
Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину	93,54±8,32	95,60±8,34	88,76±7,86	82,34±7,48	70,16±6,84#	72,32±6,98	76,44±7,14
K^{+} -АТР-азна активність актоміозину	17,20±2,76	16,40±2,72	17,60±2,84	17,90±2,86	18,80±2,92	13,20±1,98	12,80±1,86
Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність міозину	102,30±6,52	106,80±6,48	98,60±6,24	90,80±6,12	78,40±5,26* #	82,60±5,64* #	84,20±5,86#
K^{+} -АТР-азна активність міозину	50,40±3,26	48,90±3,22	52,40±3,32	54,20±3,46	56,40±3,64	34,20±2,04* #	32,60±1,96* #

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин;
2. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин.

**АТР-азна активність актоміозину та міозину у серцевому м'язі
нащадків, народжених від опроміненних дозою 0,5 Гр статевозрілих
тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль Рі/хв на мг протеїну)**

Досліджувані показники	Інтактні щурята, n=10	Народжені від опроміненних дозою 0,5 Гр тварин, n=10	Опромінені щури у строки				
			1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=10	15 діб, n=10	30 діб, n=10
Mg ²⁺ , Ca ²⁺ -АТР-азна активність актоміозину	108,20±10,64	112,80±10,68	110,80±10,24	105,40±10,12	106,20±10,24	106,80±10,26	107,90±10,32
K ⁺ -АТР-азна активність актоміозину	24,30±3,16	23,60±3,12	24,80±3,18	25,40±3,22	24,80±3,18	24,60±3,16	24,40±3,16
Mg ²⁺ , Ca ²⁺ -АТР-азна активність міозину	116,40±6,86	118,70±6,88	114,60±6,54	104,50±6,12	106,60±6,26	108,90±6,34	112,40±6,58
K ⁺ -АТР-азна активність міозину	52,76±3,28	53,25±3,29	54,25±3,38	55,32±3,62	55,14±3,58	54,86±3,46	52,84±3,24

Порівнюючи отримані дані стосовно АТР-азної активності м'язової тканини в різні строки після опромінення, слід відзначити, що через добу після опромінення дозою 1,0 Гр у нащадків, народжених від опроміненних дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, спостерігалась тенденція до зниження як Mg²⁺,Ca²⁺-АТР-азної активності актоміозину, так і Mg²⁺,Ca²⁺-АТР-азної активності міозину у скелетному та серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами, пік зниження активності яких досягав у скелетному м'язі на 7-му добу, де Mg²⁺,Ca²⁺-АТР-азна активність актоміозину і міозину була меншою на 15 і 13,4 % відповідно, порівняно з інтактними щурятами, та на 16,5 і 16,6 % відповідно, порівняно зі щурятами, народженими від опроміненних

дозою 0,5 Гр тварин, на відміну від серцевого м'яза, де пік зниження активності спостерігався на 3-тю добу і характеризувався зменшенням Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності актоміозину і міозину на 2,6 і 10,3 % відповідно, порівняно з інтактними щурятами, та на 6,6 і 12 % відповідно, порівняно з щурятами, народженими від опромінених дозою 0,5 Гр тварин.

Зі зростанням строків після опромінення у скелетному м'язі на 15-ту добу, а у серцевому м'язі на 7-му добу спостерігалось незначне зростання Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності як актоміозину, так і міозину, але навіть на 30-ту добу після опромінення ці показники були меншими від аналогічних показників у інтактних щурят, і навіть Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність міозину скелетного м'яза була вірогідно нижчою порівняно з цим показником у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин.

У різні строки після опромінення дозою 1,0 Гр нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, різноспрямованих змін зазнавала K^{+} -АТР-азна активність м'язової тканини.

У скелетному м'язі, починаючи з 1-ї доби K^{+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину поступово зростала і досягала свого піка збільшення на 7-му добу, а на 15-ту та 30-ту добу активність різко знижувалась і була меншою на 23,3 і 32,2 % відповідно на 15-ту добу, та на 25,6 і 35,4 % відповідно на 30-ту добу порівняно з інтактними щурятами (табл. 4.14).

На відміну від скелетного м'яза, у серцевому K^{+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину, починаючи з 1-ї доби поступово зростала і досягала свого піка збільшення на 3-тю добу, а на 15-ту та 30-ту добу спостерігалась тенденція до її зниження, але незважаючи на це, K^{+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину у серцевому м'язі навіть на 30-ту добу була дещо вищою порівняно з інтактними щурятами.

Більш глибоких змін зазнавала АТР-азна активність м'язової тканини у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які були піддані опроміненню у тій ж дозі (табл. 4.14 і 4.15).

**АТР-азна активність актоміозину та міозину у скелетному м'язі
нащадків, народжених від опроміненних дозою 1,0 Гр статевозрілих
тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль Рі/хв на мг протеїну)**

Досліджувані показники	Інтактні щурята, n=10	Народжені від опроміненних дозою 1,0 Гр тварин, n=10	Опромінені щури у строки				
			1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Mg ²⁺ , Ca ²⁺ -АТР-азна активність актоміозину	93,54±8,32	84,80±8,26	80,60±8,22	72,60±8,14	65,30±7,64*	58,60±5,84* #	42,40±5,12* #
K ⁺ -АТР-азна активність актоміозину	17,20±2,76	14,70±2,24	18,80±2,72	18,20±2,68	16,60±2,62	15,40±2,14	10,60±1,38
Mg ²⁺ , Ca ²⁺ -АТР-азна активність міозину	102,30±6,52	88,20±6,26	84,60±6,24	76,20±5,88*	62,80±5,44* #	52,80±5,26* #	36,20±4,58* #
K ⁺ -АТР-азна активність міозину	50,40±3,26	42,60±3,18	46,80±3,22	47,40±3,24	40,80±2,86*	32,60±2,48* #	24,80±2,12* #

Примітки:

1. * – p<0,05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин;
2. # – p<0,05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин.

По-перше, у нащадків опроміненних дозою 1,0 Гр тварин як Mg²⁺,Ca²⁺-АТР-азна активність актоміозину і міозину, так і K⁺-АТР-азна активність актоміозину і міозину у скелетному і серцевому м'язах нижча порівняно з аналогічними показниками в інтактних тварин.

**АТР-азна активність актоміозину та міозину у серцевому м'язі
нащадків, народжених від опроміненних дозою 1,0 Гр статевозрілих
тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль Рі/хв на мг протеїну)**

Досліджувані показники	Інтактні щурята, n=10	Народжені від опроміненних дозою 1,0 Гр тварин, n=10	Опромінені щури у строки				
			1 доба, n=10	3 доби, n=10	7 діб, n=9	15 діб, n=9	30 діб, n=9
Mg ²⁺ , Ca ²⁺ -АТР-азна активність актоміозину	108,20±10,64	98,40±9,86	92,60±9,24	86,80±8,72	82,40±8,56	74,80±7,72*	60,80±6,14* #
K ⁺ -АТР-азна активність актоміозину	24,30±3,16	22,30±3,12	25,20±3,68	26,80±3,84	24,60±3,24	20,80±2,96	16,40±2,62
Mg ²⁺ , Ca ²⁺ -АТР-азна активність міозину	116,40±6,86	100,90±6,68	90,60±5,52*	84,40±5,26*	79,60±4,98* #	70,20±4,12* #	56,40±3,76* #
K ⁺ -АТР-азна активність міозину	52,76±3,28	46,34±3,32	47,96±3,64	48,72±3,86	45,68±3,26	38,24±2,86*	34,86±2,52* #

Примітки:

1. * – p<0,05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин;
2. # – p<0,05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин.

Після опромінення дозою 1,0 Гр щурят, народжених від опроміненних дозою 1,0 Гр тварин, зі збільшенням строку після опромінення відбувається зниження активності як Mg²⁺,Ca²⁺-АТР-ази актоміозину і міозину, так і K⁺-АТР-ази актоміозину і міозину в усіх видах м'язів, досягаючи найнижчих показників на 30-ту добу, де у скелетному м'язі Mg²⁺,Ca²⁺-АТР-азна активність актоміозину і міозину у 2,2 і 2,8 раза відповідно нижча порівняно з інтактними тваринами, K⁺-АТР-азна активність актоміозину і міозину – у

1,6 і 2 рази відповідно. У серцевому м'язі на 30-ту добу після опромінення K^+ -АТФ-азна активність актоміозину і міозину - у 1,5 раза нижча порівняно з інтактними тваринами, а Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азна активність актоміозину і міозину у 1,8 і 2,1 рази, відповідно.

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що у м'язовій тканині щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, які були піддані опроміненню у тій ж дозі спостерігається істотне зниження як Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азної активності актоміозину і міозину, так і K^+ -АТФ-азної активності актоміозину і міозину, що є результатом порушення фіксації цих ферментів тканинами. А якщо врахувати, що при опроміненні дозою 1,0 Гр пригнічується тканинне дихання, то при збільшенні дози опромінення слід очікувати більш глибоких порушень у біоенергетиці скелетного та, особливо, серцевого м'яза, оскільки домінуючим шляхом поповнення АТФ у цьому м'язі є тканинне дихання і поєднане з ним фосфорилування, тимчасом як у скелетному – гліколіз.

Результати даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. **Степанов ГФ.** Вивчення енергетичного обміну у різних видах м'язової тканини нащадків опромінених тварин після фізичного навантаження. Одеський медичний журнал. 2008;2(106):11-13.
2. **Stepanov GF, Vastyanov RS.** Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. *World of Medicine and Biology*. 2023;3(85):230-236. DOI 10.26724/2079-8334-2023-3-85-230-236 (**Web of Science, Q4**).
3. **Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА, Сідельникова ТА.** Молекулярні механізми зниження фізичної працездатності. В: Матеріали міжнародного наукового симпозіуму, присв. 90-річчю ОНПУ Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології; 2008 вер. 23-25; Одеса. Одеса; 2008, с. 330.

4. **Stepanov GF**, Tereshchenko LO, Oleinik EV, Maryniuk GS, Budalenko OI, Dubna ES. Efficiency of ademethionine in oxidative stress in tissues of irradiated rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(6):192-198. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.06.021>.

5. **Степанов ГФ**, Терещенко ЛО, Васильєва АГ, Костіна АА, Дубна ЄС. Активність Na^+ , K^+ -АТФази та вміст аденілових нуклеотидів в організмі щурів за умов поєднаної дії іонізуючого опромінення й фізичного навантаження. In: *Proc. of the XXVI Int. Scientific and Practical Conference The main prospects for the development of science in modern life; 2022 September 13-16; Warsaw. Warsaw; 2022*, p. 190-195.

6. Mardashko OO, Mironovych LM, **Stepanov GF**, Storchilo OV. *Biological and Bioorganic chemistry: teaching textbook*. Kyiv: Caravela; 2010. 240 p.

7. Мардашко ОО, Миронович ЛМ, **Степанов ГФ**. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник. Одеса: ОНМедУ; 2011. 236 с.

8. Бажора ЮІ, **Степанов ГФ**, Бажора ЯІ, Єрмуракі ПП. Вступ до молекулярної біології: навч. посібник. Одеса: Прес-кур'єр; 2020. 80 с.

РОЗДІЛ 5

БІОЕНЕРГЕТИКА М'ЯЗОВОГО СКОРОЧЕННЯ У ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

5.1. Активність ферментів і вміст субстратів аеробного й анаеробного метаболізму, окисного та субстратного фосфорилування у різних видах м'язів опромінених тварин

Найважливішою проблемою є вивчення біокаталітичних процесів у органах і тканинах, що дає змогу оцінити глибину патохімічних зрушень при різних впливах на організм. Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічними і функціональними характеристиками, а й у першу чергу високим вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних процесів, зокрема, реакцій циклу Кребса, креатинфосфокіназної та ін. Серцевий м'яз, на відміну від скелетного, для отримання енергії використовує поряд із глюкозою значні кількості жирних кислот, а також лактат і кетонів тіла.

Значна кількість енергії, необхідної для м'язового скорочення, отримується у результаті аеробного або анаеробного окиснення вуглеводів, причому переважна роль кожного з них залежить від виду м'язової тканини й умов, у яких перебуває організм. Особливий інтерес викликає місце гліколітичного субстратного фосфорилування в енергозабезпеченні міокарда та скелетних м'язів, взаємозв'язку термінальної ділянки гліколізу й циклу трикарбонових кислот, ролі їхніх метаболітів і конкуренції ферментів за цитоплазматичний НАДН+Н⁺ у транспорті відновлених еквівалентів із саркоплазми в мітохондрії.

Встановлено, що лише близько 10 % лактату, який утворився в м'язах виводиться течією крові, а видалення лактату з м'язів відбувається, головним чином, за рахунок ресинтезу глікогену з лактату [410, 411]. Оскільки

піруваткізна реакція є необоротною, то участь лактату й пірувату в ресинтезі вуглеводів здійснюється через ряд додаткових реакцій, і в м'язовій тканині такими реакціями можуть бути НАДФ-залежна малатдегідрогеназа, що каталізує взаємоперехід пірувату в малат, і фосфоенолпіруваткарбоксікіназа, що забезпечує синтез початкового продукту глюконеогенезу фосфоенолпірувату з оксалооцту [412]. Гліколіз і глюконеогенез тісно взаємозв'язані, тому що продукти реакцій одного процесу є субстратами для іншого, і регуляція зв'язку між гліколізом і глюконеогенезом може здійснюватися шляхом оборотного перемикання потоку проміжних продуктів з одного шляху на інший [413].

Однак не з'ясовано, у чому полягають особливості взаємозв'язку термінальної ділянки гліколізу, завершального етапу циклу трикарбонових кислот і початкової ланки глюконеогенезу в міокарді й скелетних м'язах експериментальних тварин, оскільки катаплеротичні й анаплеротичні реакції в м'язовій тканині впливають на енергетичний обмін усього організму.

Привертає увагу збільшення частки лактату в обміні речовин при навантаженні й інших екстремальних умовах, тимчасом як частка інших субстратів відносно знижена. Близько 8 % глюкози, що надходить із крові, депонується в міокарді і використовується для біосинтезу глікогену, а скелетні м'язи синтезують глікоген переважно з молочної кислоти, що утворюється в умовах м'язового скорочення.

Вивчаючи шляхи утилізації та ресинтезу фосфоенолпірувату – важливого компонента гліколітичного субстратного фосфорилування, попередника пірувату і лактату в тканинах, і, водночас, одного з вихідних продуктів глюконеогенезу, потрібно звернути увагу на розходження в стані біохімічних процесів, що забезпечують цей етап метаболізму. Скелетний м'яз, як уже вказувалося, відрізняється високою активністю гліколітичних процесів, і це позначається на активності ферментів, що каталізують реакції гліколізу, і на вмісті метаболітів.

Так, визначаючи активність піруваткінази в серці і у скелетних м'язах, було встановлено, що цей фермент майже в 2,9 раза активніший у скелетній мускулатурі, ніж у міокарді, і активність його досягає 282,3 нмоль/мг білка за 1 хв інкубації проти 96,8 нмоль/мг білка за 1 хв інкубації (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Активність ферментів гліколізу та глюконеогенезу і вміст метаболітів у тканинах інтактних тварин (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів та вміст метаболітів (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Кров
Піруваткіназа	96,8±5,4	282,3±15,3	10,25±0,90
Лактатдегідрогеназа	1,542±0,076	2,060±0,094	8,118±0,545
Фосфоенолпіруват-карбоксікіназа	17,726±1,151	56,544±1,978	0,933±0,096
Лактат	2,768±0,191	3,327±0,165	1,067±0,072
Піруват	0,310±0,015	0,332±0,018	0,130±0,006
Лактат/піруват	8,929	10,021	8,208

Примітки:

1. Активність лактатдегідрогенази у міокарді та скелетних м'язах виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв;
2. Активність лактатдегідрогенази у сироватці крові та піруваткінази і фосфоенолпіруваткарбоксікінази у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв;
3. Вміст лактату і пірувату виражено у мкмоль/г тканини, в крові - у мкмоль/мл.

Усе це спричиняє розходження в активності лактатдегідрогенази, що каталізує термінальний етап гліколізу. У скелетних м'язах її активність становить 2,060 мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації, що майже в 1,3 раза вище, ніж у серцевому м'язі.

Вміст пірувату в м'язах інтактних тварин досягає 0,332 мкмоль/г тканини й лише незначно перевищує показники в міокарді тварин, однак кількість лактату вірогідно вища в скелетних м'язах, ніж у серці, у результаті

чого відношення лактат/піруват у серцевому м'язі становить 8,929, тимчасом як у скелетному досягає 10,021. Отже, якщо більша частина пірувату, що утворюється в скелетних м'язах, йде на синтез лактату, то в міокарді піруват, піддаючись окисному декарбоксилуванню, вступає в реакції окислювання в циклі трикарбонових кислот.

Фосфоенолпіруваткарбоксікіназа (ФЕПКК), що забезпечує утилізацію цитоплазматичного оксалоацету та перетворення його у фосфоенолпіруват, завершує початковий етап глюконеогенезу і може лімітувати швидкість глюконеогенезу з лактату. Характерною рисою є те, що активність ФЕПКК у м'язах більш ніж у 3 рази перевищує таку в серці. Необхідно наголосити, що ФЕПКК активніша у скелетних м'язах, де активність піруваткінази і лактатдегідрогенази підвищена. Напрошується висновок, що досліджуваний фермент проявляє більшу активність у тканині, що характеризується високою інтенсивністю гліколізу і низькою здатністю до аеробного окиснення. На підтвердження цього варто згадати, що печінка, яка має найбільшу активність ФЕПКК і глюконеогенезу в цілому, виявляє велику здатність окиснювати вуглеводи за гліколітичним шляхом [266].

Завершуючи характеристику метаболічних процесів у м'язовій тканині, необхідно враховувати взаємовідношення досліджуваних показників між тканинами і кров'ю. Це важливо для оцінки глибини ушкоджуючої дії радіації, що може мати діагностичне й прогностичне значення. Активність піруваткінази в сироватці крові майже в 9,4 раза менша такої у цитоплазмі серця і в 27,5 раза менша, ніж у скелетних м'язах, тимчасом як активність лактатдегідрогенази в сироватці крові в 190 разів менша, ніж у серці, й в 254 рази менша, ніж у скелетних м'язах, і має значний вміст повільномігруючих фракцій лактатдегідрогенази, характерних для скелетних м'язів і печінки тварин. Вміст лактату в крові в 2,6–3,1 раза менше, ніж у тканинах, а пірувату відповідно в 2,4–5,0 разів, внаслідок чого відношення лактат/піруват у крові нижче, ніж у серці та скелетних м'язах, і становить 8,208.

Активність ФЕПКК у сироватці крові інтактних тварин дуже низька в порівнянні з іншими ферментами, що визначалися в сироватці. Це пов'язано, ймовірно, з низькою активністю ферментів глюконеогенезу в тканинах відносно активності ферментів гліколізу і циклу трикарбонових кислот.

Вивчаючи особливості взаємозв'язку термінальної ділянки гліколізу і початкової ланки глюконеогенезу в міокарді і скелетних м'язах опромінених у різних дозах тварин, встановлено, що в опромінених дозою 0,5 Гр тварин активність піруваткінази у міокарді та скелетному м'язі зростає порівняно з інтактними тваринами. У крові, навпаки, спостерігається зниження активності цього ферменту порівняно з інтактними тваринами. При опроміненні тварин дозою 1,0 Гр спостерігаються діаметрально протилежні зміни, зниження активності досліджуваного ферменту у скелетному м'язі та підвищення активності у серцевому, тимчасом як у крові спостерігається незначне зростання його активності (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Активність піруваткінази у міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних і опромінених тварин (n=10)

Група тварин	Активність піруваткінази ($M \pm m$), нмоль/мг білка за 1 хв		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	96,8±5,4	282,3±15,3	10,25±0,90
Опромінення 0,5 Гр	98,2±5,2	308,4±16,8	8,76±0,82
Опромінення 1,0 Гр	112,6±6,4	264,8±15,2	10,94±0,92

Таким чином, зі збільшенням дози опромінення спостерігаються зниження процесів субстратного фосфорилування в скелетному м'язі та інтенсифікація їх у міокарді, а зростання активності даного ферменту у крові може свідчити про зниження спроможності м'язової тканини фіксувати даний фермент в клітині за рахунок підвищення проникності плазматичних мембран.

Проведені експериментальні дослідження, спрямовані на вивчення активності ЛДГ, що виявляється за відновленням пірувату до лактату (термінальна реакція анаеробного гліколізу) у цитоплазмі серцевого і скелетного м'язів, а також у сироватці крові тварин, яких піддали опроміненню дозами 0,5 та 1,0 Гр (табл. 5.3).

Таблиця 5.3.

Активність лактатдегідрогенази у міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних і опромінених тварин (n=10)

Група тварин	Активність лактатдегідрогенази (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	1,542±0,076	2,060±0,094	8,118±0,545
Опромінення 0,5 Гр	1,025±0,022*	2,434±0,096	7,956±0,524
Опромінення 1,0 Гр	3,82±0,39*	4,18±0,36*	10,82±0,51*

Примітки:

1. Активність лактатдегідрогенази у міокарді та скелетних м'язах виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв.; у сироватці крові - у нмоль/мг білка за 1 хв;

2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

При опроміненні тварин дозою 0,5 Гр спостерігається незначне зниження активності лактатдегідрогенази у міокарді та крові на фоні підвищення активності даного ферменту у скелетному м'язі.

Опромінення тварин дозою 1,0 Гр призводить до різкого підвищення активності ЛДГ у міокарді та у скелетному м'язі. У цитоплазмі серцевого м'яза опромінених тварин активність ЛДГ у 2,43 раза перевищує таку у міокарді інтактних щурів, а у цитоплазмі скелетного м'яза – у 2 рази, і зміни ці вірогідні. Активність ферменту у сироватці крові у 1,6 раза перевищує активність ферменту в інтактних тварин, що є наслідком розвитку анаеробних процесів у обох видах м'язової тканини і порушення проникності плазматичних мембран при опроміненні.

Фосфоенолпіруваткарбоксікіназа характеризується різноспрямованими змінами своєї активності у скелетному та серцевому м'язах (табл. 5.4).

Таблиця 5.4.

**Активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази у міокарді,
скелетному м'язі та сироватці крові інтактних і опромінених тварин
(n=10)**

Група тварин	Активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	17,726±1,151	56,544±1,978	0,933±0,096
Опромінення 0,5 Гр	16,128±1,124	57,652±1,986	0,886±0,082
Опромінення 1,0 Гр	18,216±1,162	55,924±1,926	0,989±0,098

Примітка. Активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази виражена у нмоль/мг білка за 1 хв.

Так, в опромінених дозою 0,5 Гр тварин активність ФЕПКК у скелетному м'язі зростає, а у серцевому, навпаки, спостерігається зниження її активності як і у крові. Зі збільшенням дози опромінення до 1,0 Гр спостерігаються діаметрально протилежні зміни в активності ФЕПКК, де активність цього ферменту у серцевому м'язі зростає порівняно з інтактними тваринами, а у скелетному м'язі, навпаки, спостерігається зниження її активності як і у крові.

Отримані результати щодо активності ферментів гліколізу, глюконеогенезу, субстратного фосфорилування та ізоферментів лактатдегідрогенази корелюються із вмістом їхніх метаболітів – пірувату та лактату. Так, вміст лактату у скелетному м'язі зі збільшенням дози опромінення зростає і, в опромінених дозою 1,0 Гр тварин перевищує цей показник майже у два рази (табл. 5.5) на відміну від концентрації пірувату, де, в опромінених дозою 0,5 Гр, цей показник дещо зростає, а у тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, цей показник майже у 2 рази менший порівняно з інтактними тваринами (табл. 5.6).

**Вміст лактату у міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові
інтактних і опромінених тварин (n=10)**

Група тварин	Вміст лактату (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	2,768±0,191	3,327±0,165	1,067±0,072
Опромінення 0,5 Гр	1,986±0,168*	3,786±0,172	1,024±0,056
Опромінення 1,0 Гр	3,162±0,196	6,544±0,236*	1,426±0,082*

Примітки:

1. Вміст лактату виражено у мкмоль/г тканини, в крові – у мкмоль/мл;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

У міокарді опромінених дозою 0,5 Гр тварин вміст лактату (див. табл. 5.5) дещо зменшується на фоні невірогідного зростання вмісту пірувату, тимчасом як зі зростанням дози опромінення до 1,0 Гр вміст цих метаболітів діаметрально протилежний, а саме: на фоні незначного зниження пірувату у міокарді зростає вміст лактату (див. табл. 5.6).

Таблиця 5.6.

**Вміст пірувату у міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові
інтактних і опромінених тварин (n=10)**

Група тварин	Вміст пірувату (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	0,310±0,015	0,332±0,018	0,130±0,006
Опромінення 0,5 Гр	0,524±0,028*	0,358±0,016	0,102±0,004*
Опромінення 1,0 Гр	0,292±0,014	0,178±0,012*	0,158±0,006*

Примітки:

1. Вміст пірувату виражено у мкмоль/г тканини, в крові – у мкмоль/мл;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

У крові опромінених у різних дозах тварин спостерігаються однонаправлені зміни вмісту пірувату і лактату. Так, у крові опромінених

дозою 0,5 Гр тварин спостерігається зменшення вмісту лактату і пірувату, тимчасом як у крові опромінених дозою 1,0 Гр тварин відмічається збільшення цих показників порівняно з інтактними тваринами.

Таким чином, оцінюючи отримані результати, слід зазначити, що опромінення статевозрілих тварин викликає збільшення активності лактатдегідрогенази у сироватці крові, що відображає посилення гліколітичних процесів у м'язовій тканині при патології і корелює з активацією прямої малатдегідрогенази у сироватці крові, що свідчить про розвиток ацидозу і порушення проникності мембран м'язових клітин.

Для об'єктивної оцінки посилення ішемії міокарда доцільно використовувати показники активності прямої та зворотної малатдегідрогенази у поєднанні з загальноприйнятими біохімічними показниками.

5.2. Функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у різних видах м'язів опромінених тварин

Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічними та функціональними характеристиками, а й в першу чергу значним вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних процесів, зокрема реакцій циклу Кребса. Тому анатомо-фізіологічні особливості серця та скелетних м'язів, тісний зв'язок із системою кровопостачання забезпечують швидку реакцію цієї тканини на вплив ушкоджувальних факторів навколишнього середовища [414]. Особливе місце у біоенергетиці м'язів посідає транспорт протонів із саркоплазми, де вони накопичуються за умов навантаження, до мітохондрій, з подальшим їхнім залученням до тканинного дихання із вивільненням значної кількості енергії. Один з таких механізмів транспорту забезпечується НАД-залежною малатдегідрогеназою [267], але не відома відмінність цього механізму у міокарді та скелетному м'язі, не досліджено зв'язок між НАД-залежною і

НАДФ-залежною малатдегідрогеназами у м'язах, що допоможе поглибити відомості про механізми впливу іонізуючої радіації на м'язову систему.

Стан циклу трикарбонових кислот, оцінений за НАД-залежною малатдегідрогеназною реакцією і вмістом метаболітів цієї реакції відрізняється в міокарді та скелетних м'язах (табл. 5.7).

Таблиця 5.7.

Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ і вміст метаболітів реакції у тканинах інтактних тварин (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів і метаболітів (M±m)				
	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цито-плазма	Міто-хондрії	Цито-плазма	Міто-хондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	0,603± 0,014	0,141± 0,009	0,248± 0,008	43,72± 2,60	1,874±0,177
НАД-МДГ (зворотна реакція)	2,146± 0,125	0,210± 0,013	1,752± 0,095	65,88± 2,80	3,777±0,286
Пряма/зворотна реакція	0,281	0,673	0,145	0,664	0,496
НАДФ-МДГ (пряма реакція)	13,43± 0,62		7,299± 0,555		
НАДФ-МДГ (зворотна реакція)	21,41± 1,19		11,94± 0,57		
Пряма/ зворотна реакція	0,627		0,611		
Малат	0,405±0,023		0,318±0,028		0,144±0,008
Оксалооцет	43,90±1,96		31,94±1,73		15,54±1,12
Малат/оксалооцет	9,226		9,958		9,269

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові, а також активність НАДФ-МДГ у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини.

Насамперед, привертає до себе увагу той факт, що активність ферменту, виявлена за утворенням оксалооцту (пряма реакція), значно вища в міокарді, ніж у скелетних м'язах, причому велике значення мають і компартменти клітини, у яких визначається активність.

Так, у цитоплазмі серця активність НАД-залежної малатдегідрогенази в 2,4 раза вища, ніж у цитоплазмі м'язів, а в мітохондріях міокарда вона більш ніж у 3,2 раза перевищує функцію ферменту в мітохондріях м'язів. Необхідно відмітити, що активність малатдегідрогенази і у серці, і в скелетних м'язах значно вища в цитоплазмі, ніж у мітохондріях, причому більше виражено це в скелетних м'язах. Якщо відношення активності цитоплазматичної форми ферменту до мітохондріальної у міокарді досягає 4,3, то в скелетних м'язах перевищує 5,6.

Вивчення НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалооцет – малат (зворотна реакція) показало, що загальна закономірність співвідношення між активністю ферменту в серці й скелетних м'язах, а також між окремими компартментами клітини, виявлена для прямої малатдегідрогеназної реакції, зберігається й для зворотної реакції. Це, насамперед, більш висока активність ферменту в міокарді в порівнянні зі скелетними м'язами. Якщо в цитоплазмі серця активність зворотної НАД-залежної малатдегідрогенази в 1,2 раза вища, ніж у цитоплазмі скелетних м'язів (для прямої реакції відношення склало 2,4), то в мітохондріях міокарда активність ферменту в 3,2 раза вище такої у відповідному компартменті скелетної мускулатури й не відрізняється від подібного співвідношення для прямої реакції, тобто можна зробити висновок, що в цитоплазмі серцевого м'яза в порівнянні зі скелетним перетворення малату в оксалооцет превалює над зворотнім процесом.

Про це ж свідчить і відношення прямої малатдегідрогеназної реакції до зворотної в цитоплазмі тканин. У міокарді дане співвідношення майже в 2 рази вище, ніж у скелетному м'язі. На відміну від цитоплазми, у мітохондріях обох видів тканин відношення активності прямої реакції до

зворотної істотно не відрізняється. Активність малатдегірогеназної реакції в напрямку оксалооцет – малат набагато вища в цитоплазмі серця й скелетних м'язів, ніж у мітохондріях цих тканин, причому переважне підвищення відзначено для скелетної мускулатури.

Таким чином, резюмуючи вищевикладене, слід зазначити, що активність малатдегірогеназної реакції в перерахуванні на міліграм білка тканини набагато вища в цитоплазмі клітин обох тканин, ніж у мітохондріях. Співвідношення між прямою та зворотною реакціями в мітохондріях серця й скелетних м'язів приблизно рівне, але в цитоплазмі скелетних м'язів чітко проявляється перевага зворотної реакції над прямою в порівнянні з міокардом.

Концентрація малату і оксалооцту в тканинах також різна. У міокарді вміст малату перевищує концентрацію його в скелетних м'язах, так само як і оксалооцту, однак якщо в серці міститься малату приблизно в 1,3 раза більше, ніж у м'язах, то оксалооцту майже в 1,4 раза, внаслідок чого відношення малат/оксалооцет у міокарді становить 9,226, а в скелетних м'язах 9,958.

Важливе місце у взаємоперетвореннях малату і пірувата посідає НАДФ-залежна декарбоксилювальна малатдегірогеназа (НАДФ-МДГ), що виконує сполучну роль між гліколізом, глюконеогенезом і циклом трикарбонових кислот у забезпеченні їх метаболітами. Активність ферменту як за перетворенням малату в піруват (пряма реакція), так і пірувату в малат (зворотна реакція) більш виражена в міокарді й майже в 1,8 раза перевищує активність у скелетних м'язах, що ще раз свідчить про більшу інтенсивність окисних процесів у серцевому м'язі.

Відношення прямої до зворотної НАД-залежної МДГ у сироватці крові вище, ніж у мітохондріях тканин, і нижче, ніж у цитоплазмі, з чого можна припустити, що в крові інтактних тварин ферментативну активність забезпечують цитоплазматичні форми ферменту, а мітохондріальні перебувають у матриксі мітохондрій і міцно фіксовані на них.

Концентрація малату й оксалооцту в крові в 2–2,8 рази нижча ніж у тканинах, однак співвідношення між ними не відчуває істотних змін у порівнянні з м'язовою тканиною і становить 9,269.

Відомо, що існують конкурентні відносини за використання НАДН, що утворився в гліколізі, між дегідрогеназами лактату і малата, причому співвідношення активності МДГ і ЛДГ відіграє важливу роль у регуляції інтенсивності аеробного та анаеробного обміну. При високому відношенні МДГ/ЛДГ у цитоплазмі розвинена шунтуюча функція МДГ, при низькому – НАДН використовується переважно для відновлення пірувату.

Від співвідношення мітохондріальної та цитоплазматичної форми МДГ залежить перенесення відновлених еквівалентів НАДН через мітохондріальні мембрани й що нижче відношення МДГ цитоплазми до МДГ мітохондрій, то ефективніше перенесення. Крім того, відношення лактат/піруват і малат/оксалооцет характеризують редокс-потенціал системи НАД у цитоплазмі клітин, який можна розглядати як показник оксигенації тканини. При недостатній оксигенації зростає відношення лактат/піруват і малат/оксалооцет, а транспорт водню із цитоплазми в мітохондрії гальмується. Водночас відношення малат/піруват може характеризувати стан редокс-системи НАДФ/НАДФН. Тому отримані дані про активність ферментів у тканинах і вміст метаболітів дають змогу охарактеризувати інтенсивність і спрямованість метаболізму в досліджуваних органах.

Так, у міокарді ЛДГ представлена швидкомігруючими ізоферментами, які, на відміну від ЛДГ₅, чутливі до інгібування піруватом, лактатом і оксалооцтом, тобто в міокарді створюються умови для гальмування окиснення НАДН піруватом у лактатдегідрогеназній реакції [412]. Цьому ж сприяє більш високе відношення МДГ/ЛДГ у цитоплазмі міокарда у порівнянні зі скелетними м'язами і нижче відношення цитоплазматичної МДГ до мітохондріальної у м'язі серця. Крім того, відношення лактат/піруват і малат/оксалооцет нижче в міокарді, ніж у скелетних м'язах, отже, окисненість системи НАД/НАДН вища в міокарді. Усе це створює

умови для окиснення НАДН оксалооцтом з утворенням малату в м'язі серця, при цьому утворення лактату знижене.

У скелетних м'язах, на противагу міокарду, лактатдегідрогеназа не чутлива до інгібуючого впливу метаболітів, відношення МДГ/ЛДГ у цитоплазмі клітин нижче, ніж у міокарді, а співвідношення цитоплазматична МДГ/мітохондріальна МДГ значно вище, так само як і співвідношення лактат/піруват і малат/оксалооцет. Усе це приводить до того, що конкуренція між МДГ і ЛДГ за НАДН складається на користь ЛДГ і створюються умови для інтенсивного протікання гліколізу.

Концентрація показників енергетичного обміну – АТФ, АДФ, АМФ у серцевому та скелетному м'язах має такий вигляд (табл. 5.8).

Таблиця 5.8.

Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах інтактних статевозрілих тварин (n=8)

Досліджувана тканина	Досліджувані речовини (M±m)		
	АТФ мкмоль/г	АДФ мкмоль/г	АМФ мкмоль/г
Скелетний м'яз	3,200±0,260*	0,425±0,050*	0,276±0,030*
Серцевий м'яз	5,290±0,480	0,271±0,030	0,151±0,015

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в міокарді.

У скелетному м'язі вміст АТФ дорівнює 3,2 мкмоль/г тканини, що у 1,65 раза менше, ніж у серцевому м'язі, де концентрація цього метаболіту дорівнює 5,290 мкмоль/г тканини, але вміст АДФ та АМФ у скелетному м'язі більший у 1,57 та 1,83 раза порівняно з серцевим м'язом і становить відповідно 0,425 та 0,276 мкмоль/г тканини проти 0,271 та 0,151 мкмоль/г тканини цих метаболітів. Загальний пул аденілових нуклеотидів у скелетному м'язі становить 3,901 мкмоль/г тканини, що у 1,46 раза менше, ніж у серцевому, де загальний вміст цих нуклеотидів дорівнює 5,712 мкмоль/г тканини.

Підсумовуючи викладене, слід зробити висновок, що на відміну від скелетного м'яза, активність циклу трикарбонових кислот, зокрема НАД-залежної малатдегідрогенази, у міокарді досить значна як у цитоплазмі, так і у мітохондріях тканини, про це ж свідчить вищий рівень метаболітів циклу трикарбонових кислот – малату і оксалооцту, а також активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази, що виконує зв'язувальну роль між гліколізом і циклом трикарбонових кислот у забезпеченні їх метаболітами та перенесенні протонів від НАДН до НАДФ. Як наслідок цього, міокард характеризується і більшим пулом аденілових нуклеотидів за рахунок АТФ.

Проводячи порівняльну характеристику метаболізму вуглеводів у міокарді й скелетних м'язах експериментальних тварин (рис. 5.1), слід зазначити, що в серцевому м'язі активно протікає заключна реакція циклу Кребса із утворенням оксалооцту. Постачальником другого інтермедіата циклу Кребса – ацетил-КоА, є піруват, що утворюється в цитоплазмі, дифундує в мітохондрії й піддається окисному декарбоксилуванню. Оскільки лактат у серцевому м'язі не накопичується, то гліколітичний НАДН, що утворюється в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, не використовується ЛДГ, а забезпечує активність цитоплазматичної зворотної НАД-МДГ, що перетворює оксалооцет у малат, який під дією прямої НАДФ-МДГ декарбоксілюється в піруват з утворенням НАДФН, необхідного для біосинтетичних процесів, і дифундує в мітохондрії, поповнюючи метаболітний пул циклу Кребса.

У цитоплазмі скелетного м'яза піруват гліколітичного походження перетворюється в лактат під дією ЛДГ і в малат під дією зворотної НАДФ-МДГ. Малат у цитоплазмі окиснюється в оксалооцет під дією прямої НАД-МДГ або дифундує в мітохондрії, поповнюючи пул метаболітів циклу Кребса. Оксалооцет у цитоплазмі скелетних м'язів під дією ФЕПКК перетворюється у фосфоенолпіруват, який за участю піруваткінази перетворюється в піруват з утворенням АТФ. Цитоплазматичний НАДН із

гліцеральдегідфосфатдегідрогеназної реакції й прямої НАД-МДГ забезпечує високу активність ЛДГ, що призводить до нагромадження лактату.

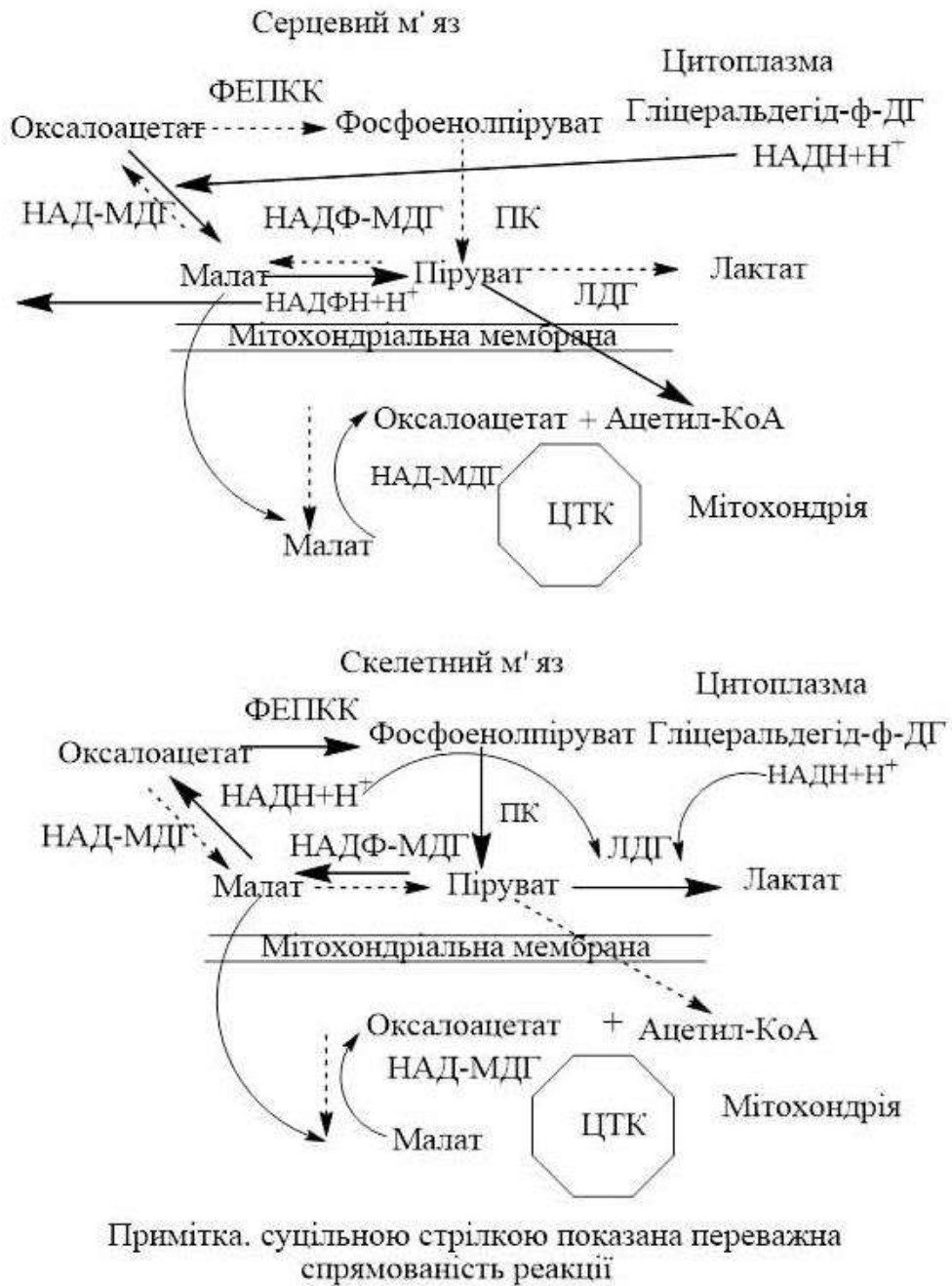


Рис. 5.1. Порівняльна характеристика метаболізму вуглеводів у міокарді та скелетних м'язах експериментальних тварин

Усе вищевикладене створює умови для інтенсивного протікання гліколізу й початкового етапу глюконеогенезу в скелетних м'язах і високої активності циклу Кребса у міокарді експериментальних тварин, що

підтверджується найбільш високою активністю НАД-МДГ у мітохондріях міокарда серед інших тканин.

Проведено експериментальне дослідження, спрямоване на вивчення активності НАД-залежної малатдегідрогенази, що виявляється за окисненням малату в оксалооцет (пряма реакція) і за відновленням оксалооцту в малат (зворотна реакція) у мітохондріях і цитоплазмі міокарда та скелетного м'яза, а також у сироватці крові тварин, яких піддали опроміненню дозами 0,5 та 1,0 Гр.

Мітохондріальна малатдегідрогеназа, що каталізує окиснення малату в оксалооцет, бере участь у циклі Кребса і характеризує заключний етап цього аеробного окиснювального процесу, а цитоплазматична форма, використовуючи окиснені нікотинамідні коферменти, забезпечує накопичення протонів у цитоплазмі й призводить до розвитку ацидозу.

У цитоплазмі міокарда опромінених в дозі 0,5 Гр тварин активність прямої малатдегідрогеназної реакції дещо знижується, на відміну від мітохондріальної фракції, де активність її у 1,3 раза перевищує цей показник у інтактних тварин. Протилежні зміни спостерігаються з активністю зворотної малатдегідрогенази, де активність її в цитоплазмі дещо збільшується, а в мітохондрії, навпаки, спостерігається її достовірне зменшення (табл. 5.9).

У скелетному м'язі опромінених дозою 0,5 Гр тварин спостерігаються діаметрально протилежні зміни активності цитоплазматичної фракції прямої та зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з показниками у цитозолі міокарда цієї групи тварин. Це вірогідне зростання активності прямої малатдегідрогеназної реакції в цитоплазмі та незначне зниження зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з інтактними тваринами.

У мітохондріях скелетного м'яза спостерігається підвищення активності прямої малатдегідрогеназної реакції подібно зміні активності в мітохондріях міокарда та зниження активності зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з інтактними тваринами. У крові досліджуваної групи тварин відбувається зменшення активності як прямої, так і зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з інтактними тваринами.

Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ та вміст метаболітів реакції у тканинах тварин, опромінених дозою 0,5 Гр (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів і метаболітів (M±m)				
	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цито-плазма	Міто-хондрії	Цито-плазма	Міто-хондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	0,482± 0,012*	0,178± 0,012*	0,294± 0,014*	44,102± 2,834	1,628±0,154
НАД-МДГ (зворотна реакція)	2,786± 0,132*	0,174± 0,008*	1,686± 0,088	64,986± 2,538	3,462±0,254
Пряма/зворотна реакція	0,173	1,241	0,174	0,679	0,470
НАДФ-МДГ (пряма реакція)	12,928± 0,614		7,852± 0,578		
НАДФ-МДГ (зворотна реакція)	21,978± 1,194		11,834± 0,526		
Пряма/зворотна реакція	0,588		0,664		
Малат	0,388±0,022		0,292±0,024		0,124±0,006
Оксалооцет	42,734±1,812		32,284±1,836		14,96±1,08
Малат/ оксалооцет	9,079		9,045		8,289

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації;
2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові, а також активність НАДФ-МДГ у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації;
3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини;
4. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

Концентрація малату і оксалооцту в тканинах також змінюється. Якщо вміст малату як у серцевому, так і у скелетному м'язах знижується, то зміни концентрації оксалооцту порівняно з інтактними тваринами протилежні, а саме: на фоні зниження вмісту даного метаболіту в міокарді спостерігається підвищення його у скелетному м'язі, внаслідок чого відношення малат/оксалооцет у міокарді становить 9,079, а в скелетних м'язах 9,045.

Як вище зазначено, у взаємоперетвореннях малату і пірувату бере активну участь НАДФ-залежна декарбоксилювальна МДГ (НАДФ-МДГ), активність якої щодо перетворення малату в піруват (пряма реакція) дещо знижується у серцевому, та підвищується у скелетному м'язах опромінених дозою 0,5 Гр тварин. А ось активність НАДФ-залежної декарбоксилювальної МДГ щодо перетворення пірувату в малат (зворотна реакція) має діаметрально протилежний характер змін. Тимчасом як у серцевому м'язі спостерігається її підвищення, у скелетному, навпаки, простежується тенденція до її зниження, що свідчить про більшу інтенсивність окисних процесів у серцевому м'язі.

Відношення прямої до зворотної НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогеназної реакції зростає в скелетному м'язі і знижується у серцевому порівняно з інтактними тваринами.

Характеризуючи зміни активності прямої та зворотної НАД, НАДФ - малатдегідрогеназної реакції а також вмісту малату й оксалооцту у тканинах досліджуваної групи тварин слід відмітити про інтенсифікацію аеробного окиснювального процесу та посилення енергетичних ресурсів м'язової тканини. Таким чином можна говорити про стимулювальний вплив малої дози опромінення на енергетичний обмін у м'язовій тканині тварин, які були піддані опроміненню дозою 0,5 Гр.

Опромінення дозою 1,0 Гр істотно впливає на активність прямої МДГ. Перш за все, привертає увагу майже подвійне зниження активності ферменту у мітохондріях обох видів м'язової тканини і вірогідне збільшення її у цитоплазмі клітин (табл. 5.10).

Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ та вміст метаболітів реакції у тканинах тварин, опромінених дозою 1,0 Гр (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів і метаболітів (M±m)				
	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цито-плазма	Міто-хондрії	Цито-плазма	Міто-хондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	1,15± 0,09*	0,070± 0,008*	0,660± 0,042*	24,40± 1,24*	2,530±0,128*
НАД-МДГ (зворотна реакція)	1,604± 0,110*	0,420± 0,024*	1,18± 0,12*	94,00± 4,32*	4,42±0,30
Пряма/зворотна реакція	0,717	0,167	0,559	0,260	0,572
НАДФ-МДГ (пряма реакція)	15,752± 0,836*		6,324± 0,428		
НАДФ-МДГ (зворотна реакція)	19,574± 1,162		9,478± 0,386*		
Пряма/зворотна реакція	0,805		0,667		
Малат	0,542±0,028*		0,412±0,032*		0,208±0,014*
Оксалооцет	41,296±2,274		31,458±2,348		15,778±1,162
Малат/оксалооцет	13,125		13,097		13,183

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації;
2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові, а також активність НАДФ-МДГ у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації;
3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини;
4. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

Крім того, у сироватці крові спостерігається збільшення активності прямої малатдегідрогеназної реакції більше ніж у 1,3 раза.

Малатдегідрогеназа, що каталізує відновлення оксалооцту в малат, особливе значення має у цитоплазмі клітин, оскільки, сприяючи накопиченню малату, вона конкурує за відновлений НАДН з лактатдегідрогеназою і забезпечує транспорт відновлених еквівалентів з цитоплазми у мітохондрії.

У мітохондріях активація цієї форми ферменту перешкоджає перебігу циклу Кребса і призводить до відтоку метаболітів циклу в цитоплазму.

Опромінення дозою 1,0 Гр призводить до істотного пригнічення активності зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у цитоплазмі міокарда і скелетного м'яза і значного збільшення її у мітохондріях обох тканин. При цьому відбувається збільшення активності даного ферменту в сироватці крові. Все це свідчить про порушення аеробних енергетичних процесів у м'язовій тканині при опроміненні та важливу роль у його оцінці активності прямої і зворотної реакції малатдегідрогенази.

Відношення прямої до зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції зростає більш ніж у 2,5 рази в цитоплазмі серцевого м'яза та більш ніж у 3,8 рази в цитоплазмі скелетного м'яза і знижується у мітохондріях серцевого і скелетного м'язів більш ніж у 4 і 2,5 рази відповідно порівняно з інтактними тваринами.

НАДФ-залежна малатдегідрогеназа в цитоплазмі клітин міокарда, яка каталізує окисне декарбоксилювання малату в піруват, вірогідно збільшує свою активність, на відміну від скелетного м'яза, де цей показник знижується майже на 14 % порівняно з інтактними тваринами.

Функція НАДФ-залежної МДГ, яка визначається за її здатністю каталізувати карбоксилювання пірувату (зворотна реакція) зазнає тих же змін, що і пряма реакція (див. табл. 5.10) у скелетному м'язі, де цей показник вірогідно знижується. У серцевому м'язі активність зворотної НАДФ-залежної МДГ теж знижується на відміну від НАДФ-залежної МДГ, що каталізує пряму реакцію, активність якої зростає.

Внаслідок змін, які відбуваються і в серцевому, і у скелетному м'язах відношення прямої НАДФ-залежної МДГ до зворотної реакції у міокарді зростає на 28,4 %, а у скелетному м'язі на 9,2 %.

Враховуючи переважне падіння активності зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогеназної реакції у досліджуваних тканинах, з одного боку, слід очікувати на посилене перетворення малату в піруват, а з другого – активація зворотної НАД-залежної МДГ в мітохондріях м'язової тканини буде приводити до накопичення малату. Відповідь на це питання може дати визначення вмісту субстратів малатдегідрогеназної реакції у досліджуваних тканинах.

Концентрація малату в серцевому і скелетному м'язах опромінених дозою 1,0 Гр тварин зростає, тимчасом як вміст оксалооцту у цих тканинах знижується, що має своє відображення на співвідношенні малату до оксалооцту, показник якого у серцевому м'язі збільшується на 42,3 %, а у скелетному м'язі – на 31,5 % порівняно з інтактними тваринами. Незважаючи на різноспрямовані зміни вмісту досліджуваних субстратів у тканинах, концентрація малату й оксалооцту у крові збільшується, причому вірогідне зростання саме характерне для малату, вміст якого у крові майже у півтора рази вищий порівняно з інтактними тваринами.

Показники енергетичного обміну у м'язовій тканині суттєво не відрізняються від інтактних статевозрілих тварин (табл. 5.11).

Таблиця 5.11.

**Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах статевозрілих тварин,
опромінених дозою 0,5 Гр (n=8)**

Досліджувана тканина	Досліджувані речовини (M±m)		
	АТФ мкмоль/г	АДФ мкмоль/г	АМФ мкмоль/г
Скелетний м'яз	3,240±0,260	0,344±0,040	0,307±0,040
Серцевий м'яз	5,340±0,490	0,245±0,030	0,163±0,020

Спостерігається незначне збільшення вмісту АМФ у серцевому та скелетному м'язах, несуттєво зменшується концентрація АДФ у цих м'язах у порівнянні з неопроміненими щурами.

Значних змін зазнавав вміст аденілових нуклеотидів у м'язовій тканині тварин, опромінених дозою 1,0 Гр. Так, на фоні незначного зменшення концентрації АТФ у скелетному м'язі на 10,3 % та у серцевому на 7,4 % зростав вміст АДФ і АМФ, який у скелетному м'язі становив відповідно 140,2 та 138,4 %, а у серцевому – 164,2 та 196,7 % у порівнянні з інтактною групою (табл. 5.12).

Таблиця 5.12.

**Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах статевозрілих тварин,
опромінених дозою 1,0 Гр (n=8)**

Досліджувана тканина	Досліджувані речовини (M±m)		
	АТФ мкмоль/г	АДФ мкмоль/г	АМФ мкмоль/г
Скелетний м'яз	2,870±0,240	0,596±0,062	0,382±0,040
Серцевий м'яз	4,90±0,36	0,445±0,045*	0,297±0,030*

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

Таким чином, оцінюючи отримані результати, слід зазначити, що опромінення статевозрілих тварин дозою 1,0 Гр викликає збільшення активності ЛДГ у м'язовій тканині й сироватці крові, що відображає посилення гліколітичних процесів у м'язовій тканині та є наслідком розвитку анаеробних процесів і корелює з активацією прямої малатдегідрогенази у сироватці крові, що свідчить про розвиток ацидозу і порушення проникності мембран м'язових клітин. Поглиблення морфологічних і метаболічних змін у міокарді веде до гіперферментемії та зниження у мітохондріях активності прямої НАД-залежної МДГ і підвищення зворотної НАД-залежної МДГ, що

свідчить про порушення аеробних енергетичних процесів у м'язовій тканині й важливу роль у його оцінці активності прямої та зворотної реакції малатдегідрогенази.

Отже, отримані нами дані дають можливість прогнозування та розробки комплексу заходів, спрямованих на зменшення метаболічних порушень в організмі опромінених тварин, що впливають на народжуваність та життєспроможність потомства.

Результати даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО, Дімова АА, Макулькін РФ. Човникова функція малатдегідрогеназ у м'язах експериментальних тварин. Одеський медичний журнал. 2011;2(124):9-13.
2. **Stepanov GF**, Tereshchenko LO, Oleinik EV, Maryniuk GS, Budalenko OI, Dubna ES. Efficiency of ademethionine in oxidative stress in tissues of irradiated rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(6):192-198. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.06.021>.
3. **Степанов ГФ**. Патофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. *Вісник морської медицини*. 2023;1(98):145-152. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796068>.
4. **Stepanov GF**, Vastyanov RS. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. *World of Medicine and Biology*. 2023;2(84):233-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-233-238 (**Web of Science, Q4**).
5. **Stepanov GF**, Vastyanov RS, Kostina AA, Mokriienko EM, Lazor NV. Hematological changes in descendants of animals irradiated in different doses. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(5): 198-212. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.026>

6. **Stepanov GF**, Vastyanov RS, Kostina AA, Lazor NV. ATPase activity of actomyosin and myosin in different types of muscles of intact and irradiated animals. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;42(1):161-173. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.42.01.015>
7. Stepanov G. F., Vastyanov R. S., Kostina A. A., Mokriienko E. M. Peculiarities of the relationship between the terminal site of glycolysis and the initial segment of gluconeogenesis in the myocardium and skeletal muscles of animals irradiated at different doses. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;47(1): 165-179. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.47.01.016>
8. **Stepanov GF**. Pathophysiological significance of creatinekinase and lactatedehydrogenase in the mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;50(1):153-167. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.50.01.012>.
9. **Степанов ГФ**, Мельник ОТ, Лазанюк ВМ. Метаболізм глікогена у тканинах щурят, народжених від опромінених тварин. В: Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду; 2006 жовт. 24-27; Харків. Харків; 2006, с. 206.
10. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО, Дімова АА, Сідельникова ТА. Молекулярні механізми зниження фізичної працездатності. В: Матеріали міжнародного наукового симпозіуму, присв. 90-річчю ОНПУ Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології; 2008 вер. 23-25; Одеса. Одеса; 2008, с. 330.
11. **Степанов ГФ**. Зміна активності піруваткінази та лактатдегідрогенази в кістяковому та серцевому м'язах за умов тотального гама-опромінення: дослідження патобіохімічних механізмів у відповідь на вплив іонізуючого опромінення. In: Proc. of the 14th Int. Scientific and Practical Conference Science and Practice: Implementation to Modern Society; 2023 April 26-28; Manchester. Manchester; 2023, p. 447-453.

12. Mardashko OO, Mironovych LM, **Stepanov GF**, Storchilo OV. Biological and Bioorganic chemistry: teaching textbook. Kyiv: Caravela; 2010. 240 p.
13. Мардашко ОО, Миронович ЛМ, **Степанов ГФ**. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник. Одеса: ОНМедУ; 2011. 236 с.

РОЗДІЛ 6
БІОЕНЕРГЕТИКА М'ЯЗОВОГО СКОРОЧЕННЯ У НАЩАДКІВ
ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН, ЯКІ ПІДДАНІ ОПРОМІНЕННЮ
ДОЗОЮ 1,0 Гр

6.1. Активність ферментів і вміст субстратів аеробного й анаеробного метаболізму, окисного та субстратного фосфорилування у різних видах м'язів нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр

Вуглеводи відіграють провідну роль у біоенергетиці організму і більшість їх надходить до організму з продуктами харчування, а менша частина ресинтезується у організмі з речовин неуглеводного походження (глюконеогенез). Відомо, що під впливом ІВ ушкоджується епітелій слизової оболонки кишок, однак невідомо, чи змінюється всмоктувальна спроможність слизової кишок у нащадків опромінених тварин і яким чином це може позначитися на біоенергетиці організму і його працездатності.

У нащадків інтактних тварин акумуляція глюкози препаратами слизової оболонки тонкої кишки дорівнює майже 40 ммоль/л на 1 мг маси препарату (табл. 6.1). У 1-місячних щурят, народжених від опромінених тварин, знижується акумуляція глюкози майже у 1,5 раза і слід зазначити, що підвищення дози опромінення батьків вдвічі від 0,5 Гр до 1,0 Гр не впливає на ступінь зменшення транспорту глюкози в їхніх нащадків. Таким чином, екзогенне надходження вуглеводів у нащадків опромінених тварин суттєво зменшується.

Проведеними дослідженнями встановлено, що вміст глюкози та глікогену у тканинах інтактних 1-місячних щурят характеризується тим, що концентрація глюкози у крові досягає 98,72 мг%, а концентрація глікогену у печінці дорівнює 5716,8 мг%, перевищуючи таку у м'язах майже у 6 разів (табл. 6.2).

**Вплив різних доз опромінення тварин на акумуляцію глюкози
препаратами слизової оболонки їх нащадків (n=8)**

Досліджуваний показник	Групи щурят, народжених від тварин:		
	Інтактних	Опромінених дозою 0,5 Гр	Опромінених дозою 1,0 Гр
Глюкоза (ммоль/л на 1 мг тканини)	38,92±2,88	25,62±4,14*	25,60±3,14*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин.

Таблиця 6.2.

Вміст глюкози і глікогену у тканинах щурят, народжених від інтактних та опромінених тварин (n=10)

Група тварин	Досліджувані речовини (M±m)		
	Глюкоза, мг%	Глікоген, мг%	
	Кров	Печінка	М'язи
Щурята, народжені від інтактних тварин	98,72±7,96	5716,8±228,4	944,5±46,9
Щурята, народжені від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр	51,03±4,95*	1643,6±129,6*	486,5±27,8*
Щурята, народжені від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр	84,84±6,87#	1151,1±84,8 * #	386,0±26,3 * #

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин;

2. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр.

Слід зазначити, що опромінення статевозрілих щурів у малих дозах викликає певні зміни досліджуваних показників у їхніх нащадків, причому

доза опромінення відіграє суттєву роль. Так, у крові щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, вміст глюкози у крові значно зменшується у порівнянні з щурятами, народженими від інтактних тварин, досягаючи 51,03 мг%, що майже вдвічі нижче ніж у інтактних щурят.

Аналогічні зміни спостерігаються у печінці та м'язах дослідних тварин. Вміст глікогену в печінці нащадків опромінених дозою 0,5 Гр тварин досягає 1643,6 мг%, що майже у 3,5 раза менше, ніж у нащадків інтактних тварин, а у м'язах спостерігається подвійне зменшення вмісту глікогену (до 486,5 мг%) порівняно з інтактними тваринами.

Привертає увагу те, що співвідношення вмісту глікогену між печінкою та м'язами у нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин значно нижче ніж у щурят, народжених від інтактних тварин. Таким чином, гіпоглікемія, що спостерігається у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, ймовірно, викликана суттєвим зменшенням вмісту глікогену в печінці, за рахунок якого підтримується стабільна концентрація глюкози у крові, тимчасом, зважаючи на низький рівень глікогену у м'язах, можна припустити, що у тканинах щурят цієї групи посилюються глікогеноліз і надходження глюкози із крові до тканин, що також може вплинути на рівень глюкози в крові.

У тканинах щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, рівень глюкози у крові щурят цієї групи лише трохи нижчий від інтактних тварин, але значно перевищує цей показник у щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр. Вміст глікогену в печінці та м'язах щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, досягає відповідно 1151,1 та 386,0 мг% і значно нижчий цього показника у щурят, народжених від інтактних тварин (у 5 разів у печінці та в 2,45 раза у м'язах), а також у 1,43 раза у печінці та у 1,26 раза у м'язах щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр.

Таким чином, у печінці та м'язах щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, спостерігається зменшення глікогену по

відношенню до інтактних щурят. Необхідно врахувати, що одноразова доза опромінення щурів 0,5 Гр розглядається як стимулювальна, а дози 1,0 Гр і більше викликають скорочення терміну життя, зменшення народжуваності [415] нащадків тварин, опромінених у цих дозах, виникають різні за характером і глибиною зміни метаболізму катехоламінів [416], що може бути однією з причин порушення метаболізму вуглеводів. Крім того, як показали наведені результати, зменшення надходження глюкози з продуктами харчування до організму щурят, народжених від опромінених тварин, може впливати на вміст глікогену в печінці та м'язах нащадків тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, а також, імовірно, гіперсекреція глюкокортикоїдів може виступати опосередковуючою ланкою після променевого пригнічення енергетичного обміну [417] і протилежна динаміка між вмістом глікогену в печінці та м'язах і вмістом глюкози у крові може бути наслідком посилення глюконеогенезу в печінці та м'язах із амінокислот та лактату [411, 418].

Як було раніше зазначено, скелетний м'яз відрізняється високою активністю гліколітичних процесів, і це знаходить своє відбиття в активності лактатдегідрогенази, що каталізує термінальний етап гліколізу (табл. 6.3).

Якщо у міокарді статевозрілих тварин активність ЛДГ дорівнює 1,542 мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації, то у скелетних м'язах її активність становить 2,060, що майже в 1,3 раза вище, ніж у серцевому м'язі. У 1-місячних щурят активність ЛДГ у міокарді дещо вища, а в скелетному м'язі вірогідно перевищує таку у статевозрілих тварин і також спостерігається майже у 1,7 разу більша активність ферменту у скелетному м'язі порівняно з міокардом. Поряд з цим фіксується невірогідне зростання активності лактатдегідрогенази у крові 1-місячних щурят порівняно зі статевозрілими тваринами. Це накладає свій відбиток на вміст пірувату і лактату в тканинах інтактних 1-місячних щурят.

Концентрація цих субстратів у міокарді тварин обох вікових груп менша, ніж у скелетному м'язі. Вміст пірувату в м'язах інтактних 1-місячних щурят досягає 0,406 мкмоль/г тканини й лише незначно перевищує

показники в міокарді тварин, однак кількість лактату вірогідно вища в скелетних м'язах, ніж у серці.

Таблиця 6.3.

Активність ферментів гліколізу та глюконеогенезу і вміст метаболітів у тканинах інтактних 1-місячних щурят (n=10)

Досліджувані показники	Активність ферментів і метаболітів (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Кров
Піруваткіназа	102,6±6,2	296,8±16,4*	11,34±1,2
Лактатдегідрогеназа	1,576±0,076	2,651±0,096 * #	8,526±0,562
Лактат	3,286±0,163	3,884±0,205*	1,102±0,086
Піруват	0,376±0,017*	0,406±0,022#	0,112±0,004#
Лактат/піруват	8,739	9,566	9,839
Фосфоенолпіруват-карбоксікіназа	16,838±1,132	55,864±1,728*	0,958±0,098

Примітки:

1. Активність лактатдегідрогенази у міокарді та скелетних м'язах виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв;

2. Активність лактатдегідрогенази у сироватці крові та піруваткінази і фосфоенолпіруваткарбоксікінази у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв;

3. Вміст лактату і пірувату виражено у мкмоль/г тканини, в крові - у мкмоль/мл;

4. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у статевозрілих тварин;

5. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в міокарді.

Вивчаючи активність піруваткінази в серці та скелетних м'язах інтактних 1-місячних щурят, встановили, що цей показник в 2,86 рази активніший у скелетній мускулатурі, ніж у міокарді, активність його досягає 296,8 нмоль/мг білка за 1 хв інкубації та 102,6 нмоль/мг білка за 1 хв інкубації відповідно. Крім цього, активність піруваткінази у 1-місячних

щурят дещо вища в обох тканинах та у крові порівняно зі статевозрілими тваринами, але не має вірогідних відмінностей.

Враховуючи, що піруваткіназна реакція, продуктом якої є піруват, і активність лактатдегідрогенази у скелетних м'язах значно вища, ніж у серцевому, і майже рівні концентрації пірувату в обох тканинах, стає зрозумілим переважне нагромадження лактату в скелетній мускулатурі, у результаті чого відношення лактат/піруват у серцевому м'язі становить 8,739, тимчасом як у скелетному досягає 9,566. Отже, якщо більша частина пірувату в скелетних м'язах йде на утворення лактату, то в міокарді піруват піддається окисному декарбоксилуванню. Цим підтверджується, що субстратне гліколітичне фосфорилування відіграє значну роль у забезпеченні скелетної мускулатури макроергічними сполуками.

Якщо оцінювати абсолютні показники, то для обох субстратів вони вищі у 1-місячних щурят порівняно зі статевозрілими тваринами, але переважне накопичення пірувату знижує редокс-потенціал лактат/піруват у тканинах 1-місячних щурят. У крові 1-місячних щурят концентрація лактату зростає, а пірувату, навпаки, знижується порівняно зі статевозрілими тваринами, у результаті чого відношення лактат/піруват майже на 20 % перевищує цей показник у крові статевозрілих тварин.

Отже, якщо більша частина пірувату, що утворюється в скелетних м'язах, йде на синтез лактату, то в міокарді піруват, піддаючись окисному декарбоксилуванню, вступає в реакції окиснення в циклі Кребса.

Звертає на себе увагу активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази, яка забезпечує утилізацію цитоплазматичного оксалоацету та перетворення його у фосфоенолпіруват у м'язовій тканині інтактних 1-місячних щурят. Характерною рисою є те, що активність ФЕПКК у м'язах в 3,3 рази перевищує таку в серці, але на відміну від активності ЛДГ та піруваткінази у м'язовій тканині, активність даного ферменту дещо нижча порівняно з інтактними статевозрілими тваринами на фоні зростання у крові, де цей показник становить 0,958 нмоль/мг білка за 1 хв інкубації.

Вивчаючи активність ферментів і вміст субстратів аеробного та анаеробного метаболізму, окисного й субстратного фосфорилування у різних видах м'язів нащадків опромінених тварин, було встановлено, що у міокарді нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр спостерігається незначне зниження активності піруваткінази, найнижчий показник якої зафіксований у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі і становить 86,4 нмоль/мг білка за 1 хв інкубації, що майже на 20 % нижче порівняно з інтактними щурятами. Найбільш значні зміни активності піруваткінази спостерігаються у скелетному м'язі, де цей показник незначно зменшується у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, на відміну від активності піруваткінази у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, де активність цього ферменту достовірно нижча від такої порівняно з інтактними щурятами і становить 238,2 нмоль/мг білка за 1 хв інкубації (табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

Активність піруваткінази у міокарді, скелетному м'язі і сироватці крові інтактних 1-місячних щурят і 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль/мг білка за 1 хв)

Група тварин (n=10)	Активність піруваткінази (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	102,6±6,2	296,8±16,4	11,34±1,20
Опромінення 0,5 Гр	97,6±4,8	272,6±16,4	12,14±1,60
Опромінення 1,0 Гр	86,4±4,2	238,2±14,6*	7,86±0,68*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Слід наголосити, що гліколітичне субстратне фосфорилування має домінуюче значення для забезпечення енергією скелетних м'язів, тому,

виходячи з отриманих результатів, можна констатувати зниження енергетичних ресурсів скелетного м'яза, що неодмінно позначається на фізичній працездатності нащадків, народжених від опромінених тварин та підданих опроміненню у тій же дозі.

Активність піруваткінази, що визначається в крові 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, вища порівняно з інтактними тваринами, а у крові 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, спостерігається суттєве зниження її активності, де цей показник майже у 1,5 раза менший від такого показника у інтактних щурят.

Термінальна ділянка оксидоредукції у гліколізі характеризується зростанням активності лактатдегідрогенази як у крові, так і в усіх видах тканин 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, порівняно з інтактними тваринами (табл. 6.5).

Таблиця 6.5.

Активність лактатдегідрогенази у міокарді, скелетному м'язі і сироватці крові інтактних 1-місячних щурят і 1-місячних щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=10)

Група тварин	Активність лактатдегідрогенази (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	1,576±0,076	2,651±0,096	8,526±0,562
Опромінення 0,5 Гр	1,836±0,044*	2,924±0,16	9,212±0,602
Опромінення 1,0 Гр	3,98±0,42*	5,56±0,58*	14,74±1,28*

Примітки:

1. Активність лактатдегідрогенази в міокарді та скелетних м'язах виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв, у сироватці крові – у нмоль/мг білка за 1 хв;

2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят.

Опромінення тварин дозою 1,0 Гр призводить до різкого підвищення активності лактатдегідрогенази як у міокарді, так і в скелетному м'язі у їхніх нащадків, які опромінені у тій же дозі. У цитоплазмі серцевого м'яза 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі активність лактатдегідрогенази у 2,58 раза перевищує таку в міокарді інтактних щурят, а у цитоплазмі скелетного м'яза – у 2,1 раза, і зміни ці вірогідні. Активність ферменту в сироватці крові у 1,7 раза перевищує активність ферменту в інтактних тварин.

Вміст продуктів піруваткіназної та лактатдегідрогеназної реакції – пірувату і латату значно вищий у досліджуваних тканинах, причому зростання вмісту даних метаболітів залежить від дози опромінення батьків.

У серцевому м'язі кількість лактату дещо зростає у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, і досягає своїх найвищих показників у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, де цей показник в 1,64 раза перевищує аналогічний показник у щурят, народжених від інтактних тварин (табл. 6.6).

Таблиця 6.6.

Вміст лактату в міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних 1-місячних щурят і 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=10)

Група тварин	Вміст лактату (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	3,286±0,163	3,884±0,205	1,102±0,086
Опромінення 0,5 Гр	3,452±0,164	4,238±0,208	1,352±0,078
Опромінення 1,0 Гр	5,392±0,216*	6,726±0,232*	2,234±0,092*

Примітки:

1. Вміст лактату виражено у мкмоль/г тканини, у крові – у мкмоль/мл;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Рівень лактату у скелетному м'язі має таку ж саму тенденцію, як і рівень його в міокарді, але ці показники більш високі ніж у міокарді, а саме: поступове збільшення концентрації лактату у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, і вірогідне зростання у 1,73 раза у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, порівняно зі щурятами, народженими від інтактних тварин.

Динаміка вмісту лактату у крові досліджуваних груп тварин ідентична такій, яка спостерігається у м'язовій тканині. Це збільшення концентрації лактату в 1,2 раза у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, і зростання вмісту даного метаболіту більш ніж у 2 рази в 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню у тій же дозі, порівняно із щурятами, народженими від інтактних тварин.

Вміст пірувату у скелетному та серцевому м'язах нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, вище контролю на 4,9 та 9,6 % відповідно. Крім цього спостерігається зростання вмісту пірувату і у сироватці крові, де цей показник на 19,6 % перевищує такий у щурят, народжених від інтактних тварин (табл. 6.7).

У 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, вміст пірувату зростає і достовірно перевищує даний показник в інтактних щурят у серцевому м'язі в 1,3 раза, а у скелетному – в 1,2 раза. Також спостерігається зростання концентрації пірувату у крові, де цей показник майже у 1,5 раза вищий порівняно з 1-місячними щурятами, народженими від інтактних тварин. В результаті переважного збільшення лактату в усіх досліджуваних тканинах відношення лактат/піруват різко зростає і становить у серцевому м'язі 11,521, у скелетному – 14,372, у крові – 13,790, що значно вище порівняно з інтактними щурятами. Таке збільшення відношення лактат/піруват свідчить

про значне посилення анаеробних процесів у тканинах і збільшення відновлених еквівалентів у редокс-системі НАД/НАДН.

Таблиця 6.7.

Вміст пірувату у міокарді, скелетному м'язі і сироватці крові інтактних 1-місячних щурят і 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=10)

Група тварин	Вміст пірувату (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	0,376±0,017	0,406±0,022	0,112±0,004
Опромінення 0,5 Гр	0,412±0,022	0,426±0,024	0,134±0,006*
Лактат/піруват	8,378	9,948	10,089
Опромінення 1,0 Гр	0,468±0,024*	0,468±0,026	0,162±0,008*
Лактат/піруват	11,521	14,372	13,790

Примітки:

1. Вміст пірувату виражено у мкмоль/г тканини, в крові – у мкмоль/мл;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Завершуючи характеристику метаболічних процесів у м'язовій тканині опромінених дозою 1,0 Гр нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, необхідно враховувати зміни активності ферменту ФЕПКК, що забезпечує утилізацію цитоплазматичного оксалоацету та перетворення його у фосфоенолпіруват, завершуючи початковий етап глюконеогенезу і може лімітувати швидкість глюконеогенезу з лактату (табл. 6.8).

Характерною рисою є те, що активність ФЕПКК у м'язах і крові зі збільшенням дози опромінення статевозрілих тварин у їхніх нащадків, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, суттєво зростає, і найвищих показників досягає у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, де спостерігається її

достовірне збільшення у скелетному м'язі та крові у 1,2 та 1,6 раза відповідно порівняно з інтактними щурятами, та на 20,7 % у серцевому м'язі.

Таблиця 6.8.

**Активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази у міокарді,
скелетному м'язі і сироватці крові інтактних 1-місячних щурят та
1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин,
підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=10)**

Група тварин	Активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	16,838±1,132	55,864±1,728	0,958±0,098
Опромінення 0,5 Гр	17,128±1,124	57,654±1,982	1,024±0,096
Опромінення 1,0 Гр	20,326±1,182	64,732±1,954*	1,536±0,112*

Примітки:

1. Активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази виражена у нмоль/мг білка за 1 хв;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Отримані дані свідчать, що для м'язової тканини 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, характерно стабільне збільшення активності ФЕПКК. Механізм цього явища може полягати в тому, що із збільшенням дози опромінення статевозрілих тварин, у досліджуваних тканинах їхніх опромінених нащадків розвивається ацидоз, який активує ФЕПКК, яка, використовуючи оксалооцет, забезпечує ресинтез фосфоенолпірувату в цих тканинах і одночасно видаляє надлишок оксалооцту, що гальмує цикл Кребса. Така компенсаторна перебудова не є довготривалою, і в тканинах накопичуються у великих кількостях кінцеві продукти гліколізу – піруват і, особливо, лактат з послабленням субстратного фосфорилування.

Для об'єктивної оцінки механізмів порушень енергетичного обміну в м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, доцільно вивчити

показники активності прямої і зворотної НАД- залежної малатдегідрогенази та НАДФ-залежної малатдегідрогенази у поєднанні з визначенням метаболітів – малату й оксалооцту.

6.2. Функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у різних видах м'язів нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр

Оксалооцет є «точкою перетину» багатьох метаболічних шляхів обміну білків і вуглеводів. Завдяки його центральній ролі в енергетичному обміні, оксалооцет був названий біоенергетичним лікарським препаратом, спеціально розробленим для підвищення рівня енергії клітин, має протективну, промітохондріальну дію [419]. Крім цього, варто відзначити ферментативні перетворення малату, що забезпечуються малатдегідрогеназами, у зв'язку з ключовим положенням даного метаболіту в циклі трикарбонових кислот, малатоксалооцтовому циклі, а також його важливою роллю в біохімічній адаптації організму до гіпоксії, дії ІВ та підтримці життєдіяльності організму.

Мітохондріальна форма МДГ функціонує як компонент циклу Кребса, оборотно каталізуючи дегідрування L-малату до оксалооцту при одночасному утворенні НАДН з НАД⁺. Інші форми малатдегідрогенази беруть участь у глюконеогенезі, підтримці окиснювально-відновного гомеостазу та інших метаболічних шляхах [420].

Здатність малату дифундувати в мітохондрії, передаючи відновлювальні еквіваленти в електрон-транспортний ланцюг і підвищувати коефіцієнт дихального контролю мітохондрій серця, а також високий вміст малатдегідрогенази порівняно з іншими дегідрогеназами субстратів циклу Кребса підкреслюють її важливе місце у регуляції редокс-потенціалу кардіоміоцитів поряд зі здатністю малату відігравати істотну роль у первинній реакції на стресові впливи через можливість його швидкої утилізації.

Оскільки одним із механізмів транспорту протонів із саркоплазми, де вони накопичуються за умов навантаження, до мітохондрій, де вони залучаються до тканинного дихання з вивільненням значної кількості енергії є функціонування НАД-залежної малатдегідрогенази, яка посідає особливе місце в біоенергетиці м'язів, цікавим стало дослідити відмінності в активності цього ферменту в міокарді та скелетному м'язі нащадків, народжених від інтактних тварин, вивчити також зв'язок між НАД-залежною і НАДФ-залежною малатдегідрогеназами у м'язах, що допоможе поглибити відомості про механізми впливу іонізуючої радіації на м'язову систему нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин.

Під час проведення експерименту було встановлено, що активність ферменту НАД-залежної МДГ, яка виявлена за утворенням оксалооцту (пряма реакція) в цитоплазмі міокарду та в скелетному м'язі інтактних щурят нижча від такої у статевозрілих тварин, особливо це характерно для скелетного м'язу, а також спостерігається значно більша активність ферменту у цитоплазмі міокарда порівняно зі скелетним м'язом нащадків, народжених від інтактних тварин, причому велике значення мають і компартменти клітини, у яких визначається активність (табл. 6.9).

Так, у цитоплазмі серця інтактних щурят активність НАД-залежної МДГ у 2,7 раза вища, ніж у цитоплазмі м'язів, але дещо нижча від такої у інтактних статевозрілих тварин, а в мітохондріях міокарда вона у 6 разів перевищує функцію ферменту в мітохондріях м'язів інтактних щурят.

Звертає на себе увагу і той факт, що активність прямої малатдегідрогеназної реакції у мітохондріях міокарда нащадків, народжених від інтактних тварин, у 2 рази перевищує цей показник у мітохондріях статевозрілих тварин на фоні незначного збільшення активності мітохондріальної фракції цього ферменту в скелетному м'язі інтактних щурят порівняно з їхніми батьками.

Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ та вміст метаболітів реакції у тканинах нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів і метаболітів (M±m)				
	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цито-плазма	Міто-хондрії	Цито-плазма	Міто-хондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	0,582± 0,052	0,286± 0,023*	0,214± 0,014*#	47,37± 3,24#	1,932±0,164
НАД-МДГ (зворотна реакція)	2,461± 0,021*	0,216± 0,032	1,065± 0,026* #	54,18± 3,61*#	4,372±0,362
Пряма/зворотна реакція	0,236	1,324	0,201	0,874	0,442
НАДФ-МДГ (пряма реакція)	14,36± 0,84		7,364± 0,586#		
НАДФ-МДГ (зворотна реакція)	21,14± 1,08		9,38± 0,26* #		
Пряма/зворотна реакція	0,679		0,785		
Малат	0,336±0,029		0,118±0,011* #		0,107±0,011*
Оксалооцет	47,43±3,17		39,18±2,84		15,72±1,32
Малат/ оксалооцет	7,084		3,012		6,807

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові, а також НАДФ-МДГ у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини;

4. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

5. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в міокарді.

Необхідно відмітити, що активність МДГ у серці та скелетних м'язах нащадків, народжених від інтактних тварин, значно вища в цитоплазмі, ніж у мітохондріях, причому більше виражено це в скелетних м'язах. Якщо відношення активності цитоплазматичної форми ферменту до мітохондріальної у міокарді становить 2, то в скелетних м'язах – 4,5.

Вивчення НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалооцет – малат (зворотна реакція) показало, що загальна закономірність співвідношення між активністю ферменту в серці й скелетних м'язах, а також між окремими компартментами клітини у нащадків, народжених від інтактних тварин, виявлена для прямої малатдегідрогеназної реакції, зберігається й для зворотної реакції. Це, насамперед, більш висока активність ферменту в міокарді в порівнянні зі скелетними м'язами. Якщо в цитоплазмі серця активність МДГ в 2,3 рази вища, ніж у цитоплазмі скелетних м'язів (для прямої реакції відношення становило 2,7), то в мітохондріях міокарда активність ферменту майже в 4 рази вище такої у відповідному компартменті скелетної мускулатури й дещо відрізняється від подібного співвідношення для прямої реакції (відношення дорівнювало 6).

Про це ж свідчить і відношення прямої малатдегідрогеназної реакції до зворотної в цитоплазмі тканин. У міокарді дане співвідношення майже у 1,2 рази вище, ніж у скелетному м'язі, а у мітохондріях – у 1,5 рази. Активність малатдегідрогеназної реакції нащадків, народжених від інтактних тварин, в напрямку оксалооцет – малат вища в цитоплазмі серця й скелетних м'язів, ніж у мітохондріях цих тканин.

Порівнюючи активність зворотної малатдегідрогеназної реакції інтактних щурят з їхніми батьками, слід зазначити, що на фоні зростання активності її в цитоплазмі й мітохондріях серцевого м'язу, спостерігається вірогідне її зменшення у цитоплазмі й мітохондріях скелетного м'язу, де активність цього ферменту більш ніж в 1,6 рази в цитоплазмі та більш ніж в 1,2 рази перевищує цей показник у статевозрілих тварин порівняно з їхніми нащадками.

У крові активність прямої та зворотної малатдегідрогеназної реакції дещо вища порівняно з аналогічними показниками крові інтактних тварин.

Концентрація малату і оксалооцту в тканинах нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин, також різна. У міокарді вміст малату вірогідно перевищує концентрацію його в скелетних м'язах, так само як і оксалооцту, однак, якщо в серці міститься малату приблизно в 2,85 рази більше, ніж у м'язах, то оксалооцту лише в 1,2 рази, внаслідок чого відношення малат/оксалооцет у міокарді становить 7,084, а в скелетних м'язах 3,012.

Дуже цікавим є порівняння вмісту даних метаболітів з інтактними статевозрілими тваринами, де вміст малату в міокарді дещо нижчий порівняно з аналогічним показником в міокарді статевозрілих тварин, а ось в скелетному м'язі вміст малату майже в 2,7 рази менший порівняно з їхніми батьками. На фоні цього спостерігається збільшення вмісту оксалооцту в усіх видах м'язів нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин порівняно з їхніми батьками. Таким чином співвідношення малат/оксалооцет у 1,3 рази в серцевому та в 3,3 рази менше у скелетному м'язі інтактних щурят порівняно з їхніми батьками. Усі ці зміни знаходять своє відображення і у змінах концентрації даних метаболітів у крові нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин, де на фоні незначного збільшення вмісту оксалооцту спостерігається зменшення вмісту малату майже в 1,35 рази порівняно з інтактними статевозрілими тваринами.

Важливе значення має вивчення активності НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогенази (НАДФ-МДГ) у м'язовій тканині нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин, що виконує сполучну роль між гліколізом, глюконеогенезом і циклом трикарбонових кислот, у забезпеченні їх метаболітами (див. табл. 6.9).

Активність ферменту як з перетворення малату в піруват (пряма реакція), так і пірувату в малат (зворотна реакція) більш виражена в міокарді і майже в 2 рази (пряма реакція) та в 2,2 рази (зворотна реакція) перевищує

активність у скелетних м'язах, що ще раз свідчить про більшу інтенсивність окисних процесів у серцевому м'язі.

Порівнюючи активність НАДФ-залежної декарбоксилувальної малатдегідрогенази у м'язовій тканині нащадків, народжених від інтактних тварин, з показниками їхніх батьків, слід зазначити, що активність даного ферменту з перетворення малату в піруват (пряма реакція) дещо вища, а ось активність зворотної НАДФ-залежної декарбоксилувальної малатдегідрогеназної реакції знижена, особливо це характерно для скелетних м'язів щурят, де її активність у 1,3 разу менша порівняно з показником скелетного м'язу статевозрілих інтактних тварин.

Вміст АТФ, АДФ і АМФ у м'язовій тканині інтактних 1-місячних щурят характеризуються тим, що концентрація АТФ дещо менша порівняно з дорослими тваринами (табл. 6.10).

Таблиця 6.10.

Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах статевозрілих тварин та їхніх нащадків (мкмоль/г; n=8)

Група тварин	Досліджувані тканини	Досліджувані речовини (M±m)		
		АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні тварини	Скелетний м'яз	3,200± 0,260	0,425± 0,050	0,276± 0,030
	Серцевий м'яз	5,290± 0,480	0,271± 0,030	0,151± 0,015
Народжені від інтактних тварин	Скелетний м'яз	2,860± 0,240	0,392± 0,035	0,223± 0,020
	Серцевий м'яз	4,930± 0,370	0,238± 0,020	0,102± 0,009*

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

Концентрація АДФ і АМФ також менша від цих показників у статевозрілих тварин. Високий вміст АТФ та дещо низький рівень АДФ і АМФ у серцевому м'язі у порівнянні з скелетним, насамперед, пов'язаний зі значним вмістом мітохондрій, у яких інтенсивно функціонують процеси тканинного дихання, що забезпечують цей м'яз більш високим вмістом АТФ на відміну від скелетного м'яза, де пул АТФ поповнюється головним чином гліколітичним шляхом [421].

Таким чином, у нащадків, народжених від інтактних тварин, на відміну від скелетного м'яза, активність циклу трикарбонових кислот, зокрема НАД-залежної МДГ, у міокарді досить значна як у цитоплазмі, так і у мітохондріях тканини, а також активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази, що виконує зв'язувальну роль між гліколізом і циклом трикарбонових кислот у забезпеченні їх метаболітами. Як наслідок цього, міокард характеризується і більшим пулом аденілових нуклеотидів за рахунок АТФ.

Порівнюючи функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у мітохондріях м'язів нащадків інтактних тварин із їхніми батьками, потрібно звернути увагу на той факт, що, незважаючи на високу активність прямої малатдегідрогеназної реакції у мітохондріях нащадків, народжених від інтактних тварин, незначне зростання активності зворотної малатдегідрогеназної реакції в міокарді інтактних щурят, спостерігається зменшення активності НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалооцет – малат у скелетному м'язі; зворотної НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогеназної реакції у цих тканинах, і особливо це характерно для скелетного м'яза. Це позначається на вмісті метаболітів, де на фоні дещо зниженої концентрації малату в міокарді, спостерігається майже в 2,7 раза зменшення його в скелетному м'язі, і як наслідок, збільшується вміст оксалооцту в усіх видах м'язів нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин.

Аналізуючи отримані результати, можна дійти висновку, що функціонально енергетичний обмін та човникова функція транспорту

відновлених еквівалентів у м'язовій тканині 1-місячних інтактних щурят значно слабші, ніж у статевозрілих тварин, а вища концентрація ферментів у крові, можливо, пов'язана з посиленням проникності цитоплазматичних мембран тканин у порівнянні зі статевозрілими тваринами, крім цього, дещо більший вміст оксалооцту в крові свідчить про неспроможність тканин як фіксувати цей метаболіт, так і використовувати його в енергетичних цілях.

Стан ензиматичних систем, які забезпечують човникову функцію транспорту відновлених еквівалентів у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, характеризується збільшенням активності НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції, визначеної за окисненням малату в оксалооцет, у цитоплазмі серцевого та скелетного м'язів (табл. 6.11).

Спостерігається пригнічення активності цього ферменту в мітохондріях досліджуваних тканин. Через це відношення між активністю цитоплазматичної і мітохондріальної форм ферменту зростає майже у 2,8 раза в серцевому м'язі та майже у 7 разів у скелетних м'язах, що свідчить про переважний перебіг прямої НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в цитоплазмі клітин 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, у порівнянні з мітохондріями.

У крові досліджуваної групи щурят відмічається незначне зростання активності цього ферменту порівняно з інтактними щурятами.

У 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, активність НАД-залежної МДГ, визначеної за відновленням оксалооцту в малат, збільшується як в цитоплазмі, так і в мітохондріях міокарда в порівнянні з інтактними щурятами, але співвідношення цитоплазматичної форми ферменту та мітохондріальної у нащадків, народжених від опромінених в дозі 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, дещо знижується за рахунок більшого зростання ферментативної активності саме в мітохондріях міокарда.

Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ та вміст метаболітів реакції у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів і метаболітів (M±m)				
	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цито-плазма	Міто-хондрії	Цито-плазма	Міто-хондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	0,656± 0,018	0,236± 0,014	0,278± 0,008	40,36± 2,8	2,244±0,198
НАД-МДГ (зворотна реакція)	2,464± 0,152	0,268± 0,054	1,448± 0,074*	68,24± 2,92	4,618±0,314
Пряма/зворотна реакція	0,266	0,880	0,192	0,591	0,485
НАДФ-МДГ (пряма реакція)	13,98± 0,72		7,128± 0,486		
НАДФ-МДГ (зворотна реакція)	21,84± 1,12		11,560± 0,648*		
Пряма/зворотна реакція	0,640		0,616		
Малат	0,428±0,036		0,212±0,018*		0,136±0,012
Оксалооцет	49,94±2,86		47,14±2,76*		18,60±2,16
Малат/оксалооцет	8,570		4,497		7,312

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові, а також активність НАДФ-МДГ у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини;

4. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

У скелетних м'язах, як і в міокарді нащадків, народжених від опромінених в дозі 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, спостерігається зростання ферментативної активності НАД-залежної МДГ, визначеної за відновленням оксалооцту в малат, і в цитоплазмі, і в мітохондріях, але, попри це співвідношення цитоплазматичної форми ферменту до мітохондріальної дещо знижується за рахунок більшого зростання ферментативної активності саме в мітохондріях скелетного м'яза.

У сироватці крові 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, спостерігається зростання майже в 1,2 раза активності зворотної малатдегідрогеназної реакції.

Досить інформативним є відношення активності прямої до зворотної малатдегідрогеназної реакції в кожному компартменті клітин досліджуваних тканин. Так, у цитоплазмі та мітохондріях як скелетного м'яза, так і міокарда спостерігається зниження співвідношення прямої до зворотної малатдегідрогеназної реакції. Така сама картина характерна і для крові нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр.

Подібне зниження відношення активності прямої до зворотної малатдегідрогеназної реакції в цитоплазмі та мітохондріях скелетного і серцевого м'язів 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, вказує на тенденцію до послаблення циклу трикарбонових кислот у мітохондріях тканин і накопичення малату як в міокарді, так і в скелетних м'язах, та вихід із мітохондрій відновлених еквівалентів НАДН.

Досліджуючи вміст малату в м'язовій тканині та крові нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, було виявлено збільшення концентрації метаболіту в усіх досліджуваних тканинах. Поряд з цим зростає і концентрація оксалооцту як в скелетному й серцевому м'язах дослідних тварин, так і у крові, але ці результати є невірогідними, за виключенням скелетного м'яза.

Важливо, що відношення малат/оксалооцет у тканинах знижується з підвищенням дози опромінення батьків до 1,0 Гр порівняно зі щурятами, народженими опроміненими дозою 0,5 Гр тваринами. Якщо враховувати, що відношення малат/оксалооцет відображає стан системи НАД/НАДН, можна було припустити, що в тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, збільшується кількість окиснених форм нікотинових коферментів і розцінювати це явище як позитивне. Проте слід зазначити, що зниження даного співвідношення відбувається за рахунок зростання концентрації оксалооцту в обох тканинах, який є інгібітором сукцинатдегідрогеназної реакції та знижує окиснювальну міць циклу трикарбонових кислот не тільки на етапі малатдегідрогенази, а й на етапі, який каталізується сукцинатдегідрогеназою.

У скелетному і серцевому м'язах нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, знижується активність прямої НАДФ-залежної декарбоксилуючої малатдегідрогеназної реакції на фоні зростання ферментативної активності зворотної НАДФ-залежної декарбоксилувальної малатдегідрогеназної реакції. Внаслідок ферментативних змін, які відбуваються у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, у прямому та зворотному напрямку, відношення активності прямої малатдегідрогеназної реакції до зворотної знижено порівняно з інтактними щурятами. Подібна спрямованість змін вказаного співвідношення у м'язовій тканині дослідної групи відображає посилення карбоксилування пірувату та перетворення його в малат і використання при цьому відновлених еквівалентів НАДФН.

У нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню тією же дозою, спостерігаються більш глибокі порушення у функціонуванні ензиматичних систем, які забезпечують біоенергетичні процеси м'язової тканини (табл. 6.12).

Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ і вміст метаболітів реакції у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів і метаболітів (M±m)				
	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цито-плазма	Міто-хондрії	Цито-плазма	Міто-хондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	0,984± 0,036*	0,178± 0,012*	0,314± 0,012*	26,56± 1,4*	1,246±0,134*
НАД-МДГ (зворотна реакція)	3,814± 0,236*	0,296± 0,088	1,838± 0,096*	78,52± 3,64*	5,722±0,386*
Пряма/зворотна реакція	0,258	0,601	0,171	0,338	0,218
НАДФ-МДГ (пряма реакція)	11,36± 0,24*		5,898± 0,244*		
НАДФ-МДГ (зворотна реакція)	26,42± 1,86*		13,68± 0,964*		
Пряма/зворотна реакція	0,430		0,431		
Малат	0,492±0,084		0,236±0,022*		0,184±0,016*
Оксалооцет	59,12±3,96*		55,06±3,48*		19,24±2,16
Малат/оксалооцет	8,322		4,286		9,563

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові, а також активність НАДФ-МДГ у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини;

4. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Це, насамперед, стосується суттєвого збільшення активності НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції, визначеної за окисненням малату в оксалооцет, у цитоплазмі як серцевого м'яза, так і вірогідного зростання в цитоплазмі скелетного м'яза. В свою чергу, спостерігається різке пригнічення активності даного ферменту у мітохондріях досліджуваних тканин, де у серцевому та скелетному м'язах вона зменшується в 1,5 та 1,7 раза відповідно.

У результаті подібних змін активності ферменту в цитоплазмі та мітохондріях відношення між активністю цитоплазматичної і мітохондріальної форм ферменту зростає більш ніж у 5,5 раза в серцевому м'язі та майже у 12 разів у скелетних м'язах, що свідчить про переважне протікання прямої НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в цитоплазмі клітин 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, в порівнянні з мітохондріями. У крові досліджуваної групи щурят спостерігається вірогідне зниження активності цього ферменту порівняно з інтактними щурятами.

У 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, активність НАД-залежної малатдегідрогенази, визначеної за відновленням оксалооцту в малат, вірогідно збільшується у цитоплазмі міокарда і в серцевому м'язі, також спостерігається її зростання в мітохондріях, причому у мітохондріях скелетного м'яза вона вірогідно перевищує аналогічний показник у інтактних щурят, що призводить до зростання співвідношення цитоплазматичної форми ферменту до мітохондріальної саме за рахунок підвищення ферментативної активності саме в цитоплазмі.

Звертає на себе увагу відношення активності прямої до зворотної малатдегідрогеназної реакції в кожному компартменті клітин досліджуваних тканин. Так, у цитоплазмі та мітохондріях як скелетного м'яза, так і міокарда спостерігається різке зниження співвідношення прямої та зворотної малатдегідрогеназної реакції. Така сама картина характерна і для крові

нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі.

Подібне зниження відношення активності прямої до зворотної малатдегідрогеназної реакції в цитоплазмі та мітохондріях скелетного і серцевого м'язів 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, вказує на значне послаблення циклу трикарбонових кислот в мітохондріях тканин і накопичення малату як в міокарді, так і в скелетних м'язах, що призводить до виходу з мітохондрій відновлених еквівалентів НАДН.

Вміст малату в м'язовій тканині та крові нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, характеризується невірогідним збільшенням його концентрації у серцевому м'язі, поряд із вірогідним зростанням в скелетному та крові, де ці показники в 1,4 і 1,6 раза перевищують аналогічні в інтактних щурят. Поряд з цим вірогідно зростає і концентрація оксалооцту як у скелетному, так і в серцевому м'язах дослідних тварин, у крові цей показник на 18 % перевищує аналогічний у інтактних тварин.

Зміни активності ферментів та вмісту метаболітів призводять до того, що відношення малат/оксалооцет у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, різко знижується порівняно з інтактними щурятами за рахунок зростання концентрації оксалооцту в обох тканинах, який є інгібітором сукцинатдегідрогеназної реакції та знижує окиснювальну міць циклу трикарбонових кислот не тільки на етапі МДГ, а й на етапі, який каталізується сукцинатдегідрогеназою.

У м'язовій тканині нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, спостерігається достовірне зниження активності прямої НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогеназної реакції, на фоні різкого зростання ферментативної активності зворотної НАДФ-залежної декарбоксилювальної

малатдегідрогеназної реакції, причому ці зміни характерні як для скелетного, так і для серцевого м'язів. Внаслідок ферментативних змін, які відбуваються в м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, в прямому та зворотному напрямку, відношення активності прямої малатдегідрогеназної реакції до зворотної значно зменшено порівняно з інтактними щурятами, що свідчить про посилення карбоксилювання пірувату та перетворення його в малат з використанням при цьому відновлених еквівалентів НАДФ.

Що стосується пулу аденілових нуклеотидів, то перш за все, привертає увагу те, що у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, відбувається суттєве збільшення вмісту АДФ і АМФ, за рахунок яких підтримується дещо стабільна концентрація АТФ, оскільки АДФ і, особливо, АМФ у скелетному м'язі сприяють посиленню процесу гліколізу, а у серцевому м'язі – підвищує роботу цитратного циклу Кребса, який є основним постачальником відновлених еквівалентів НАДН і ФАДН [266] (табл. 6.13).

Більш глибокі зміни відбуваються в енергетичному обміні м'язової тканини 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі.

Спостерігається різке зменшення вмісту АТФ у скелетному та серцевому м'язах у 2,0–2,4 раза відповідно. Різко зростає концентрація АДФ, яка на 31,6 % у скелетному м'язі і на 37,4 % у серцевому перевищує цей показник порівняно з інтактними щурятами. Відбувається суттєве збільшення АМФ більш як на 77,1 % у скелетному м'язі та на 80,4 % – у серцевому.

Різке зниження вмісту АТФ є результатом залучення до функціонального обміну кінцевої фосфатної групи АТФ і свідчить про відставання процесів фосфорилювання аденілової системи від її дефосфорилювання.

Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0

Гр (n=8)

Група тварин	Досліджувані тканини	Досліджувані речовини (M±m)		
		АТФ	АДФ	АМФ
Народжені від інтактних тварин	Скелетний м'яз	2,860± 0,240	0,392± 0,035	0,223± 0,020
	Серцевий м'яз	4,930± 0,370	0,238± 0,020	0,102± 0,009
Народжені від опромінених дозою 0,5 Гр	Скелетний м'яз	2,290± 0,190	0,774± 0,072*	0,293± 0,020*
	Серцевий м'яз	4,530± 0,350	0,438± 0,040*	0,158 0,015*
Народжені від опромінених дозою 1,0 Гр	Скелетний м'яз	1,170± 0,140*	0,516± 0,050*	0,395± 0,040*
	Серцевий м'яз	2,45± 0,44*	0,565± 0,045*	0,184± 0,015*

Примітки:

1. Вміст АТФ, АДФ, АМФ виражено у мкмоль/г;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

Порівнюючи зміни, що відбуваються в енергетичному обміні щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, з щурятами, народженими від інтактних тварин, важливо відмітити, що причиною зменшення вмісту АТФ є різке пригнічення окислювального фосфорилування, підвищення вмісту метильованих похідних АТФ та посилена деградація цього метаболіту. Навіть підвищення АДФ не впливає на активність процесів дихання у зв'язку зі значними функціональними змінами мітохондрій.

Парадоксально високий рівень вмісту АМФ при зниженні АТФ у цих м'язах зумовлений продуктами розпаду нуклеїнових кислот і, можливо,

включенням аварійної, невігідної для роботи м'язів, аденілаткіназної системи. Привертає увагу той факт, що співвідношення між окремими компонентами аденілової системи змінюються переважно в бік менш фосфорильованих сполук.

Узагальнюючи отримані результати, слід констатувати, що зі збільшенням дози опромінення батьків спостерігаються більш негативні зміни в біоенергетичних процесах їхніх нащадків, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр. Це, насамперед, накопичення кінцевих продуктів гліколізу – лактату і пірувату у тканинах нащадків, послаблення процесів субстратного та окисного фосфорильовання, що призводить до накопичення кінцевих продуктів циклу трикарбонових кислот – малату та оксалооцту, причому в накопиченні малату відіграє роль як посилення зворотної НАД-залежної МДГ і в цитоплазмі, і в мітохондріях м'язової тканини, а також переважання зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогеназної реакції, яка забезпечує карбоксилювання пірувату та перетворення його в малат.

У тканинах відбувається накопичення відновлених форм НАДН, що спричиняє ацидоз, який частково компенсується підвищеною активністю ФЕПКК, яка, використовуючи оксалооцет, на деякий час забезпечує ресинтез фосфоенолпірувату в тканинах і одночасно видаляє надлишок оксалооцту, який гальмує цикл трикарбонових кислот. Але незважаючи на це, накопичення відновлених еквівалентів НАДН створює умови для конкуренції між аеробними та анаеробними процесами, де перевагу мають анаеробні реакції, які сприяють посиленню розвитку гіпоксії, яка і так розвивається.

Результати даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. **Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА, Макулькін РФ.** Човникова функція малатдегідрогеназ у м'язах експериментальних тварин. Одеський медичний журнал. 2011;2(124):9-13.

2. **Степанов ГФ.** Патолофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023;1(98):145-152. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796068>.

3. **Stepanov GF, Vastyanov RS.** The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023;2(84):233-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-233-238 (**Web of Science, Q4**).

4. **Stepanov GF, Vastyanov RS, Kostina AA, Mokriienko EM, Lazor NV.** Hematological changes in descendants of animals irradiated in different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(5): 198-212. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.026>

5. **Stepanov GF, Vastyanov RS, Kostina AA, Lazor NV.** ATPase activity of actomyosin and myosin in different types of muscles of intact and irradiated animals. Journal of Education, Health and Sport. 2023;42(1):161-173. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.42.01.015>

6. **Stepanov G. F., Vastyanov R. S., Kostina A. A., Mokriienko E. M.** Peculiarities of the relationship between the terminal site of glycolysis and the initial segment of gluconeogenesis in the myocardium and skeletal muscles of animals irradiated at different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023;47(1): 165-179. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.47.01.016>

7. **Stepanov GF.** Pathophysiological mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants of irradiated animals to altering influence of ionizing radiation. Journal of Education, Health and Sport. 2023;48(1):225-242. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.48.01.017>.

8. **Stepanov GF.** Pathophysiological significance of creatinekinase and lactatedehydrogenase in the mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants. Journal of Education, Health and Sport. 2023;50(1):153-167. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.50.01.012>.

9. **Степанов ГФ**, Мельник ОТ, Лазанюк ВМ. Метаболізм глікогена у тканинах щурят, народжених від опромінених тварин. В: Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду; 2006 жовт. 24-27; Харків. Харків; 2006, с. 206.
10. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО, Дімова АА, Сідельникова ТА. Молекулярні механізми зниження фізичної працездатності. В: Матеріали міжнародного наукового симпозиуму, присв. 90-річчю ОНПУ Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології; 2008 вер. 23-25; Одеса. Одеса; 2008, с. 330.
11. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО, Дімова АА. Репарація післяпроменевиx порушень в експерименті. В: Матеріали XV ювілейної міжнародної науково-практичної конференції Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія; 2012 трав. 17-19; Одеса. Одеса; 2012, с. 102-103.
13. **Степанов ГФ**. Зміна активності піруваткінази та лактатдегідрогенази в кістяковому та серцевому м'язах за умов тотального гама-опромінення: дослідження патобіохімічних механізмів у відповідь на вплив іонізуючого опромінення. In: Proc. of the 14th Int. Scientific and Practical Conference Science and Practice: Implementation to Modern Society; 2023 April 26-28; Manchester. Manchester; 2023, p. 447-453.
14. Mardashko OO, Mironovych LM, **Stepanov GF**, Storchilo OV. Biological and Bioorganic chemistry: teaching textbook. Kyiv: Caravela; 2010. 240 p.
15. Мардашко ОО, Миронович ЛМ, **Степанов ГФ**. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник. Одеса: ОНМедУ; 2011. 236 с.

РОЗДІЛ 7

НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ НА БІОЕНЕРГЕТИКУ М'ЯЗІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ, ЯКІ ПІДДАНІ ОПРОМІНЕННЮ ДОЗОЮ 1,0 Гр

7.1. Модифікація ферментів у скелетному та серцевому м'язах опроміненних різними дозами тварин

Зміни, що виникають у ході розвитку організму під впливом зовнішніх умов, одним з яких є ІВ, не пов'язані зі зміною послідовності нуклеотидів і здатні передаватися у низці клітинних і статевих поколінь, а частіше є наслідком епігенетичних порушень.

Ферменти, молекули яких складаються з двох і більше субодиниць, що контролюються різними генами, мають різну первинну, вторинну й третинну структуру і поєднуються в різних кількісних співвідношеннях, можуть існувати у вигляді кількох форм. Ці різновиди ферментів дістали назву ізоферментів. Внаслідок епігенетичних перетворень ізоферментні спектри мають тканинну специфічність і можуть змінюватися як в процесі онтогенезу, так і під впливом різноманітних чинників.

Метою цієї серії досліджень було вивчення ізоферментного спектру креатинкінази і лактатдегідрогенази у м'язах інтактних і опроміненних у різних дозах тварин.

Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда статевозрілих тварин характеризується високим вмістом швидко мігруючих до аноду ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂. На їхню частку припадає 70 % ферментативної активності ЛДГ у цій тканині.

Значно менше міститься в тканині третьої фракції ферменту, а кількість ЛДГ₄ і, особливо, ЛДГ₅ вкрай мала. Якщо ЛДГ₃ забезпечує майже 25 % ферментативної активності у серці, то ЛДГ₄ близько 5 % і ЛДГ₅ до 1 % (табл. 7.1).

Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарда і скелетного м'яза інтактних статевозрілих тварин (n=10)

Досліджувані показники, %	Активність лактатдегідрогенази (M±m)	
	Міокард	Скелетний м'яз
ЛДГ ₁	35,2±0,8	0,9±0,4*
ЛДГ ₂	34,7±0,9	2,8±0,3*
ЛДГ ₃	24,5±0,6	10,1±0,7*
ЛДГ ₄	4,9±0,5	13,2±1,1*
ЛДГ ₅	0,7±0,1	73,1±1,9*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в міокарді.

Ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів статевозрілих тварин представлений, головним чином, п'ятим ізоферментом, що досягає майже 75 % загальної активності ферменту в цій тканині. Його активність більш ніж у 5 разів перевищує ЛДГ₄ і в 7 разів ЛДГ₃. Вміст ЛДГ₂ і ЛДГ₁ становить приблизно 3 і 1 % відповідно від загальної активності ферменту.

Якщо врахувати, що швидкомігруючі ізоферменти ЛДГ інгібуються невеликими концентраціями пірувату й оптимальна його концентрація для ЛДГ₁ майже в 10 разів нижча, ніж для ЛДГ₅, а також те, що піруваткізна реакція, продуктом якої є піруват, у скелетних м'язах у кілька разів вища, ніж у серцевому, стає зрозумілим переважне нагромадження лактату в скелетній мускулатурі. Отже, якщо більша частина пірувату, що утворюється в скелетних м'язах, йде на синтез лактату, то в міокарді піруват, піддаючись окисному декарбосилуванню, вступає в реакції окиснювання в циклі трикарбонових кислот.

Креатинфосфокіназа (АТФ: креатин N-фосфотрансфераза; КФ (2.7.3.2.) – каталізує перенесення високоенергетичних фосфатів у м'язовій тканині від АДФ до АТФ. Ця реакція оборотна, і при надлишку аденозинтрифосфору

кислоти, який створюється внаслідок скорочення м'язів за участю креатинфосфокінази, із АТФ утворюється креатинфосфат.

Креатинкіназа – гетерогенний ензим, молекула якого побудована з двох субодиниць В та М, що мають приблизно однакову молекулярну масу, відповідно 44,5 та 43 кДа. Найбільше діагностичне значення мають три ізоферменти креатинкінази, що утворюються внаслідок комбінації субодиниць В та М: КК-ММ (м'язовий), КК-МВ (серцевий) та КК-ВВ (мозковий).

Існує точка зору, згідно з якою КК виконує подвійну роль у м'язовій тканині: у саркоплазмі фермент переносить фосфатну групу від АТФ до креатину, а утворений креатинфосфат використовується для фосфорилування АДФ, що зв'язана у міофібрилах з міозином [267].

Вважають, що мітохондріальний ізофермент КК функціонально пов'язаний з системою окиснювального фосфорилування у мітохондріях., Синтезована у матриксі АТФ переноситься через внутрішню мембрану мітохондрій за участю специфічної АТФ-АДФ-транслокази. У міжмембранному просторі (в присутності Mg^{2+}) встановлюється рівновага між АТФ- Mg^{2+} і комплексом $КК \cdot АТФ \cdot Mg^{2+}$ на зовнішній поверхні внутрішньої мембрани, де, ймовірно, локалізована КК. За наявності у середовищі креатина утворюється рівноважний потрійний фермент-субстратний комплекс $Кр \cdot КК \cdot АТФ \cdot Mg^{2+}$, що розпадається з утворенням креатинфосфату та АДФ- Mg^{2+} .

Отже, згідно з цією схемою, креатинфосфату відводиться роль «транспортної» форми макроергічних фосфатних зв'язків. Однією з причин такого типу транспорту КФ з мітохондрій у міофібрили є необхідність утримання макроергічних фосфатів від залучення їх до інших шляхів метаболізму [387, 422].

Підвищення активності креатинкінази у сироватці крові спостерігається внаслідок виходу ферменту із клітин через їхнє ушкодження [423, 424]. Загальна активність креатинкінази в серцевому м'язі складається з двох ізоферментів: КК-ММ (близько 60 % загальної активності) та КК-МВ (близько

40 % загальної активності), КК-ВВ практично відсутній. Відомо, що при ускладненні інфаркту міокарда серцевою недостатністю на фоні міокардиту, перикардиту або ендокардиту спостерігається підвищення активності ізоферменту КК-МВ у сироватці крові. Існує пряма залежність між тяжкістю клінічного перебігу інфаркту міокарда і ступенем та строком гіперферментемії КК-МВ [387, 425].

На активність креатинфосфокінази та її ізоферментний спектр впливають деякі вітаміни. Так, при дефіциті вітаміну Е спостерігається зростання сумарної активності цього ферменту в 2,3 рази. Поява додаткового ізоферменту в плазмі крові при дефіциті вітаміну Е відбувається внаслідок дегенерації серцевої тканини. У щурів з дефіцитом біотину спостерігаються креатинурія, зростання вмісту вільного креатину та зниження вмісту фосфокреатину в скелетних м'язах [387, 425].

Активність креатинфосфокінази та її ізоферментного спектру в скелетному м'язі значно змінюється внаслідок старіння організму.

Відносна кількість В-субодиниць у серці внаслідок старіння зростає, а відносна кількість М-субодиниць зменшується. Ізофермент КК-ВВ креатинфосфокінази характерний для фібробластів ембріонального серця, в міокарді дорослих він не виявляється. Крім того, цей ізофермент в незначних кількостях знаходиться в фібробластах сполучної тканини. Наявність ізозиму КК-ВВ у серці дорослих тварин, очевидно, зумовлена залишками сполучної тканини. Внаслідок старіння вміст фібробластів у серцевому м'язі зростає.

У зв'язку з цим зміну ізоферментного спектру креатинфосфокінази на пізньому етапі онтогенезу можна пояснити ростом сполучної тканини в серці. Зниження активності креатинфосфокінази в мітохондріях при старінні може бути одним із факторів, що лімітують утворення креатинфосфату в серцевому м'язі старих тварин [387, 426].

Активність креатинфосфокінази у серцевому м'язі статевозрілих щурів становить 6,321 нмоль/г за секунду, що у 12,8 рази нижче, ніж активність її у скелетному м'язі, де вона сягає 80,83 нмоль/г за секунду (табл. 7.2).

Таблиця 7.2.

Активність креатинкінази і її ізоферментного спектру у тканинах інтактних статевозрілих тварин (нмоль/г за секунду, n=8)

Досліджувані тканини	Активність креатинкінази та її ізоформ (M±m)			
	Загальна	КК-ММ	КК-МВ	мт-КК
Скелетний м'яз	80,83±8,00	72,75±7,15	2,425±0,240	4,042±0,390
Серцевий м'яз	6,321±0,420	2,528±0,250	1,264±0,120	2,212±0,210

Ізоферменти креатинфосфокінази у тканинах статевозрілих тварин розподіляються таким чином. У скелетному м'язі вміст КК-ММ-форми становить 72,75 нмоль/г за секунду, що становить 90 % усієї активності креатинфосфокінази і у 30 разів більше КК-МВ-форми та 18 разів більше мт-КК-форми, активність яких у цій тканині становить 2,425 і 4,042 нмоль/г за секунду, що дорівнює відповідно 3 % та 5 % від всієї активності креатинфосфокінази.

У серцевому м'язі вміст КК-ММ-форми становить 2,528 нмоль/г за секунду, що дорівнює 40 % всієї активності й у 2 рази перевищує активність КК-МВ форми, яка дорівнює 20 % і становить 1,264 нмоль/г за секунду. Активність мітохондріального ізоензиму креатинфосфокінази мт-КК у цьому м'язі дорівнює 35 % від загальної активності й становить 2,212 нмоль/г за секунду.

Проведені раніше дослідження показали, що опромінення тварин дозою 0,5 Гр призводить до незначного зниження активності лактатдегідрогенази у міокарді та крові на фоні підвищення активності даного ферменту у скелетному м'язі, а опромінення тварин дозою 1,0 Гр приводило до різкого підвищення активності лактатдегідрогенази як у міокарді, так і у скелетному м'язі. Отримані дані активності ЛДГ корелюють з показниками її ізоферментного спектру (табл. 7.3).

Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда у тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, характеризується незначним збільшенням швидко мігруючих до анода ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂ та зниженням кількості ЛДГ₄ і, особливо, ЛДГ₅. Зі зростанням дози опромінення до 1,0 Гр реєструються протилежні зміни в ізоферментному спектрі ЛДГ - зменшення активності швидко мігруючих до анода ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂, на фоні зростання активності ЛДГ₄ і, особливо, ЛДГ₅, активність якого у 2 рази перевищує такий показник у інтактних тварин.

Таблиця 7.3.

Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарда і скелетного м'яза опромінених у різних дозах статевозрілих тварин (n=10)

Досліджувані речовини, %	Активність лактатдегідрогенази та її ізоформ (M±m)			
	Міокард		Скелетний м'яз	
	Опромінені дозою 0,5 Гр	Опромінені дозою 1,0 Гр	Опромінені дозою 0,5 Гр	Опромінені дозою 1,0 Гр
ЛДГ ₁	36,4±0,9	34,4±0,6	0,8±0,2	0,6±0,2
ЛДГ ₂	35,3±0,9	33,8±0,8	2,4±0,2	1,6±0,2*
ЛДГ ₃	24,8±0,7	24,2±0,4	9,8±0,6	9,8±0,6
ЛДГ ₄	4,2±0,4	5,8±0,8	14,1±1,2	19,6±1,3*
ЛДГ ₅	0,4±0,1	1,4±0,2	75,4±2,1	128,4±2,8*

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

Ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, характеризується незначним зменшенням швидко мігруючих до анода ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂ та поступовим зростанням повільно мігруючих до анода ЛДГ₄ і, особливо, ЛДГ₅. Більш глибокі зміни в ізоферментному спектрі ЛДГ спостерігаються у скелетних м'язах тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, де на фоні різкого зменшення вмісту швидко мігруючих до анода ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂ майже вдвічі, спостерігається двократне зростання повільно мігруючих до анода ЛДГ₄ і ЛДГ₅.

Активність креатинфосфокінази у скелетному та серцевому м'язах опромінених дозою 0,5 Гр тварин майже не змінюється у порівнянні з

інтактними тваринами. Щодо ізоферментного спектру креатинфосфокінази, то активність КК-ММ- і КК-МВ-форм дещо підвищується у скелетному м'язі, а у серцевому не відрізняється від показників інтактної групи (табл. 7.4).

Таблиця 7.4.

Активність креатинкінази та її ізоферментного спектру у тканинах опромінених у різних дозах статевозрілих тварин (нмоль/г за секунду, n=8)

Групи тварин	Досліджувані тканини	Активність креатинкінази та її ізоформ (M±m)			
		Загальна	КК-ММ	КК-МВ	мт-КК
Опромінення 0,5 Гр	Скелетний м'яз	88,39± 8,34	81,48± 7,48	2,633± 0,257	4,281± 0,436
	Серцевий м'яз	6,515± 0,430	2,593± 0,254	1,295± 0,125	2,281± 0,214
Опромінення 1 Гр	Скелетний м'яз	59,82± 5,51	53,55± 4,85	2,372± 0,237	3,894± 0,392
	Серцевий м'яз	5,868± 0,39	2,493± 0,211	1,317± 0,130	1,972± 0,193

Більш значних змін зазнавали активність креатинкінази та її ізоферментний спектр з підвищенням дози опромінення до 1,0 Гр. Так, активність креатинфосфокінази у скелетному м'язі зменшувалась і становила 74 % від активності в інтактної групи, поряд з цим дещо знижувалась активність цього ферменту у серцевому м'язі й дорівнювала 92,8 % .

Аналізуючи ізоферментний спектр креатинфосфокінази у тканинах статевозрілих тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, слід зазначити, що активність КК-ММ форми даного ферменту різко зменшувалась у скелетному м'язі на 26,4 % при незмінній активності її у серцевому м'язі порівняно з цими показниками в інтактних тварин. Активність КК-МВ-форми у скелетному та серцевому м'язах залишалася незмінною у порівнянні з інтактною групою. У крові спостерігалось підвищення активності КК-МВ-форми креатинфосфокінази на 30,6 % та незначне збільшення активності КК-ММ-форми на 11,2 %. Активність мітохондріального ізоферменту

креатинфосфокінази мт-КК у скелетному м'язі залишалася незмінною, а у серцевому м'язі опромінених дозою 1,0 Гр тварин мала тенденцію до зниження.

Порівнюючи функціонування креатинкіназної системи у тканинах опромінених тварин після підвищення дози опромінення у 2 рази, слід наголосити, що відбуваються зниження активності фосфорильовального ферменту креатинфосфокінази та його м'язового ізоензиму, що призводить до певних змін в енергетичному обміні, де простежується тенденція щодо різкого зростання менш фосфорильованих сполук на фоні відносно стійкого рівня пулу аденілових нуклеотидів.

7.2. Модифікація ферментів у скелетному та серцевому м'язах нащадків опромінених різними дозами тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр

Оцінюючи метаболічні процеси, що відбуваються в м'язовій тканині, необхідно враховувати особливість ізоферментного спектру ЛДГ у тканинах інтактних 1-місячних щурят. Так, у міокарді суттєво знижено вміст ЛДГ₁ і ЛДГ₂. Їхня кількість в 1,2 та в 1,13 раза відповідно менша у порівнянні зі статевозрілими тваринами (табл. 7.5).

На цьому фоні дещо збільшується вміст ЛДГ₃, вміст ЛДГ₄ перевищує вдвічі, а ЛДГ₅ більш як у 6 разів перевищує показники статевозрілих тварин. У скелетних м'язах щурят посилюється домінуючий вміст ЛДГ₅ і ЛДГ₄ і відбувається це за рахунок зниження активності ЛДГ₃ (більш як у 1,5 раза), ЛДГ₂ (більш як у 2,3 раза) та ЛДГ₁ (у 2,2 раза) у порівнянні зі статевозрілими тваринами. Отримані дані свідчать про те, що в міокарді та скелетних м'язах інтактних 1-місячних щурят більший відсоток ізоферментів лактатдегідрогенази, що сформовані з М-субодиниць, які функціонують в анаеробних умовах, а з віком, внаслідок епігенетичних перетворень, зростає

вміст Н-субодиниць. Це підтверджується загальною активністю ферменту і вмістом метаболітів пірувату і лактату в обох тканинах.

Таблиця 7.5.

Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарда і скелетного м'яза інтактних 1-місячних щурят (n=10)

Досліджувані речовини, %	Активність лактатдегідрогенази та її ізоформ (M±m)	
	Міокард	Скелетний м'яз
ЛДГ ₁	30,4±0,7*	0,4±0,2
ЛДГ ₂	29,3±0,8*	1,2±0,1*
ЛДГ ₃	26,5±0,5*	6,6±0,4*
ЛДГ ₄	9,4±1,0*	15,8±1,2
ЛДГ ₅	4,4±0,5*	76,0±4,0

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у статевозрілих тварин.

Значні відмінності у функціонуванні креатинкіназної системи спостерігаються у 1-місячних щурят. Це стосується ферменту креатинфосфокінази, активність якого у скелетному та серцевому м'язах вірогідно менша порівняно із дорослими і становить 61,26 нмоль/г за секунду і 4,283 нмоль/г за секунду відповідно (табл. 7.6).

Характеризуючи ізоферментний спектр креатинфосфокінази у 1-місячних щурят, народжених від інтактних тварин, слід зазначити, що активність КК-ММ-форми у серцевому м'язі становить 1,842 нмоль/г за секунду, що у 1,37 раза менше від активності у дорослих тварин, у скелетному м'язі активність цього ізоциму становить 56,26 нмоль/г за секунду, що значно менше від активності його у дорослих.

Активність КК-МВ форми ферменту у серцевому м'язі становить 1,071 нмоль/г за секунду, що трохи нижче у порівнянні зі статевозрілими тваринами, а ось активність його у скелетному м'язі становить 3,160 нмоль/г за секунду, що в 1,3 раза більше, ніж у дорослих тварин. Активність мт-КК форми креатинфосфокінази у серцевому та скелетному м'язах дорівнює

відповідно 1,285 і 1,838 нмоль/г за секунду і значно менша у порівнянні зі статевозрілими тваринами.

Таблиця 7.6.

**Активність креатинкінази у тканинах 1-місячних щурят,
народжених від інтактних тварин (n=8)**

Досліджувані тканини	Активність креатинкінази та її ізоформ (M±m)			
	Загальна	КК-ММ	КК-МВ	МТ-КК
Скелетний м'яз	61,26±5,50	56,26±5,42	3,160±0,270	1,838±0,180*
Серцевий м'яз	4,283±0,330*	1,842±0,180*	1,071±0,090	1,285±0,110*

Примітки:

1. Активність креатинкінази та її ізоферментів у тканинах виражено у нмоль/г за секунду;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у статевозрілих тварин.

Таким чином, у скелетному та серцевому м'язах інтактних 1-місячних щурят активність креатинфосфокінази нижча, ніж у статевозрілих тварин, головним чином, за рахунок зниження активності ММ-ізоформи ферменту, тимчасом, як МВ-ізоформа ферменту в міокарді не змінена, а у скелетному м'язі на третину перевищує показники статевозрілих тварин. Активність мітохондріальної форми ферменту вдвічі нижча, ніж у дорослих тварин.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що креатинкіназна система щурят функціонально значно слабша, ніж у статевозрілих тварин, а підвищена активність креатинфосфокінази у крові щурят може відображати посилення проникності мітохондріальних мембран тканин у порівнянні зі статевозрілими тваринами.

У міокарді та скелетних м'язах щурят більший відсоток ізоферментів, що сформовані з М-субодиниць, а з віком, внаслідок епігенетичних перетворень, зростає вміст Н-субодиниць, що впливає на спрямованість метаболізму вуглеводів у тканинах статевозрілих тварин.

Як було раніше встановлено, термінальна ділянка оксидоредукції у гліколізі характеризується зростанням активності лактатдегідрогенази як у крові, так і в усіх видах тканин 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, порівняно з інтактними тваринами. Опромінення тварин дозою 1,0 Гр приводить до різкого підвищення активності лактатдегідрогенази як у міокарді, так і у скелетному м'язі у їх нащадків, які опромінені у тій же дозі, поряд з цим активність ферменту в сироватці крові у 1,7 раза перевищує активність ферменту в інтактних тварин. Це знаходить своє відображення і в ізоферментному спектрі лактатдегідрогенази.

Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, характеризується зростанням повільнодіючих ізоензимів ЛДГ₄, ЛДГ₅ та зниженням активності швидкодіючих ізоферментів ЛДГ₁, ЛДГ₂. Активність ЛДГ₃ у міокарді теж зменшується порівняно з інтактними щурятами (табл. 7.7).

Таблиця 7.7.

Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарда і скелетного м'язу 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=10)

Досліджувані речовини, %	Активність лактатдегідрогенази та її ізоформ (M±m)			
	Міокард		Скелетний м'яз	
	Опромінення 0,5 Гр	Опромінення 1,0 Гр	Опромінення 0,5 Гр	Опромінення 1,0 Гр
ЛДГ ₁	29,2±0,9	26,7±0,5*	0,6±0,2	0,8±0,4
ЛДГ ₂	28,4±0,8	26,4±0,6*	1,4±0,6	3,6±0,8*
ЛДГ ₃	25,8±0,7	24,2±0,4*	6,8±0,8	8,4±1,2
ЛДГ ₄	9,8±1,2	11,6±1,4	14,5±1,1	11,6±1,4*
ЛДГ ₅	5,2±0,6	8,6±0,8*	75,2±3,2	65,4±2,2*

Примітка. * – p<0,05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

У скелетному м'язі нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, ізоферментний спектр ЛДГ має протилежну тенденцію, а саме: на фоні поступового зниження повільноігруючих ізоензимів ЛДГ₄, ЛДГ₅ спостерігається підвищення нетипових для скелетної мускулатури швидкоігруючих ізоензимів ЛДГ₁, ЛДГ₂ та ізозиму ЛДГ₃.

Більш значних змін зазнає ізоферментний спектр ЛДГ у серцевому та скелетному м'язах нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню у тій же дозі. Це, насамперед, вірогідне падіння активності ЛДГ₁ у серцевому м'язі, зниження активності ЛДГ₂ і ЛДГ₃ в міокарді на фоні різкого зростання повільноігруючих ізоферментів ЛДГ₄, ЛДГ₅, активність яких перевищує у 1,2 та майже у 2 рази ці показники у серцевому м'язі щурят, народжених від інтактних тварин.

У скелетному м'язі нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, спостерігається різке підвищення нетипових для скелетної мускулатури швидкоігруючих ізоензимів ЛДГ₁, ЛДГ₂, активність яких вірогідно перевищує у 2 і 3 рази відповідно аналогічні показники щурят, народжених від інтактних тварин. Зростає активність ЛДГ₃ – ізоформи, показник якої майже в 1,3 рази вищий порівняно з інтактними щурятами. На фоні зростання швидкоігруючих ізоферментів ЛДГ відбувається вірогідне зниження характерних для скелетної мускулатури повільноігруючих ізоензимів ЛДГ₄, ЛДГ₅.

Загальна активність креатинфосфокінази зменшується на 22,1 % у скелетному та у серцевому м'язі на 11,4 %, суттєво зростає у крові на 64,3 %. Характеризуючи ізоферментний спектр креатинфосфокінази у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, важливо відмітити, що у скелетному м'язі відбуваються різноспрямовані зміни (зменшення активності КК-ММ– та підвищення активності КК-МВ–форм), але це невірогідно, та різко зростає активність КК-МВ форми у серцевому м'язі, яка на 32,5 % перевищує цей

показник у інтактних щурят. На фоні цього спостерігається різке зменшення активності мт-КК ізоферменту, яка у скелетному та серцевому м'язах відповідно дорівнює 65,4 та 68,6 % від її активності у інтактної групи (табл. 7.8).

Таблиця 7.8.

Активність креатинкінази та її ізоферментного спектру у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль/г за секунду, n=8)

Група тварин	Досліджувані тканини	Активність креатинкінази та її ізоформ (M±m)			
		Загальна	КК-ММ	КК-МВ	мт-КК
Опромінення 0,5 Гр	Скелетний м'яз	47,75± 4,52	43,63± 4,22	3,364± 0,350	1,202± 0,100*
	Серцевий м'яз	3,691± 0,290	1,439± 0,140	1,419± 0,135	0,882± 0,075*
Опромінення 1,0 Гр	Скелетний м'яз	38,60± 3,84*	36,75± 3,55*	3,647± 0,355	0,756± 0,082*
	Серцевий м'яз	3,124± 0,216*	1,182± 0,100*	1,407± 0,132	0,833± 0,080*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Як показали проведені дослідження, креатинкіназна система у щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр та підданих опроміненню у тій же дозі, зазнає дуже значних змін. У скелетному та серцевому м'язах відбувається вірогідне зниження загальної активності креатинфосфокінази, показники якої у скелетному і серцевому м'язах майже в 1,6 та 1,4 раза нижчі порівняно з інтактними щурятами.

Поряд з цим істотних змін зазнає ізоферментний спектр креатинфосфокінази. У скелетному м'язі активність КК-ММ-форми та мітохондріальної форми креатинфосфокінази знижується більш як у 1,5 та 2,4 раза відповідно при незначному збільшенні КК-МВ ізоциму. Зовсім інша картина спостерігається у серцевому м'язі, де на фоні різкого зниження активності КК-ММ- і мт-КК-форм у 1,56 та 1,54 раза відповідно значно

підвищується активність КК-МВ ізоферменту, що на 31,4 % перевищує цей показник у інтактних щурят.

Узагальнюючи отримані результати, слід зазначити, що зі збільшенням дози опромінення статевозрілих тварин у їхніх нащадків, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, відбуваються істотні епігенетичні зміни в якісному та кількісному складі ізоферментних спектрів креатинфосфокінази та ЛДГ, що, безумовно, призведе до метаболічних порушень у м'язовій тканині досліджуваних груп тварин та зміни їхньої фізичної працездатності.

Результати даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. **Степанов ГФ, Мардашко ОО.** Порівняльна характеристика попередників обміну креатину у тканинах 1-місячних щурят та статевозрілих тварин. Одеський медичний журнал. 2006;4(95):20-22.
2. **Степанов ГФ, Мардашко ОО.** Особливості функціонування креатинутворюючої системи у тварин, опромінених дозою 3,0 Гр. Одеський медичний журнал. 2007;5(103):20-23.
3. **Степанов ГФ, Мардашко ОО, Штанько ВА.** Роль креатинкіназної системи у функціонуванні різних видів м'язової тканини у нащадків опромінених тварин. Інтегративна Антропологія. 2007;2(10):18-21.
4. **Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА.** Порушення процесів метилування при дії на організм іонізуючого випромінювання. Інтегративна антропологія. 2011;2(18):77-79.
5. **Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА.** Епігенетична модифікація ферментів у м'язах тварин різного віку. Інтегративна антропологія. 2012;2(20):70-74.
6. **Степанов ГФ, Костіна АА, Мардашко ОО.** Метаболізм амінокислот у нащадків опромінених тварин. Досягнення біології та медицини. 2017;1(29):26-32.

7. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО, Костіна АА. Епігенетичні зміни ферментних білків у тканинах тварин після іонізуючого опромінення. *Досягнення біології та медицини*. 2019;2(34):26-30.
8. **Степанов ГФ**. Патофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. *Вісник морської медицини*. 2023;1(98):145-152. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796068>.
9. **Stepanov GF**, Vastyanov RS. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. *World of Medicine and Biology*. 2023;2(84):233-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-233-238 (**Web of Science, Q4**).
10. **Stepanov GF**. Pathophysiological mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants of irradiated animals to altering influence of ionizing radiation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;48(1):225-242. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.48.01.017>.
11. **Stepanov GF**. Pathophysiological significance of creatinekinase and lactatedehydrogenase in the mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;50(1):153-167. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.50.01.012>.
12. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО, Дімова АА. Репарація післяпроменевих порушень в експерименті. В: *Матеріали XV ювілейної міжнародної науково-практичної конференції Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія*; 2012 трав. 17-19; Одеса. Одеса; 2012, с. 102-103.
13. Mardashko OO, Mironovych LM, **Stepanov GF**, Storchilo OV. *Biological and Bioorganic chemistry: teaching textbook*. Kyiv: Caravela; 2010. 240 p.
14. Мардашко ОО, Миронович ЛМ, **Степанов ГФ**. *Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник*. Одеса: ОНМедУ; 2011. 236 с.

РОЗДІЛ 8

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ РЕПАРАЦІЇ, ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ

8.1. Корекція постпроменевих дисферментозів у м'язах опромінених тварин

Прийом медичних препаратів для запобігання радіоіндукованих порушень є одним із найбільш ефективних підходів для захисту та лікування уражень, спричинених дією ІВ. Існує чимало повідомлень про сполуки, які є потенційними радіопротекторами, але більшість із них є непридатними для клінічного використання. Лише невелику кількість хімічних синтетичних препаратів можна вживати до або відразу після опромінення, більшість з яких є сильно токсичними. І навпаки, невелика кількість природних ліків рослинного походження мають високий рівень специфічності. Тому є необхідність пошуку та розробки ефективних засобів захисту проти ушкоджувальної дії радіації. З метою запобігання і корекції радіоіндукованих порушень було застосовано гормонально-вітамінний комплекс (ГВК).

Вітамінно-гормональний статус забезпечує єдність метаболічних процесів у організмі, стійкість до дії екстремальних факторів навколишнього середовища, спроможність до адаптаційної перебудови функціональних систем організму. Під час променевої хвороби активізується гормоноутворювальна та секреторна функції надниркових залоз, і гіперсекреція глюкокортикоїдів відіграє роль опосередкованої ланки в процесі променевого пригнічення енергетичного обміну. Вважаємо, що відзначені нами порушення функції багатьох ферментних систем під час опромінення, рівно як і посилення деструкції білків в організмі опромінених тварин, можна пояснити явищами гіперкортицизму. Глюкокортикоїди сприяють зменшенню вмісту АТФ у

тканинах і порушенню функціонування дихального ланцюга на етапі нікотинамідних та флавінових коферментів, тому одним зі шляхів постпроменевої репарації може бути введення анаболічних стероїдних гормонів, які є не лише антагоністами кортикостероїдів у їхній анаболічній дії, конкуруючи за рецепторні білки на плазматичних мембранах, а й послаблюють дію радіації, гальмують розвиток постпроменевої лейкопенії, запобігають підвищенню вмісту перекисів ліпідів у тканинах та постпроменевим змінам гліколізу, що зумовлено їхньою спроможністю зменшувати чутливість процесів клітинного дихання до дії іонізуючої радіації шляхом переводу метаболізму на більш кисеньнезалежні шляхи. Найкращим чином проявляється дія анаболічних гормонів у присутності вітамінів і коферментів.

Опромінення викликає низку метаболічних порушень, пов'язаних з функцією вітамінів, зменшується вміст не тільки вітамінів у тканинах, а й коферментних форм ферментів, до складу яких входять вітаміни. Особливе значення має порушення ферментів субстратного фосфорилування (креатинкінази, піруваткінази, що відіграють велику роль у біоенергетиці, послаблення функції НАД-залежних дегідрогеназ циклу трикарбонових кислот, до складу яких входять тіамініпірофосфат і нікотинамід, і посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, яке призводить до порушення структури й функції біомембран, що пригнічується введенням екзогенного токоферолу. Крім того, підсилюються катаболічні процеси, що призводять до деструкції білка і негативного азотистого балансу.

При розвитку досліджуваної патології спостерігається зменшення абсолютної кількості вітамінів у тканинах (В1, РР, С, токоферолу) або коферментних форм, до складу яких вони входять, порушуються процеси, у протіканні яких беруть участь вітаміни або їхні коферментні форми, підсилюються катаболічні процеси, для ліквідації наслідків яких необхідні анаболічні стероїди, вітаміни і коферменти.

З метою корекції виявлених порушень у опромінених експериментальних тварин і з'ясування можливості цілеспрямовано впливати

на їхнє репродуктивне здоров'я, їм через 0,5 год після опромінення вводили ГВК.

Як показали дослідження після введення препаратів значно підвищується кількість тварин, які дали потомство, кількість народжених щурят на одну самку та життєздатність народжених тварин. Якщо для тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, виявлені зміни не відчутні, то в опромінених дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс, кількість тварин, які дали потомство, зростає більш, ніж у 2 рази, а кількість потомства на одну самку збільшується на 23 %. Ще більш значні зміни відбуваються у тварин, опромінених дозою 3,0 Гр. Кількість самок, які дали потомство, збільшилася у 3,6 рази, а кількість потомства, яке досягло 1-місячного віку, зросла на чверть (табл. 8.1).

Таблиця 8.1.

Показники плодовитості опромінених самок, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс, і життєздатності народжених щурят

Досліджувані тварини	Кількість тварин, що дали потомство		Кількість народжених щурят		Кількість тварин 1-місячного віку	
	Абсол.	Віднос., %	Абсол.	на 1 самку	Абсол.	Віднос., %
Інтактні, n=5	5	100	46	9,2	45	97,8
Опромінені дозою 0,5 Гр + ГВК, n=12	11	91,7	97	8,8	90	92,8
Опромінені дозою 1,0 Гр + ГВК, n=16	10	62,5	86	8,6	70	81,4
Опромінені дозою 3,0 Гр + ГВК, n=20	8	40,0	51	6,4	36	70,6

Радіорезистентність щурят, народжених в опроміненіх дозою 0,5 Гр тварин, яким вводили ГВК, практично не відрізнялася від щурят, народжених від інтактних тварин (табл. 8.2).

Таблиця 8.2.

Радіорезистентність 1-місячних щурят, народжених від опроміненіх тварин, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс

Щурята, опромінені дозою 1,0 Гр, що народжені:	Кількість загиблих тварин		Середня тривалість життя загиблих, діб	Критерій χ^2 (у порівнянні з інтактними)
	Абсол.	Віднос., %		
Інтактними, n=30	2	6,7	15,5	
Опроміненіми дозою 0,5 Гр + ГВК, n=30	3	10,0	15,1	0,22
Опроміненіми дозою 1,0 Гр + ГВК, n=30	5	16,7	12,7	1,46
Опроміненіми дозою 3,0 Гр + ГВК, n=20	4	20,0	10,9	3,41

Кількість загиблих після опромінення щурят, народжених від тварин, опроміненіх в дозі 1,0 Гр, яким вводили ГВК, у 1,4 раза менша, ніж у нащадків опроміненіх у цій дозі тварин, які не отримували ГВК. Кількість загиблих після опромінення щурят, народжених від тварин, опроміненіх дозою 3,0 Гр, яким вводили ГВК, у 2 рази менша, ніж у нащадків опроміненіх у цій дозі тварин, які не отримували ГВК, а середня тривалість життя у них майже у 1,6 раза більша.

8.2. Шляхи підвищення фізичної працездатності нащадків опроміненіх тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр

В результаті проведених досліджень було встановлено, що зі збільшенням дози опромінення батьків спостерігаються більш негативні зміни

у біоенергетичних процесах їхніх нащадків, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр. Це, насамперед, накопичення кінцевих продуктів гліколізу – лактату і пірувату в тканинах нащадків, послаблення процесів субстратного й окисного фосфорилування, що призводить до накопичення кінцевих продуктів циклу трикарбонових кислот – малату та оксалооцту, причому в накопиченні малату відіграє роль як посилення зворотної НАД-залежної малатдегідрогенази і в цитоплазмі, і в мітохондріях м'язової тканини, так і переважання зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогеназної реакції, яка забезпечує карбоксилування пірувату та перетворення його в малат. У тканинах відбувається накопичення відновлених форм НАДН, що призводить до розвитку ацидозу та створює умови для конкуренції між аеробними й анаеробними процесами, де перевагу мають анаеробні реакції, що сприяють посиленню розвитку гіпоксії, яка і так розвивається.

Отже, фармакологічна корекція радіаційних порушень енергетичного обміну в нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, має бути спрямована на корекцію порушень забезпечення тканин макроергічними сполуками, які відбуваються за рахунок переваження катаболізму над анаболізмом, посилення анаеробних процесів, розвитку гіпоксії та метаболічного ацидозу в тканинах, ослаблення субстратного фосфорилування та циклу трикарбонових кислот, а також запобігання ушкодженню генетичного апарату клітин, нормалізацію процесів регенерації. Отримані дані дали змогу розробити та патогенетично обґрунтувати шляхи спрямованої регуляції виявлених метаболічних порушень, що виникають внаслідок негативного впливу іонізуючих випромінювань.

З метою вивчення дії ГВК на метаболізм у м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, досліджено термінальну ділянку гліколізу та циклу трикарбонових кислот і початковий етап глюконеогенезу.

Введення ГВК нащадкам опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, призводить до зростання активності

піруваткінази у серцевому та скелетному м'язах нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, показник якої дещо вищий порівняно з інтактними щурятами та на 6,7 % у серцевому і 10,9 % у скелетному м'язах більше порівняно з відповідною групою, яка не отримувала ГВК (табл. 8.3).

Таблиця 8.3.

Активність піруваткінази у міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних 1-місячних щурят і 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс (нмоль/мг білка за 1 хв, n=10)

Група тварин	Активність піруваткінази (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	102,6±6,2	296,8±16,4	11,34±1,2
Опромінення 0,5 Гр	104,2±6,4	302,4±16,8	10,98±1,06
Опромінення 1,0 Гр	99,8±4,8	288,6±16,8	12,04±1,50

У м'язовій тканині нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню тією же дозою, активність піруваткінази дещо нижча, але не відрізняється від показника в інтактних щурят та на 15,5 % у серцевому і більш ніж 21 % у скелетному м'язах більша порівняно з відповідною групою, яка не отримувала ГВК. Поряд з цим активність даного ферменту дещо нижча у сироватці крові нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, спостерігається невірогідне зростання її у сироватці крові у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню тією же дозою, порівняно з нащадками, народженими від інтактних тварин (див. табл. 8.3).

Важливо, що гліколітичне субстратне фосфорилування має домінуюче значення для забезпечення енергією скелетних м'язів, тому, виходячи з отриманих результатів, можна констатувати, що під дією ГВК покращуються енергетичні ресурси скелетного м'яза, що неодмінно позначиться на фізичній працездатності нащадків, народжених від опромінених тварин і підданих опроміненню у тій же дозі.

Активність ЛДГ у міокарді та скелетних м'язах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, після введення ГВК, характеризується дещо вищими показниками як у м'язовій тканині, так і в крові порівняно з інтактними тваринами, і залежить від дози опромінення батьків. Втім, якщо порівнювати ці показники з відповідною групою, яка не отримувала ГВК, то спостерігається тенденція до її зниження (табл. 8.4).

Таблиця 8.4.

Активність лактатдегідрогенази у міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних 1-місячних щурят і 1-місячних щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс (n=10)

Група тварин	Активність лактатдегідрогенази (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	1,576±0,076	2,651±0,096	8,526±0,562
Опромінення 0,5 Гр	1,584±0,068	2,738±0,12	8,962±0,584
Опромінення 1,0 Гр	1,698±0,056	2,852±0,14	9,194±0,598

Примітка. Активність лактатдегідрогенази в міокарді та скелетних м'язах виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв, у сироватці крові – у нмоль/мг білка за 1 хв.

Вміст продуктів піруваткіназної та лактатдегідрогеназної реакції – пірувату і латату у досліджуваних тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою

1,0 Гр, після введення ГВК має деякий паралелізм з нащадками, народженими від опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, але не отримували терапію ГВК.

Так, після введення ГВК спостерігається незначне збільшення вмісту лактату в міокарді та скелетному м'язі 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, та більш виражене зростання концентрації лактату в м'язовій тканині нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, які не отримували терапію, особливо це характерно для скелетного м'яза, де концентрація лактату вірогідно вища порівняно зі щурятами, народженими від інтактних тварин.

Вміст лактату в крові досліджених груп також перевищує цей показник у інтактних щурят, при чому достовірно вища концентрація лактату спостерігається саме у крові нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (табл. 8.5).

Таблиця 8.5.

Вміст лактату в міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних 1-місячних щурят і 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс (n=10)

Група тварин	Вміст лактату (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	3,286±0,163	3,884±0,205	1,102±0,086
Опромінення 0,5 Гр	3,312±0,166	4,246±0,212	1,234±0,072
Опромінення 1,0 Гр	3,528±0,224	4,738±0,218*	1,896±0,078*

Примітки:

1. Вміст лактату виражено у мкмоль/г тканини, в крові – у мкмоль/мл;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят.

Вміст пірувату після введення ГВК на відміну від лактату дещо перевищує цей показник як у м'язовій тканині та крові 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, так і у досліджуваних тканинах та крові нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, але не є вірогідним порівняно з інтактними щурятами (табл. 8.6).

Таблиця 8.6.

Вміст пірувату в міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних 1-місячних щурят і 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс (n=10)

Групи тварин	Вміст пірувату (M±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	0,376±0,017	0,406±0,022	0,112±0,004
Опромінення 0,5 Гр	0,398±0,022	0,428±0,022	0,126±0,006
Лактат/піруват	8,670	9,921	9,794
Опромінення 1 Гр	0,412±0,024	0,434±0,024	0,162±0,008*
Лактат/піруват	8,853	10,917	11,704

Примітки:

1. Вміст пірувату виражено у мкмоль/г тканини, в крові – у мкмоль/мл;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Внаслідок цього співвідношення лактат/піруват у досліджуваних тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, які отримали лікування, є меншим порівняно з нащадками, народженими від опромінених у різних дозах тварин, які не отримували ГВК, а це значить, що стан редокс-системи нікотинамідних коферментів у м'язовій тканині характеризується збільшенням окиснених форм цих коферментів.

Порівнюючи зміни активності фосфоенолпіруваткарбоксікінази у тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, можна констатувати, що проведена терапія перешкоджає підвищенню активності даного ферменту, яка спостерігалась у цих груп тварин до лікування та практично дорівнює її активності в інтактних тварин (табл. 8.7).

Таблиця 8.7.

Активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази у міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних 1-місячних щурят і 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс (нмоль/мг білка за 1 хв, n=10)

Група тварин	Активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази (М±m)		
	Міокард	Скелетний м'яз	Сироватка крові
Інтактні	16,838±1,132	55,864±1,728	0,958±0,098
Опромінення 0,5 Гр	16,854±1,134	55,872±1,732	0,964±0,102
Опромінення 1,0 Гр	16,898±1,178	55,954±1,748	0,972±0,106

Активність НАД-залежної МДГ, визначеної за окисненням малату в оксалооцет у цитоплазмі як серцевого так і скелетного м'язів нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, дещо перевищує відповідні показники у інтактних тварин, але ці значення не є вірогідним, причому величина цих показників залежить від дози опромінення батьків.

Паралельно з цим активність прямої НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у мітохондріях серцевого та скелетного м'язів нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, після введення ГВК знижується, причому найнижчі показники у скелетному м'язі спостерігаються саме у щурят,

народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, а у серцевому – у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, але ці показники є недостовірними порівняно з інтактними щурятами (табл. 8.8 і 8.9).

Таблиця 8.8.

Активність НАД-залежних малатдегідрогеназ і вміст метаболітів реакції у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів і метаболітів (M±m)				
	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цито-плазма	Міто-хондрії	Цито-плазма	Міто-хондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	0,632± 0,18	0,226± 0,014	0,264± 0,008	43,28± 3,2	1,786±0,178
НАД-МДГ (зворотна реакція)	2,084± 0,144	0,248± 0,056	1,284± 0,056	66,48± 2,86	4,282±0,312
Пряма/зворотна реакція	0,303	0,911	0,205	0,651	0,417
Малат	0,392±0,026		0,172±0,014		0,124±0,012
Оксалооцет	42,68±1,96		34,52±1,74		14,48±1,26
Малат/оксалооцет	9,185		4,983		8,564

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації;
2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації;
3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини.

Активність прямої НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у крові нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, після введення ГВК знижена, причому найнижчий показник спостерігається саме у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, після введення ГВК та не відрізняється від аналогічного показника в інтактних щурят.

Таблиця 8.9.

Активність НАД-залежних малатдегідрогеназ та вміст метаболітів реакції у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів і метаболітів (M±m)				
	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цито-плазма	Міто-хондрії	Цито-плазма	Міто-хондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	0,686± 0,200	0,254± 0,016	0,278± 0,008	41,94± 3,20	1,924±0,186
НАД-МДГ (зворотна реакція)	1,998± 0,134	0,278± 0,072	1,296± 0,068	68,42± 2,92	4,546±0,342
Пряма/зворотна реакція	0,343	0,914	0,215	0,613	0,423
Малат	0,416±0,032		0,178±0,016		0,128±0,014
Оксалооцет	43,62±1,94		35,84±1,76		15,94±1,28
Малат/оксалооцет	9,537		4,967		8,030

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації;
2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові, виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації;
3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини.

Активність НАД-залежної малатдегідрогенази, визначеної за напрямком оксалооцет-малат (зворотна реакція) в цитоплазмі серцевого м'яза нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, нижча порівняно з інтактною групою, причому найменший показник її активності у цитоплазмі міокарда спостерігається саме у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, після введення ГВК, але не відрізняється від аналогічного показника в інтактних щурят.

Спостерігається підвищення активності цитоплазматичної фракції зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у скелетному м'язі, але, незважаючи на найвищий показник її активності у цитоплазмі скелетного м'яза щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, після введення ГВК суттєвих відмінностей порівняно з аналогічним показником у інтактних щурят немає (див. табл. 8.8 і 8.9).

Активність НАД-залежної МДГ, визначеної за напрямком оксалооцет-малат (зворотна реакція) в мітохондріях серцевого та скелетного м'язів, а також у крові нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, дещо перевищує відповідні показники у інтактних тварин, але ці значення не є вірогідними, при чому величина цих показників залежить від дози опромінення батьків.

Співвідношення прямої та зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, після введення ГВК різко зростає, особливо у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, порівняно з нащадками, народженими від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, які не отримували ГВК, що свідчить

про посилення окисної спроможності циклу трикарбонових кислот у мітохондріях досліджуваних груп тварин, які отримували ГВК.

Що стосується вмісту метаболітів малатдегідрогеназної реакції – малату та оксалооцту в м'язовій тканині та крові нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, то він має різнонаправлений характер. На фоні дещо збільшеної концентрації малату в м'язовій тканині та крові, зменшується вміст оксалооцту порівняно з інтактними щурятами. Як наслідок, спостерігається збільшення співвідношення малату до оксалооцту в досліджуваних тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК порівняно з нащадками, народженими від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, які не отримували ГВК.

Зростання даного співвідношення відбувається за рахунок збільшення вмісту малату в обох тканинах і зниження концентрації оксалооцту, який є інгібітором сукцинатдегідрогеназної реакції, отже, можна говорити про посилення окиснювального потенціалу циклу трикарбонових кислот не тільки на етапі малатдегідрогенази, а й на етапі, який каталізується сукцинатдегідрогеназою.

Під час проведення дослідів у першу чергу було цікаво, як змінюватиметься фізична працездатність нащадків, народжених від опромінених тварин і підданих опроміненню в дозі 1,0 Гр, під час фізичного навантаження після корекції метаболічних порушень шляхом введення ГВК.

У 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, фізична працездатність, яка була меншою на 23 % у порівнянні з інтактною групою і на 30 % у порівнянні з неопроміненими щурятами, народженими від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, майже досягала показника в інтактних щурят.

Істотні зміни у функціонуванні м'язової тканини після корекції метаболічних порушень ГВК відбувались у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню у тій же дозі. На фоні значного зниження фізичної працездатності цієї групи тварин більш ніж у 2 рази порівняно з інтактною групою та більш ніж на 30 % порівняно з неопроміненими щурятами, які народжені від опромінених тварин дозою 1,0 Гр, спостерігалось покращення фізичних можливостей цієї групи, час плавання яких був лише на 4,5 % менший порівняно з інтактними щурятами (табл. 8.10).

Таблиця 8.10.

Фізична працездатність нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс (n=9)

Досліджуваний показник	Показник фізичної працездатності (M±m)				
	Інтактні щурята	Тварини, опромінені різними дозами			
		До корекції		Після корекції	
		0,5 Гр	1,0 Гр	0,5 Гр	1,0 Гр
Час плавання тварин, хв	18,70±1,46	14,40± 1,46	8,64± 1,38*	18,60± 1,44#	17,90± 1,38#

Примітки:

- * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят;
- # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в опромінених відповідною дозою щурят до корекції.

Це підтверджується і зміною пулу аденілових нуклеотидів у щурят, народжених від опромінених дозами 0,5 і 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (табл. 8.11).

Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1 Гр, яким вводили гормонально-вітамінний комплекс (n=8)

Група тварин	Досліджувані тканини	Вміст досліджуваних сполук (M±m)		
		АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні щурята, n=10	Скелетний м'яз	2,860±0,240	0,392±0,035	0,223±0,020
	Серцевий м'яз	4,930±0,370	0,238±0,020	0,102±0,009
Народжені від опромінених (0,5 Гр), піддані опроміненню дозою 1,0 Гр. До корекції, n=10	Скелетний м'яз	2,290±0,190	0,774±0,072 *	0,293±0,020 *
	Серцевий м'яз	4,530±0,350	0,438±0,040 *	0,158±0,015 *
Народжені від опромінених (0,5 Гр), піддані опроміненню дозою 1,0 Гр. Після корекції, n=8	Скелетний м'яз	2,830±0,230	0,398±0,036 #	0,226±0,022
	Серцевий м'яз	4,925±0,370	0,240±0,022 #	0,106±0,010 #
Народжені від опромінених (1,0 Гр), піддані опроміненню дозою 1,0 Гр. До корекції, n=10	Скелетний м'яз	1,170±0,140 **	0,516±0,050 *	0,395±0,040 *
	Серцевий м'яз	2,45±0,44 *	0,565±0,045 *	0,184±0,015 *
Народжені від опромінених (1,0 Гр), піддані опроміненню дозою 1,0 Гр. Після корекції, n=8	Скелетний м'яз	2,790±0,220 ##	0,404±0,038	0,232±0,024 #
	Серцевий м'яз	4,810±0,350 ##	0,246±0,024 ##	0,112±0,012 #

Примітки:

1. Вміст АТФ, АДФ, АМФ виражено у мкмоль/г;
2. * – $p < 0,05$ і ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в інтактних щурят;
3. # – $p < 0,05$ і ## – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у тварин до корекції.

На фоні суттєвого збільшення вмісту АДФ і АМФ, за рахунок яких підтримується дещо стабільна концентрація АТФ, у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, та різкого зменшення вмісту АТФ у скелетному та серцевому м'язах у 2,4 – 2 рази відповідно і різкого зростання концентрації АДФ і АМФ у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню у тій же дозі, після корекції цих метаболічних порушень ГВК спостерігається підвищення концентрації АТФ у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр практично до рівня інтактних та зростання вмісту АТФ у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню у тій же дозі, концентрація якого лише на 2,5 % була меншою від показника інтактних щурят.

Показники вмісту АДФ і АМФ у досліджуваних групах тварин дещо перевищували аналогічні показники у 1-місячних щурят, народжених від інтактних тварин, але були невірогідними.

Узагальнюючи отримані результати, слід зазначити, що саме введення ГВК за визначеною схемою, що було застосовано для корекції метаболічних порушень у м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, призводило до покращення енергетичних ресурсів у м'язовій тканині.

Досягнутий ефект реалізований, на нашу думку, за рахунок посилення гліколітичного субстратного фосфорилювання, яке має домінуюче значення для забезпечення енергією скелетних м'язів.

Імовірним механізмом реалізації коригувального ефекту є посилення окиснювального потенціалу циклу трикарбонових кислот на етапі дії малатдегідрогенази та на етапі, який каталізується сукцинатдегідрогеназою, що, безумовно, сприяло підвищенню фізичної працездатності досліджуваних груп тварин.

Результати даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. **Степанов ГФ**, Дімова АА, Мардашко ОО. Дія гормонального комплексу на репродуктивне здоров'я експериментальних тварин, фізичну працездатність та радіорезистентність їх нащадків. Вісник морської медицини. 2011;3(53):168-170.
2. **Степанов ГФ**. Патофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023;1(98):145-152. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796068>.
3. **Stepanov GF**, Vastyanov RS. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023;2(84):233-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-233-238 (**Web of Science, Q4**).
4. **Stepanov GF**, Vastyanov RS, Tertyshnyi SV, Petruk LH. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. 2023;76(10):2288-2294. DOI: 10.36740/WLek202310125 (**SCOPUS, Q4**).
5. **Stepanov GF**. Pathophysiological mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants of irradiated animals to altering influence of ionizing radiation. Journal of Education, Health and Sport. 2023;48(1):225-242. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.48.01.017>.
6. **Stepanov GF**, Vastyanov RS. Experimental background for hormone-vitamin complex using in course of rehabilitation after ionizing radiation. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. 2023;76(11):2509-2515. DOI: 10.36740/WLek202311127 (**SCOPUS, Q4**).
7. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО, Дімова АА. Репарація післяпроменевих порушень в експерименті. В: Матеріали XV ювілейної міжнародної науково-практичної конференції Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія; 2012 трав. 17-19; Одеса. Одеса; 2012, с. 102-103.

8. **Степанов ГФ**, Мардашко ОО. Пошук засобів покращення репродуктивного здоров'я опромінених тварин, життєздатності та радіорезистентності їх потомства. В: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присв. 100-річчю з дня народження В.Ю. Ахундова; 2016 трав. 3; Баку. Баку; 2016, с. 137–138.

9. **Степанов ГФ**, Костіна АА, Дімова АА. Корекція метаболічних порушень у опромінених експериментальних тварин. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії; 2020 жовт. 2; Харків. Харків; 2020, с. 41.

10. **Степанов ГФ**. Патогенетично обгрунтована ефективність гормонально-вітамінного комплексу при іонізуючому опроміненні. In: Proc. of the 2nd International Scientific and Practical Conference Society and Science: Interconnection; 2023 May 6-8; Porto. Porto; 2023, p. 316-322.

11. **Степанов ГФ**. Вплив гормонально-вітамінного комплексу на вміст метаболітів гліколізу у нащадків опромінених щурів. In: Proc. of the 5th Int. Scientific and Practical Conference Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development; 2023 May 16-18; Geneva. Geneva; 2023, p. 348-355.

12. **Степанов ГФ**. Гормонально-вітамінний комплекс нормалізує функціональну активність кістякового та серцевого м'язів нащадків опромінених тварин. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції XXII читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса; 2023, с. 137-140.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні більш ніж півстоліття у популяції людини відзначається істотне зростання частки індивідів, які зазнавали впливу іонізуючої радіації. Це зумовлено забрудненням довкілля внаслідок радіаційних аварій, збільшенням кількості об'єктів ядерної енергетики та військового комплексу, а також використанням джерел іонізуючого випромінювання у медичній практиці та в різних технологіях. Слід при цьому відзначити значне збільшення кількості утворення сімейних пар, у яких батьки зазнавали впливу радіації.

Однією з актуальних проблем радіобіології є встановлення природної радіочутливості організму, що надає можливості прогнозування віддалених наслідків опромінення. Особливе значення мають ті процеси метаболізму, що зазнають найбільших змін за умов дії іонізуючої радіації.

Загальний стан тварин після іонізуючого опромінення та викликані цим опроміненням зміни багато в чому визначають функціонування м'язової тканини, яка відіграє важливу роль у забезпеченні життєдіяльності організму, а якщо враховувати, що фізичному навантаженню піддаються нащадки опромінених тварин, які самі піддані опроміненню, то слід очікувати більш глибоких біохімічних змін у метаболізмі м'язової тканини. Відомо, що незначні порушення функції м'язів призводять до суттєвої дезінтеграції обміну речовин та зниження адаптивної здатності організму [268, 269].

Провідним патогенетичним фактором променевого ураження організму є порушення метаболізму та структурної організації ензиматичних систем, у зв'язку з чим змінюється послідовність біохімічних процесів, компартименталізація ферментних систем, підвищується їхня солюбілізація [427, 428].

До життєво важливих процесів, які безпосередньо порушуються при дії іонізуючої радіації, належить біосинтез АТФ, що здійснюється системою окислювально-відновлювальних ферментів, локалізованих у внутрішній мембрані мітохондрій – дихального ланцюжка. Високий ступінь ушкодження цієї системи зумовлена значною радіочутливістю металовмісних ферментів (з яких, в основному, складається дихальний ланцюжок). Порушення біоенергетичних процесів внаслідок ушкодження дихального ланцюжка призводить до дефіциту АТФ у клітині, результатом чого може бути або загибель клітини через нестачу енергії для функціонування систем репарації та виконання життєво важливих функцій, або перехід клітини на більш примітивний тип енергозабезпечення [16].

В Україні зростає покоління, народжене людьми, що отримали певні дози іонізуючої радіації, і аналіз захворюваності серед цих дітей свідчить про посилення тиску мутагенного фактора. Тому особливої уваги потребує вивчення наслідків дії радіації на фізіологічну повноцінність нащадків. У опромінених осіб та їхніх нащадків значно знижується фізична працездатність [261], однак залишаються нез'ясованими механізми порушення функціонування м'язової системи у нащадків опромінених у різних дозах батьків, які теж піддані опроміненню.

Сьогодні досліджено вплив іонізуючої радіації та хронічного стресу на молекулярному, клітинному, органному рівнях організації, а також на рівні цілісного організму, але недостатньо з'ясованими залишаються зміни на тканинному рівні. Не з'ясована метаболоміка м'язової тканини при променевому ураженні (ізоферментні спектри, конкурентне й неконкурентне інгібування ферментів, зміна хімічних властивостей та вмісту скорочувальних білків м'язів). Невирішеним залишається питання ролі генетичних і епігенетичних факторів у розвитку цієї патології. Потребують вирішення питання, що пов'язані з розробкою комплексу заходів, які спрямовані на зменшення метаболічних порушень у м'язовій тканині нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню.

Робота була спланована таким чином, щоб дослідити в комплексі радіаційно-індуковані зрушення на молекулярному, клітинному, тканинному та органному рівні з виходом на порушення функцій органа. При цьому було досліджено не тільки структурно-функціональні зрушення в м'язовій тканині статевозрілих тварин, а й з'ясовано механізми порушення функціонування м'язової системи у їхніх нащадків, які піддані опроміненню.

Для визначення енергозабезпечення м'язової тканини важливо було з'ясувати спрямованість метаболізму в бік аеробних або анаеробних процесів. У цьому сенсі суттєве значення має реакція гліколітичного субстратного фосфорилування, яка каталізується піруваткіназою, що дає половину енергії, звільненої із глюкози в гліколітичному процесі, та спряжена з нею лактатдегідрогеназна реакція, а також реакції циклу Кребса, зокрема НАД-залежна малатдегідрогеназна реакція, яка конкурує в цитоплазмі клітин за нікотинамідні коферменти з лактатдегідрогеназою та виконує човникову функцію у транспорті відновлених еквівалентів через мембрану мітохондрій [267]. У підтримці функціональної активності тканин велику роль відіграє ресинтез вуглеводів. Однак, в результаті того, що піруваткіназна реакція є незворотною, ресинтез фосфоенолпірувату із пірувату, оксалоацету та інших продуктів неуглеводної природи здійснюється через низку проміжних етапів, які каталізуються, у зв'язку з відсутністю в м'язовій тканині піруваткарбоксилази, фосфоенолпіруваткарбоксикіназою та декарбоксилювальною НАДФ-залежною малатдегідрогеназою. Характерною особливістю вказаних ензиматичних систем є те, що вони або використовують як коферментні сполуки, до складу яких входять вітаміни групи В, або їхня функціональна активність залежить від кількості цих коферментів і коферментної редокс-системи. Метаболічні процеси достатньо чутливі до дії іонізуючої радіації, і за станом ферментних систем можна судити про глибину й тяжкість патологічного процесу, а визначення ензиматичних тестів у крові може мати діагностичне та прогностичне значення.

Оскільки індуковані ІВ успадковані епігенетичні зміни – одна з основних причин формування віддаленої променевої патології, було цікавим з'ясувати епігенетичну модифікацію ферментів у скелетному та серцевому м'язах нащадків опромінених у різних дозах тварин, які піддані опроміненню.

Великий інтерес становило комплексне вивчення стану ферментних систем та їхніх метаболітів у м'язовій тканині та крові поряд із дослідженням гематологічних показників і процесів, що в сукупності характеризують розлад білкового обміну в опромінених у різних дозах статевозрілих тварин та їхніх нащадків, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, не тільки з точки зору розкриття нових ланцюгів патогенетичного механізму при опроміненні, а й можливості судження про адекватність ензиматичного аналізу глибини патологічного процесу та вибору засобів для направленого впливу на метаболічні шляхи, що забезпечують функціонування м'язової системи.

Практично відсутні дані про стан гліколітичного субстратного фосфорилування та зв'язку термінальної ділянки гліколізу з окисними реакціями циклу Кребса й процесами ресинтезу вуглеводів у міокарді та скелетному м'язі, а також їхнє значення в забезпеченні м'язової тканини енергією, необхідною для підтримки працездатності організму нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, які піддані опроміненню. Невідома також динаміка функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у мітохондріях скелетного та серцевого м'язів нащадків інтактних і опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр.

Отримані дані допоможуть виявити основні механізми порушень метаболічних шляхів, які забезпечують функціонування м'язової системи опромінених тварин та їхніх нащадків, що піддані опроміненню, а це стане теоретичною підставою для розробки підходів до спрямованої корекції постпроменевих дисферментозів у м'язах опромінених тварин та патогенетичного обґрунтування підвищення фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню, а також дасть змогу дослідити

можливість використання цих показників як діагностичних критеріїв наслідків променевого ураження.

Міокард і скелетні м'язи у статевозрілих інтактних тварин відрізняються не тільки анатомо-фізіологічними особливостями, але й станом метаболізму. Підтверджено, що скелетний м'яз характеризується високою інтенсивністю гліколітичних процесів, про яке свідчить активність ферментів термінального етапу гліколізу піруваткінази, лактатдегідрогенази та вміст метаболітів гліколізу лактату й пірувату (рис. 9.1–9.4).

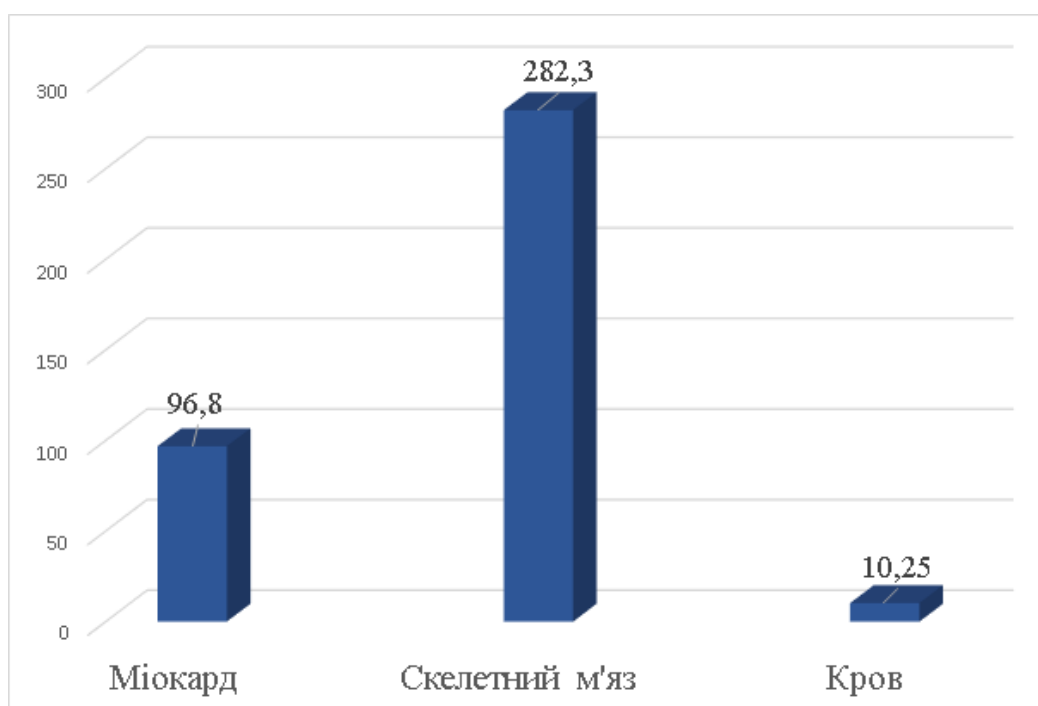


Рис. 9.1. Активність піруваткінази у міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних тварин (нмоль/мг білка за 1 хв)

Оскільки активність піруваткінази у скелетних м'язах майже у 3 рази вища, ніж у міокарді, можна зробити висновок, що субстратне гліколітичне фосфорилування відіграє значну роль у забезпеченні скелетної мускулатури макроергічними сполуками. Нами показано, що на відміну від скелетних м'язів, активність ферментів циклу трикарбонових кислот, зокрема малатдегідрогенази, у міокарді значно вища як у цитоплазмі, так і в мітохондріях тканини, про що свідчить більш високий рівень метаболітів циклу Кребса – малату та оксалооцту, а також активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази, яка виконує сполучну роль між гліколізом і циклом

трикарбонових кислот, у забезпеченні їх метаболітами й перенесенні водню від НАДН до НАДФ.

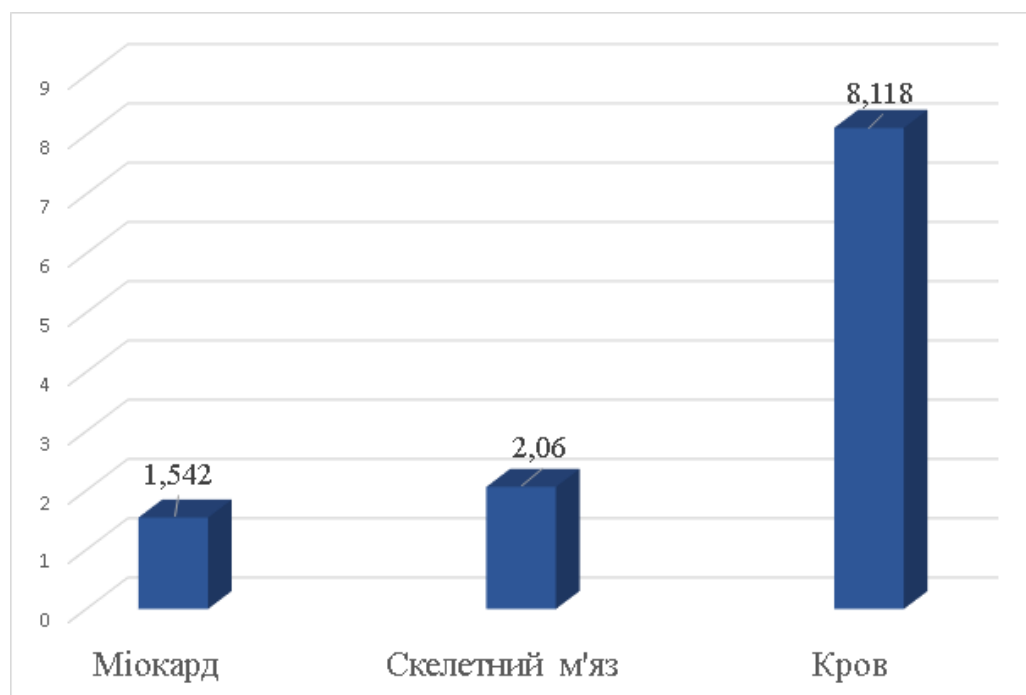


Рис. 9.2. Активність лактатдегідрогенази у міокарді, скелетному м'язі (мкмоль/мг білка за 1 хв) і сироватці крові (нмоль/мг білка за 1 хв) інтактних тварин

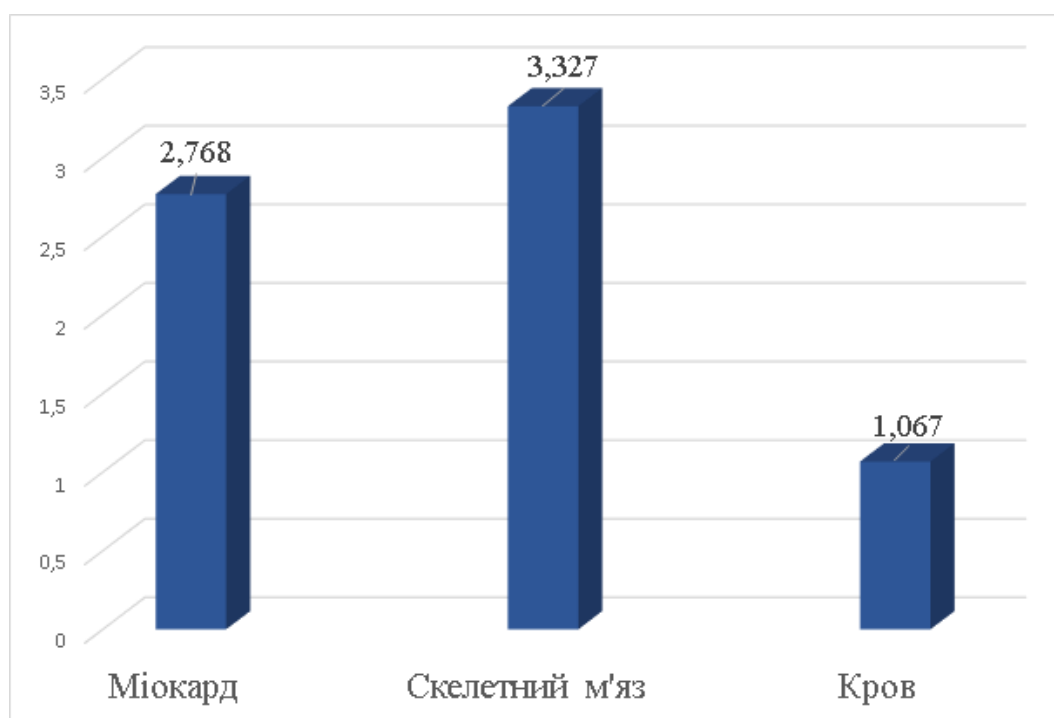


Рис. 9.3. Вміст лактату в міокарді, скелетному м'язі (мкмоль/г тканини) і сироватці крові (мкмоль/мл) інтактних тварин

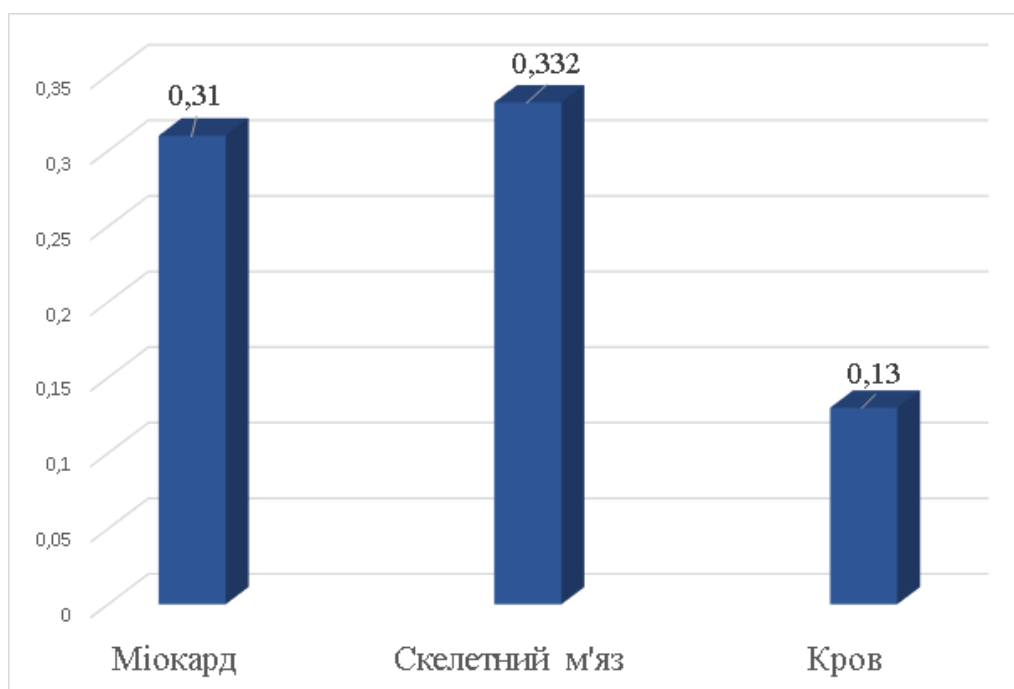


Рис. 9.4. Вміст пірувату в міокарді, скелетному м'язі (мкмоль/г тканини) і сироватці (мкмоль/мл) крові інтактних тварин

Надалі встановлено, що ФЕПКК, яка каталізує перетворення цитоплазматичного оксалоацту в фосфоенолпіруват, більш ніж у 3 рази активніша у скелетних м'язах, де активність ферментів циклу Кребса нижча, а активність ферментів гліколізу вища, ніж у міокарді, звідки можна припустити, що початковий етап глюконеогенезу активніше протікає у тканинах з достатньою активністю гліколізу. Можливо, це пов'язано з тим, що низка ферментів, які каталізують реакції гліколізу, є й ферментами глюконеогенезу, а метаболіти одного процесу є субстратами для іншого.

Водночас активність ФЕПКК у сироватці крові інтактних тварин дуже низька в порівнянні з іншими ферментами, що визначалися в сироватці. Це пов'язано, ймовірно, з низькою активністю ферментів глюконеогенезу в тканинах відносно активності ферментів гліколізу і циклу трикарбонних кислот (рис. 9.5).

У конкуренції за гліколітичний НАД важливе значення має співвідношення між цитоплазматичною формою НАД-залежної малатдегідрогенази та лактатдегідрогеназою. При високому співвідношенні МДГ/ЛДГ, як це спостерігається у міокарді, розвинута шунтувальна функція

малатдегідрогенази, при низькому – НАДН використовується переважно для відновлення пірувату. Відношення лактат/піруват і малат/оксалооцет, які характеризують редокс-потенціал нікотинамідних коферментів у цитоплазмі клітин м'язової тканини і можуть слугувати показниками оксигенації тканин, нижче у міокарді, ніж у скелетному м'язі, тому окисненість системи НАД/НАДН вища у міокарді.

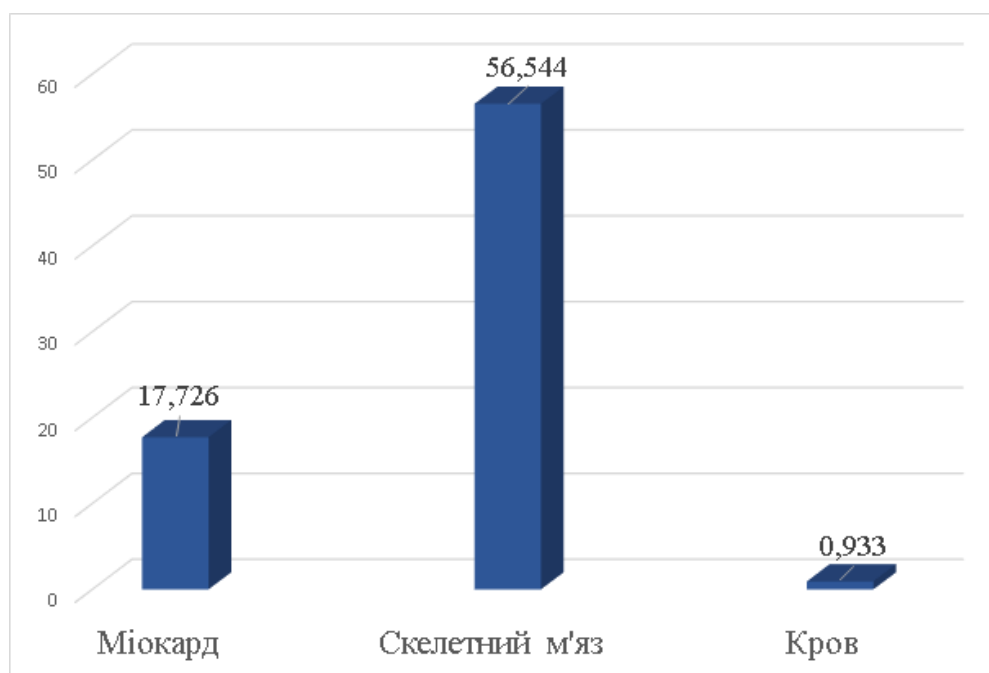


Рис. 9.5. Активність фосфоенолпіруваткарбоксикінази у міокарді ,скелетному м'язі та сироватці крові інтактних (нмоль/мг білка за 1 хв).

Все вищесказане створює умови для інтенсивного протікання гліколізу в скелетних м'язах та високої активності циклу трикарбонових кислот у міокарді експериментальних тварин, що підтверджується найбільшою активністю малатдегідрогенази у серцевому м'язі серед інших тканин.

Тотальне γ -опромінення дозами 0,5 та 1,0 Гр статевозрілих тварин призводить до різноспрямованих змін у метаболізмі експериментальних тварин.

Показано, що зміни вмісту гемоглобіну в периферичній крові опромінених у різних дозах статевозрілих тварин у різні строки після опромінення мають однакову тенденцію, але більш виражені вони саме у тварин, опромінених дозою 1,0 Гр. Це поступове зниження концентрації

гемоглобіну, починаючи з 1-ї доби після опромінення, максимально низьке значення його на 15-ту добу, особливо для тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, де цей показник був меншим майже на 20 %, та підвищення вмісту гемоглобіну на 30-ту добу після опромінення (рис. 9.6).

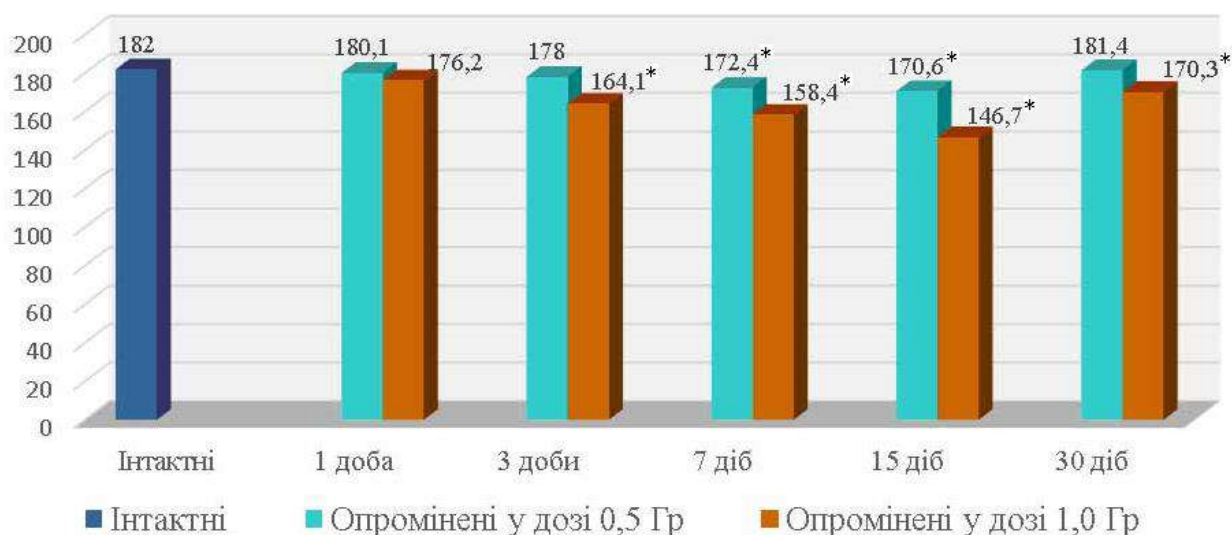


Рис. 9.6. Вміст гемоглобіну у крові інтактних і опромінених у різних дозах статевозрілих тварин (г/л)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

Показники вмісту гемоглобіну у периферичній крові опромінених у різних дозах статевозрілих тварин корелюють зі змінами вмісту еритроцитів. Спостерігається тенденція до зниження вмісту еритроцитів, починаючи з 1-ї доби після опромінення, максимально низьке значення їх на 7-му добу у тварин опромінених дозою 0,5 Гр, та на 15-ту добу у тварин опромінених дозою 1,0 Гр, де цей показник був меншим майже на 23 %, та підвищення вмісту еритроцитів на 30-ту добу після опромінення, де цей показник дещо вищий у тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, та нижчий у тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, порівняно з інтактними (рис 9.7).

Поряд з цим спостерігались різноспрямовані зміни концентрації інших досліджуваних клітин крові, причому глибина цих змін залежала від дози опромінення.

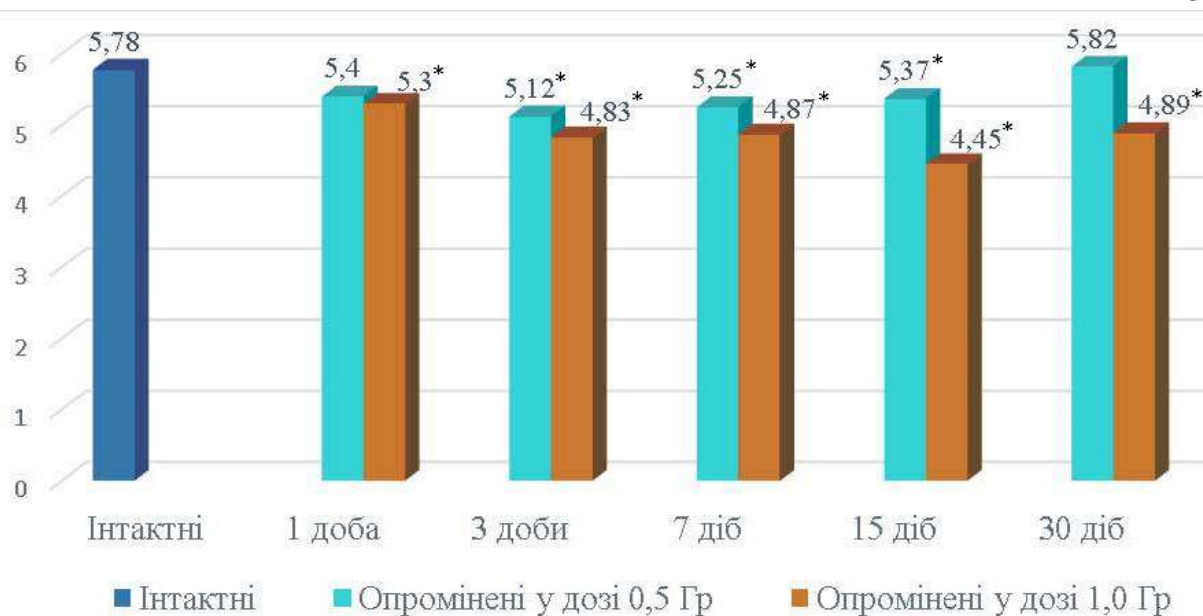


Рис. 9.7. Вміст еритроцитів у крові інтактних та опромінених у різних дозах статевозрілих тварин ($10^{12}/л$)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

Це, насамперед, поступове зниження вмісту тромбоцитів, ретикулоцитів і лейкоцитів до 15-ї доби, де у тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, тромбоцитопенія, ретикулоцитопенія та лейкопенія є найбільш вираженою, та незначне підвищення вмісту лейкоцитів і тромбоцитів на 30-ту добу, але цей показник у тварин, опромінених у різних дозах, все одно залишався меншим від інтактних тварин, на відміну від ретикулоцитів, вміст яких перевищував цей показник у інтактних тварин, причому найбільшим він був саме у тварин, опромінених дозою 1,0 Гр (рис. 9.8–9.10).

Поряд з цим спостерігалась і лімфоцитопенія, за виключенням 15-ї доби, де на фоні лейкопенії відмічається лімфоцитоз, який був більш вираженим у статевозрілих тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, на 30-ту добу відбувалось збільшення вмісту лімфоцитів, але цей показник у тварин, опромінених у різних дозах, все одно залишався меншим від інтактних (рис. 9.11).

Одним із загальних проявів адаптації є зміна рухової активності, що пов'язано, зокрема, зі змінами вмісту скорочувальних білків, функції м'язів, м'язового скорочення. Оскільки процес м'язового скорочення пов'язаний з утворенням актоміозинового комплексу та з наступними його

конформаційними змінами за рахунок енергії, яка вивільняється внаслідок ензиматичного розщеплення АТР міозином, АТР-азна активність актоміозину є такою його характеристикою, за якою можна судити про скорочувальну активність м'язів.

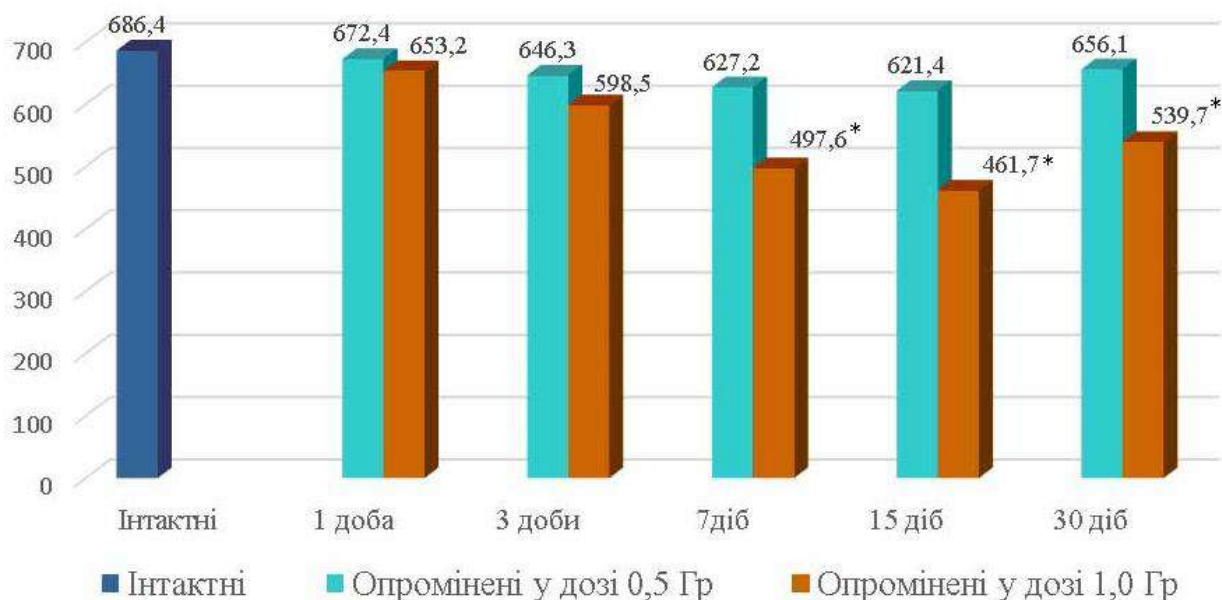


Рис. 9.8. Вміст тромбоцитів у крові інтактних та опроміненних у різних дозах статевозрілих тварин ($10^9/l$)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

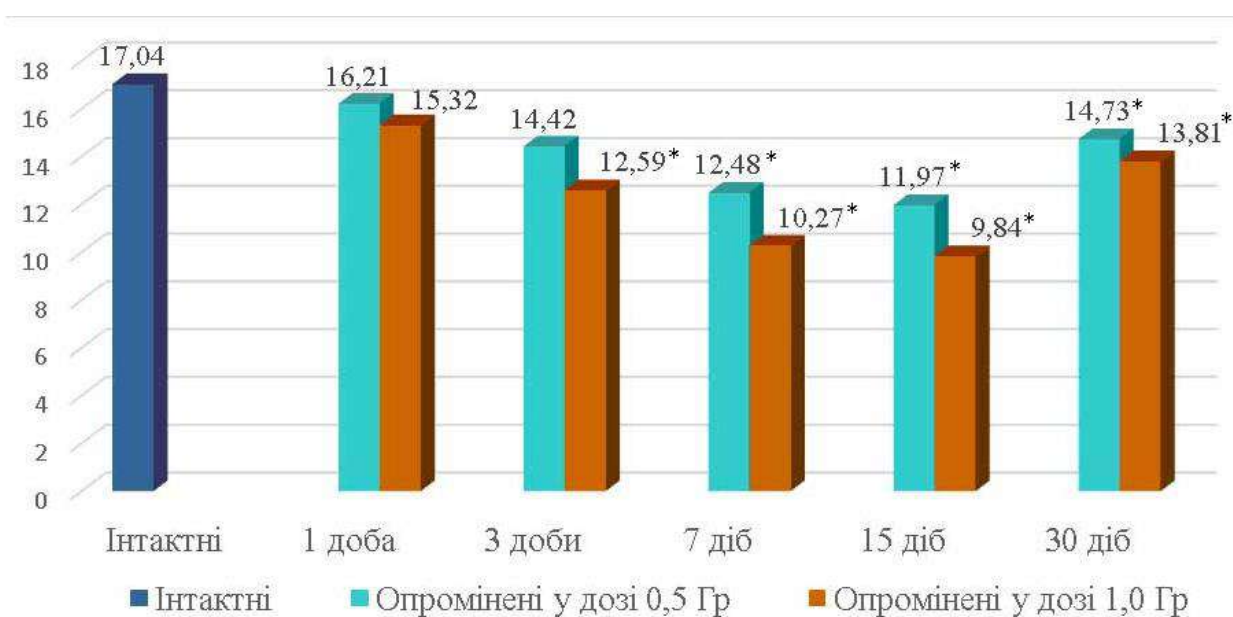


Рис. 9.9. Вміст лейкоцитів у крові інтактних та опроміненних у різних дозах статевозрілих тварин ($10^9/l$)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

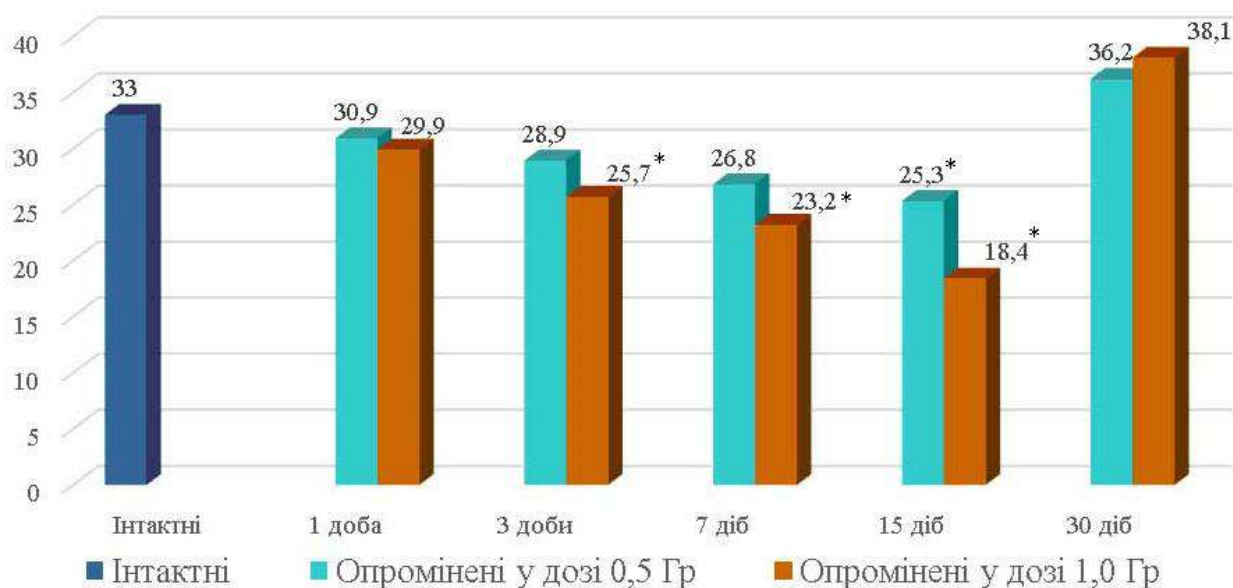


Рис. 9.10. Вміст ретикулоцитів у крові інтактних та опромінених у різних дозах статевозрілих тварин (%)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

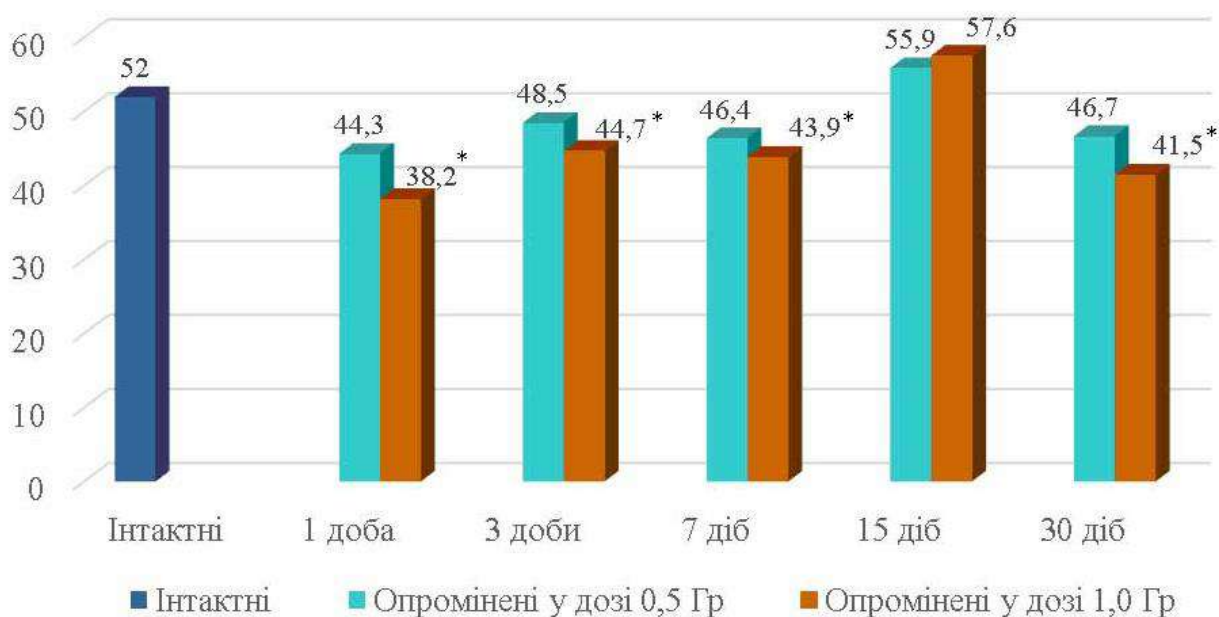


Рис. 9.11. Вміст лімфоцитів у крові інтактних та опромінених у різних дозах статевозрілих тварин (%)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

Саме тому метою було дослідити вплив різних доз радіації на вміст скорочувальних білків, Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФ-азну та K^{+} -АТФ-азну активність актоміозину та міозину.

Встановлено, що через добу після опромінення дозою 0,5 Гр вміст скорочувальних білків у скелетному м'язі дещо зменшується, але в подальшому спостерігається його підвищення. На 15-ту добу вміст скорочувальних білків почав знижуватись, але дещо перевищував цей показник у інтактних тварин. До 30-ї доби вміст скорочувальних білків зменшився на 22,9 % для міозину, більш ніж на 11 % для актину та на 7 і 8 % для тропоніну і тропоміозину відповідно порівняно з показниками інтактної групи (рис. 9.12–9.15).

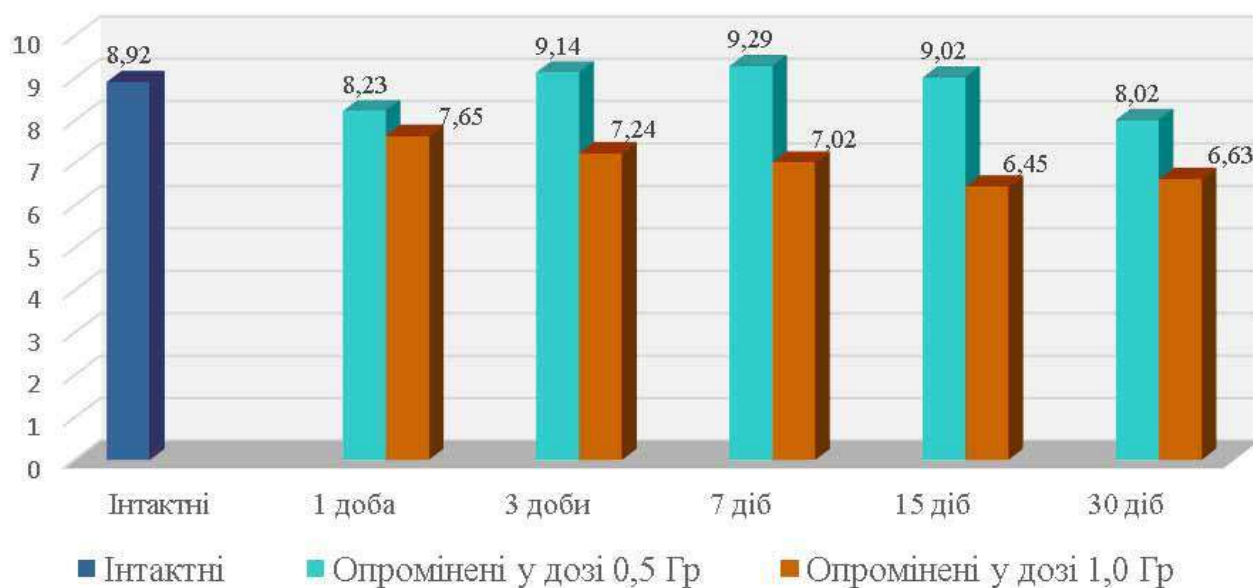


Рис. 9.12. Вміст міозину у скелетному м'язі в інтактних в опроміненних у різних дозах статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)

Аналогічна картина спостерігається і у серцевому м'язі, за винятком 30-ї доби, де ці показники у серцевому м'язі на відміну від скелетного, навпаки, збільшуються порівняно з показниками у серцевому м'язі інтактної групи (рис. 9.16–9.19).

Опромінення статевозрілих тварин дозою 1,0 Гр призводить до діаметрально протилежних змін порівняно з опроміненними тваринами дозою 0,5 Гр. Встановлено, що вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах із збільшенням строків після опромінення знижується, досягаючи найменшого значення на 30-ту добу порівняно з цим показником у інтактних тварин (див. рис. 9.12–9.19).

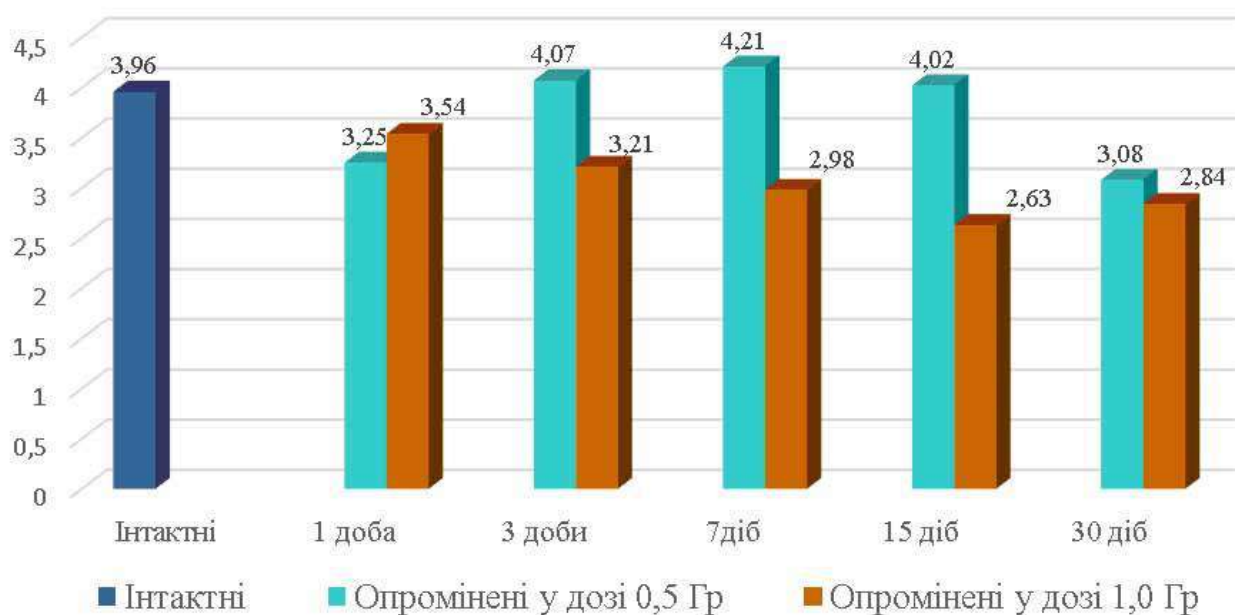


Рис. 9.13. Вміст актину в скелетному м'язі інтактних та опроміненних у різних дозах статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини).

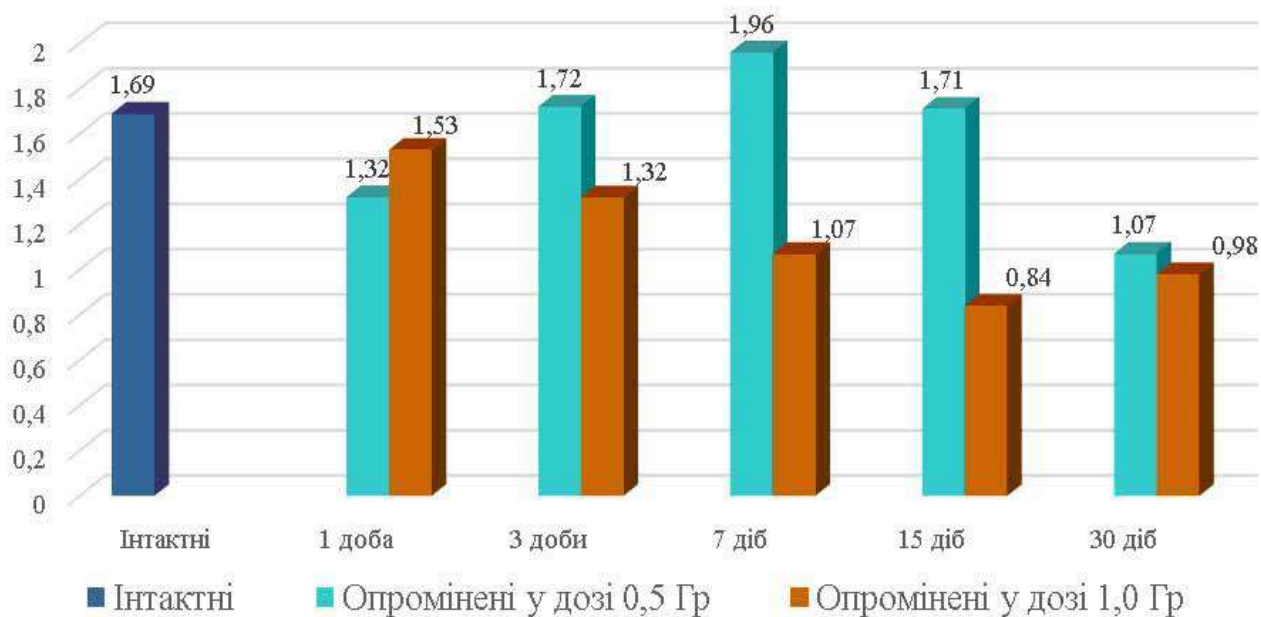


Рис. 9.14. Вміст тропоніну в скелетному м'язі інтактних та опроміненних у різних дозах статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)

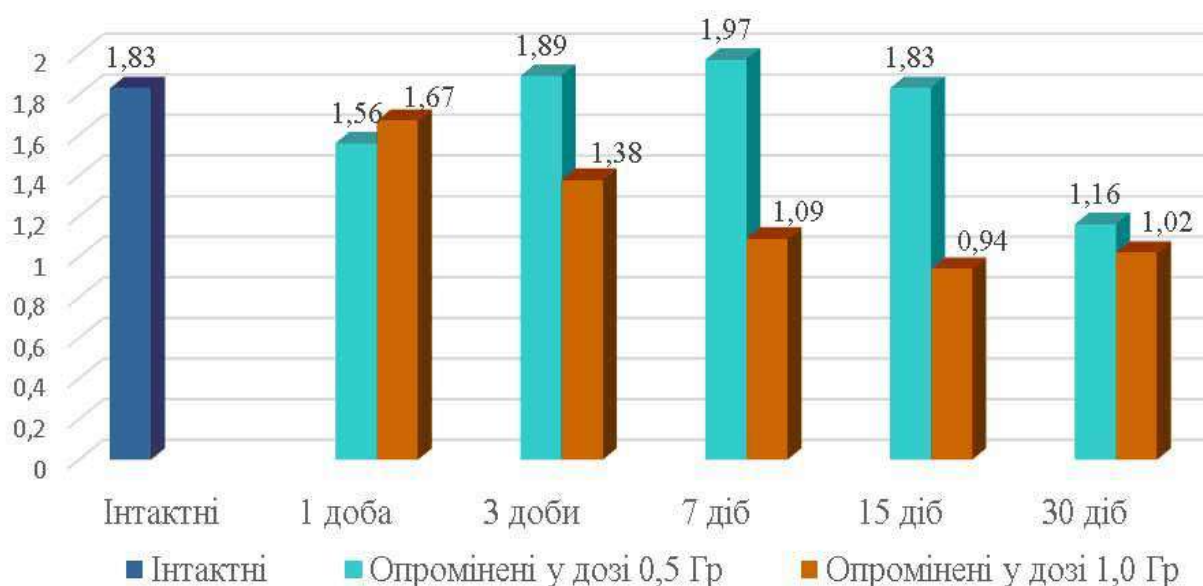


Рис. 9.15. Вміст тропоміозину в скелетному м'язі інтактних та опроміненних у різних дозах статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)

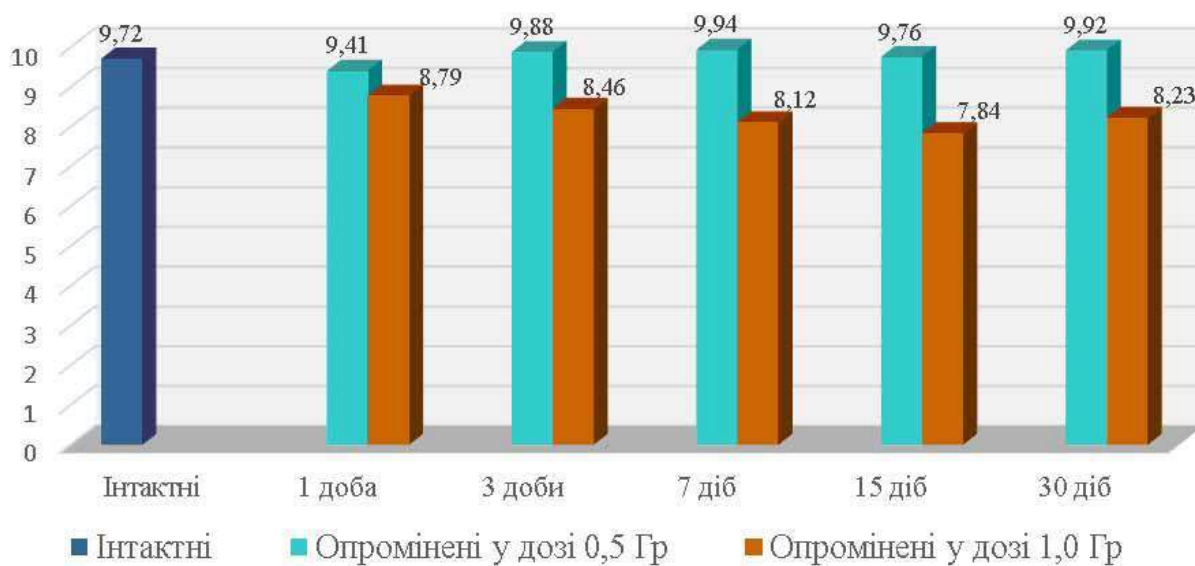


Рис. 9.16. Вміст міозину в серцевому м'язі у інтактних та опроміненних у різних дозах статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)

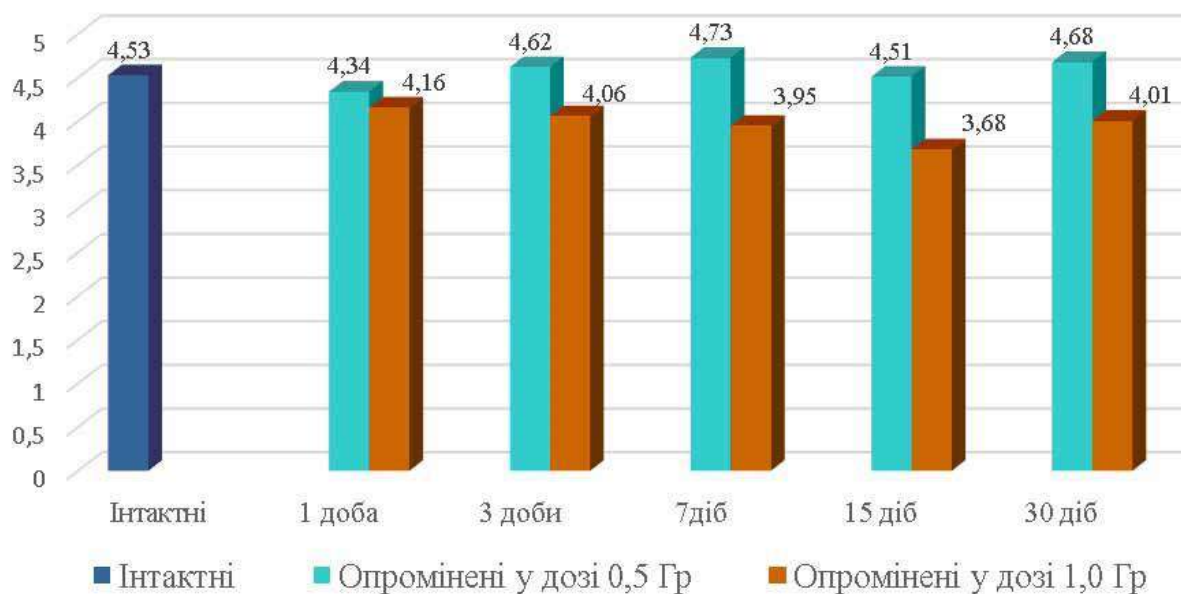


Рис. 9.17. Вміст актину в серцевому м'язі інтактних та опроміненних у різних дозах статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)

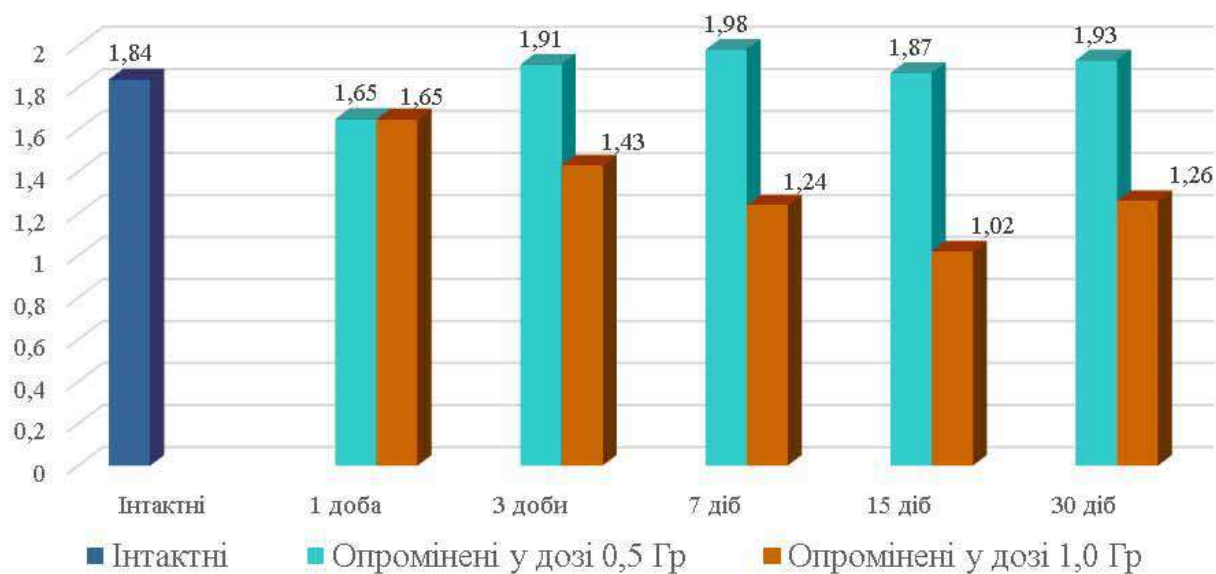


Рис. 9.18. Вміст тропоніну в серцевому м'язі інтактних та опроміненних у різних дозах статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)

Порівнюючи вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах у опроміненних дозою 0,5 Гр тварин з опроміненними дозою 1,0 Гр, можна відмітити, що із збільшенням дози опромінення ці показники в різні строки після опромінення є протилежними. Так, при опроміненні тварин дозою 0,5 Гр спостерігається зростання вмісту скорочувальних білків, починаючи з 3-ї доби після опромінення, що може бути зумовлено явищем

гормезису, тимчасом як у опромінених дозою 1,0 Гр тварин із збільшенням строків після опромінення вміст скорочувальних білків у м'язовій тканині, навпаки, знижується, що може свідчити про порушення білоксинтезувальної функції.

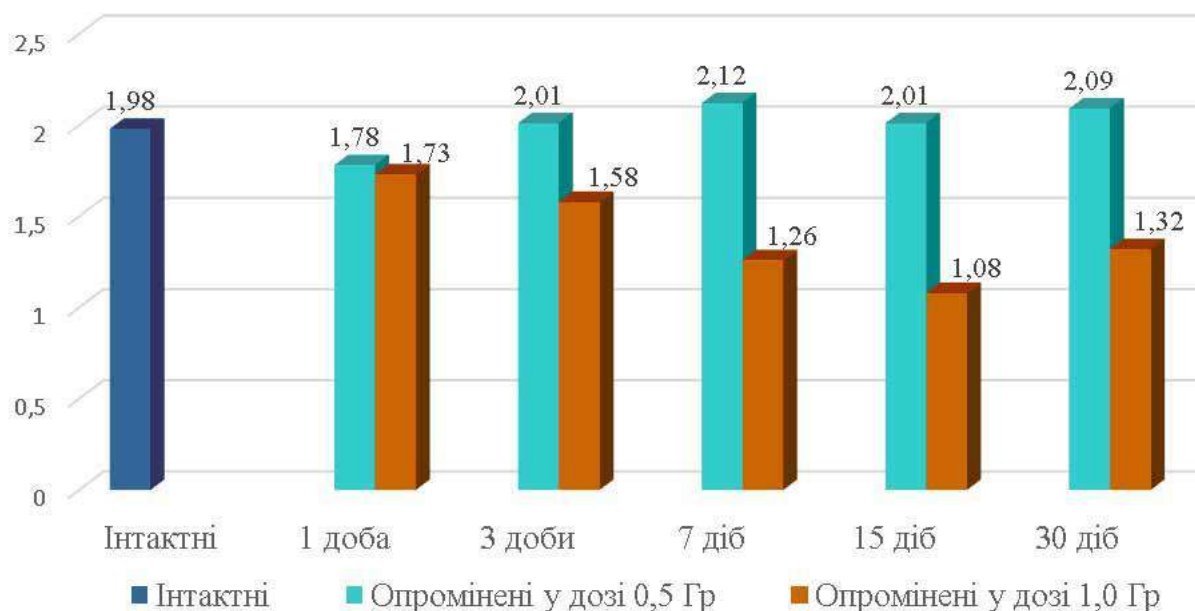


Рис. 9.19. Вміст тропоміозину у серцевому м'язі інтактних та опромінених у різних дозах статевозрілих тварин (мкмоль на 1 г тканини)

Опромінення дозою 0,5 Гр впливає як на Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азну, так і на K^{+} -АТФ-азну активність, але змінюється вона неоднаково. Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азна активність актоміозину, починаючи з 1-ї доби, зростала як у скелетному, так і в серцевому м'язах, досягаючи свого піка у серцевому м'язі на 15-ту добу, на відміну від скелетного, де цей показник досягав свого піка на 7-му добу, а починаючи з 15-ї доби, спостерігалось його поступове зниження; у серцевому м'язі незначне зниження спостерігалось лише на 30-ту добу, але все одно цей показник як у скелетному, так і серцевому м'язах був більшим порівняно з показником у інтактних тварин.

Що ж стосується K^{+} -АТФ-азної активності актоміозину в серцевому та скелетному м'язах, то вона, починаючи з 1-ї доби знижувалась порівняно з цим показником у інтактних тварин. Поступове зростання її спостерігалось

лише на 30-ту добу, але все одно вона була меншою від показника в інтактних тварин.

Порівнюючи дані про вплив ІВ дозою 0,5 Гр на АТР-азну активність, можна припустити, що малі дози радіації формують позитивну адаптивну відповідь, що супроводжується збільшенням Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності внаслідок формування між F-актином і міозином сильної форми зв'язування, мономери актину переходять у типовий для цієї стадії «включений стан» актоміозину і головки міозину набувають впорядкованої орієнтації в м'язовому волокні. Збільшення Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності і зменшення K^+ -АТР-азної активності може бути пов'язане з переважанням $AM \cdot ADP \cdot Pi$ та $AM \cdot ADP \cdot Pi$ інтермедіатів.

У разі дії іонізуючого випромінювання дозою 0,5 Гр на ізольований міозин були отримані дані про підвищення Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності міозину порівняно з контролем на 1-шу, 3-тю та 7-му добу, і незначне зменшення її на 30-ту добу після опромінення як у серцевому, так і у скелетному м'язах.

K^+ -АТР-азна активність міозину практично не змінювалась на всіх строках після опромінення порівняно з показником у інтактних тварин.

Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину в опроміненіх дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин характеризується тим, що через добу після опромінення цей показник у скелетному м'язі дещо збільшувався, а потім, зі збільшенням терміну після опромінення, зменшується, досягаючи найменшого значення на 30-ту добу. У серцевому м'язі спостерігалось різке підвищення цього показника на 1-шу добу та зменшення його до 30-ї доби, але при цьому все одно цей показник залишався більшим від інтактних тварин.

Що ж стосується K^+ -АТР-азної активності актоміозину в скелетному м'язі, то на 1-шу добу спостерігалось незначне її падіння, на 3-тю добу – незначне зростання порівняно з цим показником у інтактних тварин, а потім активність її із збільшенням терміну після опромінення поступово знижувалась, але все одно перевищувала цей показник порівняно з інтактними

тваринами, на відміну від серцевого м'яза, де K^+ -АТР-азна активність актоміозину зі збільшенням терміну після опромінення поступово знижувалась та досягала свого найменшого значення на 30-ту добу порівняно з цим показником у інтактних тварин.

Отже, опромінення дозою 1,0 Гр супроводжується ушкодженням скелетного м'яза, у тому числі модифікацією актоміозинового протеїнового комплексу, що є основною одиницею м'язового скорочення. Це призводить до змін функціональної активності й виражається у підвищенні K^+ -АТР-азної активності актоміозину чутливих до опромінення м'язів.

Узагальнюючи отримані дані про вплив іонізуючого випромінювання на АТР-азну активність, можна припустити такий механізм впливу ІВ на актоміозиновий комплекс. Зменшення АТР-азної активності за дії ІВ на скелетну мускулатуру відбувається внаслідок формування слабкої форми зв'язування міозину з актином (стадія $AM \cdot ATP$ і $AM \cdot ADP \cdot Pi$), спостерігається дезорієнтація головок міозину, і мономери актину переходять у «виключений стан».

У разі дії іонізуючого випромінювання дозою 1,0 Гр на чистий міозин були отримані дані про зниження Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності міозину порівняно з контролем на всіх строках після опромінення у скелетному м'язі, тимчасом як у серцевому спостерігалось збільшення її на 1-шу добу та зменшення зі збільшенням терміну після опромінення, де цей показник залишався нижчим від показника в інтактних тварин. Зниження Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності міозину може бути зумовлено порушенням структури його активного центру, оскільки АТР-азний центр чистого міозину вільний від взаємодії з актином, і саме тому міозин виявляється чутливішим до дії ІВ.

Вивчаючи особливості взаємозв'язку термінальної ділянки гліколізу та початкової ланки глюконеогенезу в міокарді й скелетних м'язах опромінених у різних дозах тварин, встановлено, що в опромінених дозою 0,5 Гр тварин активність піруваткінази у міокарді та скелетному м'язі зростає порівняно з інтактними тваринами. У крові, навпаки, спостерігається зниження

активності цього ферменту порівняно з інтактними тваринами. При опроміненні тварин дозою 1,0 Гр відбуваються діаметрально протилежні зміни, зниження активності досліджуваного ферменту в скелетному м'язі та підвищення активності у серцевому, тимчасом як у крові спостерігається незначне зростання його активності (рис. 9.20).

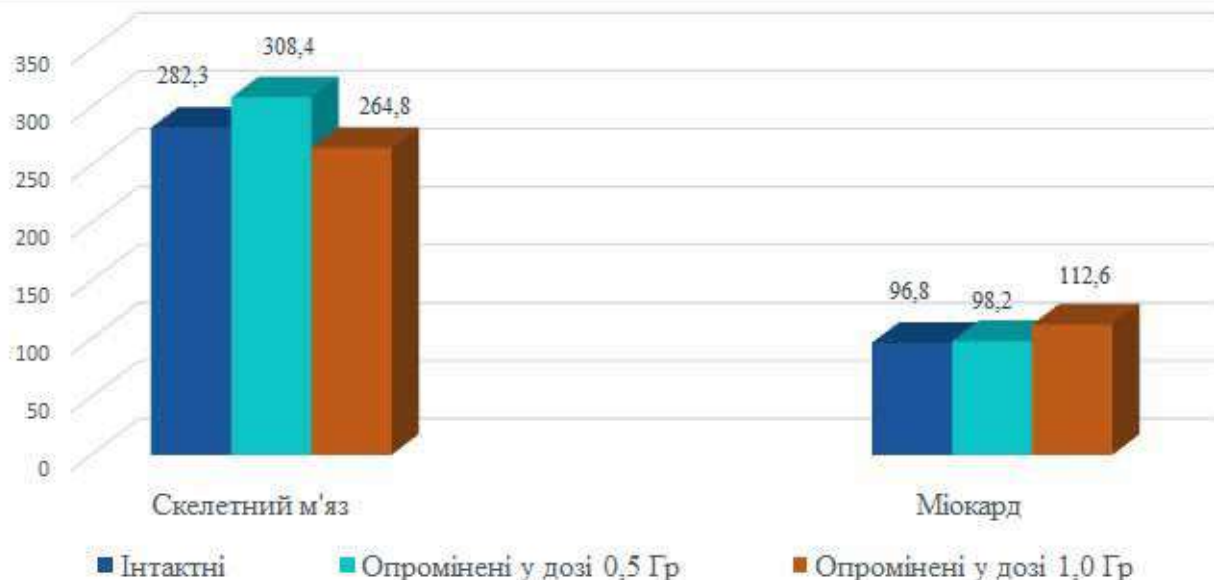


Рис. 9.20. Активність піруваткінази у міокарді та скелетному м'язі інтактних і опромінених тварин (нмоль/мг білка за 1 хв)

Таким чином, можна констатувати, що зі збільшенням дози опромінення спостерігаються зниження інтенсивності процесів субстратного фосфорилування в скелетному м'язі та інтенсифікація їх у міокарді, а зростання активності даного ферменту в крові може свідчити про зниження спроможності м'язової тканини фіксувати даний фермент у клітині за рахунок підвищення проникності плазматичних мембран.

При опроміненні тварин дозою 0,5 Гр спостерігається зниження активності лактатдегідрогенази у міокарді та крові на фоні підвищення активності даного ферменту в скелетному м'язі.

Опромінення тварин дозою 1,0 Гр призводить до різкого підвищення активності ЛДГ у міокарді та скелетному м'язі. У цитоплазмі серцевого м'яза опромінених тварин активність ЛДГ у 2,43 раза перевищує таку у міокарді інтактних щурів, а у цитоплазмі скелетного м'яза – у 2 рази і зміни ці

вірогідні. Активність ферменту у сироватці крові у 1,6 раза перевищує активність ферменту в інтактних тварин, що є наслідком розвитку анаеробних процесів у обох видах м'язової тканини і порушення проникності плазматичних мембран при опроміненні (рис. 9.21).



Рис. 9.21. Активність лактатдегідрогенази у міокарді, скелетному м'язі (мкмоль/мг білка за 1 хв) і сироватці крові (нмоль/мг білка за 1 хв) інтактних і опромінених тварин

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

Отримані результати щодо активності ферментів гліколізу, глюконеогенезу, субстратного фосфорилування та ізоферментів лактатдегідрогенази корелюються із вмістом їхніх метаболітів – пірувату та лактату. Так, вміст лактату у скелетному м'язі зі збільшенням дози опромінення зростає і в опромінених дозою 1,0 Гр тварин перевищує цей показник майже у два рази на відміну від концентрації пірувату, де в опромінених дозою 0,5 Гр цей показник дещо підвищується, а у тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, він майже у 2 рази менший порівняно з інтактними тваринами. У міокарді опромінених дозою 0,5 Гр тварин вміст лактату дещо зменшується на фоні невірогідного зростання вмісту пірувату, тимчасом як зі зростанням дози опромінення до 1,0 Гр вміст цих метаболітів діаметрально протилежний, а саме, на фоні незначного зниження пірувату в міокарді

зростає вміст лактату. У крові опромінених у різних дозах тварин спостерігаються однонаправлені зміни вмісту пірувату і лактату. Так, у крові опромінених дозою 0,5 Гр спостерігається зменшення вмісту лактату і пірувату, а у крові опромінених дозою 1,0 Гр – збільшення цих показників порівняно з інтактними тваринами (рис. 9.22, 9.23).

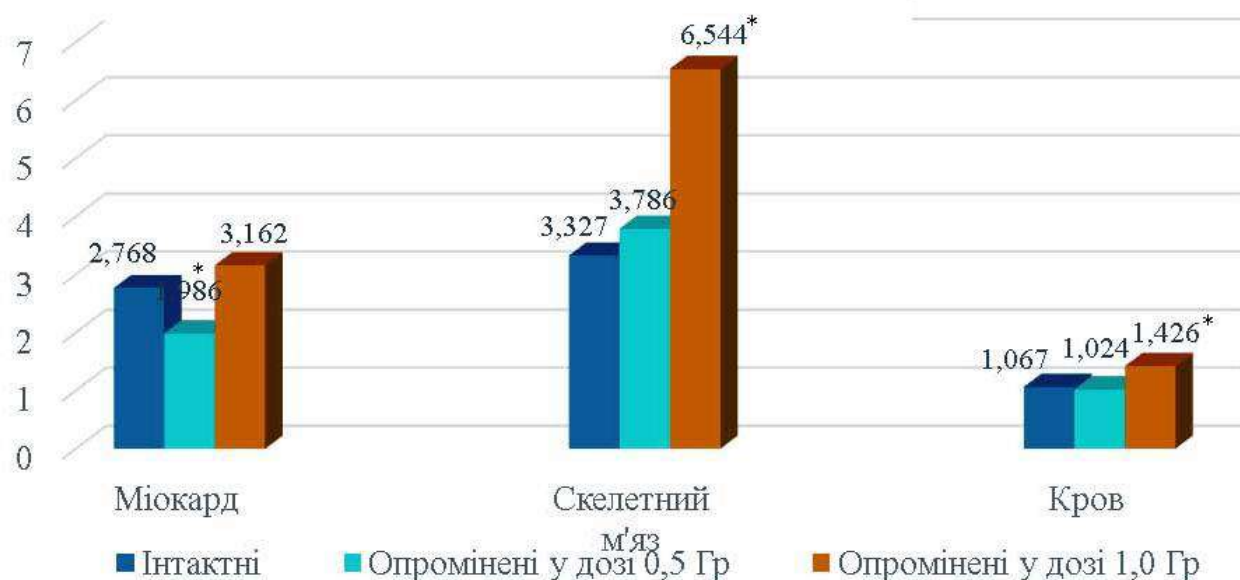


Рис. 9.22. Вміст лактату в міокарді, скелетному м'язі (мкмоль/г тканини) і сироватці крові (мкмоль/мл) інтактних і опромінених тварин
* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

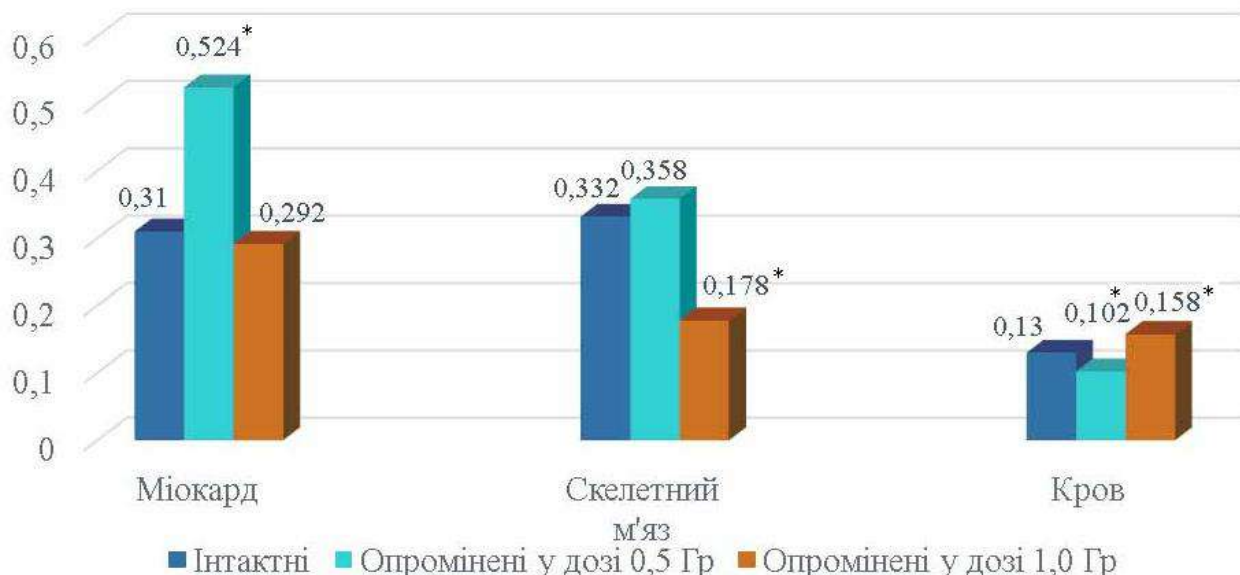


Рис. 9.23. Вміст пірувату в міокарді, скелетному м'язі (мкмоль/г тканини) і сироватці крові (мкмоль/мл) інтактних і опромінених тварин
* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

Таким чином, оцінюючи отримані результати, слід зазначити, що опромінення статевозрілих тварин викликає збільшення активності лактатдегідрогенази в сироватці крові, що свідчить про посилення гліколітичних процесів у м'язовій тканині при патології і корелює з активацією прямої малатдегідрогенази у сироватці крові, яке свідчить про розвиток ацидозу і порушення проникності мембран м'язових клітин.

На наш погляд, для об'єктивної оцінки посилення ішемії міокарда доцільно використовувати показники активності прямої та зворотної малатдегідрогенази у поєднанні з загальноприйнятими біохімічними показниками.

Мітохондріальна малатдегідрогеназа, що каталізує окиснення малату в оксалооцет, бере участь у циклі Кребса і характеризує заключний етап цього аеробного окиснювального процесу, а цитоплазматична форма, використовуючи окиснені нікотинамідні коферменти, забезпечує накопичення протонів у цитоплазмі й призводить до розвитку ацидозу.

У цитоплазмі міокарда опромінених дозою 0,5 Гр тварин активність прямої малатдегідрогеназної реакції дещо знижується, на відміну від мітохондріальної фракції, де активність її у 1,3 раза перевищує цей показник в інтактних тварин. Протилежні зміни відбуваються з активністю зворотної малатдегідрогенази, активність якої в цитоплазмі дещо збільшується, а в мітохондріях, навпаки, спостерігається її вірогідне зменшення.

У скелетному м'язі опромінених дозою 0,5 Гр тварин реєструються діаметрально протилежні зміни в активності цитоплазматичної фракції як прямої, так і зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з показниками у цитоплазмі міокарда даної групи тварин. Це, насамперед вірогідне зростання активності прямої малатдегідрогеназної реакції в цитоплазмі та незначне зниження зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з інтактними тваринами.

У мітохондріях скелетного м'яза спостерігається підвищення активності прямої малатдегідрогеназної реакції, що відповідає змінам активності в

мітохондріях міокарда та зниженні активності зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з інтактними тваринами. У крові досліджуваної групи тварин відбувається зменшення активності як прямої, так і зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з інтактними тваринами.

Концентрація малату й оксалооцту в тканинах також змінюється. Якщо вміст малату як у серцевому, так і у скелетному м'язах зростає, то зміни в концентрації оксалооцту порівняно з інтактними тваринами протилежні, а саме: на фоні зниження вмісту даного метаболіту в міокарді спостерігається підвищення його у скелетному м'язі, внаслідок чого відношення малат/оксалооцет у міокарді становить 9,079, а в скелетних м'язах 9,045.

Як вище зазначено, у взаємоперетвореннях малату і пірувату бере активну участь НАДФ-залежна декарбоксилювальна малатдегідрогеназа (НАДФ-МДГ), активність якої щодо перетворення малату в піруват (пряма реакція) дещо знижується як у серцевому, так і у скелетному м'язах опромінених дозою 0,5 Гр тварин. А ось активність НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогенази з перетворення пірувату в малат (зворотна реакція) має різноспрямований характер змін: тимчасом, як у серцевому м'язі спостерігається її підвищення, у скелетному, навпаки, простежується тенденція до її зниження, що свідчить про більшу інтенсивність окисних процесів у серцевому м'язі.

Відношення прямої до зворотної НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогеназної реакції зростає в серцевому м'язі і знижується у скелетному порівняно з інтактними тваринами.

Характеризуючи зміни активності прямої та зворотної НАД, НАДФ-малатдегідрогеназної реакції, а також вмісту малату й оксалооцту в тканинах досліджуваної групи тварин, слід зазначити про інтенсифікацію аеробного окиснювального процесу та посилення енергетичних ресурсів м'язової тканини. Таким чином, можна говорити про стимулювальний вплив малої дози опромінення на енергетичний обмін у м'язовій тканині опромінених дозою 0,5 Гр тварин.

Опромінення дозою 1,0 Гр істотно впливає на активність прямої малатдегідрогенази. Перш за все, привертає увагу майже подвійне зниження активності ферменту в мітохондріях обох видів м'язової тканини і вірогідне збільшення її у цитоплазмі клітин. Крім того, у сироватці крові спостерігається збільшення активності прямої малатдегідрогеназної реакції більше ніж в 1,3 раза.

Малатдегідрогеназа, що каталізує відновлення оксалооцту в малат, особливого значення набуває у цитоплазмі клітин, оскільки, сприяючи накопиченню малату, вона конкурує за відновлений НАДН з лактатдегідрогеназою і забезпечує транспорт відновлених еквівалентів з цитоплазми в мітохондрії.

У мітохондріях активація цієї форми ферменту перешкоджає перебігу циклу Кребса і призводить до відтоку метаболітів циклу в цитоплазму.

Опромінення дозою 1,0 Гр призводить до істотного пригнічення активності зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у цитоплазмі міокарда і скелетного м'яза та значного збільшення її у мітохондріях обох тканин. При цьому відбувається збільшення активності даного ферменту в сироватці крові. Усе це свідчить про порушення аеробних енергетичних процесів у м'язовій тканині при опроміненні та важливу роль у його оцінці активності прямої і зворотної реакції малатдегідрогенази.

Відношення прямої до зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції зростає більш ніж у 2,5 раза в цитоплазмі серцевого м'яза та більш ніж у 3,8 раза в цитоплазмі скелетного м'яза і знижується у мітохондріях серцевого і скелетного м'язів більш ніж у 4 і 2,5 раза відповідно порівняно з інтактними тваринами.

НАДФ-залежна малатдегідрогеназа в цитоплазмі клітин міокарда, яка каталізує окисне декарбоксилювання малату в піруват достовірно збільшує свою активність, на відміну від скелетного м'яза, де цей показник знижується майже на 14 % порівняно з інтактними тваринами.

Функція НАДФ-залежної малатдегідрогенази, яка визначається за її здатністю каталізувати карбоксилювання пірувату (зворотна реакція) зазнає тих же змін, що і пряма реакція у скелетному м'язі, де цей показник вірогідно знижується. У серцевому м'язі активність зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогенази знижується на відміну від НАДФ-залежної малатдегідрогенази, яка каталізує пряму реакцію, активність якої зростає.

Внаслідок змін, які відбуваються і в серцевому, і у скелетному м'язах відношення прямої НАДФ-залежної малатдегідрогенази до зворотної реакції у міокарді зростає на 28,4 %, а у скелетному м'язі на 9,2 %.

Враховуючи переважне падіння активності зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогеназної реакції у досліджуваних тканинах, слід очікувати на посилене перетворення малату в піруват, а з іншого боку, активація зворотної НАД-залежної малатдегідрогенази в цитоплазмі та мітохондріях м'язової тканини буде приводити до накопичення малату. Відповідь на це питання може дати визначення вмісту субстратів малатдегідрогеназної реакції у досліджуваних тканинах.

Концентрація малату в серцевому і скелетному м'язах опромінених дозою 1,0 Гр тварин зростає, тимчасом як вміст оксалооцту в цих тканинах знижується, що позначається на співвідношенні малату й оксалооцту, показник якого у серцевому м'язі збільшується на 42,3 %, а у скелетному м'язі – на 31,5 % порівняно з інтактними тваринами. Незважаючи на різноспрямовані зміни вмісту досліджуваних субстратів у тканинах, концентрація малату й оксалооцту в крові збільшується, причому вірогідне зростання саме характерно для малату, вміст якого в крові майже у півтора раза вищий порівняно з інтактними тваринами.

Значних змін зазнавав вміст аденілових нуклеотидів у м'язовій тканині тварин, опромінених дозою 1,0 Гр. Так, на фоні незначного зменшення концентрації АТФ у скелетному м'язі на 10,3 %, та у серцевому на 7,4 %, вірогідно зростав вміст АДФ і АМФ, який у скелетному м'язі становив

відповідно 140,2 та 138,4 %, а у серцевому – 164,2 та 196,7 % у порівнянні з інтактною групою.

Таким чином, оцінюючи отримані результати, слід зазначити, що опромінення статевозрілих тварин викликає збільшення активності ЛДГ у сироватці крові, що відображає посилення гліколітичних процесів у м'язовій тканині при патології і корелює з активацією прямої МДГ у сироватці крові, що свідчить про розвиток ацидозу та порушення проникності мембран м'язових клітин. Поглиблення морфологічних і метаболічних змін у міокарді веде до гіперферментемії та зниження у мітохондріях активності прямої НАД-залежної МДГ і підвищення зворотної НАД-залежної МДГ.

Підвищення активності ферменту малатдегідрогенази у сироватці крові тварин є наслідком розвитку анаеробних процесів у обох видах м'язової тканини і порушення проникності плазматичних мембран при гіпоксії, що свідчить про порушення аеробних енергетичних процесів у м'язовій тканині та важливу роль у його оцінці активності прямої і зворотної реакції МДГ.

Функціонування креатинкіназної системи у тканинах опромінених тварин після підвищення дози опромінення у 2 рази характеризується зниженням активності фосфорильовального ферменту креатинфосфокінази та його м'язового ізоензиму, що призводить до певних змін в енергетичному обміні, де простежується тенденція щодо різкого зростання менш фосфорильованих сполук на фоні відносно стійкого рівня пулу аденілових нуклеотидів.

Як наслідок, зі зростанням дози опромінення до 1,0 Гр зменшується фізична працездатність статевозрілих тварин.

Отже, отримані дані дають можливість прогнозування та розробки комплексу заходів, спрямованих на зменшення метаболічних порушень в організмі опромінених тварин, що впливають як на народжуваність так і життєспроможність потомства.

Важливим аспектом проблеми віддалених пострадіаційних ефектів є стан репродуктивної функції та здоров'я нащадків опроміненого населення

внаслідок властивих матері та дитині фізіологічних особливостей – висока чутливість до дії іонізуючого опромінення, наслідки якого можуть проявитися після тривалого періоду уявного благополуччя.

Тому особливої уваги потребує вивчення наслідків дії радіації на фізіологічну повноцінність нащадків.

Проведені дослідження показали, що через добу після опромінення, нащадки, народжені від опромінених дозами 0,5 та 1,0 Гр тварин, зовні нічим не відрізняються від інтактних на тлі несуттєвого падіння маси тіла. Вони рухливі, шерсть гладка, слизові оболонки рожеві, корм поїдають добре, порушень функцій шлунково-кишкового тракту та сечовивідної системи не виявлено.

На 3-тю добу щурята, народжені від опромінених дозою 0,5 Гр тварин зовні нічим не відрізняються від інтактних на тлі несуттєвого падіння маси тіла на відміну від щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які пригнічені, шерсть скуйовджена, погіршується апетит, відбувається значне падіння маси тіла тварин у порівнянні з вихідними величинами, але в більшій мірі у порівнянні з одновіковими інтактними тваринами. Слід зазначити, що на 3-тю добу із загальної кількості щурят, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, загинула 1 тварина.

Через 7 діб після опромінення у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, погіршується апетит, вони пригнічені, спостерігається незначне зниження маси тіла. На 7-му добу із загальної кількості щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, загинула 1 тварина. Щурята, народжені від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, через 7 діб після опромінення дозою 1,0 Гр мляві, корм поїдають погано, спостерігається стійке падіння маси в порівнянні з одновіковими інтактними тваринами, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, слизові оболонки бліді. Слід зазначити, що на 7-му добу із загальної кількості щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, загинуло 2 тварини.

На 15-ту добу після опромінення загальний стан щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, залишається незмінним, на відміну від щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, стан яких продовжує залишатися важким. Тварини пригнічені, апетит поганий, маса знижена. За період з 7-ї по 15-ту добу після опромінення із загальної кількості щурят, народжених від опромінених дозами 0,5 та 1,0 Гр тварин, загинуло по одній у кожній групі.

До 30-ї доби після опромінення дозою 1,0 Гр загальний стан щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, задовільний на тлі несуттєвого падіння маси тіла. Це стосується і щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, загальний стан яких дещо поліпшується в порівнянні з попереднім строком дослідження, однак у порівнянні з одновіковими інтактними тваринами маса щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, після опромінення значно нижча.

За разового, а тим більше хронічного впливу дії малих доз радіації механізми формування радіогенних змін у кровотворній системі складніші, ніж за дії сублетальних й летальних доз, і дотепер ще не мають остаточного тлумачення. Якщо враховувати, що опроміненню піддаються нащадки, народжені від опромінених у малих дозах тварин, то слід очікувати більш глибоких змін з боку системи крові.

У периферичній крові через добу в нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, після опромінення дозою 1,0 Гр спостерігався дещо зменшений вміст гемоглобіну, еритроцитів на тлі підвищення вмісту тромбоцитів, лейкоцитів, лімфоцитів та ретикулоцитів у порівнянні з неопроміненими тваринами (рис. 9.24-9.29).

На 3-тю добу після впливу продовжує зменшуватися кількість гемоглобіну, яка вірогідно була нижчою порівняно з неопроміненими тваринами. Поряд з цим спостерігалася тенденція до зниження еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів, тромбоцитів на фоні зростання лімфоцитів.

І якщо вміст еритроцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів був дещо нижчим порівняно з неопроміненими щурятами, то вміст лейкоцитів, незважаючи на зниження, залишався вищим у порівнянні з цим показником у неопромінених тварин. Через 7 діб після опромінення в крові спостерігається вірогідне зменшення вмісту гемоглобіну на фоні невірогідного зниження еритроцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів. Крім цього, спостерігалась тенденція до зниження лейкоцитів і лімфоцитів, але цей показник все одно перевищував аналогічний показник у інтактних тварин на 2,5 та 11,2 % відповідно.

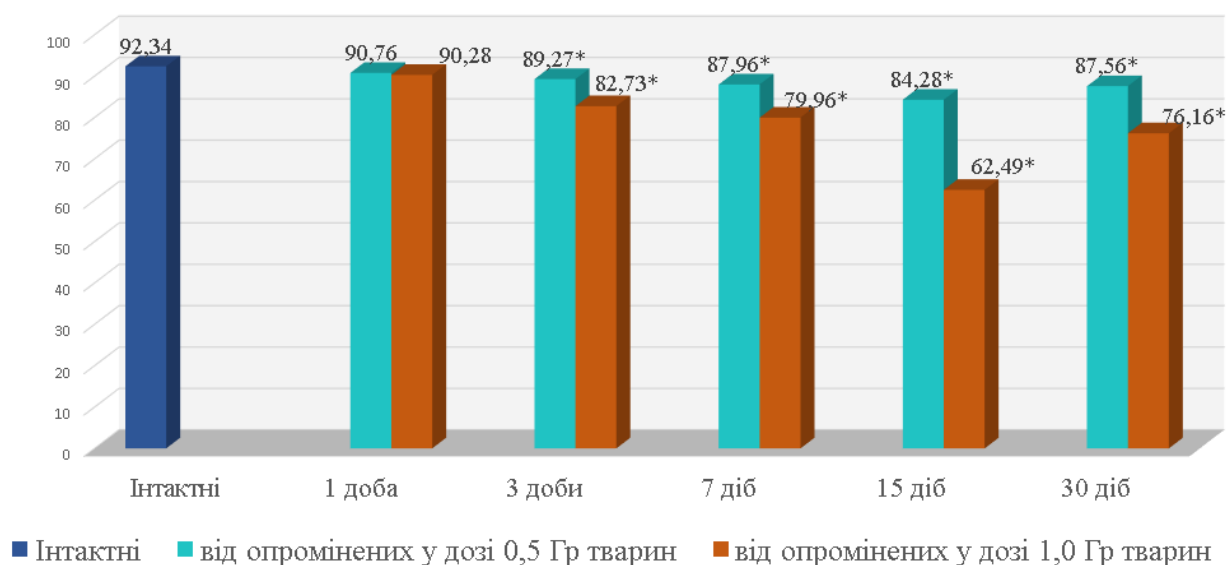


Рис. 9.24. Вміст гемоглобіну у крові нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (г/л)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

На 15-ту добу помітно знижений абсолютний вміст формених елементів у крові за виключенням лейкоцитів, вміст яких залишався дещо вищим, на фоні зростання вмісту лімфоцитів, що на 13,4 % перевищував показник у інтактних тварин.

До 30-ї доби трохи поліпшується клітинний склад крові, однак вміст формених елементів усе ще значно нижчий, ніж у інтактних тварин, за виключенням тромбоцитів, вміст яких дещо вищий від інтактних.

Більш глибокі зміни гематологічних показників спостерігались у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які були піддані тотальному γ -опроміненню дозою 1,0 Гр.

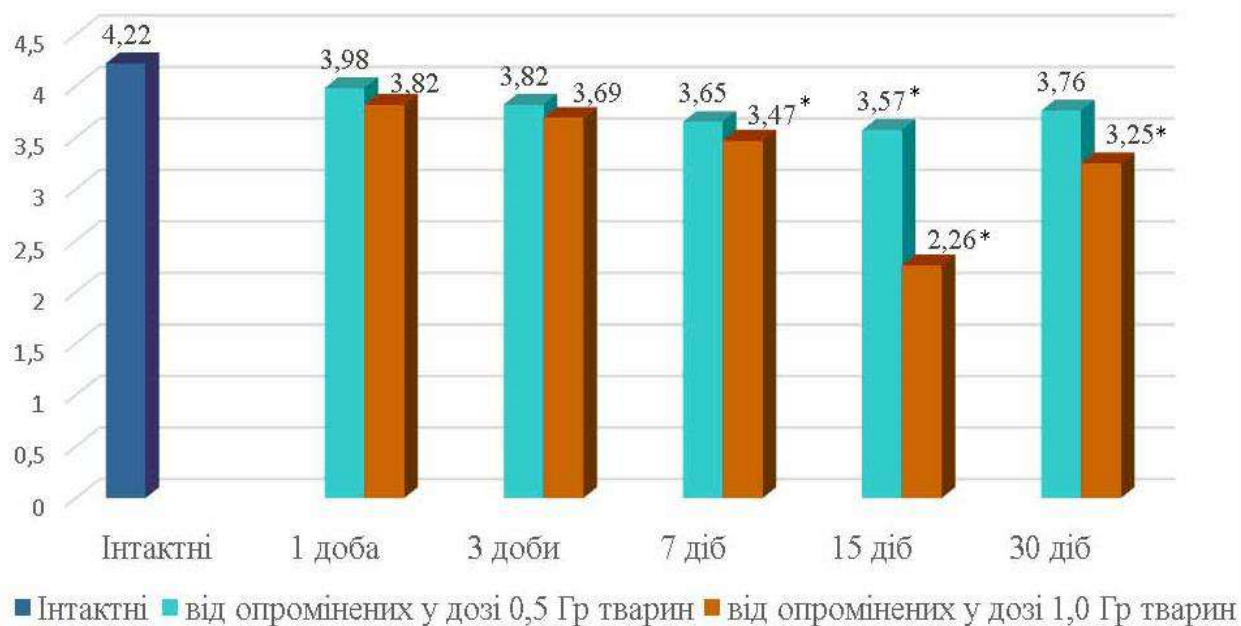


Рис. 9.25. Вміст еритроцитів у крові нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр ($10^{12}/л$)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

У периферичній крові через добу після опромінення дозою 1,0 Гр спостерігався дещо зменшений вміст гемоглобіну, еритроцитів і ретикулоцитів у порівнянні з неопроміненими тваринами при незначному зростанні тромбоцитів та вірогідному зростанні лейкоцитів. Вміст лімфоцитів на 1-шу добу після опромінення знижувався на відміну від цього показника у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, де вміст лімфоцитів, навпаки, зростав порівняно з цим показником у інтактних тварин.

На 3-тю добу після опромінення вірогідно зменшувалась кількість гемоглобіну, ретикулоцитів, тромбоцитів при невірогідному зниженні еритроцитів. Крім цього спостерігалась тенденція до зниження вмісту лейкоцитів, хоча цей показник залишався вищим порівняно з неопроміненими

тваринами. На фоні зниження більшості гематологічних показників спостерігалось підвищення лімфоцитів на 10,7 %.

Через 7 діб після опромінення в крові спостерігалось вірогідне зменшення гемоглобіну, ретикулоцитів і тромбоцитів при невірогідному зниженні еритроцитів, лейкоцитів порівняно з відповідними показниками неопромінених тварин. Крім цього відмічалось і зниження лімфоцитів, хоча цей показник все одно залишався дещо більшим від показника у неопромінених щурят.

На 15-ту добу спостерігаються найнижчі показники гемоглобіну та формених елементів у крові.

До 30-ї доби трохи поліпшується клітинний склад крові, однак вміст формених елементів усе ще значно нижчий, ніж в інтактних тварин, за виключенням ретикулоцитів, показник яких дещо вищий від інтактних.

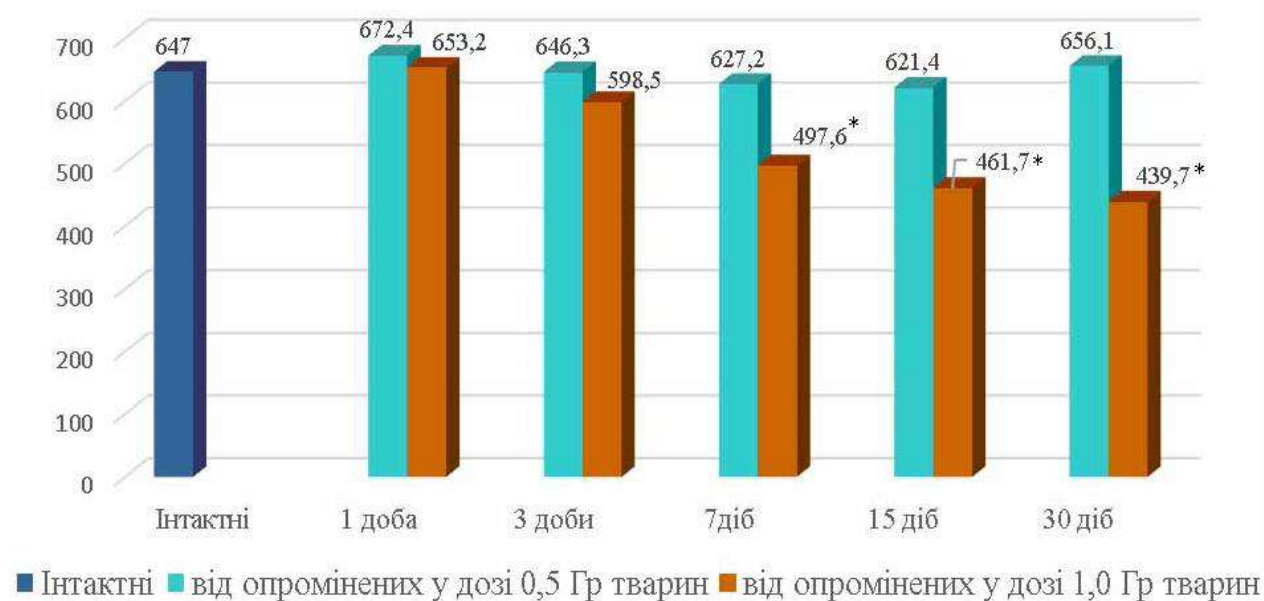


Рис. 9.26. Вміст тромбоцитів у крові нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр ($10^9/l$)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

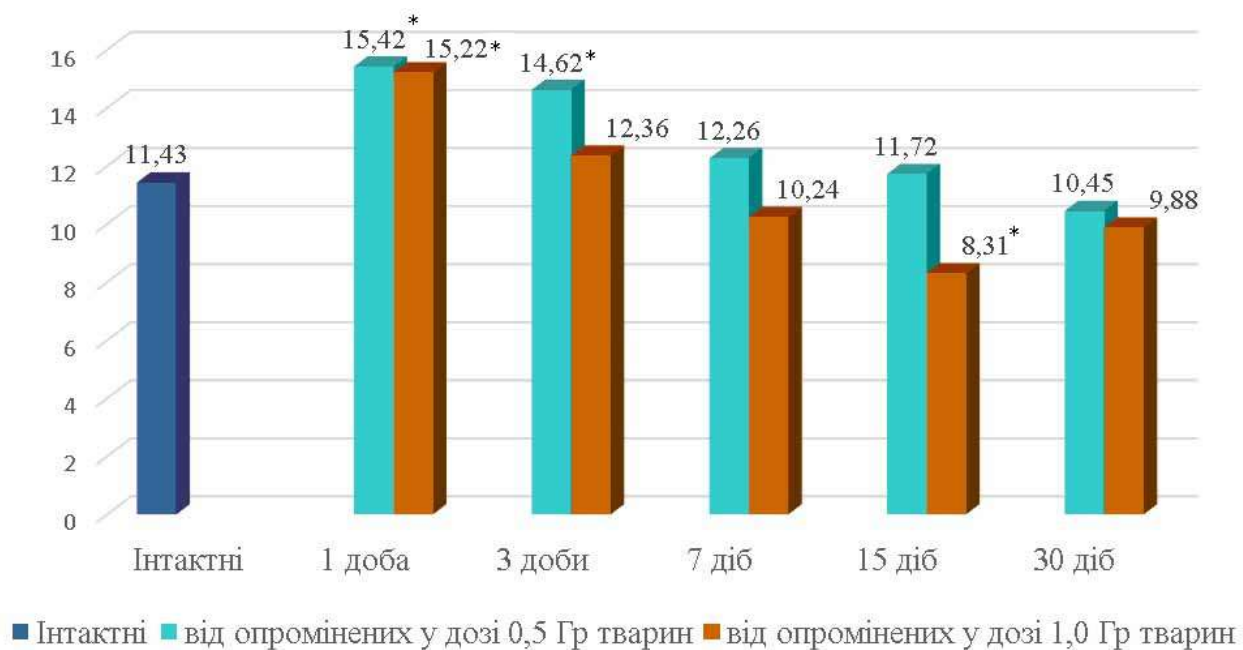


Рис. 9.27. Вміст лейкоцитів у крові нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр ($10^9/л$)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

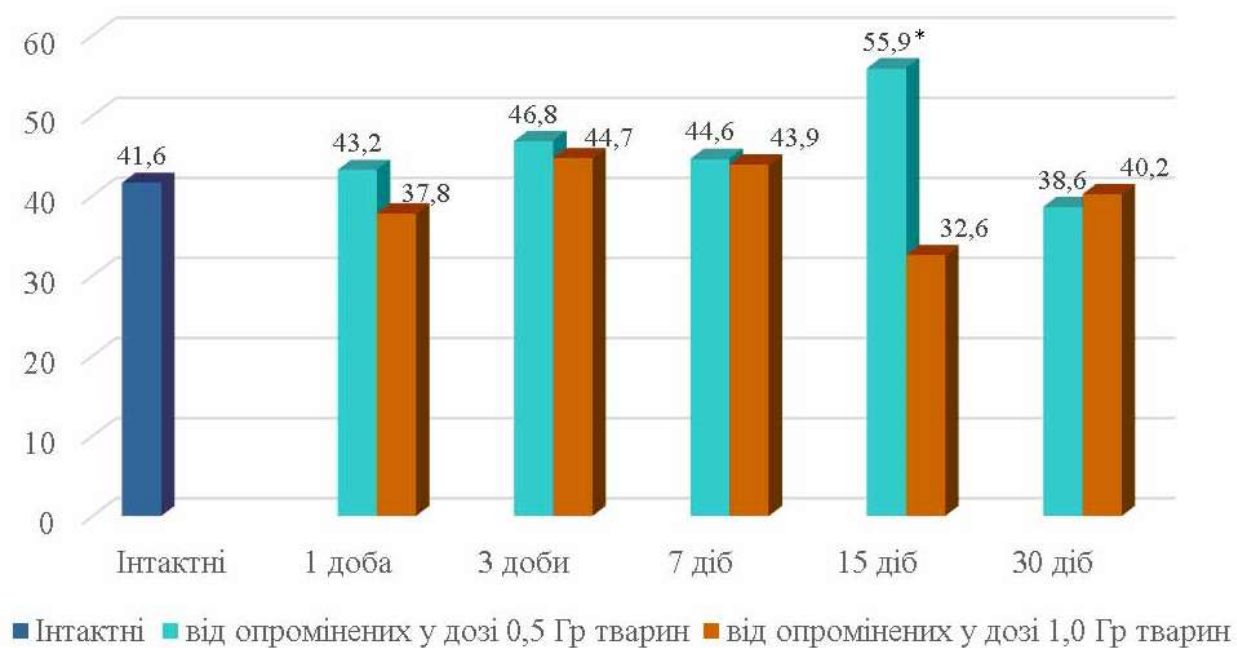


Рис. 9.28. Вміст лімфоцитів у крові нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

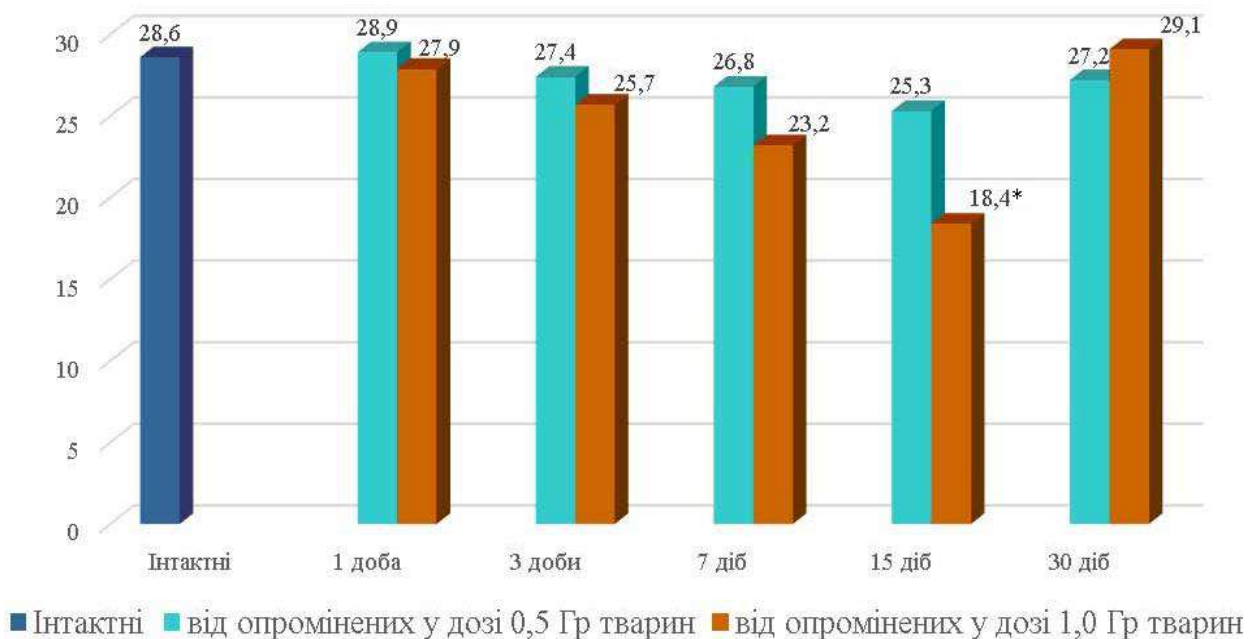


Рис. 9.29. Вміст ретикулоцитів у крові нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%)

* – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин

Загальний стан тварин після іонізуючого опромінення та викликані цим опроміненням зміни багато в чому визначають функціонування м'язової тканини, яка відіграє важливу роль у забезпеченні життєдіяльності організму, а якщо враховувати, що фізичному навантаженню піддаються нащадки опромінених тварин, то слід очікувати на більш глибокі біохімічні зміни у метаболізмі м'язової тканини.

Вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин не зазнає суттєвих змін, а навпаки, відбувається стимуляція біосинтетичних процесів, посилюючи адаптивні можливості організму, що можна пояснити явищем гормезису.

Через добу після опромінення дозою 1,0 Гр у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, спостерігалась тенденція до зниження вмісту скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами за виключенням вмісту тропоміозину

серцевого м'яза, показник якого був незмінним порівняно з інтактними щурятами (рис. 9.30–9.37).

Зі зростанням строків після опромінення вміст скорочувальних білків знижувався як у скелетному, так і в серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами та досягав свого найбільшого зниження на 7-му добу після опромінення, де у скелетному м'язі вміст міозину був нижчим майже на 41 %, вміст актину був нижчим у 2,3 раза, тропоніну – у 5,5 раза, а тропоміозину – у 4,7 раза, що вірогідно нижче порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят. У серцевому м'язі вміст актину був нижчим у 1,6 раза, тропоніну – у 2,3 раза, а тропоміозину – в 1,9 раза, що вірогідно нижче порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят, на відміну міозину, вміст якого був нижчий майже на 22 %, що є невірогідним порівняно з відповідним показником у інтактних щурят.

На 15-ту добу після опромінення дозою 1,0 Гр спостерігалось зростання вмісту скорочувальних білків як у скелетному, так і в серцевому м'язах, але все одно вміст актину, тропоніну та тропоміозину був вірогідно нижчим у скелетному м'язі, за виключенням вмісту міозину, на відміну від серцевого м'яза, де вміст скорочувальних білків був нижчим, але вірогідно не відрізнявся від відповідних показників у інтактних щурят.

На 30-ту добу після опромінення вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах зростав порівняно з вмістом цих білків на 15-ту добу після опромінення, але залишався дещо нижчим порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят, за виключенням вмісту тропоніну та тропоміозину скелетного м'язу, вміст яких був достовірно нижчим порівняно з вмістом їх у скелетному м'язі інтактних щурят.

Порівнюючи вміст скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах опромінених дозою 1,0 Гр щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин з аналогічними показниками нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, без опромінення, слід зазначити, що динаміка вмісту скорочувальних білків

ідентична, але більш виражена, у порівнянні з інтактними щурятами (див. рис. 9.30–9.37).

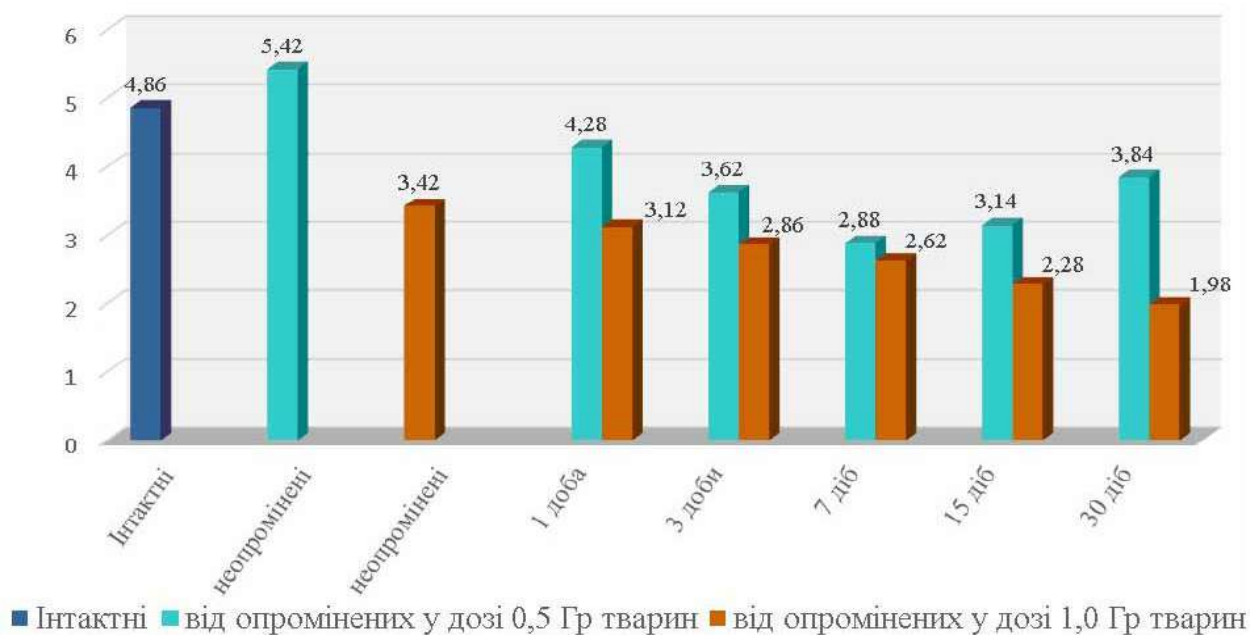


Рис. 9.30. Вміст міозину у скелетному м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини)

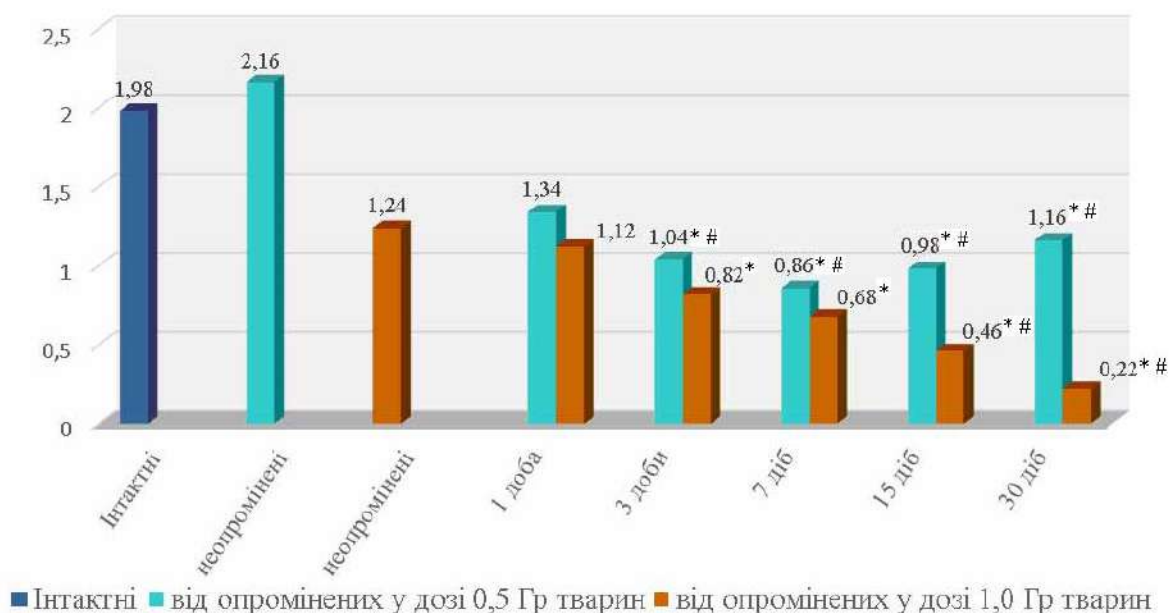


Рис. 9.31. Вміст актину у скелетному м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1г тканини)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин

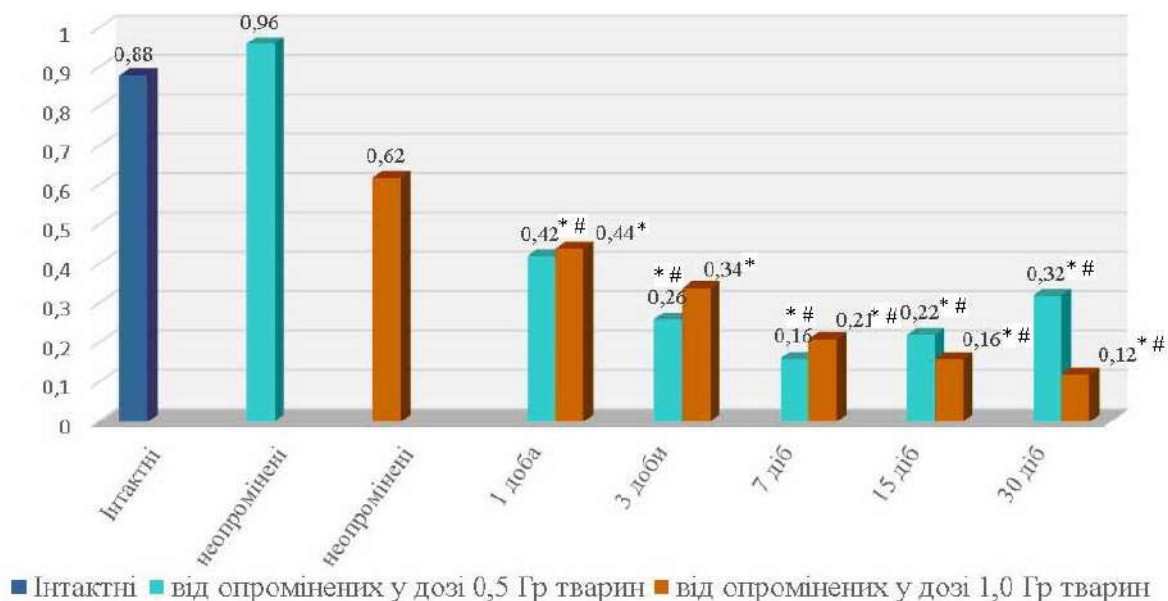


Рис. 9.32. Вміст тропоніну в скелетному м'язі нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопромінених тварин

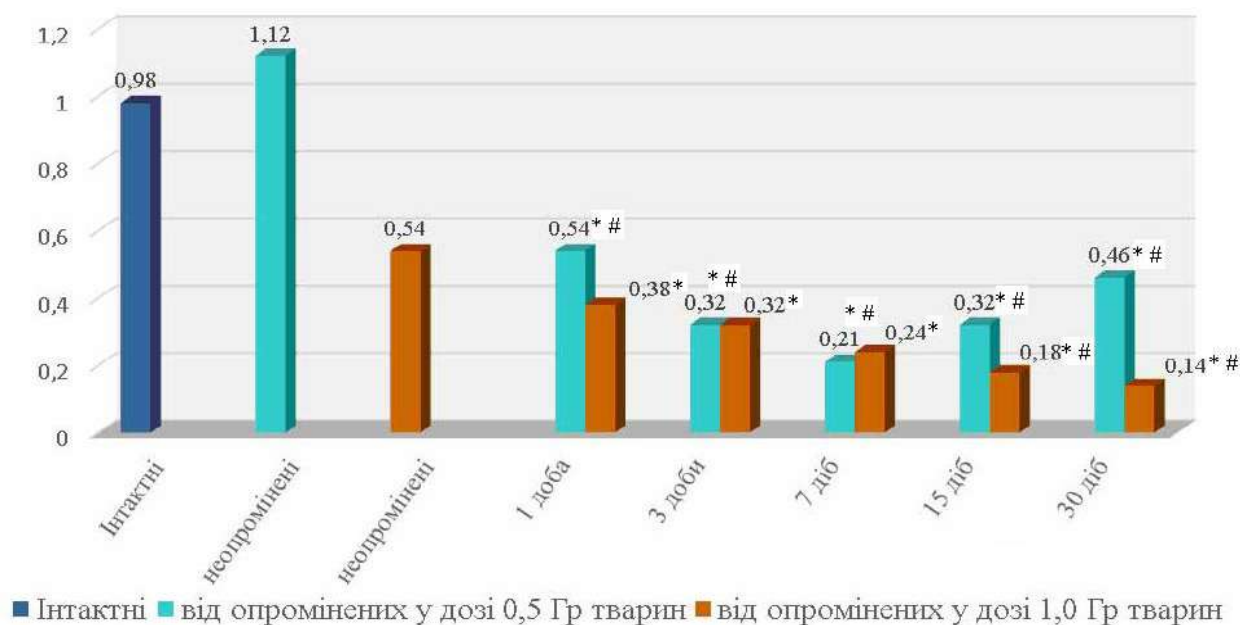


Рис. 9.33. Вміст тропоміозину в скелетному м'язі нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини).

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопромінених тварин

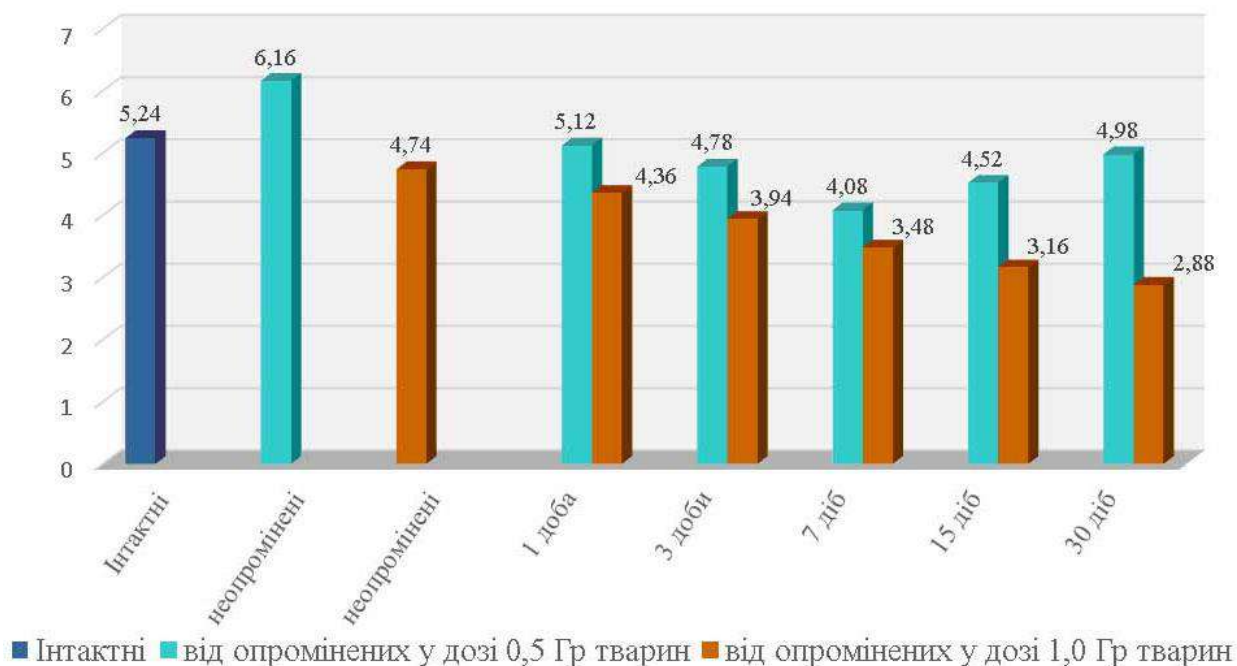


Рис. 9.34. Вміст міозину в серцевому м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини).

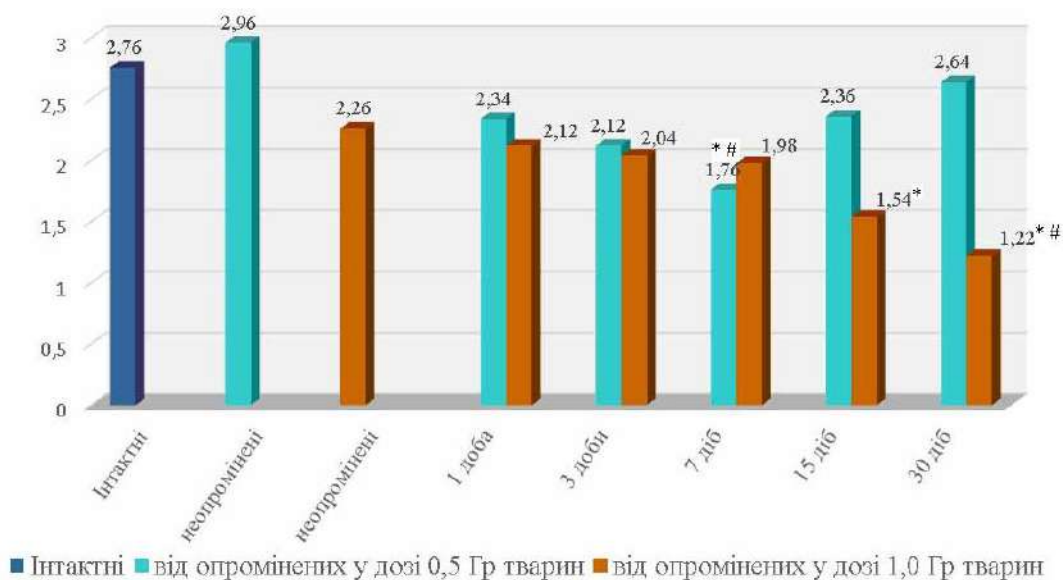


Рис. 9.35. Вміст актину в серцевому м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини).

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин.

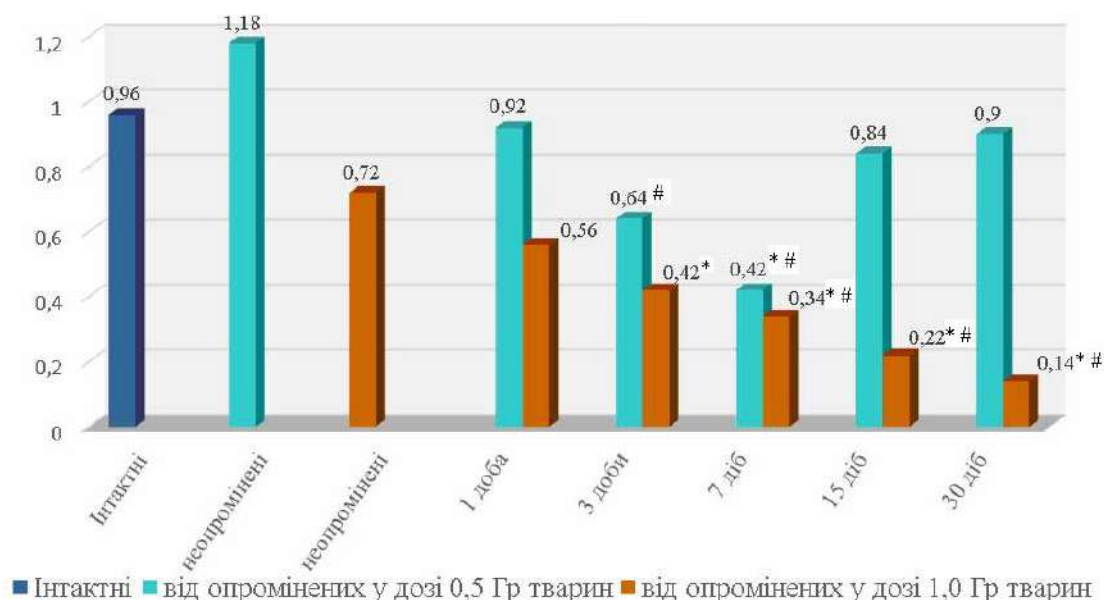


Рис. 9.36. Вміст тропоніну в серцевому м'язі нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопромінених тварин

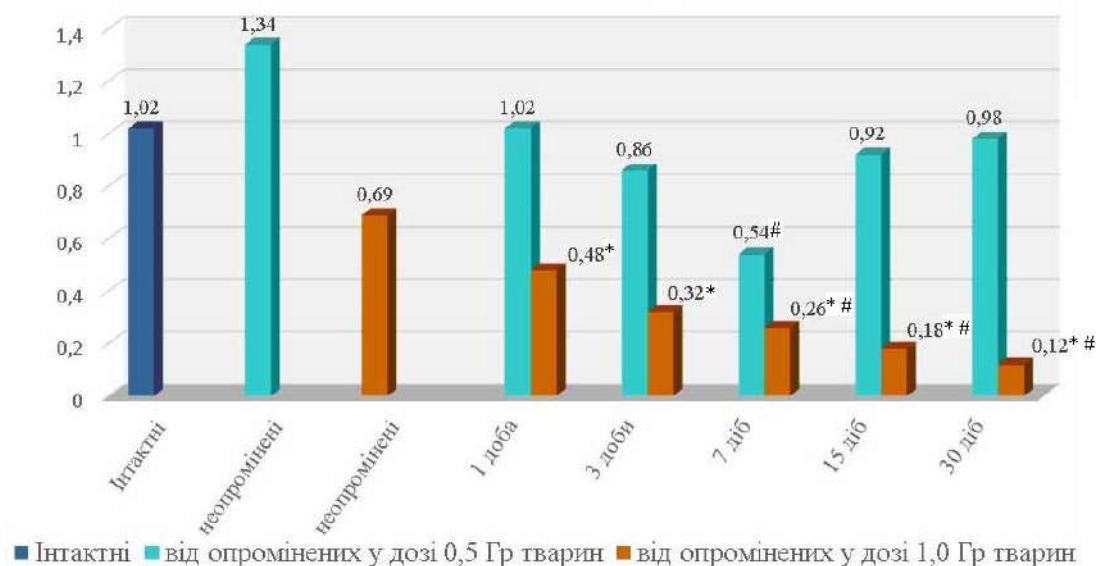


Рис. 9.37. Вміст тропоміозину в серцевому м'язі нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (мкмоль на 1 г тканини)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопромінених тварин

Істотні зміни у функціонуванні м'язової тканини відбувались у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр та підданих опроміненню у тій же дозі. Спостерігалось зниження вмісту скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин, порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят (див. рис. 9.30–9.37).

Через добу після опромінення дозою 1,0 Гр у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин, спостерігалась тенденція до зниження вмісту скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами, особливо це стосувалось вмісту тропоніну та тропоміозину в скелетному м'язі, вміст яких вірогідно був нижчим від аналогічних показників інтактних щурят у 2 та 2,6 раза відповідно, і тропоміозину у серцевому м'язі, де цей показник був нижчим у 2 рази.

Зі зростанням строків після опромінення вміст скорочувальних білків різко знижувався як у скелетному, так і в серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами та досягав свого найбільшого зниження на 30-ту добу після опромінення, де у скелетному м'язі вміст міозину був нижчим майже у 2,5 раза, але не є вірогідним, вміст актину – у 9 разів, тромоніну – у 7,3 раза, а тропоміозину – у 7 разів, що вірогідно нижче порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят. У серцевому м'язі вміст актину був нижчим майже у 2,3 раза, тромоніну – у 6,8 раза, а тропоміозину – у 8,5 раза, що вірогідно нижче порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят, на відміну міозину, вміст якого був нижчим майже на 45 %, що є невірогідним порівняно з відповідним показником у інтактних щурят.

Узагальнюючи отримані результати, слід відмітити, що у нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які були піддані опроміненню у тій ж дозі, відбуваються суттєві зміни у функціонуванні м'язової тканини, які проявляються в різкому зниженні вмісту скорочувальних білків, а якщо порівнювати ці показники з показниками у нащадків інтактних тварин, то

слід зазначити, що опромінення різко знижує адаптивні можливості організму нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин після опромінення.

Зміни вмісту скорочувальних білків після опромінення дозою 1,0 Гр щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, знайшли своє відображення і у змінах АТР-азної активності, яка є основною функціональною характеристикою міозину й актоміозину (рис. 9.38–9.45).

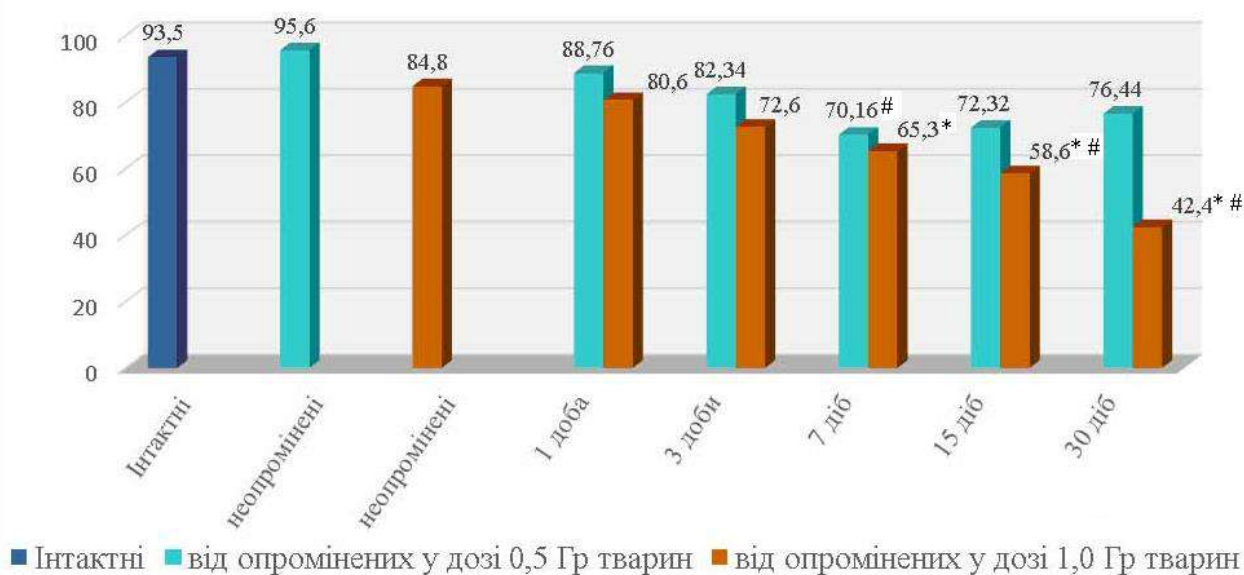


Рис. 9.38. Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину у скелетному м'язі нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль P_i /хв на мг протеїну)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопромінених тварин

Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину і Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТР-азна активність міозину у скелетному та серцевому м'язах у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин дещо вища, але вірогідно не відрізняється від відповідних показників у інтактних щурят. На відміну від Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТР-азної активності K^{+} -АТР-азна активність актоміозину була незначно нижчою. Різностямовані зміни ж стосувалися K^{+} -АТР-азної активності міозину, яка у скелетному м'язі була нижчою,

тимчасом як у серцевому м'язі, навпаки, була вищою порівняно з інтактними щурятами.

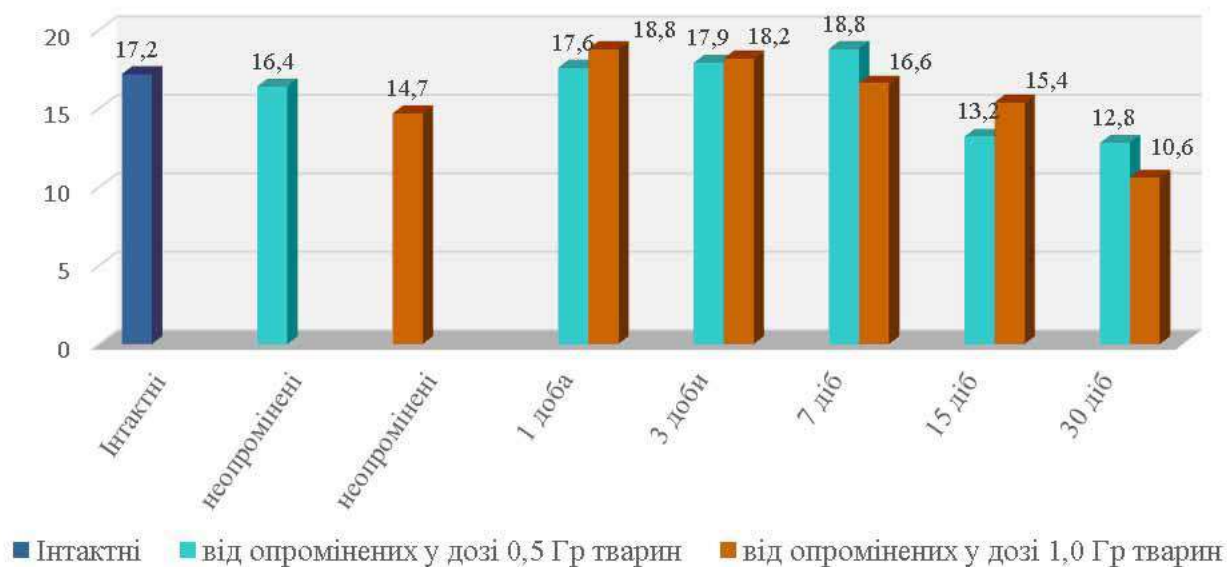


Рис. 9.39. K^+ -АТФ-азна активність актоміозину у скелетному м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль P_i /хв на мг протеїну)

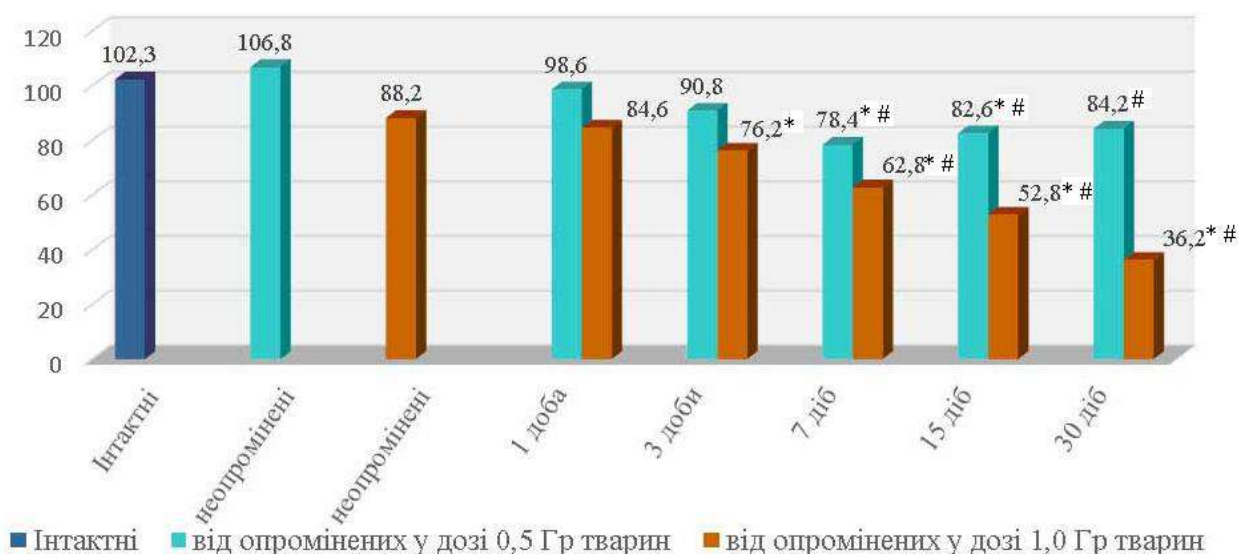
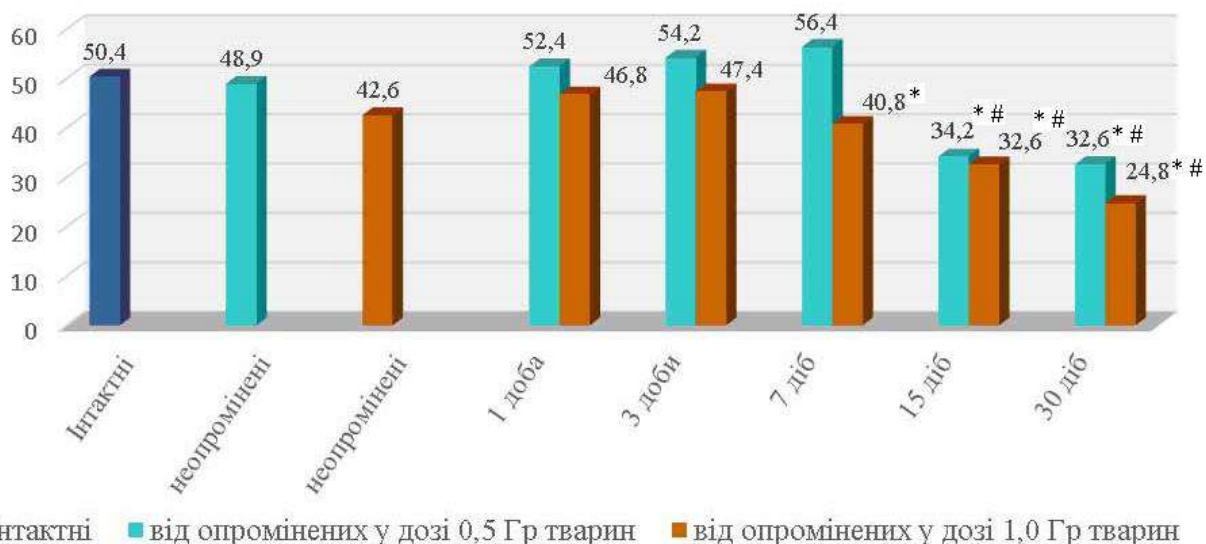


Рис. 9.40. Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азна активність міозину у скелетному м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль P_i /хв на мг протеїну)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин

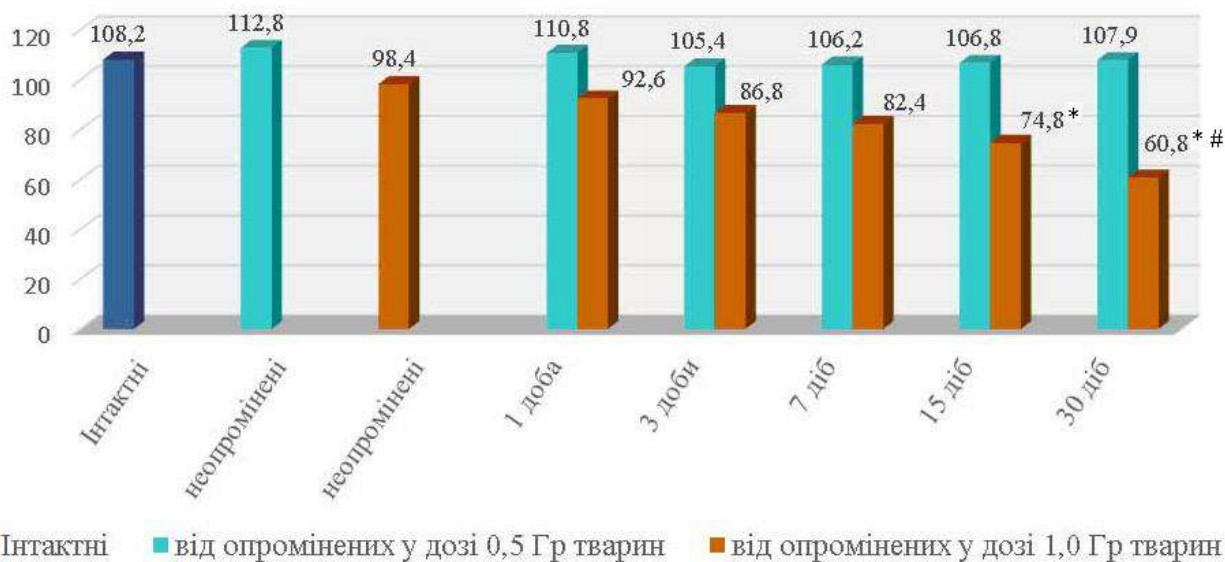


■ Інтактні ■ від опроміненних у дозі 0,5 Гр тварин ■ від опроміненних у дозі 1,0 Гр тварин

Рис. 9.41. K^+ -АТФ-азна активність міозину у скелетному м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль P_i /хв на мг протеїну)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин



■ Інтактні ■ від опроміненних у дозі 0,5 Гр тварин ■ від опроміненних у дозі 1,0 Гр тварин

Рис. 9.42. Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФ-азна активність актоміозину у серцевому м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль P_i /хв на мг протеїну)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин

Порівнюючи отримані дані стосовно АТР-азної активності м'язової тканини в різні строки після опромінення, слід відзначити, що через добу після опромінення дозою 1,0 Гр у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, спостерігалась тенденція до зниження як Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності актоміозину, так і Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності міозину в скелетному та серцевому м'язах порівняно з інтактними щурятами, пік зниження активності яких досягав у скелетному м'язі на 7-му добу, де Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину була меншою на 15 і 13,4 % відповідно порівняно з інтактними щурятами, та 16,5 і 16,6 % відповідно порівняно з щурятами, народженими від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, на відміну від серцевого м'яза, де пік зниження активності спостерігався на 3-тю добу і характеризувався зменшенням Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності актоміозину і міозину на 2,6 і 10,3 % відповідно порівняно з інтактними щурятами, та на 6,6 і 12 % відповідно порівняно з щурятами, народженими від опромінених дозою 0,5 Гр тварин (див. рис. 9.38–9.45).

Зі зростанням строків після опромінення у скелетному м'язі на 15-ту добу, а у серцевому м'язі на 7-му добу спостерігалось незначне зростання Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності як актоміозину, так і міозину, але навіть на 30-ту добу після опромінення ці показники були меншими від аналогічних показників у інтактних щурят, і навіть Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність міозину скелетного м'яза була достовірно нижчою порівняно з цим показником у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин.

У різні строки після опромінення дозою 1,0 Гр у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, різноспрямованих змін зазнавала K^{+} -АТР-азна активність м'язової тканини.

У скелетному м'язі, починаючи з 1-ї доби K^{+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину поступово зростала і досягала свого піка збільшення на 7-му добу, а на 15-ту та 30-ту добу активність різко знижувалась і була меншою на 23,3 і 32,2 % відповідно на 15-ту добу та на 25,6 і 35,4 % відповідно на 30-ту добу порівняно з інтактними щурятами.

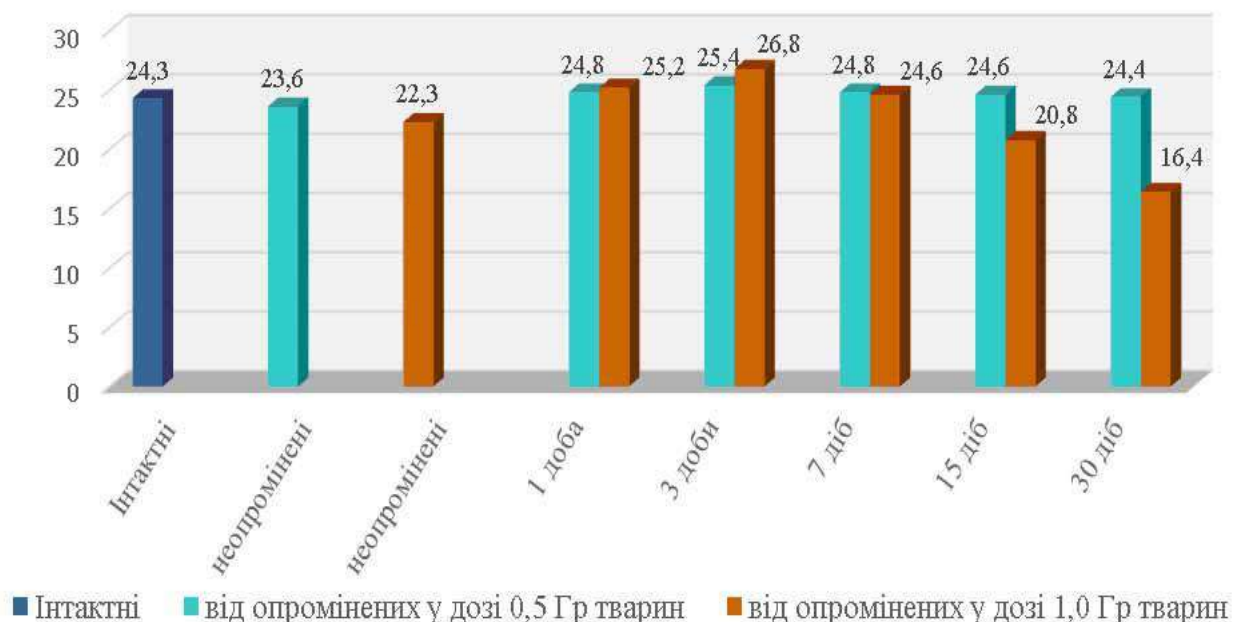


Рис. 9.43. K^+ -АТР-азна активність актоміозину у серцевому м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль P_i /хв на мг протеїну)

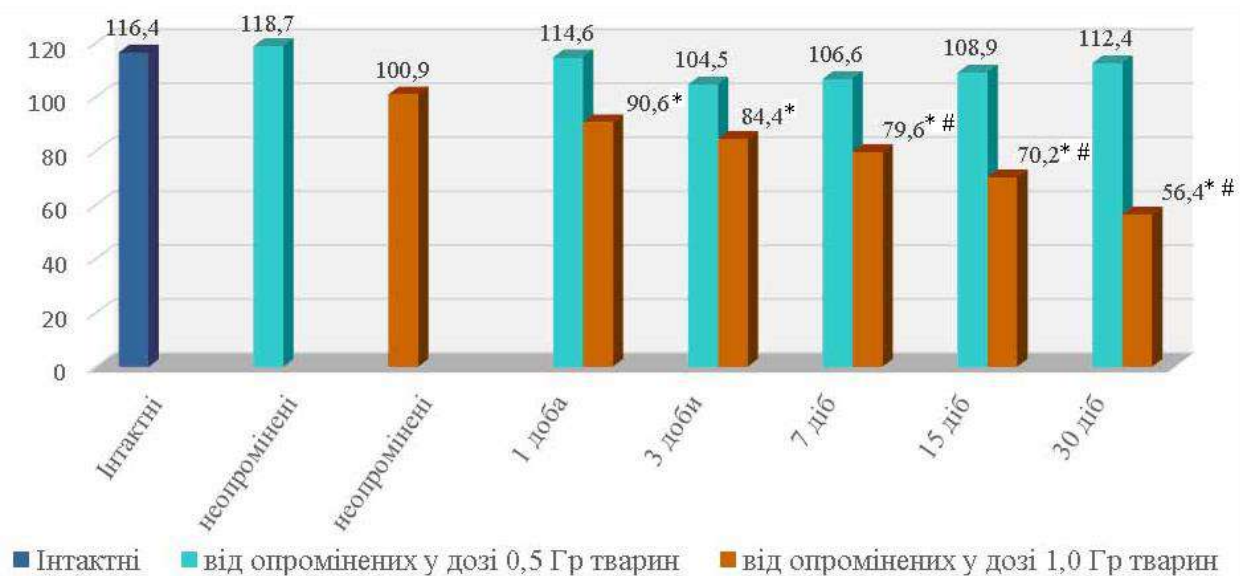


Рис. 9.44. Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність міозину у серцевому м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль P_i /хв на мг протеїну)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин

На відміну від скелетного м'яза у серцевому K^+ -АТФ-азна активність актоміозину і міозину, починаючи з 1-ї доби поступово зростала і досягала свого піка збільшення на 3-тю добу, а на 15-ту та 30-ту добу спостерігалась тенденція до її зниження, але незважаючи на це, K^+ -АТФ-азна активність актоміозину і міозину у серцевому м'язі навіть на 30-ту добу була дещо вищою порівняно з інтактними щурятами.

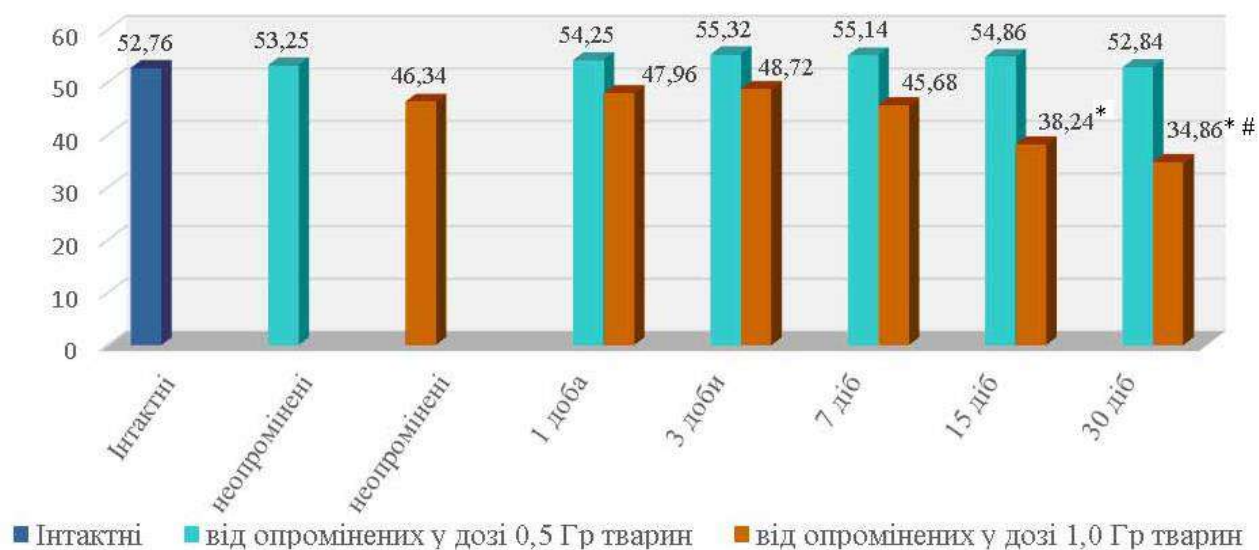


Рис. 9.45. K^+ -АТФ-азна активність міозину у серцевому м'язі нащадків, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль P_i /хв на мг протеїну)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у неопроміненних тварин

Більш глибоких змін зазнавала АТФ-азна активність м'язової тканини у щурят, народжених від опроміненних дозою 1,0 Гр тварин, які були піддані опроміненню у тій же дозі (див. рис. 9.38–9.45).

По-перше, у нащадків опроміненних дозою 1,0 Гр тварин як Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФ-азна активність актоміозину та міозину, так і K^+ -АТФ-азна активність актоміозину та міозину в скелетному і серцевому м'язах нижча порівняно з аналогічними показниками у інтактних тварин.

Після опромінення дозою 1,0 Гр щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, зі збільшенням строку після опромінення відбувалось зниження активності як Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-ази актоміозину та міозину, так і K^{+} -АТР-ази актоміозину та міозину в усіх видах м'язів, досягаючи найнижчих показників на 30-ту добу, де у скелетному м'язі Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину у 2,2 і 2,8 раза відповідно нижча порівняно з інтактними тваринами, K^{+} -АТР-азна активність актоміозину та міозину – в 1,6 і 2 раза відповідно. У серцевому м'язі на 30-ту добу після опромінення K^{+} -АТР-азна активність актоміозину та міозину – у 1,5 раза нижча порівняно з інтактними тваринами, а Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину у 1,8 і 2,1 раза відповідно.

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що у м'язовій тканині щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, які були піддані опроміненню у тій ж дозі спостерігається істотне зниження як Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності актоміозину та міозину, так і K^{+} -АТР-азної активності актоміозину і міозину, що є результатом порушення фіксації цих ферментів тканинами. А якщо врахувати, що при опроміненні дозою 1,0 Гр пригнічується тканинне дихання, то при збільшенні дози опромінення слід очікувати більш глибоких порушень у біоенергетиці скелетного та, особливо, серцевого м'яза, оскільки домінуючим шляхом поповнення АТФ у цьому м'язі є тканинне дихання і поєднане з ним фосфорилування, тимчасом як у скелетному – гліколіз, який стимулюється АДФ і АМФ.

Як було раніше зазначено, скелетний м'яз відрізняється високою активністю гліколітичних процесів і це знаходить своє відбиття в активності ЛДГ, що каталізує термінальний етап гліколізу (рис. 9.4б).

У 1-місячних щурят активність ЛДГ і в міокарді, і в скелетному м'язі вірогідно перевищує таку в статевозрілих тварин і також спостерігається у 1,4 раза більша активність ферменту в скелетному м'язі порівняно з міокардом.

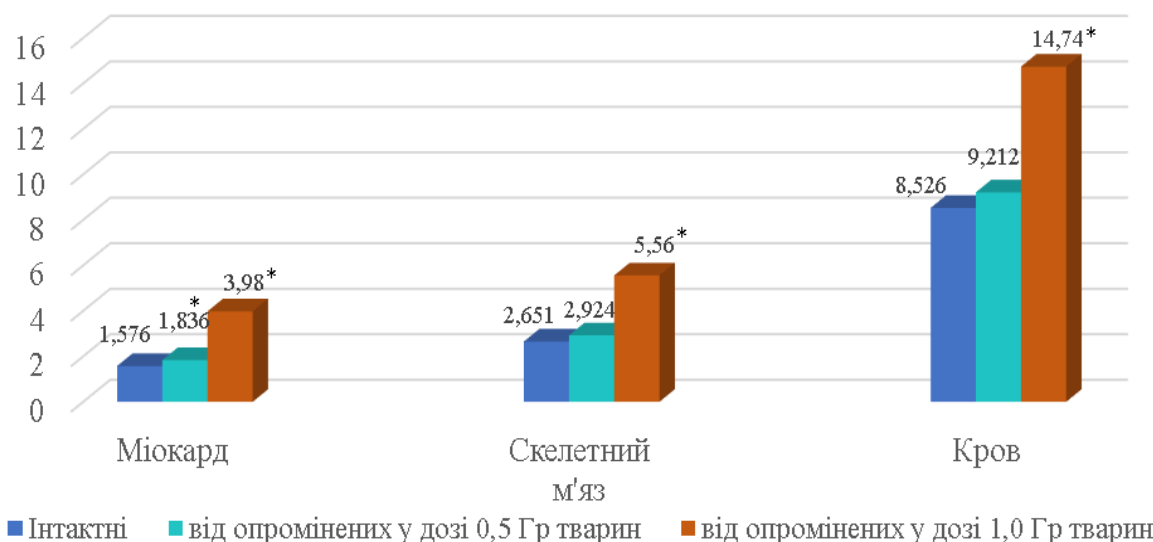


Рис. 9.46. Активність лактатдегідрогенази у міокарді, скелетному м'язі (мкмоль/мг білка за 1 хв) і сироватці крові (нмоль/мг білка за 1 хв) щурят, народжених від опромінених тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

Поряд з цим спостерігається невірогідне зростання активності лактатдегідрогенази у крові 1-місячних щурят порівняно із статевозрілими тваринами. Це накладає свій відбиток на вміст пірувату і лактату у тканинах інтактних 1-місячних щурят (рис. 9.47 і 9.48).

Вміст пірувату в м'язах інтактних 1-місячних щурят лише незначно перевищує показники в міокарді тварин, однак кількість лактату вірогідно вища в скелетних м'язах, ніж у серці.

Вивчаючи активність піруваткінази в міокарді та скелетних м'язах інтактних 1-місячних щурят, встановили, що цей показник в 2,86 раза активніший у скелетній мускулатурі, ніж у міокарді (рис. 9.49). Крім цього активність піруваткінази у 1-місячних щурят дещо вища в обох тканинах і в крові порівняно зі статевозрілими тваринами, що не є вірогідним.

Враховуючи, що піруваткіназна реакція, продуктом якої є піруват, і активність лактатдегідрогенази у скелетних м'язах значно вищі, ніж у серцевому, і майже рівні концентрації пірувату в обох тканинах, стає зрозумілим переважне нагромадження лактату в скелетній мускулатурі, у

результаті чого відношення лактат/піруват у серцевому м'язі становить 8,739, тимчасом як у скелетному досягає 9,566.

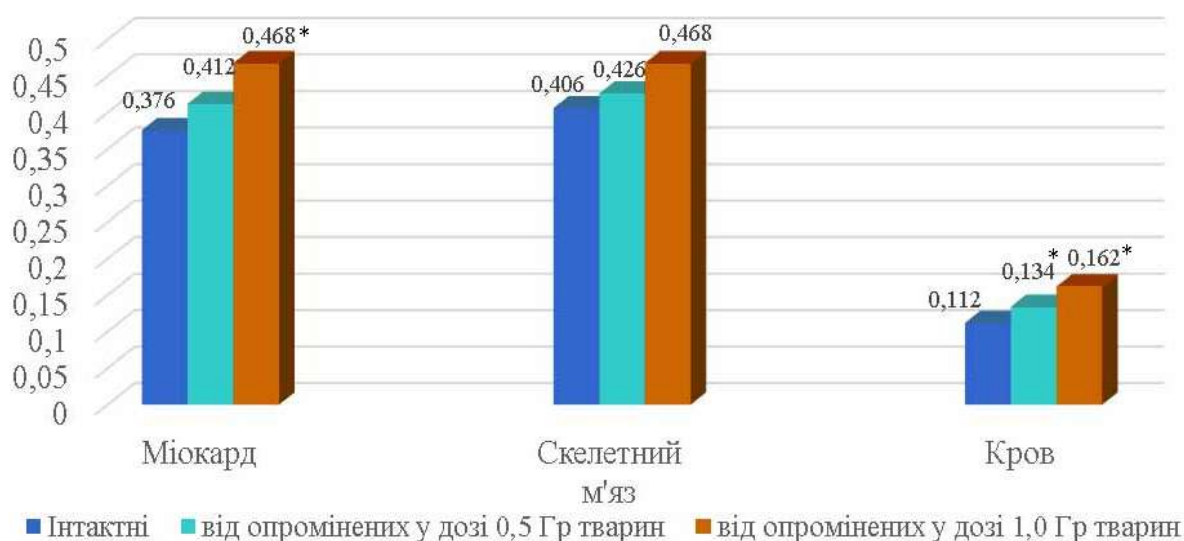


Рис. 9.47. Вміст пірувату у міокарді, скелетному м'язі (мкмоль/г тканини) і сироватці крові (мкмоль/мл) щурят, народжених від опромінених тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

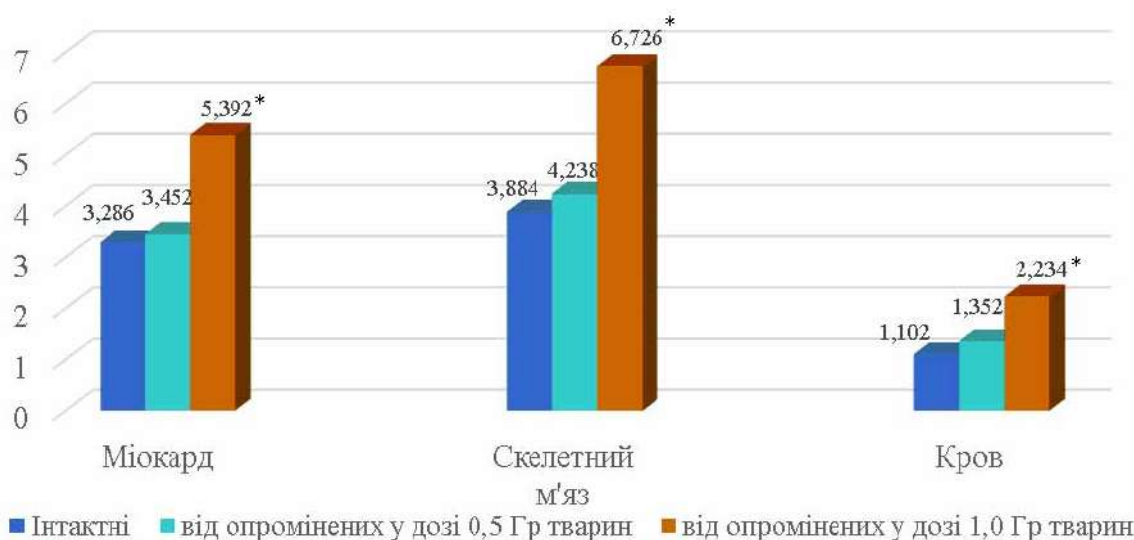


Рис. 9.48. Вміст лактату у міокарді, скелетному м'язі (мкмоль/г тканини) і сироватці крові (мкмоль/мл) щурят, народжених від опромінених тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

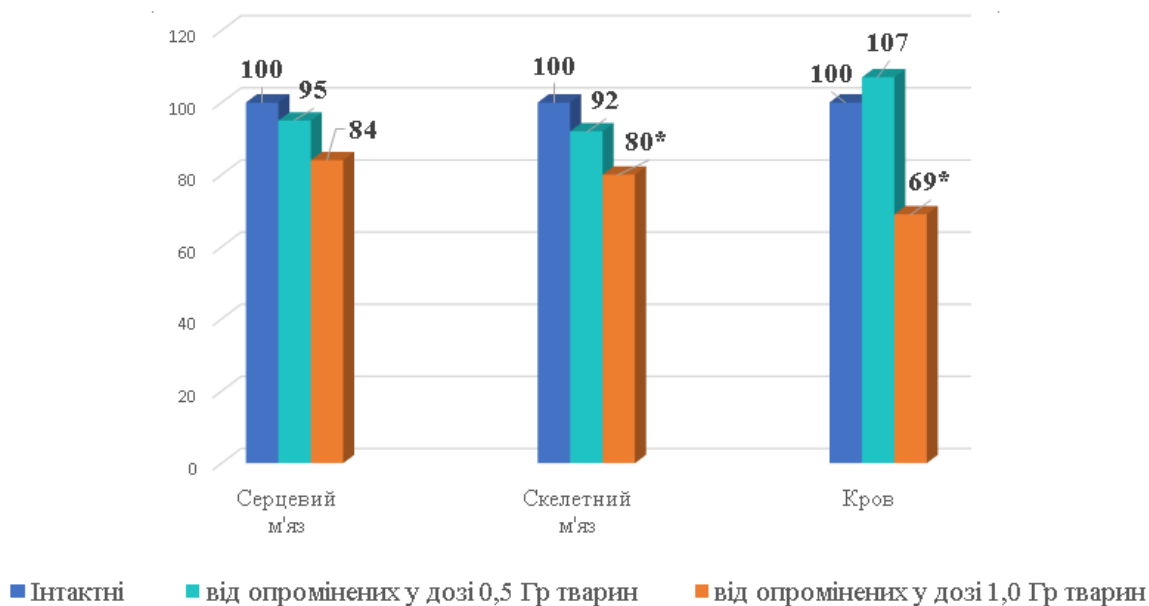


Рис. 9.49. Активність піруваткінази у міокарді, скелетному м'язі щурят, народжених від опромінених тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

Отже, якщо більша частина пірувату в скелетних м'язах йде на утворення лактату, то в міокарді піруват піддається окисному декарбоксилуванню. Цим підтверджується, що субстратне гліколітичне фосфорилування відіграє значну роль у забезпеченні скелетної мускулатури макроергічними сполуками.

Якщо оцінювати абсолютні показники, то для обох субстратів вони вищі в 1-місячних щурят порівняно із статевозрілими тваринами, але переважне накопичення пірувату знижує редокс-потенціал лактат/піруват у тканинах 1-місячних щурят. У крові 1-місячних щурят концентрація лактату зростає, а пірувату, навпаки, знижується порівняно із статевозрілими тваринами, у результаті чого відношення лактат/піруват майже на 20 % перевищує цей показник у крові статевозрілих тварин.

Звертає на себе увагу активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази, яка забезпечує утилізацію цитоплазматичного оксалоацету та перетворення його у фосфоенолпіруват в м'язовій тканині інтактних 1-місячних щурят. Характерною рисою є те, що активність ФЕПКК у м'язах в 3,3 раза

перевищує таку в міокарді, звідки можна припустити, що початковий етап глюконеогенезу більш активно протікає у тканинах з достатньою активністю гліколізу (рис. 9.50).

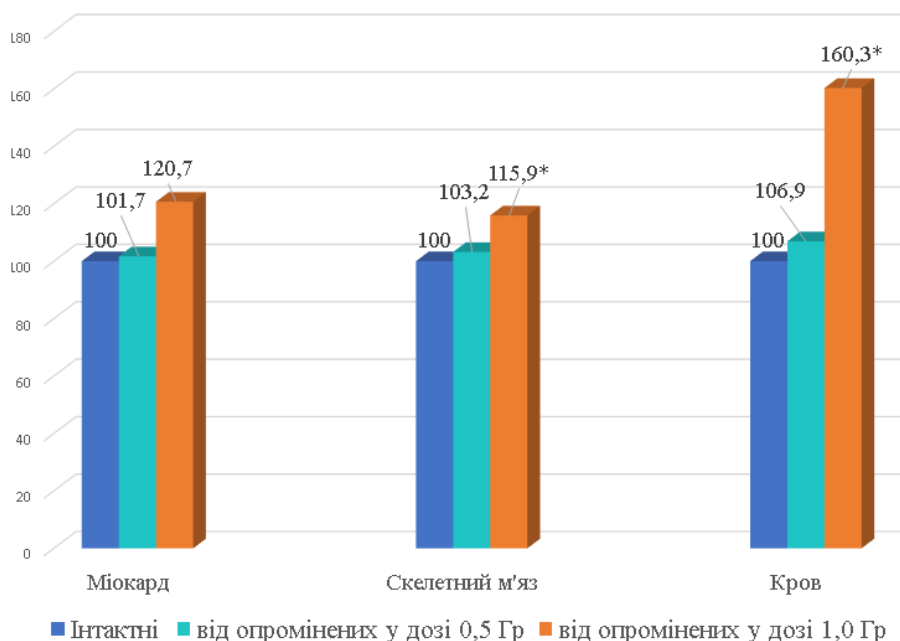


Рис. 9.50. Активність фосфоенолпіруваткарбоксикінази у міокарді і скелетному м'язі щурят, народжених від опроміненних тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%).

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят.

На відміну від активності ЛДГ та піруваткінази у м'язовій тканині, активність даного ферменту дещо нижча порівняно з інтактними статевозрілими тваринами на фоні зростання у крові, що пов'язано, ймовірно, з низькою активністю ферментів глюконеогенезу в тканинах відносно активності ферментів гліколізу і циклу трикарбонових кислот.

Тотальне γ -опромінення дозою 1,0 Гр призводить до пригнічення гліколітичного субстратного фосфорилування у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опроміненних у різних дозах тварин, причому вираженість цих процесів залежить від дози опромінення батьків. Про це свідчить зниження активності піруваткінази у скелетному м'язі зі зростанням дози опромінення батьків до 1,0 Гр на тлі незначного зниження активності цього ферменту в міокарді (див. рис. 9.49), що на фоні послаблення окисного

фосфорилування призводить до зменшення утворення енергії при анаеробному гліколізі, яка необхідна для підтримки функції м'язів за умов гіпоксії. Поряд з цим зростає активність ЛДГ, яка у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, у 2,58 раза перевищує таку в міокарді інтактних щурят, а у цитоплазмі скелетного м'яза – у 2,1 раза, що супроводжується збільшенням вмісту метаболітів реакції – лактату та пірувату, причому зростання вмісту даних метаболітів залежить від дози опромінення батьків (див. рис. 9.46-9.50).

Накопичення пірувату зі збільшенням дози опромінення батьків може бути пов'язано з деструкцією тканин, посиленням розпадом білка, гальмуванням процесів трансамінування пірувату в амінокислоти та активацією процесів дезамінування амінокислот.

Однак переважне накопичення лактату в усіх досліджуваних тканинах призводить до збільшення співвідношення лактат/піруват, що свідчить про значне посилення анаеробних процесів у тканинах, розвиток ацидозу та підвищення відновності редокс-системи НАД/НАДН.

Для м'язової тканини 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, характерно стабільне збільшення активності ФЕПКК (див. рис. 9.50). Механізм цього явища може полягати в тому, що зі збільшенням дози опромінення статевозрілих тварин у досліджуваних тканинах їхніх нащадків розвивається ацидоз, що активує фосфоенолпіруваткарбоксікіназу, яка, використовуючи оксалооцет, забезпечує ресинтез фосфоенолпірувату в цих тканинах і одночасно видаляє надлишок оксалооцту, який гальмує цикл Кребса. Така компенсаторна перебудова не є довготривалою, і в тканинах накопичуються у великих кількостях кінцеві продукти гліколізу – піруват і, особливо, лактат з послабленням субстратного фосфорилування.

Для об'єктивної оцінки механізмів порушень енергетичного обміну у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, були вивчені показники активності прямої та зворотної НАД-залежної малатдегідрогенази та НАДФ-

залежної малатдегідрогенази у поєднанні з визначенням метаболітів – малату й оксалооцту.

Слід зазначити, що при порівнянні функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у мітохондріях м'язів нащадків інтактних тварин із їхніми батьками звертає на себе увагу той факт, що незважаючи на високу активність прямої малатдегідрогеназної реакції в мітохондріях нащадків, народжених від інтактних тварин, незначне зростання активності зворотної малатдегідрогеназної реакції в міокарді інтактних щурят, спостерігається зменшення активності НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалооцет – малат у скелетному м'язі; зворотної НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогеназної реакції у цих тканинах, і особливо це характерно для скелетного м'яза. Це має своє відображення на вмісті метаболітів, де на фоні дещо зниженої концентрації малату в міокарді спостерігається майже в 2,7 раза зменшення його в скелетному м'язі, і, як наслідок, збільшується вміст оксалооцту в усіх видах м'язів нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин. Все це свідчить про те, що функціонально енергетичний обмін і човникова функція транспорту відновлених еквівалентів у м'язовій тканині 1-місячних інтактних щурят значно слабші, ніж у статевозрілих тварин, а вища концентрація ферментів у крові, можливо, пов'язана з посиленням проникності цитоплазматичних мембран тканин у порівнянні зі статевозрілими тваринами, крім цього, дещо більший вміст оксалооцту в крові свідчить про неспроможність тканин як фіксувати цей метаболіт, так і використовувати його в енергетичних цілях.

У результаті опромінення дозою 1,0 Гр 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, активність прямої малатдегідрогеназної реакції в мітохондріях м'язової тканини зі зростанням дози опромінення їхніх батьків знижується, поряд з підвищенням активності зворотної реакції (рис. 9.51), в результаті чого знижується співвідношення між прямою та зворотною малатдегідрогеназною реакцією в мітохондріях серцевого та скелетного м'язів, що призводить до ослаблення кінцевого

етапу циклу трикарбонових кислот та посиленого виходу малату, отже, і відновлених еквівалентів, у цитоплазму.

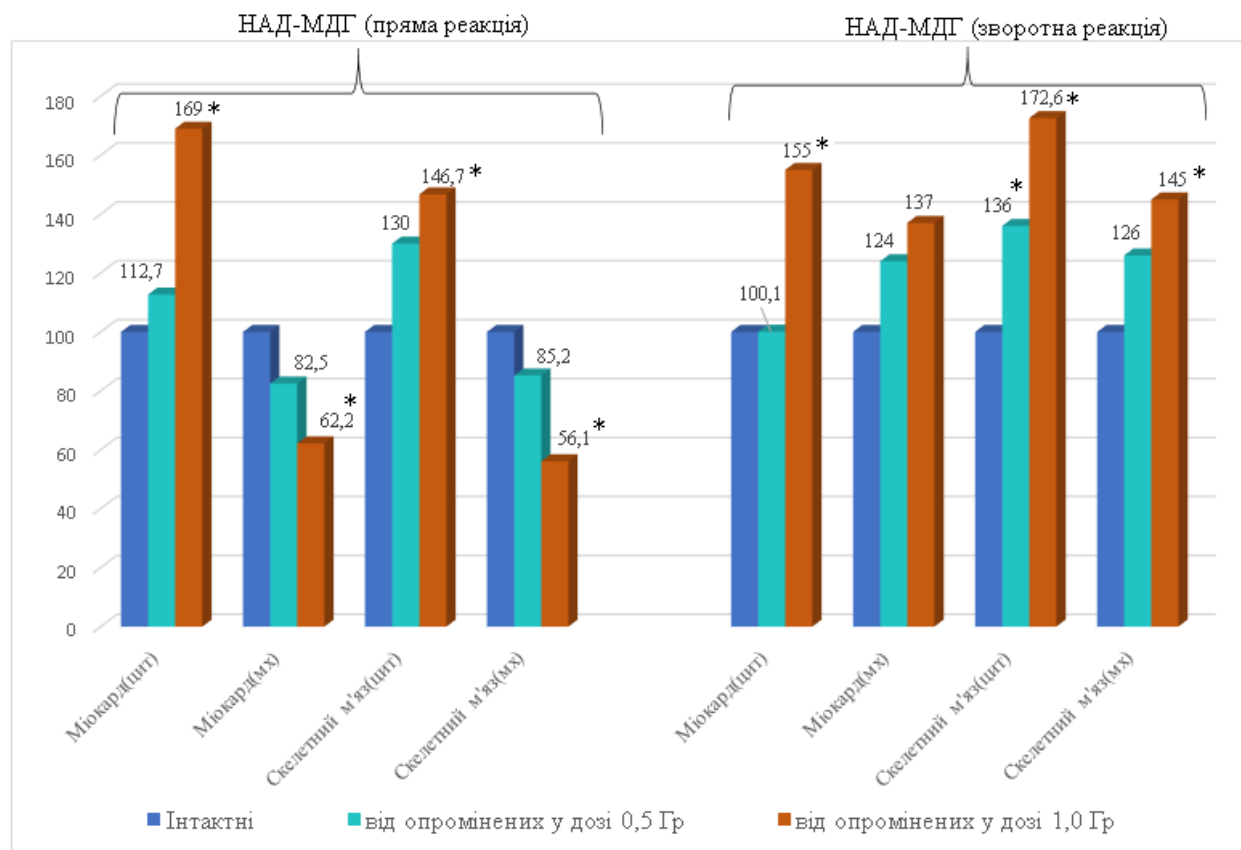


Рис. 9.51. Активність НАД-залежної малатдегідрогенази у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

При цьому в цитоплазмі м'язової тканини підвищується активність як прямої, так і зворотної реакції, в результаті чого направленість малатдегідрогеназної реакції в цитоплазмі клітин зрушена у бік утворення малату.

Важливо, що відношення малат/оксалооцет у тканинах знижується з підвищенням дози опромінення батьків до 1,0 Гр порівняно зі щурятами, народженими опроміненними дозою 0,5 Гр тваринами. Якщо враховувати, що відношення малат/оксалооцет відображає стан системи НАД/НАДН, можна було припустити, що в тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр,

збільшується кількість окиснених форм нікотинових коферментів, і розцінювати це явище як позитивне. Слід зазначити, що зниження даного співвідношення відбувається за рахунок зростання в обох тканинах концентрації оксалооцту, який є інгібітором сукцинатдегідрогеназної реакції та знижує окиснювальну міць циклу трикарбонових кислот не тільки на етапі МДГ, а й на етапі, який каталізується сукцинатдегідрогеназою. Зростання вмісту оксалооцту в м'язовій тканині зумовлено активацією процесу окиснення малату в оксалооцет у цитоплазмі клітин за рахунок підвищення активності цитоплазматичної НАД-залежної МДГ і посиленням дезамінування амінокислот, які утворюються в результаті деструкції білків.

Якщо порівнювати відношення малат/оксалооцет у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню тією ж дозою з інтактними щурятами, то спостерігається підвищення цього показника, що свідчить про порушення аеробних процесів у цих тканинах та вказує на зростання вмісту відновлених форм нікотинамідних коферментів.

За рахунок зниження активності прямої НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогеназної реакції та зростання ферментативної активності зворотної НАДФ-залежної декарбоксилювальної МДГ реакції спостерігається посилення карбоксилювання пірувату в малат з використанням при цьому відновлених еквівалентів НАДФ, що, в свою чергу, призводить до послаблення біосинтетичних процесів (рис. 9.52).

Зі збільшенням дози опромінення батьків спостерігається зменшення співвідношення прямої та зворотної малатдегідрогеназної реакції до лактатдегідрогеназної реакції у м'язовій тканині опромінених дозою 1,0 Гр нащадків поряд зі зростанням співвідношення лактат/піруват, що свідчить про порушення аеробних процесів у цих тканинах і вказує на зростання вмісту відновлених форм нікотинамідних коферментів. Це призводить до того, що цитоплазматичний НАДН окиснюється в лактатдегідрогеназній системі, відновлюючи при цьому піруват до лактату, переважне наростання

якого спостерігається в м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, які піддані опроміненню дозою 1,0 Гр.

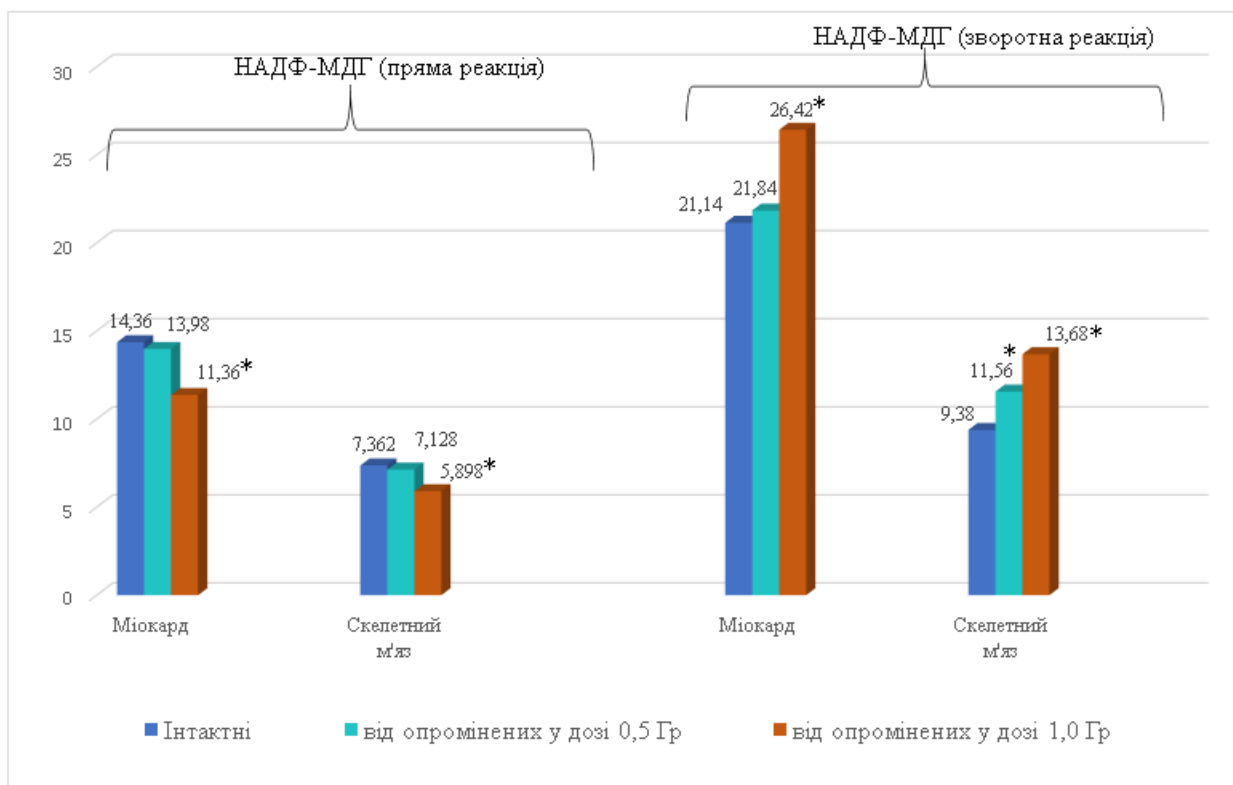


Рис. 9.52. Активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази в тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (нмоль/мг білка за 1 хв інкубації)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

Зміни активності ферментів, що забезпечують біоенергетичні процеси в м'язовій тканині, можуть бути зумовлені епігенетичними перетвореннями їхніх ізоферментних спектрів, які мають тканинну специфічність і можуть змінюватися як в процесі онтогенезу, так і під впливом іонізуючого опромінення.

Як було раніше встановлено, термінальна ділянка оксидоредукції у гліколізі характеризується зростанням активності лактатдегідрогенази як у крові, так і в усіх видах тканин 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр порівняно з інтактними тваринами.

Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарду нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, характеризується зростанням повільноігруючих ізоензимів ЛДГ₄, ЛДГ₅ та зниженням активності швидкоігруючих ізоферментів ЛДГ₁, ЛДГ₂. Активність ЛДГ₃ у міокарді теж зменшується порівняно з інтактними щурятами (рис. 9.53).

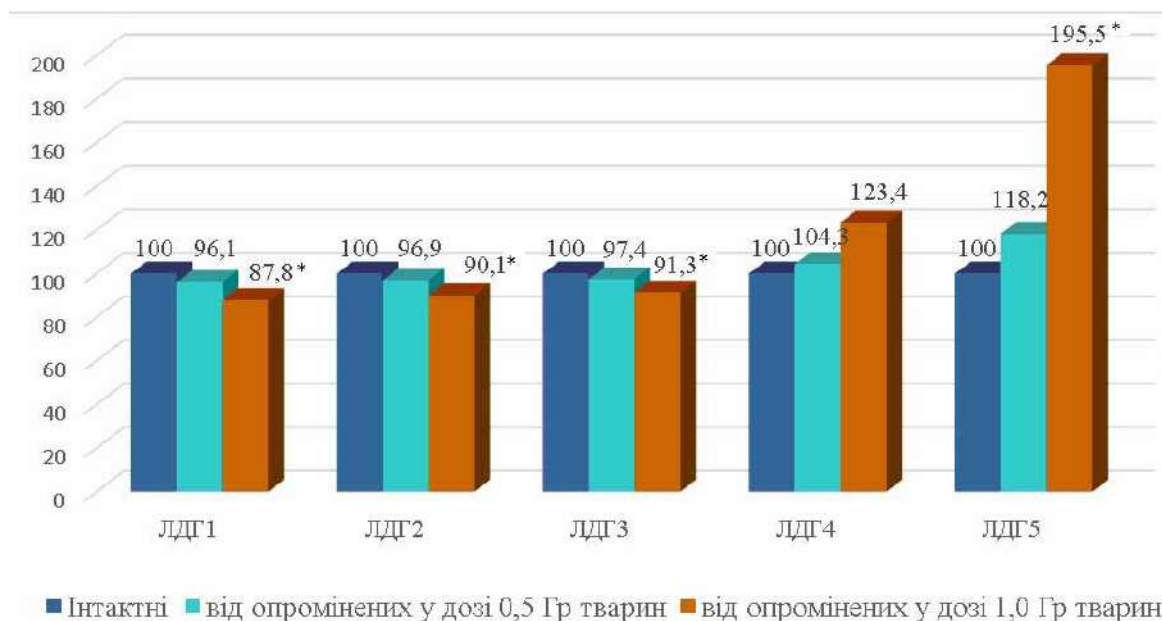


Рис. 9.53. Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарда щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

У скелетному м'язі нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, ізоферментний спектр лактатдегідрогенази має протилежну тенденцію, а саме: на фоні поступового зниження повільноігруючих ізоензимів ЛДГ₄, ЛДГ₅ спостерігається підвищення нетипових для скелетної мускулатури швидкоігруючих ізоензимів ЛДГ₁, ЛДГ₂ та ізоиму ЛДГ₃ (рис. 9.54).

Більш значних змін зазнає ізоферментний спектр ЛДГ у серцевого та скелетного м'язів нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі.

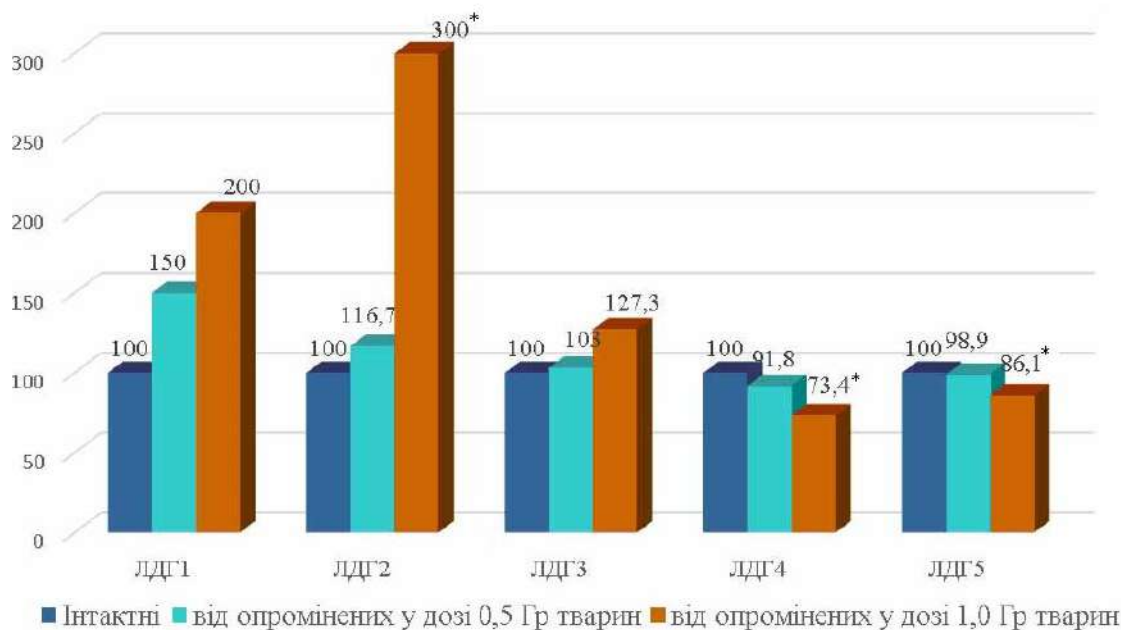


Рис. 9.54. Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази скелетного м'яза щурят, народжених від опроміненних у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

Це, насамперед, виражене зниження активності ЛДГ₁ у серцевому м'язі, зниження активності ЛДГ₂ і ЛДГ₃ в міокарді на фоні різкого зростання повільномігруючих ізоферментів ЛДГ₄, ЛДГ₅, активність яких перевищує в 1,2 раза та майже у 2 рази ці показники у серцевому м'язі щурят, народжених від інтактних тварин. У скелетному м'язі нащадків, народжених від опроміненних дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, спостерігається різке підвищення нетипових для скелетної мускулатури швидкомігруючих ізоензимів ЛДГ₁, ЛДГ₂, активність яких вірогідно перевищує у 2 і 3 рази відповідно аналогічні показники щурят, народжених від інтактних тварин. Зростає активність ЛДГ₃ ізоформи, показник якої майже у 1,3 раза вищий порівняно з інтактними щурятами. На фоні зростання швидкомігруючих ізоферментів ЛДГ відбувається суттєве зниження характерних для скелетної мускулатури повільномігруючих ізоензимів ЛДГ₄, ЛДГ₅.

Поряд із цим істотних змін зазнає ізоферментний спектр креатинфосфокінази. Зі збільшенням дози опромінення батьків у м'язовій тканині їхніх нащадків, опромінених дозою 1,0 Гр, на фоні зниження загальної активності креатинфосфокінази спостерігається суттєве зниження м'язового та мітохондріального ізоформ цього ферменту на фоні зростання активності КК-МВ ізоферменту (рис. 9.55 і 9.56).

Як наслідок, у м'язовій тканині опромінених дозою 1,0 Гр щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин, зі збільшенням дози опромінення їхніх батьків спостерігається різке зменшення вмісту АТФ, що є результатом залучення до функціонального обміну кінцевої фосфатної групи АТФ і свідчить як про відставання процесів фосфорилування аденілової системи від її дефосфорилування, так і про пригнічення окиснювального фосфорилування, підвищення вмісту метильованих похідних АТФ та посилену деградацію цього метаболіту. Навіть підвищення АДФ не впливає на активність процесів дихання у зв'язку зі значними функціональними змінами мітохондрій.

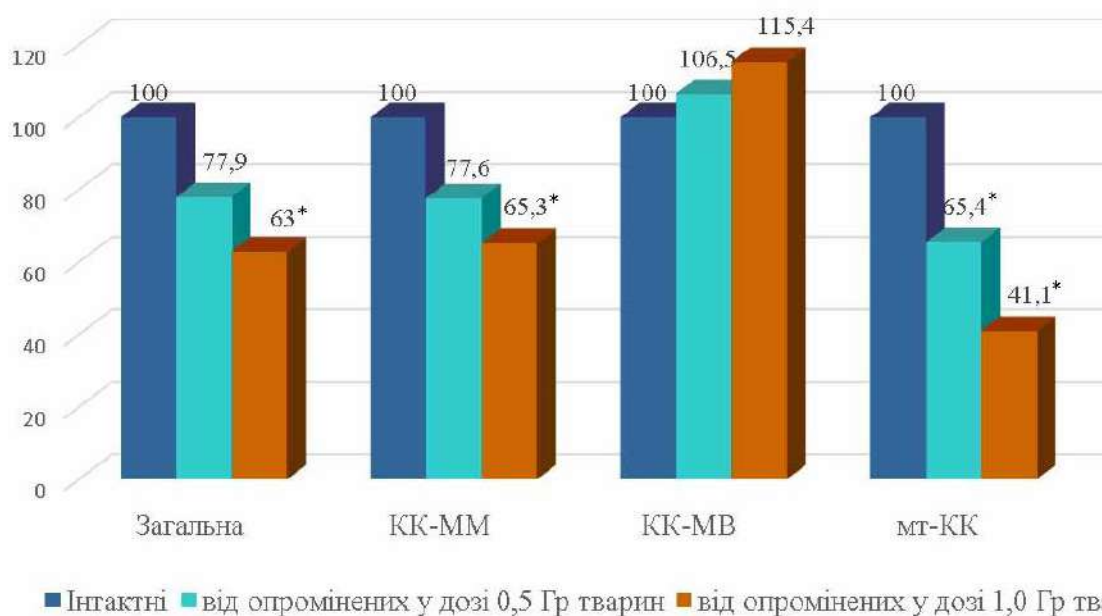


Рис. 9.55. Активність креатинфосфокінази та її ізоферментного спектру у скелетному м'язі щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

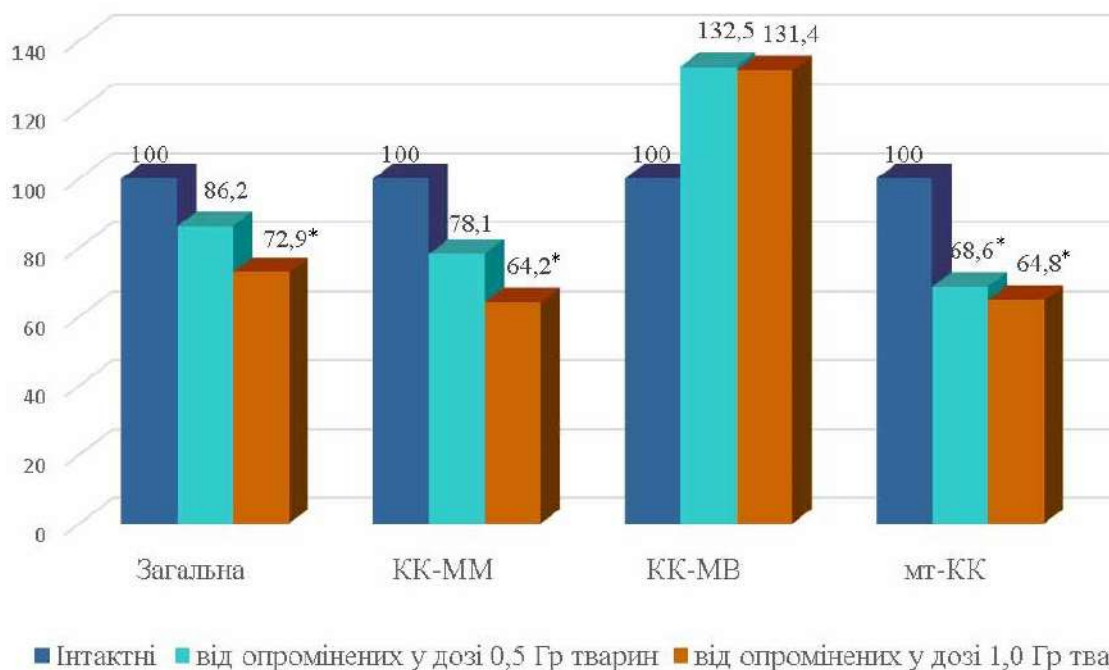


Рис. 9.56. Активність креатинфосфокінази та її ізоферментного спектру у серцевому м'язі щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%)

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят

Парадоксально високий рівень вмісту АМФ при зниженні АТФ у цих м'язах зумовлений продуктами розпаду нуклеїнових кислот і, можливо, включенням аварійної, невідповідної для роботи м'язів, аденілаткіназної системи. Привертає увагу той факт, що співвідношення між окремими компонентами аденілової системи змінюються переважно в бік менш фосфорильованих сполук, тимчасом як у опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин спостерігається відносно стійкий рівень пулу аденілових нуклеотидів.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що зі збільшенням дози опромінення батьків спостерігаються більш негативні зміни у біоенергетичних процесах їхніх нащадків, які були піддані опроміненню в аналогічних дозах.

Це, насамперед, накопичення кінцевих продуктів гліколізу – лактату і пірувату в тканинах нащадків, послаблення процесів субстратного й окисного фосфорилування, що призводить до зростання кінцевих продуктів циклу трикарбонових кислот – малату й оксалооцту, причому в накопиченні малату

відіграє роль посилення зворотної НАД-залежної малатдегідрогенази і в цитоплазмі, і в мітохондріях м'язової тканини, а також переважання зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогеназної реакції, яка забезпечує карбоксилювання пірувату та перетворення його в малат.

У тканинах відбувається накопичення відновлених форм НАДН, що призводить до розвитку ацидозу та створює умови для конкуренції між аеробними й анаеробними процесами, де перевагу мають анаеробні реакції, які сприяють посиленню розвитку ацидозу. Поряд з цим спостерігаються істотні епігенетичні зміни в якісному та кількісному складі ізоферментних спектрів креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази і, як наслідок, зменшення вмісту АТФ за рахунок відставання процесів фосфорилування аденілової системи від її дефосфорилування, підвищення вмісту метильованих похідних АТФ та посилена деградація цього метаболіту, що, безумовно, призведе до зміни їхньої фізичної працездатності.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що радіаційне опромінення порушує функціональний біохімічний стан м'язів як у батьків, так і нащадків, у яких додаткове опромінення ще більше призводить до негативних змін. У порушенні метаболічного стану м'язів беруть участь зміни м'язової структури та функції, а також їхнє енергетичне забезпечення. Зміни спостерігаються і в скелетних, у і у серцевому м'язі, хоча характер цих порушень відрізняється.

Тому фармакологічна корекція радіаційних порушень енергетичного обміну в нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, повинна бути спрямована на корекцію порушень забезпечення тканин макроергічними сполуками, які відбуваються за рахунок переважання катаболізму над анаболізмом, посилення анаеробних процесів, розвитку метаболічного ацидозу в тканинах, ослаблення субстратного фосфорилування та циклу трикарбонових кислот, а також

запобігання ушкодження генетичного апарату клітин, нормалізацію процесів регенерації.

З метою вивчення дії ГВК на метаболізм у м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, були досліджені термінальна ділянка гліколізу та циклу трикарбонових кислот і початковий етап глюконеогенезу.

Введення нащадкам опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, ГВК призводить до зростання активності піруваткінази в серцевому та скелетному м'язах нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, зниження активності лактатдегідрогенази, вмісту лактату та пірувату, порівняно з нащадками, народженими від опромінених у відповідних дозах тварин, які не отримували терапію ГВК. Виключенням є лише вміст пірувату в міокарді опромінених нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, де концентрація його дещо вища після корекції порівняно з цією групою до корекції.

Внаслідок цього співвідношення лактат/піруват у досліджуваних тканинах опромінених нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, які отримали лікування, є меншим порівняно з нащадками, народженими від опромінених у різних дозах тварин, які не отримували ГВК, а це значить, що стан редокс-системи нікотинамідних коферментів у м'язовій тканині характеризується збільшенням окиснених форм цих коферментів.

Порівнюючи зміни активності фосфоенолпіруваткарбоксікінази у тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, можна констатувати, що проведена терапія перешкоджає підвищенню активності даного ферменту, яка спостерігалась у цих груп тварин до лікування та практично дорівнює її активності в інтактних тварин.

Співвідношення прямої до зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК різко зростає, особливо у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню у тій же дозі, порівняно з нащадками, народженими від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, які не отримували ГВК, що свідчить про посилення окисної спроможності циклу трикарбонових кислот у мітохондріях досліджуваних груп тварин, які отримували ГВК.

Поряд із цим зростає співвідношення малат/оксалооцет за рахунок зростання вмісту малату в обох тканинах та зниження концентрації оксалооцту, який є інгібітором сукцинатдегідрогеназної реакції, таким чином можна говорити про посилення окиснювального потенціалу циклу трикарбонових кислот не тільки на етапі малатдегідрогенази, а й на етапі, який каталізується сукцинатдегідрогеназою.

Після корекції цих метаболічних порушень ГВК спостерігається підвищення концентрації АТФ у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр практично до рівня інтактних і зростання вмісту АТФ в 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, концентрація якого лише на 2,5 % була меншою від показника інтактних щурят.

Узагальнюючи отримані результати, слід зазначити, що саме введення ГВК за визначеною схемою, що було застосовано для корекції метаболічних порушень у м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, призводило до покращення енергетичних ресурсів у м'язовій тканині як за рахунок посилення гліколітичного субстратного фосфорилування, яке має домінуюче значення для забезпечення енергією скелетних м'язів, так і завдяки посиленню

окиснювального потенціалу циклу трикарбонових кислот, що, безумовно, привело до підвищення фізичної працездатності досліджуваних груп тварин (рис. 9.57).

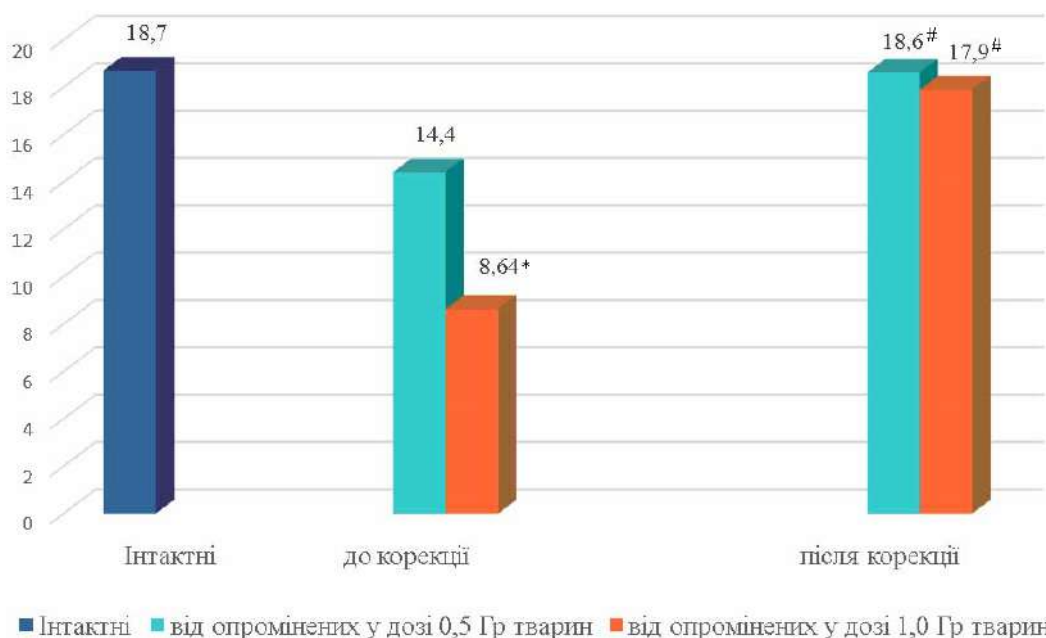


Рис. 9.57. Фізична працездатність нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр до і після корекції (час плавання, хв)

*** – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних щурят;**

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у опромінених відповідною дозою щурят до корекції

При організації нашої роботи ми виходили з того, що фармакологічна корекція радіаційних порушень енергетичного обміну в нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин і підданих опроміненню, має бути спрямована на корекцію порушень забезпечення тканин макроергічними сполуками, які відбуваються за рахунок переважання катаболізму над анаболізмом, посилення анаеробних процесів, розвитку метаболічного ацидозу в тканинах, ослаблення субстратного фосфорилування та циклу трикарбонових кислот, а також запобігання ушкодженню генетичного апарату клітин, нормалізацію процесів регенерації.

Приблизно такий же результат ми отримали при вивченні впливу оригінального ГВК на процеси енергозабезпечення в опромінених тварин та їхніх нащадків. Відзначимо з цього приводу, що доведено розвиток більш негативних змін в біоенергетичних процесах у нащадків, які були отримані від батьків зі збільшенням дози опромінення та самі потім були піддані опроміненню в аналогічних дозах.

Ще одним важливим моментом аналізу отриманих результатів вважаємо розуміння механізмів реалізації радіопротекторного впливу тестованої нами корегувальної схеми, активність якої була спрямована на відновлення індукованих впливом іонізуючого опромінення патофізіологічних і патобіохімічних порушень – накопичення лактату і пірувату як кінцевих продуктів гліколізу в тканинах нащадків, послаблення процесів субстратного й окисного фосфорилування, що призводить до зростання вмісту малату та оксалооцту – кінцевих продуктів циклу трикарбонових кислот. Важливо розуміти при цьому, що в накопиченні малату провідну роль відіграє активація зворотної НАД-залежної МДГ у цитоплазмі та в мітохондріях м'язової тканини, а також переважання зворотної НАДФ-залежної малатдегідрогеназної реакції, яка забезпечує карбоксилювання пірувату та перетворення його в малат. Додатково до цього, в тканинах накопичуються відновлені форми НАДН, що спричиняє розвиток ацидозу та створює умови для конкуренції між аеробними й анаеробними процесами, де перевагу мають анаеробні реакції, які за механізмом позитивного зворотного зв'язку посилюють розвиток ацидотичних змін. Показано також формування виражених індукованих іонізуючим опроміненням епігенетичних змін в якісному та кількісному складі ізоферментних спектрів креатинфосфокінази та ЛДГ, і, як наслідок, зменшення вмісту АТФ за рахунок відставання процесів фосфорилування аденілової системи від її дефосфорилування, підвищення вмісту метильованих похідних АТФ і посилену деградацію цього метаболіту, що безумовно призведе до зміни їхньої фізичної працездатності.

Отже, доведена ефективність оригінального ГВК як ймовірної патогенетично обґрунтованої схеми корекції індукованих іонізуючим опроміненням змін функціональної активності м'язів та сформованих дисфункцій вітальних органів і систем розцінюємо в якості експериментального обґрунтування доцільності тестування ефективності його клінічного застосування для відновлення функціональної активності вітальних органів і систем організму при впливі іонізуючої радіації.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове розв'язання актуальної наукової проблеми, яка полягає у з'ясуванні патогенезу пострадіаційних розладів у функціонуванні м'язової системи статевозрілих щурів і щурят інфантильного віку, що виявляється у встановленні механізмів порушень гліколітичного субстратного фосфорилування. Отримані результати дослідження дали змогу в експериментальних умовах розробити нові підходи до патогенетично обґрунтованої фармакокорекції постпроменеви́х дисферментозів у м'язах опромінених тварин і патогенетичного обґрунтування підвищення фізичної працездатності нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню.

1. Встановлено залежне від дози збільшення кількості неефективних злучень і низьку плодовитість опромінених тварин, високу анте- та постнатальну загибель їхніх нащадків. Зі збільшенням дози опромінення тварин зростає показник летальності нащадків і зменшується середня тривалість життя щурят.
2. Доведено суттєве зростання активності лактатдегідрогенази в міокарді та скелетному м'язі 1-місячних щурят відносно такого показника у статевозрілих тварин на фоні незначного зростання активності піруваткінази і підвищення вмісту пірувату та лактату. При цьому активність прямої НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у мітохондріях нащадків у 1,8 раза перевищує такий показник у статевозрілих тварин. Активність зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у мітохондріях нащадків зростає порівняно з їхніми батьками на фоні зменшення її активності у цитоплазмі клітини, що має характерне значення в скелетному м'язі. Активність прямої НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогенази у м'язовій тканині нащадків є вищою, а активність зворотної НАДФ-залежної

декарбоксилювальної малатдегідрогеназної реакції знижена порівняно з інтактними статевозрілими тваринами.

3. Через 1 добу після опромінення нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, реєстрували зменшений вміст гемоглобіну, еритроцитів на тлі підвищення вмісту тромбоцитів, лейкоцитів, лімфоцитів та ретикулоцитів, що зберігалось протягом усього досліду. При дворазовому збільшенні дози опромінення батьків у їхніх нащадків зміни гематологічних показників характеризувалися суттєвим зменшенням вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів та тромбоцитів.
4. Опромінення статевозрілих тварин дозою 0,5 Гр формує адаптивну відповідь, що супроводжується зростанням вмісту скорочувальних білків, починаючи з 3-ї доби після опромінення, та збільшенням Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азної активності, тимчасом як опромінення дозою 1,0 Гр зі збільшенням строків після опромінення, навпаки, призводить до зниження вмісту скорочувальних білків у м'язовій тканині, що спричиняє значне зменшення фізичної працездатності, та модифікації актоміозинового протеїнового комплексу, що виражається підвищенням K^{+} -АТР-азної активності актоміозину.
5. Доведено зниження інтенсивності процесів субстратного фосфорилування в скелетному м'язі та їх інтенсифікація у міокарді залежно від дози опромінення статевозрілих тварин. При цьому зростання активності лактатдегідрогенази у сироватці крові відображає посилення гліколітичних процесів у м'язовій тканині при патології та корелює з активацією прямої малатдегідрогенази у сироватці крові.
6. Доведено зниження активності креатинфосфокінази та його м'язового ізоензиму після дворазового збільшення дози опромінення статевозрілих тварин, внаслідок чого реєструється різке зростання менш фосфорильованих сполук на фоні відносно стійкого рівня пулу аденілових нуклеотидів та суттєвого зменшення вмісту ЛДГ₁ і ЛДГ₂ на фоні зростання ЛДГ₄ і ЛДГ₅.

7. Доведено суттєве зменшення вмісту скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які були піддані опроміненню у тій же дозі, з мінімальним значенням на 30-ту добу після опромінення.

За вказаних умов у скелетному м'язі вміст міозину був нижчим у 2,5 раза, вміст актину – у 9 разів, тропоніну – у 7,3 раза, а тропоміозину – у 7 разів. У серцевому м'язі вміст актину був нижчим у 2,3 раза, тропоніну – у 6,8 раза, а тропоміозину – у 8,5 раза, на відміну від міозину, вміст якого був нижчим майже на 45 %.

Доведено зниження активності Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-ази актоміозину і міозину та K^{+} -АТР-ази актоміозину і міозину в усіх видах м'язів. У скелетному м'язі Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину у 2,2 і 2,8 раза нижча, K^{+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину – у 1,6 і 2 рази нижча порівняно з інтактними тваринами, а у серцевому м'язі на 30-ту добу після опромінення K^{+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину у 1,5 раза нижча, а Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТР-азна активність актоміозину і міозину – в 1,8 і 2,1 раза відповідно нижча порівняно з інтактними тваринами.

8. Патогенетичні порушення у м'язовій тканині нащадків, опромінених дозою 1,0 Гр, зі зростанням дози опромінення їхніх батьків у 2 рази, зумовлені змінами в якісному та кількісному складі ізоферментних спектрів лактатдегідрогенази та креатинфосфокінази, а саме: підвищенням активності ізоензимів ЛДГ₁, ЛДГ₂, зростанням активності ЛДГ₃ ізоформи, на фоні різкого зниження ізоензимів ЛДГ₄, ЛДГ₅, падінням активності ЛДГ₁ у серцевому м'язі, зниженням активності ЛДГ₂ і ЛДГ₃ на фоні різкого зростання ізоферментів ЛДГ₄, ЛДГ₅, зниженням активності КК-ММ форми та мітохондріальної форми креатинфосфокінази у скелетному та серцевому м'язах при зростанні КК-МВ ізоферменту.
9. Встановлено, що накопичення кінцевих продуктів гліколізу в серцевому

та скелетному м'язах і послаблення процесів субстратного та окисного фосфорилування є механізмами пригнічення біоенергетичних процесів у тканинах нащадків, опромінених дозою 1,0 Гр при збільшенні дози опромінення їхніх батьків. При цьому в серцевому та скелетному м'язах відбувається накопичення відновлених форм НАДН, що призводить до розвитку ацидозу та створює умови для конкуренції між аеробними та анаеробними процесами з перевагою в бік анаеробних реакцій.

10. У опромінених дозою 1,0 Гр щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, фізична працездатність була меншою на 23 % порівняно з інтактною групою і на 30 % порівняно з неопроміненими щурятами, народженими від опромінених дозою 0,5 Гр тварин. Зі зростанням дози опромінення батьків у 2 рази відбувалося значне зниження фізичної працездатності у їхніх нащадків більш ніж у 2 рази порівняно з інтактною групою та більш ніж на 30 % порівняно з неопроміненими щурятами, які народжені від опромінених дозою 1,0 Гр.
11. Введення гормонально-вітамінного комплексу за визначеною схемою, що було застосовано для корекції метаболічних порушень у м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, приводило до покращення енергетичних ресурсів у м'язовій тканині за рахунок посилення гліколітичного субстратного фосфорилування та внаслідок посилення окиснювального потенціалу циклу трикарбонових кислот не тільки на етапі дії малатдегідрогенази, а й сукцинатдегідрогенази, що, безумовно, сприяло підвищенню фізичної працездатності досліджуваних груп тварин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Печиборщ ВП, Волянський ПБ, Якимець ВМ, Вороненко ВВ, Хижняк МІ. Медичний захист населення в надзвичайних ситуаціях в єдиній державній системі цивільного захисту: керівництво. Київ; 2019. 425 с.
2. Burgio E, Piscitelli P, Migliore L. Ionizing radiation and human health: reviewing models of exposure and mechanisms of cellular damage. An epigenetic perspective. *Int J Environ Res Publ Health*. 2018;15(9):1971. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph15091971>.
3. Дудник ТА, Васько ЛМ, Почерняєва ВФ. Вибрані питання радіаційної медицини в педіатрії. Полтава: Дивосвіт; 2023. 132 с.
4. Гродзинський ДМ, Шиліна ЮВ, Міхеєв ОМ, Гуща МІ. Радіаційний гормезис – ретроспектива і сучасність. Проблеми безпеки атомних електростанцій і Чорнобиля. 2005;3(2):17-30.
5. Fucic A, Brunborg G, Lasan R, Jezek D, Knudsen LE, Merlo DF. Genomic damage in children accidentally exposed to ionizing radiation: a review of the literature. *Mutat Res*. 2008 Jan-Feb;658(1-2):111-123. doi: 10.1016/j.mrrev.2007.11.003.
6. Килимник ТМ, Чабан ОП. Захворюваність дітей першого року життя у Житомирській області в післячорнобильський період. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(2(28)):10-18. doi: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.2.
7. Молева ВІ. Динаміка імунореактивності підлітків із сімей ліквідаторів аварії на ЧАЕС у процесі статевого дозрівання. В: Матеріали VI всеукраїнської наук.-практ. конф. Питання імунології в педіатрії – сучасні підходи до імунопрофілактики та імунотерапії у дітей; 2006 вер. 25-26; Київ. Київ; 2006, с. 19.
8. Шнайдер СА, Ульянов ВО. Роль радіаційно-індукованої нестабільності генома в патоморфозі хронічного пародонтиту. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2010;4(2):89-93.

9. Пілінська МА, Дибський СС, Дибська ОБ, Швайко ЛІ. Тривалість зберігання прихованої хромосомної нестабільності в лімфоцитах периферичної крові людини при професійному контакті з іонізуючою радіацією. *Доповіді НАН України*. 2015;7:143-149.
10. Вороненко ЮВ, Шекера ОГ, Мечев ДС, Мурашко ВО, Щербіна ОВ. Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря: навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. Київ: Заславський ОЮ; 2017. 208 с.
11. Pedan LR, Honcharova RI, Kachko HO, Omelchenko EM, Tymchenko OI, Pokanevych TM, et al. Human hereditary pathology and genomic instability. *Environment & Health*. 2018;2(87):4-9. doi: <https://doi.org/10.32402/dovkil2018.02.004>
12. Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects and adaptive responses – the Yin and Yang of low dose radiobiology? *Mutat Res*. 2004 Dec 2;568(1):121-8. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.050.
13. Coleman CN. The radiation stress response: of the people, by the people and for the people. *Radiat Res*. 2017 Feb;187(2):129-146. doi: 10.1667/RR0CNC.1.
14. Loganovsky K, Marazziti D. Mental health and neuropsychiatric aftermath 35 years after the Chernobyl catastrophe: current state and future perspectives. *Clin Neuropsychiatry*. 2021 Apr;18(2):101-106. doi: 10.36131/cnfioritieditore20210204.
15. Nussbaum RH. The Chernobyl nuclear catastrophe: unacknowledged health detriment. *Environ Health Perspect*. 2007;115(5):238-239. doi: 10.1289/ehp.115-a238
16. Гроза ВІ. Радіобіологія: курс лекцій. Миколаїв: МНАУ; 2018. 103 с.
17. Falfushynska H, Gnatyshyna L, Yurchak I, Stoliar O, Sokolova IM. Interpopulational variability of molecular responses to ionizing radiation in freshwater bivalve *Anodonta anatine* (Unionidae). *Sci Total Environ*. 2016;568:444-456. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.05.175.

18. Choi VW, Ng CY, Kong MK, Cheng SH, Yu KN. Adaptive response to ionising radiation induced by cadmium in zebrafish embryos. *J Radiol Prot.* 2013 Mar;33(1):101-12. doi: 10.1088/0952-4746/33/1/101.
19. Martins AC. Change and aging senescence as an adaptation. *Plos One.* 2011;6(9):1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0024328.
20. Trindade LS, Aigaki T, Peixoto A, Balduino A, Manica da Cruz IB, Heddle JG. A novel classification system for evolutionary aging theories. *Front Genet.* 2013 Mar 6;4:25. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00025>.
21. Шапорев ВП, Масікевич ЮГ, Моїсєєв ВФ, Байрачний ВБ, Омельченко НМ, Манойло ЄВ, та ін. Радіоекологія: підручник. Чернівці: «Місто» АНТ; 2018. 440 с.
22. Коцан ІЯ, Козачук НО, Журавльов ОА. Вплив малих доз іонізуючого випромінювання на психофізіологічні функції та стан інтегративних систем організму людей, які постійно проживають на радіоактивно забрудненій території. Луцьк: РВВ «Вежа» ВНУ ім. Лесі Українки; 2009. 181 с.
23. Базика ДА, Тронько МД, Антипкін ЮГ, Сушко ВО. Тридцять п'ять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження: національна доповідь України. Київ; 2021. 283 с.
24. Моргун ВВ, Якимчук РА. Генетичні наслідки радіонуклідного забруднення навколишнього середовища після аварії на Чорнобильській АЕС. *Фізіологія рослин та генетика.* 2016;48(4):279-297. doi: <https://doi.org/10.15407/frg2016.04.279>.
25. Візір ВА, Попльонкін ЄІ. Радаційні ураження. Клінічна характеристика іонізуючого випромінювання. Патогенез променевої хвороби. Клінічна класифікація радіаційного ураження, гострої променевої хвороби. Поняття про променеву травму, надання медичної допомоги на етапах медичної евакуації: навч.-метод. посіб. до практ. занять з внутрішньої медицини (військової медицини) для студентів V курсу мед. ф-тів. Запоріжжя: ЗДМУ; 2015. 63 с.
26. Терещенко ВП, Сегеда ТП, Безугла МВ. Прискорене старіння як одна з причин погіршення здоров'я учасників ліквідації наслідків Чорнобильської

катастрофи. Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П. Л. Шупика. 2005;14(1):695-703.

27. Аннамухаммедова ОО, Аннамухаммедов АО. Радіаційна небезпека: навч. посібник для студентів вищ. навч. закл. Житомир: ЖДУ ім. І. Франка; 2014. 30 с.

28. Tsai KK, Stuart J, Chuang YY, Little JB, Yuan ZM. Low-dose radiation-induced senescent stromal fibroblasts render nearby breast cancer cells radioresistant. *Radiat Res.* 2009 Sep;172(3):306-13. doi: 10.1667/RR1764.1.

29. Fan Y, Bergmann A. Apoptosis-induced compensatory proliferation. The Cell is dead. Long live the Cell! *Trends Cell Biol.* 2008 Oct;18(10):467-73. doi: 10.1016/j.tcb.2008.08.001.

30. Kennedy EM, Powell DR, Li Z, Bell JS, Barwick BG, Feng H, et al. Galactic cosmic radiation induces persistent epigenome alterations relevant to human lung cancer. *Sci Rep.* 2018 Apr 30;8(1):6709. doi: 10.1038/s41598-018-24755-8.

31. Пішак ВП, Бажора ЮІ, Брагін ШБ, Воробець ЗД, Дубінін СІ, Жегунов ГФ, та ін. Медична біологія. 2-е вид., перероблене і доповнене. Вінниця: Нова Книга; 2009. 608 с.

32. Остапченко ЛІ, Синельник ТБ, Рибальченко ТВ, Рибальченко ВК. Біохімічні механізми апоптозу: навчальний посібник. Київ: Київський ун-т; 2010. 310 с.

33. Пилипчук ОП. Особливості впливу комутагенів на радіочутливість хромосом лімфоцитів периферичної крові людини [автореферат дисертації]. Київ: Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України; 2016. 24 с.

34. Петрина ЛГ. Радіогенні зміни вмісту ДНК у селезінці за опромінення тварин. *Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Біологія).* 2013;34:22-26.

35. Byrne RT, Klingele AJ, Cabot EL, Schackwitz WS, Martin JA, Martin J, et al. Evolution of extreme resistance to ionizing radiation via genetic adaptation of DNA repair. *Elife.* 2014;3:e01322. doi: 10.7554/eLife.01322.

36. Заїка ВК, Делеган П. Методичні вказівки з курсу «Радіобіологія» : навч.-метод. посіб. для студ. ВНЗ. Львів: НЛТУ України; 2012. 20 с.
37. Мартиненко АП, Мартиненко ВГ, Медведєва ОВ. Методичні вказівки до практичних занять з радіобіології. Кропивницький: ЦНТУ; 2019. 106 с.
38. Bae MJ, Kang MK, Kye YU, Baek JH, Sim YJ, Lee HJ, et al. Differential effects of low and high radiation dose rates on mouse spermatogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 27;22(23):12834. doi: 10.3390/ijms222312834.
39. Ryabokon NI, Goncharova RI. Transgenerational accumulation of radiation damage in small mammals chronically exposed to Chernobyl fallout. *Radiat Environ Biophys.* 2006;45(3):167-77. doi: 10.1007/s00411-006-0054-3.
40. Kachko GO, Omelchenko EM, Pedan LR, Polka OO. Characteristics of congenital pathology with inherited and multifactorial nature in children of Kyiv region. *Deutscher Wissenschaftsherold - German Science Herald.* 2017;2:41-43. doi: 10.19221/2017211.
41. Shemetun OV, Pilinska MA. Radiation-induced bystander effect – modeling, manifestation, mechanisms, persistence, cancer risks (literature review). *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2019;24:65-92. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-65-92.
42. Давиденко ВМ. Радіобіологія. Миколаїв: МДАУ; 2011. 265 с.
43. Ганич ОМ, Ганич ТМ, Гаврилко ПП, Бриндза Я, Ганич ММ, Лукша ОВ, редактори. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XI міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф.; 2018 квіт. 13-14; Ужг. нац. ун-т, Ужгород, Україна. Ужгород: УжНУ; 2018. 400 с.
44. Дьоміна ЕА, Гонтарь ЮВ, Іллючок ЛА, Гринченко ОО. Оцінка індивідуальної радіочутливості людини на основі диференційного забарвлення хромосом лімфоцитів периферичної крові. *Доповіді НАН України.* 2019;(7):81-88. doi: doi.org/10.15407/dopovidi2019.07.081.
45. Matsumoto H, Hamada N, Takahashi A, Kobayashi Y, Ohnishi T. Vanguard of paradigm shift in radiation biology: radiation-induced adaptive and bystander responses. *J Radiat Res.* 2007 Mar;48(2):97-106. doi: 10.1269/jrr.06090.

46. Земскова ОВ, Главацький ОЯ, Курінний ДА, Демченко ОМ, Рушковський СР. Індивідуальні особливості радіаційно-індукованої геномної нестабільності у хворих на гліобластому. Доповіді НАН України. 2020;(4):91-98. doi: doi.org/10.15407/dopovidi2020.04.091.
47. Streffer C. Bystander effects, adaptive response and genomic instability induced by prenatal irradiation. *Mutat Res.* 2004 Dec 2;568(1):79-87. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.07.014.
48. Devi PU, Satyamitra M. Tracing radiation induced genomic instability in vivo in the haemopoietic cells from fetus to adult mouse. *Br J Radiol.* 2005 Oct;78(934):928-33. doi: 10.1259/bjr/18119329.
49. Benekou A, Bolaris S, Kazanis E, Bozas E, Philippidis H, Stylianopoulou F. In utero radiation-induced changes in growth factor levels in the developing rat brain. *Int J Radiat Biol.* 2001 Jan;77(1):83-93. doi: 10.1080/095530001453140.
50. Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res.* 2016;770(Pt B):369-386. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.09.001.
51. Furlong H, Mothersill C, Lyng FM, Howe O. Apoptosis is signalled early by low doses of ionising radiation in a radiation-induced bystander effect. *Mutat Res.* 2013 Jan-Feb;741-742:35-43. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2013.02.001.
52. Ільєнко ІМ. Генна регуляція апоптозу, проліферації та старіння імунотетентних клітин людини у ранньому та віддаленому періодах після опромінення [автореферат дисертації]. Київ: Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України; 2016. 38 с.
53. Базика ДА, Ільєнко ІМ. Зв'язок генної регуляції довжини теломер, клітинної проліферації та апоптозу з дозою опромінення у віддаленому періоді після Чорнобильської катастрофи. *Журнал НАМН України.* 2016;22(2):123-134.
54. Мотуляк АП, Черкасов ВГ, Стеченко ЛО. Структурні та молекулярні особливості апоптозу лімфоцитів у органах імунної системи мишей лінії BALB/c після дії малих доз гамма-опромінення. *Вісник морфології.* 2007;13(1):85-90.

55. Гудков ІМ. Радіобіологія: Підручник для вищ. навч. закладів. Київ: НУБіП України; 2016. 485 с.
56. Вінніков ВА. Молекулярно-генетичні предиктори індивідуальної радіочутливості в радіаційній онкології. Український радіологічний журнал. 2019;27(4):256-268.
57. Гудков ІМ, Кудяшева АГ. Вплив радіоактивного забруднення середовища природними і штучними радіонуклідами на наземні угруповання рослин та тварин. Науковий вісник публ. України (Серія Біологія, Біотехнологія, Екологія). 2017;270:31-44.
58. Грибан ГП. Життєдіяльність та рухова активність студентів. Житомир: Рута; 2009. 593 с.
59. Базика ДА, Сушко ВО, Логановський КМ, Присяжнюк АЄ, Білий ДО, Федірко ПА, та ін. Радіаційна медицина України – чверть сторіччя прогресу та пріоритети на майбутнє. Журнал НАМН України. 2018;24(1-2):26-42.
60. Бебешко ВГ, Простер БС, Омелянець МІ. Радіо-біофізичні та медико-гігієнічні наслідки Чорнобильської катастрофи: шляхи пізнання та подолання. Практичний посібник для сімейного лікаря. Ужгород: Патент; 2017. 504 с.
61. Ананьєва ТВ, Шугуров ОО. Біологічний вплив радіації у низьких дозах на організм людини і тварин: навч. посіб. Дніпропетровськ: ДНУ; 2014. 64 с.
62. Кутек ТБ. Вплив малих доз радіації на організм людини та його наслідки. В: Матеріали 4-ї міжнар. наук.-практ. конф. Проблеми сільськогосподарської радіології: 17 років після аварії на ЧАЕС; 2003 черв. 19-21; Житомир. Житомир; 2003, с. 172-182.
63. Тукаленко ЄВ. Дослідження оксидантного механізму дії малих доз іонізуючої радіації на вищу нервову діяльність щурів. Проблеми безпеки атомних електростанцій і Чорнобиля. 2005;3(2):110-118.
64. Сушко ВО. Ураження бронхолегеневої системи у учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (узагальнення досліджень 1988-2018 рр.) Український пульмонологічний журнал. 2018;3:93.

65. Бази́ка ДА, редактор. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2010. Вип. 15. Київ: ДІА; 2010. 416 с.
66. Мазник НО. Цитогенетичні ефекти як біологічний індикатор дії іонізуючої радіації в низьких дозах у ранні та віддалені строки після опромінення у осіб чорнобильського контингенту [автореферат дисертації]. Київ: Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України; 2005. 46 с.
67. Пілінська МА. Цитогенетичні ефекти. В: Бази́ка ДА, Тронько МД, Антипкін ЮГ, Сердюк АМ, Сушко ВО, редактори. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: Національна доповідь України. Київ; 2016. с. 95-96.
68. Дьоміна ЕА, Ворошук ОМ. Закономірності утворення аберацій хромосом у соматичних клітинах людини залежно від дози опромінення. Вісн. Укр. тов-ва генетиків і селекціонерів. 2008;6(1):166-175.
69. Музалевська К. Дослідження експресії γ -H2AX гістону у лімфоцитах персоналу об'єкту «Укриття» ЧАЕС при опроміненні у професійних лімітах. В: Матеріали XI Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів Молодь і поступ біології; 2015 квіт. 20-24; Львів. Лівів; 2015, с. 425.
70. Бази́ка ДА, Ільєнко ІМ, Логановський КМ, Чумак СА, Лясківська ОВ, Беляєв ОА, та ін. Молекулярно-генетичні механізми порушення процесів апоптозу та клітинного старіння у хворих на цереброваскулярну патологію у віддаленому періоді після опромінення. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2011;16:107-119.
71. Ільєнко ІМ, Лясківська ОВ, Бази́ка ДА. Дослідження довжини теломерних послідовностей та апоптозу у лімфоцитах периферичної крові у людини у ранній та віддалений періоди після опромінення. Журнал НАМН України. 2012;18(1):115-120.
72. Ільєнко ІМ, Бази́ка ДА, Чумак СА, Логановський КМ. Особливості експресії генів-регуляторів апоптозу та клітинного циклу лімфоцитів периферичної крові при порушеннях когнітивних функцій у учасників

ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2012;17:163-176.

73. Ilyenko I, Bazyka D, Liaskovska O. Analysis of relative telomere length and apoptosis in humans exposed to ionizing radiation. *Exp Oncol*. 2012;33(4):235-238.

74. Benadjaoud MA, Ilyenko I, Loganovsky K, et al. Association between telomere length distribution and risk of neurocognitive dementia: the possibilities of the functional data analysis. In: *Proceedings of the 15th International Congress of Radiation Research*; 2015 May 25-29; Kyoto. Kyoto; 2015, p. 13.

75. Пилипенко МІ. Загальні закономірності біологічної дії іонізуючого випромінювання. Пряма і непряма дія. Молекулярні ефекти. Український радіологічний журнал. 2011;19(4):420-432.

76. Fedirko P. Eye: clinic, diagnostics, regularities and risks for development of eye pathology in Chornobyl catastrophe sufferers. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. *Health effects of the Chornobyl accident. A Quarter of century aftermath*. Kyiv: DIA; 2011. p. 492-510.

77. Nabash M, Bohorquez LC, Kyriakou E, Kron T, Martin OA, Blyth BJ. Clinical and functional assays of radiosensitivity and radiation-induced second cancer. *Cancers (Basel)*. 2017 Oct 27;9(11):147. doi: 10.3390/cancers9110147.

78. Бебешко ВГ, Бруслова КМ, Ляшенко ЛЮ, Пушкарьова ТІ, Цветкова НМ, Галкіна СГ, та ін. Оцінка якісних змін в елементах периферичної крові у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій у віддалений період після аварії на ЧАЕС. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2021;26:297-308.

79. Тимченко ОІ, Полька ОО, Микитенко ДО, Линчак ОВ, Брезіцька НВ, Поканевич ТМ. Генофонд і здоров'я. Вроджені вади нервової системи: поширеність серед новонароджених, чинники ризику виникнення, профілактика. Київ: Медінформ; 2011. 165 с.

80. Деменкова ІГ. Малі аномалії розвитку у дітей, батьки яких зазнали радіаційного опромінення в дитячому і підлітковому віці внаслідок аварії на ЧАЕС. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. 2012;23:369-378.

81. Ковальський ОВ, Мечев ДС, Данилевич ВП. Радіологія. Променева терапія. Променева діагностика: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. IV р. акред. 2 - ге вид. Вінниця: Нова Книга; 2017. 512 с.
82. Войтенко ВП Писарчук АВ, Кошель НМ, Мехова ЛВ. Радіація та популяція України. Київ: Фенікс; 2013. 36 с.
83. Шкарупа ВМ, Генік-Березовська СО, Паламарчук ВО, Талько ВВ, Клименко СВ. Дослідження поліморфізму генів репарації ДНК XRCC1 та XPD та ризику виникнення раку щитоподібної залози у осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015;20:552-571.
84. Амїразян СА, Радзішевська ЄБ, Гордієнко НО. Низькі дози радіації: наукова полеміка або конфронтація поглядів. Український радіологічний журнал. 2016;24(3):36-41.
85. Власюк НВ. Радіаційно-гігієнічна оцінка радіотривожності населення України у пізній фазі Чорнобильської аварії. Довкілля та здоров'я. 2016;2:19-23.
86. Прилипко ВА, Озерова ЮЮ, Кратик ПФ, Шевченко КК, Бондаренко ІВ, Морозова ММ. Інформаційна складова радіаційного захисту населення зони спостереження АЕС. Довкілля та здоров'я. 2016;4:30-34.
87. Сердюк АМ, Павленко ТО, Риган ММ, Лось ІП, Скалецький ЮМ. Радіологічні наслідки аварії на Чорнобильській АЕС крізь призму проблем протирадіаційного захисту населення України. Довкілля та здоров'я. 2016;1:22-30.
88. Кучер ОВ, Видиборець СВ. Віддалені генетичні та епігенетичні порушення у опромінених осіб та їхніх нащадків (огляд). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2021;26:36-56. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-36-56.
89. Сипко ТС, Мазник НО. Цитогенетичні показники у онкологічних хворих при дистанційній променевій терапії від різних джерел опромінення. Український радіологічний журнал. 2017;25(4):297-308.

90. Богуцька КІ, Прилуцький ЮІ, Склярів ЮП. Вибрані лекції з курсу «Радіаційна біофізика» для магістрів кафедри біофізики Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка: навч.-метод. розроб. Київ: Поліграфічна дільниця Інституту металофізики ім. Г. В. Курдюмова НАН України; 2012. 88 с.
91. Talko VV, Loganovsky KM, Drozd IP, Tukalenko YV, Loganovska TK, Nechayev SY, et al. Cerebral impact of prenatal irradiation by ¹³¹I: an experimental model of clinical neuroradioembryological effects. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2017 Dec;22:238-269.
92. Belyaeva N, Lyashenko L, Beliaev O, Maznichenko O. Monitoring and assessment of immune status in shelter workers in early period of prolonged radiation exposure. In: *Proceedings of the International conference Health effects of the Chernobyl accident – 30 years aftermath*; 2016 April 18-19; Kyiv. Kyiv; 2016, p. 29.
93. Ткаченко ММ, Любарець ТФ. Генетичні наслідки віддалених стохастичних ефектів іонізуючого випромінювання. *Фізіол. журн.* 2012;58(5):78-85.
94. Берестяна АМ, Гродзинський ДМ. Роль мутагенних факторів в процесі старіння живих організмів. *Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Біологія)*. 2011;30:118-127.
95. Почерняєва ВФ, Васько ЛМ, Жукова ТО. Вплив іонізуючого опромінення на розвиток вільнорадикальної патології. В: *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 70-річчю з дня народження професора В.М. Бобирьова Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині*; 2020 трав. 7-8; Полтава. Полтава; 2020, с. 68-69.
96. Зварич ЛМ, Голярник НА, Ільєнко ІМ. Рівень білка Cyclin D1 у лімфоцитах периферичної крові учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддаленому періоді після опромінення. *ScienceRise: Biological Science.* 2019;2(17):4-9.

97. Saini D, Shelke S, Mani VA, Toprani S, Jain V, Das B, et al. Transcription profile of DNA damage response genes at G0 lymphocytes exposed to gamma radiation. *Mol Cell Biochem.* 2012 May;364(1-2):271-81. doi: 10.1007/s11010-012-1227-9.
98. Tewari S, Khan K, Husain N, Rastogi M, Mishra SP, Srivastav AK. Peripheral blood lymphocytes as in vitro model to evaluate genomic instability caused by low dose radiation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2016;17(4):1773-7. doi: 10.7314/APJCP.2016.17.4.1773.
99. Трофим'як Ю. Вплив іонізуючого опромінення на показники фізичного розвитку та адаптаційних можливостей підлітків. *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету ім. Лесі Українки (Серія : Біологічні науки).* 2017;7(356):202-208.
100. Нейко ЄМ. Актуальні проблеми структурної організації імунної системи в нормі та за умов дії низьких доз іонізуючого випромінювання. *Галицький лікарський вісник.* 2004;11(2):10-14.
101. Головацький АС, Валько ОО. Морфо-функціональні зміни в лімфатичних вузлах при дії на організм хімічних і фізичних чинників. *Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Медицина).* 2016;1(53):131-136.
102. Вайсерман ОМ, Войтенко ВП, Писарук АВ, Кошель НМ, Мехова ЛВ. Ризик виникнення раку при малих дозах радіаційного опромінення. *Журнал НАМН України.* 2016;22(2):135-144.
103. Якимчук РА. Генетична оцінка ефективності низькодозового радіаційного опромінення. VII Науково-практична конференція Спецпроект: аналіз наукових досліджень [Інтернет]. 2012. Доступно з: http://www.confcontact.com/2012_06_14/bi8_yakimchuk.htm.
104. Дмитрієв ОП, Кравець ОП, Рашидов НМ, Бубряк П, Гуца МІ, Данченко ММ, та ін. Епігенетичні фактори адаптації рослин. Монографія. Київ: Паливода АВ; 2018. 284 с.

105. Ganzha OB, Riabchenko NM, Lypska AI, Rodionova NK, Talko VV. Hematological and cytogenetic effects in the offspring of laboratory rats exposed to incorporated ¹³¹I. Nucl Phys At Energy. 2019;20(2):178-186. doi: <https://doi.org/10.15407/jnpae2019.02.178>.
106. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. Diabetes, Metabolic Syndr and Obes. 2015 Jun 29;8:295-302. doi: 10.2147/DMSO.S61296.
107. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. Transl Res. 2015 Jan;165(1):154-65. doi: 10.1016/j.trsl.2014.06.007.
108. Olzscha H, Sheikh S, La Thangue NB. Deacetylation of chromatin and gene expression regulation: a new target for epigenetic therapy. Crit Rev Oncog. 2015;20(1-2):1-17. doi: 10.1615/critrevoncog.2014012463.
109. Бесерпіль Арагон ГА. Молекулярна гетерогенність ферментів енергетичного обміну клітин кісткового мозку та еритроцитів шурів за спільної дії іонізуючого випромінювання малої потужності та введення препарату "Відехол" [автореферат дисертації]. Київ: Ін-т біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України; 2008. 20 с.
110. Серкіз Я, Липська А, Дрозд І, Родіонова Н. Радіобіологічні ефекти у ссавців: погляд через 20 років після аварії на ЧАЕС. Вісник НАН України. 2006;4:14-27.
111. Педан ЛР. Радіоіндукований цитогенетичний ефект і його модифікація in vitro в лімфоцитах периферичної крові осіб, які постраждали від дії факторів Чорнобильської аварії [автореферат дисертації]. Київ: Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України, Ін-т експеримент. радіол.; 2005. 20 с.
112. Дибський СС, Дибська ОБ, Педан ЛР, Пілінська МА. Виявлення прихованої хромосомної нестабільності у осіб, що постраждали від дії факторів Чорнобильської аварії, за допомогою удосконаленого тесту «G2 bleomycin sensitivity assay». Доповіді НАН України. 2009;11:191-196.

113. Вінніков ВА, Мазник НО, Сипко ТС, Пшенічна НД. Цитогенетичні ефекти в лімфоцитах периферичної крові хворих на рак грудної залози під час променевого лікування. I. Варіабельність індивідуальної динаміки рівня аберацій. Український радіологічний журнал. 2012;20(2):136-140.
114. Пілінська МА, Дибський СС, Дибська ОБ, Педан ЛР. Виявлення хромосомної нестабільності у нащадків батьків, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи. Цитологія і генетика. 2005;39(4):32-40.
115. Сиволоб АВ, Афанасьєва КС. Молекулярна організація хромосом: навч. посібник. Київ: Київський університет; 2014. 287 с.
116. Бовсуновська МО, Аннамухаммедова ОО. Порівняльна характеристика деяких біохімічних показників крові свійських тварин, що перебували в умовах постійного радіоактивного забруднення в малих дозах. В: Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і студентів Біологічні дослідження – 2014; 2014 бер. 4-5; Житомир. Житомир; 2014, с. 108-110.
117. Rodionova N, Ganzha O, Makovetska L, Druzhyna M, Muzalov I, Mikhaïlenko V. Effect of low dose ionising radiation and nitric oxide on the state of animal blood system. Probl Radiat Med Radiobiol. 2013;18:366-372.
118. Карпенко НО. Наслідки опромінення батька для репродуктивної функції нащадків чоловічої статі та їх резистентність до опромінювання у малих дозах. Проблеми ендокринної патології 2012;2:65-72.
119. Ульянов ВО. Патогенез пострадіаційних розладів скоротливої діяльності матки [автореферат дисертації]. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т; 2009. 32 с.
120. Клименко МО, Клименко ОМ, Клименко ЛВ. Радіоекологія: підручник. Рівне: НУВГП; 2020. 304 с.
121. Шидловська ТА. НАН України. Інститут проблем безпеки АЕС. Медико-біологічні аспекти впливу іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС: монографія. Чорнобиль: Ін-т проблем безпеки АЕС; 2011. 216 с.

122. Соколенко ВЛ, Соколенко СВ. Вплив помірних фізичних навантажень на показники імунної системи у мешканців радіаційно забруднених територій. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. 2016;7(1):48-52.
123. Gyuleva I, Panova D, Djounova J, Rupova I, Penkova K. Assessment of some immune parameters in occupationally exposed nuclear power plants workers: flowcytometry measurements of T, B, NK and NKT cells. Dose Response. 2015 May 4;13(1):dose-response.14-041.Gyuleva. doi: 10.2203/dose-response.14-041.Gyuleva.
124. Мурашко ВО, Рушак ЛВ. Раціональне, лікувально-профілактичне та лікувальне харчування як засіб радіаційного захисту на сучасному етапі ліквідації наслідків чорнобильської аварії. Радіологічний вісник. 2014;2:28-29.
125. Литвиненко ОО, Бугайцов СГ. Вплив дії іонізуючого випромінювання на виникнення злоякісних новоутворень. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2013;4(34):18-26.
126. Ivanov AA, Dorozhkina OV, Golikova K, Bulynina TM, Abrosimova AN, Severiukhin YuS, et al. Immediate radiobiological effects in mice following γ -irradiation by low doses. Aerospace and Environmental Medicine. 2015;49(3):12-18.
127. Рушковський СР, Курінний ДА, Демченко ОМ, Пілінська МА. Особливості прояву радіаційно-індукованого ефекту свідка в лімфоцитах периферичної крові людини за дією астаксантину. Доповіді НАН України. 2019;9:82-87.
128. Ryabchenko N, Domina E. Radiation-induced instability of human genome. Probl Radiac Med Radiobiol. 2014;19:48-58.
129. Талько ВВ, Липська АІ, Дрозд ІП, Прохорова ЄМ, Бойко ОА, Ватліцова ОС, та ін. Віддалені радіобіологічні ефекти у щурів унаслідок опромінення радіоізотопами ^{131}I in utero. Ядерна фізика та енергетика. 2017;18(4):350-355.
130. Безлепкін ВГ, Ломаєва МГ, Фоменко ЛА, Малахова ЛВ, Захарова МЛ, Кириллова ЄН, та ін. Оцінка радіаційно-індукованих реакцій організму та довготривалої нестабільності генома із застосуванням біомаркерів. В:

Матеріали VI з'їзду радіобіологічного товариства України; 2015 жовт 5-9; Київ. Київ; 2015, с. 16.

131. Гродзинский ДМ. Адаптивна стратегія фізіологічних процесів рослин. Київ: Наукова думка; 2013. 301 с.

132. Bondarenko MA, Zaitseva OV, Trusova VM. Modeling of molecular mechanisms of radiation adaptive response formation. *East European Journal of Physics*. 2021;2:177-188. doi: <https://doi.org/10.26565/2312-4334-2021-2-16>.

133. Siegel JA, Pennington CW, Sacks B. *J Nucl Med*. 2017 Jan;58(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180182>.

134. Shirani Sh, Mozdarani H, Mahmoodzadeh A, Salimi M. Radio-adaptive response of peripheral blood lymphocytes following bystander effects induced by preirradiated CHO-K1 cells using the micronucleus assay. *Int J Radiat Res*. 2015;13(2):151-156. doi:10.7508/ijrr.2015.02.005.

135. Якимчук РА. Віддалені генетичні наслідки впливу радіації на організми. Вісник Харківського національного аграрного університету (Серія Біологія). 2019;2(47):6-22.

136. Андрійчук ТР. Біохімічні механізми реалізації радіаційно-індукованого апоптозу [дисертація]. Київ: Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України; 2017. 313 с.

137. Kovalsky O, Mechev D, Danylevych V. *Radiology. Radiotherapy. Diagnostic Imaging: textbook for students of higher med. establishments of IVth accred. level*. Vinnytsia: Nova Knyha; 2013. 496 p.

138. Demchenko AP. Modern views on the structure and dynamics of biological membranes. *Biopolym Cell*. 2012;28(1):24-38. doi: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000029>.

139. Коломієць ОВ, Данилович ЮВ, Данилович ГВ, Костерін СО. Шляхи та механізми трансмембранного обміну Ca^{2+} в мітохондріях. 2017;63(4):87-104. doi: <https://doi.org/10.15407/fz63.04.087>.

140. Будько АЮ, Струтинська НА, Охай ІЮ, Семенихіна ОМ, Сагач ВФ. Накопичення Ca^{2+} у мітохондріях серця щурів за умов підтримання

мітохондріального потенціалу. Фізіологічний журнал. 2015;61(6):17-25. doi: <https://doi.org/10.15407/fz61.06.017>.

141. Lombardi A, Grasso P, Moreno M, de Lange P, Silvestri E, Lanni A, et al. Interrelated influence of superoxides and free fatty acids over mitochondrial uncoupling in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1777(7-8):826-833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.04.019>.

142. Стецик МО, Костенко СБ, Костенко ЄЯ, Юрженко АВ. Довготривалий вплив малих доз іонізуючого випромінювання на ліпідний комплекс мембран еритроцитів. Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Медицина). 2019;2(60):54-56.

143. Тяжка ОВ, Загородня ЯМ. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку. *Перинатологія і Педіатрія*. 2016;2(66):101-105.

144. Говоруха ОЮ, Шнайдерман ОЮ. Значення взаємодії перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантних систем в розвитку патологічних процесів. *Експериментальна та клінічна медицина*. 2016;4(73):10-14.

145. Ватанха М. Порівняльна оцінка показників ліпідного обміну та пероксидного окиснення ліпідів плазми крові щурів за одноразового, фракціонованого і тривалого опромінення [автореферат дисертації]. Київ: Нац. центр радіац. медицини НАМН України; 2011. 20 с.

146. Wang Z, Li S, Cao Y, Tian X, Zeng R, Liao D-F, et al. Oxidative stress and Carbonyl lesions in ulcerative colitis and associated colorectal cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:9875298. doi: [10.1155/2016/9875298](https://doi.org/10.1155/2016/9875298).

147. Calaf GM, Urzua U, Termini L, Aguayo F. Oxidative stress in female cancers. *Oncotarget*. 2018 May 4;9(34):23824-23842. doi: [10.18632/oncotarget.25323](https://doi.org/10.18632/oncotarget.25323).

148. Belli M, Tabocchini MA. Ionizing radiation-induced epigenetic modifications and their relevance to radiation protection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):5993. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21175993>.

149. Грабовський СС. Адаптогенний вплив біологічно активних речовин препарату селезінки за умов стресу тварин перед забоєм [дисертація]. Львів: Нац. акад. аграр. наук України, Ін-т біології тварин; 2016. 361 с.
150. Hawas AM. Effect of low dose gamma rays on certain essential metals and oxidative stress in different rat organs. *J Radiat Res Appl Sci.* 2013;6(2):38-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2013.10.004>.
151. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AR. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(4):231-240.
152. Шаталін БО. Роль активних форм кисню та азоту в механізмах ушкодження сім'яників і сперматозоїдів при поєднаній дії на організм рентгенівського опромінення та нітрату натрію [дисертація]. Суми: Сум. держ. ун-т; 2017. 161 с.
153. Goodhead DT. New radiobiological, radiation risk and radiation protection paradigms. *Mutat Res.* 2010 May 1;687(1-2):13-16. doi: [10.1016/j.mrfmmm.2010.01.006](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.01.006).
154. Mothersill C, Seymour CB. Radiation-induced bystander effects and the DNA paradigm: an out of field perspective. *Mutat Res.* 2006 May 11;597(1-2):5-10. doi: [10.1016/j.mrfmmm.2005.10.011](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.10.011).
155. Dubrova YE. Radiation-induced transgenerational instability. *Oncogene.* 2003 Oct 13;22(45):7087-93. doi: [10.1038/sj.onc.1206993](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206993).
156. Tudor M, Gilbert A, Lepleux C, Temelie M, Hem S, Armengaud J, et al. A proteomic study suggests stress granules as new potential actors in radiation-induced bystander effects. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 26;22(15):7957. doi: [10.3390/ijms22157957](https://doi.org/10.3390/ijms22157957).
157. Лопатюк ОВ. Оцінка екологічних та соціально-економічних умов проживання сільського населення Полісся України у віддалений період після аварії на ЧАЕС [дисертація]. Житомир: Житомир. нац. агрокол. ун-т; 2020. 226 с.
158. Dauer LT, Brooks AL, Hoel DG, Morgan WF, Stram D, Tran P. Review and evaluation of updated research on the health effects associated with low-dose

- ionizing radiation. *Rad Prot Dosimetry*. 2010 Jul;140(2):103-36. doi: 10.1093/rpd/ncq141.
159. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat Res*. 2013;753(1):50-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.04.001>.
160. Mothersill C, Seymour C. Implications for human and environmental health of low doses of ionising radiation. *J Environ Radioact*. 2014 Jul;133:5-9. doi: 10.1016/j.jenvrad.2013.04.002.
161. Belli M, Indovina L. The response of living organisms to low radiation environment and its implications in radiation protection. *Front Public Health*. 2020 Dec 15;8:601711. doi: 10.3389/fpubh.2020.601711.
162. Tomita M, Maeda M. Mechanisms and biological importance of photon-induced bystander responses: do they have an impact on low-dose radiation responses. *J Radiat Res*. 2015;56(2):205-219. doi: <https://doi.org/10.1093/jrr/rru099>.
163. Shemetun OV, Pilins'ka MA. Radiation-induced «bystander» effect. *Cytol Genet*. 2007;41(4):251-255. doi: <https://doi.org/10.3103/S0095452707040111>.
164. Widel M. Radiation induced bystander effect: from in vitro studies to clinical application. *Int J Med Phys Clin Eng Radiat Oncol*. 2016;5(1):1-17. doi: 10.4236/ijmpcero.2016.51001.
165. Verma N, Tiku AB. Significance and nature of bystander responses induced by various agents. *Mutat Res*. 2017 Jul;773:104-121. doi: 10.1016/j.mrrev.2017.05.003.
166. Burdak-Rothkamm S, Rothkamm K. Radiation-induced bystander and systemic effects serve as a unifying model system for genotoxic stress responses. *Mutat Res*. 2018 Oct-Dec;778:13-22. doi: 10.1016/j.mrrev.2018.08.001.
167. Pouget JP, Georgakilas AG, Ravanat JL. Targeted and off-target (bystander and abscopal) effects of radiation therapy: redox mechanisms and risk/benefit analysis. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Nov 20;29(15):1447-1487. doi: 10.1089/ars.2017.7267.

168. Elbakrawy EM, Hill MA, Kadhim MA. Radiation-induced chromosome instability: the role of dose and dose rate. *Genome Integr.* 2019 Oct 25;10:3. doi: 10.4103/genint.genint_5_19.
169. Maeda M, Kobayashi K, Matsumoto H, Usami N, Tomita M. X-ray-induced bystander responses reduce spontaneous mutations in V79 cells. *J Radiat Res.* 2013 Nov 1;54(6):1043-9. doi: 10.1093/jrr/rrt068.
170. Buonanno M, Gonon G, Pandey BN, Azzam EI. The intercellular communications mediating radiation-induced bystander effects and their relevance to environmental, occupational, and therapeutic exposures. *Int J Radiat Biol.* 2023;99(6):964-982. doi: 10.1080/09553002.2022.2078006.
171. Undi RB, Filiberti A, Ali N, Huycke MM. Cellular carcinogenesis: role of polarized macrophages in cancer initiation. *Cancers (Basel).* 2022 Jun 6;14(11):2811. doi: 10.3390/cancers14112811.
172. Шеметун ОВ, Талан ОО. Дослідження участі оксидативного стресу в розвитку радіаційно-індукованого ефекту свідка в лімфоцитах периферичної крові людини. *Доповіді НАН України.* 2014;8:144-148.
173. Шеметун ОВ, Талан ОО, Демченко ОМ, Пілінська МА. Розвиток радіаційно-індукованого ефекту свідка в соматичних клітинах осіб різного віку. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.* 2018;23:499-509.
174. Курінний ДА, Рушковський СР, Демченко ОМ, Романенко МГ, Лященко ТП, Пілінська МА. Модифікація опроміненням пухлино-індукованого ефекту свідка при сумісно-роздільному культивуванні лімфоцитів хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію з лімфоцитами здорових донорів. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.* 2021;26:114-121.
175. Kirolikar S, Prasannan P, Raghuram GV, Pancholi N, Saha T, Tidke P, et al. Prevention of radiation-induced bystander effects by agents that inactivate cell-free chromatin released from irradiated dying cells. *Cell Death Dis.* 2018 Nov 15;9(12):1142. doi: 10.1038/s41419-018-1181-x.
176. Cali B, Ceolin S, Ceriani F, Bortolozzi M, Agnellini AH, Zorzi V, et al. Critical role of gap junction communication, calcium and nitricoxide signaling in

bystander responses to focal photodynamic injury. *Oncotarget*. 2015 Apr 30;6(12):10161-74. doi: 10.18632/oncotarget.3553.

177. Шеметун ОВ, Пілінська МА. Адаптаційно-індукований ефект свідка – моделювання, прояви, механізми розвитку, персистенція, онкологічні ризики (огляд літератури). *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2019;24:65-92.

178. Mitra I, Khare NK, Raghuram GV, Chaubal R, Khambatti F, Gupta D, et al. Circulating nucleic acids damage DNA of healthy cells by integrating into their genomes. *J Biosci*. 2015 Mar;40(1):91-111. doi: 10.1007/s12038-015-9508-6.

179. Mitra I, Samant U, Sharma S, Raghuram GV, Saha T, Tidke P, et al. Cell-free chromatin from dying cancer cells integrate in to genomes of bystander healthy cells to induce DNA damage and inflammation. *Cell Death Discov*. 2017;3:17015. doi: 10.1038/cddiscovery.2017.15.

180. Najafi M, Fardid R, Hadadi Gh, Fardid M. The mechanisms of radiation-induced bystander effect. *J Biomed Phys Eng*. 2014;4(4):163-172.

181. Cui J, Yang G, Pan Z, Zhao Y, Liang X, Li W, et al. Hormetic response to low-dose radiation: focus on the immune system and its clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 27;18(2):280. doi: 10.3390/ijms18020280.

182. Zamarron BF, Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci*. 2011;7(5):651-658. doi: 10.7150/ijbs.7.651.

183. Sprung CN, Ivashkevich A, Forrester HB, Christophe ER, Georgakilas A, Martin OA. Oxidative DNA damage caused by inflammation may link to stress induced non targeted effects. *Cancer Lett*. 2015 Jan 1;356(1):72-81. doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.008.

184. Zhang Z, Li K, Hong M. Radiation-induced bystander effect and cytoplasmic irradiation studies with microbeams. *Biology (Basel)*. 2022 Jun 21;11(7):945. doi: 10.3390/biology11070945.

185. Rastogi S, Boylan M, Wright EG, Coates PJ. Interactions of apoptotic cells with macrophages in radiation-induced bystander signaling. *Radiat Res.* 2013 Feb;179(2):135-45. doi: 10.1667/RR2969.1.
186. Shemetun OV, Talan OO. Research of oxidative stress participation in the development of the radiation-induced bystander effect in human peripheral blood lymphocytes. *Dopov. NAN Ukr.* 2014;8:144-148. doi: 10.15407/dopovidi2014.08.144.
187. Suzuki M, Funayama T, Suzuki M, Kobayashi Y. Radiation-quality-dependent bystander cellular effects induced by heavy-ion microbeams through different pathways. *J Radiat Res.* 2023;64(5):824-832. doi: <https://doi.org/10.1093/jrr/rrad059>.
188. Seong KM, Cenci G. Editorial: the genetic and epigenetic bases of cellular response to ionizing radiation. *Front Genet.* 2022 Mar 4;13:857168. doi: 10.3389/fgene.2022.857168.
189. Cheng A, Harikrishna JA, Redwood CS, Lit LC, Nath SK, Chua KH. Genetics matters: voyaging from the past into the future of humanity and sustainability. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3976. doi: 10.3390/ijms23073976.
190. Yin J, Ding N, Yu N, Wang Z, Fu L, Li Y, et al. Systematic analysis of DNA methylation-mediated TF dysregulation on lncRNAs reveals critical roles in tumor immunity. *Mol Ther Nucl Ac.* 2023 Oct 16;34:102058. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.102058>.
191. Monfared YK, Heidari P, Klempner SJ, Mahmood U, Parikh AR, Hong TS, et al. DNA damage by radiopharmaceuticals and mechanisms of cellular repair. *Pharmaceutics.* 2023 Dec 12;15(12):2761. doi: 10.3390/pharmaceutics15122761.
192. Jablonka E. Epigenetic variations in heredity and evolution. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2012;92(6):683-688. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.158>.
193. Jablonka E, Lamb MJ. Soft inheritance: challenging the modern synthesis. *Genetics and Molecular Biology.* 2008;31(2):389-395.

194. Jablonka E, Raz G. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol.* 2009 Jun;84(2):131-76. doi: 10.1086/598822.
195. John RM, Rougeulle C. Developmental epigenetics: phenotype and the flexible epigenome. *Front Cell Dev Biol.* 2018 Oct 11;6:130. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00130>.
196. Merrifield M, Kovalchuk O. Epigenetics in radiation biology: a new research frontier. *Front Gen.* 2013;4:40-44.
197. Boiko RV, Bilko DI, Russu IZ, Bilko NM. Comparative mathematical analysis of functional properties of mice bone marrow in the phase of recovery of colony-forming units number after sub-lethal and repeated sub-lethal irradiation. *Nucl Phys At Energy.* 2020;21(1):75-78. doi: <https://doi.org/10.15407/jnpae2020.01.075>.
198. Ryabchenko NM, Ganzha OB, Druzhyna MO. Influence of total low dose fractionated radiation on growth and metastasis of mice Lewis lung carcinoma. *Nucl Phys At Energy.* 2015;16(2):164-168. doi: <https://doi.org/10.15407/jnpae2015.02.164>.
199. Liang X, Zheng S, Cui J, Yu D, Yang G, Zhou L, et al. Alterations of microRNA expression in the liver, heart, and testis of mice upon exposure to repeated low-dose radiation. *Dose Response.* 2018 Sep 24;16(3):1559325818799561. doi: 10.1177/1559325818799561.
200. Pocherniaeva VF, Zhukova TO, Vasko LM, Nestulia KI, Sokolova NA. Prevention of free radical-induced pathology in the staff dealing with sources of ionizing radiation. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019;3(152):63-65.
201. López-Nieva P, González-Vasconcellos I, González-Sánchez L, Cobos-Fernández MA, Ruiz-García S, Pérez RS, et al. Differential molecular response in mice and human thymocytes exposed to a combined-dose radiation regime. *Sci Rep.* 2022;12(1):3144. doi: 10.1038/s41598-022-07166-8.

202. Степанова ЄІ, Скварська ЄА. Генетичні ефекти у дітей, які народилися у ліквідаторів Чорнобильської аварії. В: Матеріали IV зїзду медичних генетиків України; 2008 жовт. 9-11; Львів. Лівів; 2008, с. 73.
203. de Toledo SM, Buonanno M, Harris AL, Azzam EI. Genomic instability induced in distant progeny of bystander cells depends on the connexins expressed in the irradiated cells. *Int J Radiat Biol.* 2017 Oct;93(10):1182-1194. doi: 10.1080/09553002.2017.1334980.
204. Fang L, Li J, Li W, Mao X, Ma Y, Hou D, et al. Assessment of genomic instability in medical workers exposed to chronic low-dose X-rays in Northern China. *Dose Response.* 2019 Nov 28;17(4):1559325819891378. doi: 10.1177/1559325819891378.
205. Siama Z, Zosang-Zuali M, Vanlalruati A, Jagetia GC, Pau KS, Kumar NS. Chronic low dose exposure of hospital workers to ionizing radiation leads to increased micronuclei frequency and reduced antioxidants in their peripheral blood lymphocytes. *Int J Radiat Biol.* 2019 Jun;95(6):697-709. doi: 10.1080/09553002.2019.1571255.
206. Yushkova E, Zainullin V. Interaction between gene repair and mobile elements-induced activity systems after low-dose irradiation. *Int J Radiat Biol.* 2016;92(9):485-492. doi: 10.1080/09553002.2016.1206221.
207. Присяжнюк АЄ, Романенко АЮ, Федоренко ЗП. Інші форми раків. В: Сердюк АМ, Бебешко ВГ, Базика ДА, редактори. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи 1986 – 2011. Тернопіль: Укрмедкнига; 2011. с. 223-235.
208. Stepanova YI, Kolpakov IY, Poznysh VA, Vdovenko VYu, Zygalov VM, Alekhina SM. Comparative analysis of the state of pro- and antioxidant systems in children under the influence of stress factors of radiation and psychogenic origin. *Environment & Health.* 2019;4(93):38-43. doi: <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.04.038>.

209. Moon SG, Jeong A, Han Y, Nam JW, Kim MK, Kim I, et al. Cohort study protocol: a cohort of Korean atomic bomb survivors and their offspring. *J Prev Med Public Health*. 2023 Jan;56(1):1-11. doi: 10.3961/jpmph.22.469.
210. Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Bogdanova T, et al. Thyroid cancer and benign nodules after exposure in utero to fallout from Chernobyl. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jan 1;104(1):41-48. doi: 10.1210/jc.2018-00847.
211. Pirogova O, Buzunov V, Tsurprikov V, Domashevskaya T. Epidemiology of non-tumor diseases in the remote postradiation period. In: Serdiuk A, Bebesko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. *Health effects of the Chernobyl accident. A Quarter of century aftermath*. Kyiv: DIA; 2011. p. 321-370.
212. Фузік ММ, Присяжнюк АЄ, Базика ДА, Романенко АЮ, Федоренко ЗП, Гудзенко НА, та ін. Захворюваність на рак щитоподібної залози населення України після аварії на ЧАЕС. *Довкілля та здоров'я*. 2014;2:62-69.
213. Колодченко ВП. Стан фізичного здоров'я новонароджених дітей після аварії на Чорнобильській АЕС. *Здоров'я дитини*. 2011;7(34):129-131.
214. Kamiya K. Health management and care following the Fukushima nuclear power plant accident: overview of Fukushima Health Management Survey. *Ann ICRP*. 2021 Jul;50(1_suppl):82-89. doi: 10.1177/01466453211015402.
215. Suzuki G. Communicating with residents about 10 years of scientific progress in understanding thyroid cancer risk in children after the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Station accident. *J Radiat Res*. 2021;62:i7-i14. doi: 10.1093/jrr/rraa097.
216. Дибський СС. «Мішеневі» та «немішеневі» цитогенетичні ефекти в соматичних клітинах осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС [автореферат дисертації]. Київ: Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України; 2010. 39 с.
217. Живецька-Денисова АА, Воробйова П, Скрипченко НЯ, Задорожна ТД, Ткаченко ВБ, Бондаренко ЮМ, та ін. Морфологічні та імуно-гістохімічні особливості ушкодження плаценти внаслідок інкорпорування ^{137}Cs .

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022;27:474-494. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-474-494.

218. Андрушків Б. Нехтування проблемами Чорнобильської трагедії є наслідковим ланцюгом виникнення сучасних проблем повномасштабної війни з Росією. Науково-інформаційний вісник Національної академії наук вищої освіти України. 2022;1(111):13-18.

219. Марченко ВФ, Русак ПС, Килимник ТМ, Чабан ОП, Русак СО. Стан захворюваності дітей Житомирської області у 1986 – 2014 роках. Сучасна педіатрія. 2016;4(76):25-35.

220. Zhuravlov O, Shvaiko S, Dmytrotsa O, Burban L. The peculiarities of cardiovascular system's reactions on the effects of ionizing radiation. Lesia Ukrainka Eastern European National University Scientific Bulletin. Series: Biological Sciences. 2016;7(332):184-194. doi: <https://doi.org/10.29038/2617-4723-2016-332-7-184-194>.

221. Мурашко ВО, Мечев ДС, Бардов ВГ, Омельчук СТ, Рушак ЛВ, Ластков ДО. Радіаційна гігієна: підруч. для лікарів-інтернів та лікарів-слухачів закл. (фак-тів) післядиплом. освіти. Вінниця: Нова книга; 2013. 374 с.

222. Volosovets OP, Ivanov DD, Kryvopustov S, Borysova TP, Volosovets A. Assessment of the impact of the consequences of the Chernobyl accident on the incidence and prevalence of diseases of the genitourinary system in children of Ukraine. Kidneys. 2020;9(3):144-151. doi: 10.22141/2307-1257.9.3.2020.211460.

223. Лісуха ЛМ, Колпаков ІЄ. Стан когнітивних функцій у дітей з патологією органів травлення, які проживають на радіоактивно забруднених територіях України. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019;24:395-410.

224. Chen J, Xie L. Domestic radon exposure and childhood leukaemia and lymphoma: A population-based study in Canada. Radiation Protection Dosimetry. 2019;184(3-4):486-492. doi:10.1093/rpd/ncz068.

225. Степанова ЄІ, Колпаков ІЄ, Вдовенко ВЮ, Зигало ВМ, Кондрашова ВГ, Леонович ОС. Молекулярно генетичні аспекти бронхіальної гіперреактивності у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій. Проблеми радіаційної

медицини та радіобіології. 2020;25:531-542. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-431-542.

226. Stepanova YI, Vdovenko VY, Misharina ZA, Kolos VI, Mischenko LP. Genetic effects in children exposed in prenatal period to ionizing radiation after the Chornobyl nuclear power plant accident. *Exp Oncol*. 2016;38(4):272-275.

227. Атаманчук ПС, Мендерецький ВВ, Панчук ОП, Чорна ОГ. Безпека життєдіяльності. Навч. посіб. Київ: Центр учбової літератури; 2011. 276 с.

228. Овчаренко ОП, Лазар АП, Матюшко РП. Основи радіаційної медицини: навч. посібник. 2-ге вид. Запорожан ВМ, редактор. Одеса: ОДМУ; 2003. 208 с.

229. Дибський СС, Дибська ОБ, Пілінська МА. Соматичний хромосомний мутагенез в пріоритетних групах населення України у віддалені строки після аварії на Чорнобильській АЕС. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2011;16:188-196.

230. Швайко ЛІ, Базика КД, Сушко ВО, Масюк СВ. Хронічне обструктивне захворювання легень в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддаленому післяаварійному періоді (клінічне дослідження). *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2018;23:490-498. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-490-498.

231. Сушко ВО, Швайко ЛІ, Базика КД. Віддалені ефекти впливу іонізуючого випромінювання на функціональний стан бронхолегеневої системи у хворих на ХОЗЛ учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2014;19:352-360.

232. Мішаріна ЖА. Соматичні та генетичні ефекти в дітей у віддалені строки після внутрішньоутробного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС [автореферат дисертації]. Київ: АМН України, Наук. центр радіац. Медицини; 2006. 23 с.

233. Pilinskaya MA. Cytogenetic effects in human as the result of the Chernobyl accident. *World News of Natural Sciences*. 2015;1:18-22.

234. Scherb H, Hayashi K. Spatiotemporal association of low birth weight with Cs-137 deposition at the prefecture level in Japan after the Fukushima nuclear power

- plant accidents: an analytical – ecologic epidemiological study. *Environ Health*. 2020 Jul 9;19(1):82. doi:10.1186/s12940-020-00630-w.
235. Zupunski L, Ostroumova E, Drozdovitch V, Veyalkin I, Ivanov V, Yamashita S, et al. Thyroid cancer after exposure to radioiodine in childhood and adolescence: 131I-related risk and the role of selected host and environmental factors. 2019 Oct 2;11(10):1481. doi:10.3390/cancers11101481.
236. Дрозд ІП. Хронічний вплив іонізуючої радіації на організм тварин і людини. *Ядерна фізика та енергетика*. 2013;14(1):42-50.
237. Тимченко ОІ, Линчак ОВ, Поканевич ТМ, Процюк ОВ, Качко ГО, Омельченко ЕМ, та ін. Частота та ймовірність деяких репродуктивних розладів у жінок, які мешкають у населених пунктах, забруднених радіонуклідами внаслідок аварії на ЧАЕС. *Журнал НАМН України*. 2016;22(2):240-251.
238. Мезенцева НІ, Батиченко СП, Мезенцев КВ. Захворюваність і здоров'я населення в Україні: суспільно-географічний вимір: монографія. Київ: Прінт Сервіс; 2018. 136 с.
239. Атаманюк НІ, Дерев'янюк ЛІ, Талько ВВ, Яніна АМ, Родіонова НК, Фролова НО, та ін. Радіаційно-індуковані гормональні зміни в гіпофізарно-гонадній системі самок щурів за різних типів опромінення. *Наукові праці Чорноморського державного університету імені Петра Могили. Сер.: Техногенна безпека*. 2012;185(173):44-49.
240. Dubrova Y. Mutation Induction in Humans and Mice: Where Are We Now? *Cancers (Basel)*. 2019 Nov 1;11(11):1708. doi: 10.3390/cancers11111708.
241. Ярошенко ЖС. Медико-соціальне обґрунтування надання медичної допомоги першому поколінню нащадків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, на первинній ланці [дисертація]. Ужгород: Ужгород. нац. ун-т; 2021. 253 с.
242. Mughal SK, Myazin AE, Zhavoronkov LP, Rubanovich AV, Dubrova YE. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability

- in mice: a radiotherapy connection. *PLoS One*. 2012;7(7):e41300. doi: 10.1371/journal.pone.0041300.
243. Tamminga J, Kovalchuk O. Role of DNA damage and epigenetic DNA methylation changes in radiation-induced genomic instability and bystander effects in germline *in vivo*. *Curr Mol Pharmacol*. 2011 Jun;4(2):115-25. doi: 10.2174/1874467211104020115.
244. Morgan WF. Radiation-induced genomic instability. *Health Phys*. 2011 Mar;100(3):280-1. doi: 10.1097/HP.0b013e3182082f12.
245. Сухонос ОС, Нікіфоров ОА, Авраменко НВ. Генетичні аспекти порушення репродуктивної функції у чоловіків. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;2(1):65-71.
246. Ковальова ВІ, Багацька НВ. Цитогенетичні ефекти у лімфоцитах периферичної крові дітей учасників ліквідації Чорнобильської аварії під впливом мітоміцину С *in vitro* та фолієвої кислоти *in vivo*. *Цитологія та генетика*. 2013;47(1):68-73.
247. Specchia V, Janzen S, Marini G, Pinna M. The potential link between mobile DNA and the invasiveness of the species. *J RNAi Gene Silencing*. 2017;13:557-561.
248. Іlienko ІМ, Golyarnik NA, Lyaskivska OV, Belayev OA, Bazyka DA. Expression of biological markers induced by ionizing radiation at the late period after exposure in a wide range of doses. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018 Dec;23:331-350. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-331-350.
249. Golyarnik NA, Ilyenko IM, Zvarych LM, Bazyka DA. Changes of cyclin D1-dependent regulation of cell cycle in peripheral blood lymphocytes of Chernobyl clean-up workers at a remote period after radiation exposure. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2020 Dec;25:430-442. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-430-442.
250. Audette-Stuart M, Kim SB, McMullin D, Festarini A, Yankovich TL, Carr J, et al. Adaptive response in frogs chronically exposed to low doses of ionizing radiation in the environment. *J Environ Radioact*. 2011 Jun;102(6):566-73. doi: 10.1016/j.jenvrad.2011.03.001.

251. Smith LE, Nagar S, Kim GJ, Morgan WF. Radiation induced genomic instability: radiation quality and dose response. *Health Phys.* 2003 Jul;85(1):23-9. doi: 10.1097/00004032-200307000-00006.
252. El-Zein RA, Schabath MB, Etzel CJ, Lopez MS, Franklin JD, Spitz MR. Cytokinesis-blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk. *Cancer Res.* 2006 Jun 15;66(12):6449-56. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0326.
253. Степанова ЄІ, Вдовенко ВЮ, Колпаков ІЄ, Кондрашова ВГ, Леонович ОС, Литвинець ОМ. Оцінка показників імунітету та вільнорадикальних процесів у дітей, які проживають на радіоактивно забрудненій території і народилися від осіб, опромінених у дитячому віці. *Лікар. справа.* 2010;5/6:71-76.
254. Вдовенко ВЮ, Колпаков ІЄ, Кондрашова ВГ, Литвинець ОМ, Плєскач ОЯ, Степанова ЄІ. Стан імунної системи та деякі показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій. *Зб. наук. Праць співроб. КМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2013;22(3):152-159.
255. Aitke RJ, De Iuliis GN. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod.* 2010 Jan;16(1):3-13. doi: 10.1093/molehr/gap059.
256. Danchenko M, Klubicova K, Krivohizha MV, Berezhna VV, Sakada VI, Hajdich M, et al. Systems biology is an efficient tool for investigation of low-dose chronic irradiation influence on plants in the Chernobyl zone. *Cytol Genet.* 2016;50(6):400-414. doi: 10.3103/S0095452716060050.
257. Leow MK. Environmental origins of hypertension: phylogeny, ontogeny and epigenetics. *Hypertens Res.* 2015 May;38(5):299-307. doi: 10.1038/hr.2015.7.
258. Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL, Revello S, Bale TL. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci.* 2013 May 22;33(21):9003-12. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0914-13.2013.
259. Pacheco SE, Anderson LM, Sandrof MA, Vantangoli MM, Hall SJ, Boerelheide R. Sperm mRNA transcripts are indicators of sub-chronic low dose

- testicular injury in the Fischer 344 rat. PLoS One. 2012;7(8):e44280. doi: 10.1371/journal.pone.0044280.
260. Поворознюк ВВ. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). Том 4. Київ; 2014. 672 с.
261. Степанов ГФ. Механізми порушення метаболізму креатину у щурят, народжених від опромінених тварин [дисертація]. Одеса: Одеський мед. ун-т; 2005. 145 с.
262. Rodwell V, Bender D, Botham K, Kennelly P, Weil PA. Harper's illustrated biochemistry. 30th Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2015. 817 p.
263. Будаленко ОІ. Стан транс-дезамінування у тканинах опромінених тварин. Вісник морської медицини. 2011;3:170-172.
264. Вілецька ЮМ. Експресія генів, які контролюють процеси проліферації, у підшкірній жировій тканині за умов ожиріння [дисертація]. Київ: Ін-т біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України; 2019. 146 с.
265. Циганкова ВА, Галкіна ЛА, Мусатенко ЛІ, Ситник КМ. Генетичний та епігенетичний контроль росту та розвитку рослин. Гени біосинтезу ауксинів та ауксин-регульовані гени, що контролюють поділ і розтяг клітин рослин. Біополімери і клітина. 2005;21(2):107-133. doi: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.0006E2>.
266. Губський ЮІ, Ніженковська ІВ, Корда ММ, Борзенко БГ, Бразалук ОЗ, Ерстенюк ГМ, та ін. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2. Біологічна хімія. Губський ЮІ, Ніженковська ІВ, редактори. Київ: Медицина; 2017. 544 с.
267. Мардашко ОО, Ясиненко НЄ. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник. Запорожан ВМ, редактор. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т; 2008. 342 с.
268. Славов ВП, Біденко ВМ, Дідух МІ, Трохименко ВЗ, Лукомський ОМ. Сільськогосподарська радіобіологія з основами радіоекології: теоретичні основи та лабораторно-розрахунковий практикум: навч. посіб. Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І.Франка; 2015. 312 с.

269. Комов ОД, Гущук ІВ. Рівненщина та Чорнобильська аварія. 30 років потому. Рівне – Острог: Свиначук РВ; 2016. 128 с.
270. Liu XC, Zhou PK. Tissue reactions and mechanism in cardiovascular diseases induced by radiation. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 26;23(23):14786. doi: 10.3390/ijms232314786.
271. Begus-Nahrman Y, Hartmann D, Kraus J. Transient telomere dysfunction induces chromosomal instability and promotes carcinogenesis. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2283-2288.
272. Bian H, Wang Y, Chen W, Zhang Y, Zhuang Z, Xia R, et al. Multiple organ lesions in a case of contamination with multiple radionuclides after 38 years. *Dose Response.* 2018 Dec 9;16(4):1559325818815019. doi: 10.1177/1559325818815019.
273. Kotsan I, Zhuravlov A, Kozachuk N. Neurophysiologic mechanisms of cognitive activity and its functional vascular provision in people who lived on radioactive polluted territories (long-term effects). In: *Proceedings of the 35th Annual Meeting of the European radiation research Society European radiation research; 2006 August 22-25; Kyiv. Kyiv; 2006, p. 205.*
274. Sorokina S, Malkov AE, Shubina L, Zaichkina SI, Pikalov VA. Low dose of carbon ion irradiation induces early delayed cognitive impairments in mice. *Radiat Environ Biophys.* 2021 Mar;60(1):61-71. doi: 10.1007/s00411-020-00889-0.
275. Chirikova E, McConnell RJ, O’Kane P, Yauseyenko V, Little MP, Minenko V, et al. Association between exposure to radioactive iodine after the Chernobyl accident and thyroid volume in Belarus 10-15 years later. *Environ Health.* 2022 Jan 7;21(1):5. doi: 10.1186/s12940-021-00820-0.
276. Тишкін СМ. Механізми і фармакологічна корекція порушень скорочувальної активності судин, індукованих іонізуючим гамма-випромінюванням [автореферат дисертації]. Київ: АМН України, Інститут фармакології та токсикології; 2003. 38 с.
277. Хомазюк ІМ, Настіна ОМ, Курсіна НВ. Зміни структур і функцій серця в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи з ішемічною

хворобою серця під впливом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Український радіологічний журнал. 2004;12:133-138.

278. Echtay KS. Mitochondrial uncoupling proteins – what is their physiological role? *Free Rad Biol Med.* 2007 Nov 15;43(10):1351-71. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.011.

279. Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circ Res.* 2014 Jan 31;114(3):524-37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300559.

280. Гошовська ЮВ. Участь мітохондріальних роз'єднувальних білків в механізмах захисту міокарда від окисного стресу. *Фізіол. журн.* 2015;61(1):91-101.

281. Островська СС, Шаторна ВФ. Радіаційно-індуковані ушкодження серцево-судинної системи (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини.* 2015;4(2):47-53.

282. Morigasaki S, Shimada K, Ikner A, Yanagida M, Shiozaki K. Glycolytic enzyme GAPDH promotes peroxide stress signaling through multistep phosphorelay to a MAPK cascade. *Mol Cell.* 2008 Apr 11;30(1):108-13. doi: 10.1016/j.molcel.2008.01.017.

283. Загайко АЛ, Вороніна ЛМ, Волощенко МВ, Кравченко ГБ, Красільнікова ОА. Функціональна біохімія: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. Харків: НФаУ; 2010. 220 с.

284. Вороніна ЛМ, Десенко ВФ, Мадієвська НМ, Кравченко ВМ, Сахарова ТС, Савченко ЛГ, та ін. Біологічна хімія: підручник. Харків: НФаУ; 2000. 608 с.

285. Voet D, Voet JG. *Biochemistry*, 4th Edition. Hoboken: J Wiley & Sons, Inc; 2010. 1520 p.

286. Sharkey TD. Discovery of the canonical Calvin-Benson cycle. *Photosynth Res.* 2019;140(2):235-252. doi: 10.1007/s11120-018-0600-2.

287. Прямий [Інтернет]. Українські атомники закликали ООН, МАГАТЕ та світову спільноту визнати Росію ядерним терористом; 5 берез. 2022. Доступно

на: <https://prm.ua/ukrainski-atomnyky-zaklykaly-oon-mahate-ta-svitovu-spilnotu-vyznaty-rosiiu-iadernym-terorystom/>.

288. Степанова ЛІ, Грубська ЛВ, Хижняк СВ, Войціцький ВМ. Цитохроми дихального ланцюга мітохондрій ентероцитів тонкої кишки щурів при дії іонізуючої радіації. Доповіді НАН України. 2012;11:179-184.

289. Hayek I, Fischer F, Schulze-Luehrmann J, Dettmer K, Sobotta K, Schatz V, et al. Limitation of TCA cycle intermediates represents an oxygen-independent nutritional antibacterial effector mechanism of macrophages. *Cell Rep.* 2019 Mar 26;26(13):3502-3510.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.103.

290. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012 Jul;92(3):967-1003. doi: 10.1152/physrev.00030.2011.

291. Cadenas E, Boveris A. Mitochondrial free radical production, antioxidant defenses and cell signaling. In: Grune T, editor. *The handbook of environmental chemistry (HEC2, vol. 20). Oxidants and antioxidant defense systems. Reactions and processes.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2005. p. 219-234. doi: <https://doi.org/10.1007/b101153>.

292. Sazontova TG, Anchishkina NA, Zhukova AG, Bedareva IV, Pylaeva EA, Kriventsova NA, et al. Reactive oxygen species and redox-signaling during adaptation to changes of oxygen level. *Fiziol Zh.* 2008;54(2):18-32.

293. Ariyoshi K, Miura T, Kasai K, Fujishima Y, Nakata A, Yoshida M. Radiation-induced bystander effect is mediated by mitochondrial DNA in exosome-like vesicles. *Sci Rep.* 2019 Jun 24;9(1):9103. doi: 10.1038/s41598-019-45669-z.

294. Okazaki R, Ootsuyama A. p53-dependent delayed effects of radiation vary according to time of irradiation of p53 +/- mice. *J Radiat Res.* 2014 Jan 1;55(1):25-31. doi: 10.1093/jrr/rrt083.

295. Yan C, Duanmu X, Zeng L, Liu B, Song Z. Mitochondrial DNA: distribution, mutations, and elimination. *Cells.* 2019 Apr 25;8(4):379. doi: 10.3390/cells8040379.

296. Zhang Y, Wang B, Liang Q, Qiao L, Xu B, Zhang H, et al. Mitochondrial DNA D-loop AG/TC transition mutation in cortical neurons of mice after long-term exposure to nucleoside analogues. *J Neurovirol.* 2015 Oct;21(5):500-7. doi: 10.1007/s13365-015-0347-x.
297. Xue XL, Han XD, Li Y, Chu XF, Miao WM, Zhang JL, et al. Astaxanthin attenuates total body irradiation-induced hematopoietic system injury in mice via inhibition of oxidative stress and apoptosis. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Jan 23;8(1):7. doi: 10.1186/s13287-016-0464-3.
298. Ni HM, Williams JA, Ding WX. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. *Redox Biol.* 2015;4:6-13. doi: 10.1016/j.redox.2014.11.006.
299. Viana W, Lambertz D, Borges E, Melo J, Lambertz K, Amaral A. Late effects of radiation on skeletal muscle: an open field of research. *J Biomed Sci Eng.* 2015;8(8): 555-570.
300. Drozd IP, Sova OA, Lypska AI. Dynamics of ¹³¹I accumulation and formation of doses in organs and tissues of the laboratory rats by prolonged oral intake. *Nucl Phys At Energy.* 2015;16(1):60-67. doi: <https://doi.org/10.15407/jnpae2015.01.060>.
301. Graziosi ER, Francois S, Pateux J, Gauthier M, Butigieg X, Oger M, et al. Muscle regeneration after high-dose radiation exposure: therapeutic potential of Hedgehog pathway modulation? *Int J Radiat Biol.* 2022;98(5):968-979. doi: 10.1080/09553002.2021.2013574.
302. Lenarczyk M, Kronenberg A, Mäder M, Komorowski R, Hopewell JW, Baker JE. Exposure to multiple ion beams, broadly representative of galactic cosmic rays, causes perivascular cardiac fibrosis in mature male rats. *PLoS One.* 2023 Apr 26;18(4):e0283877. doi: 10.1371/journal.pone.0283877.
303. Сабадашка МВ, Гнатуш АР, Дацюк ЛО, Старанко УВ, Федорович АМ, Гержикова ВГ, та ін. Вплив препарату поліфенольного комплексу з червоного виноградного вина на показники системи L-аргінін/NO у крові щурів за малих дозі онізуючого опромінення. *Ukr Biochem J.* 2014;86(1):117-123.

304. Srinivas P, Wink D, Mohanakumar KP, Pillai MR. The legacy of nitric oxide: impact on disease biology. *Nitric Oxide*. 2014 Dec 1;43:1-2. doi: 10.1016/j.niox.2014.09.005.
305. Stepanova E, Kolpakov I, Kondrashova V, Vdovenko V. Early and late consequences in children evacuated from the 30-km zone and residents of radiation contaminated areas. In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. *Health effects of the Chornobyl accident. A Quarter of century aftermath*. Kyiv: DIA; 2011. p. 553-563.
306. Гладких ФВ, Чиж МО. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. 2020;54(4):253-266. doi: 10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714.
307. Kamran MZ, Ranjan A, Kaur N, Sur S, Tandon V. Radioprotective agents: strategies and translational advances. *Med Res Rev*. 2016;36(3):461-493. doi: 10.1002/med.21386.
308. Дружина М, Мойсєєв А, Лепська А, Гриневич Ю. Радіаційні ураження і радіопротектори. *Вісник НАН України*. 2005;4:17-24.
309. Demirel C, Kilciksiz SC, Gurgul S, Erdal N, Yigit S, Tamer L, et al. Inhibition of radiation-induced oxidative damage in the lung tissue: may acetylsalicylic acid have a positive role? *Inflammation*. 2016 Feb;39(1):158-165. doi: 10.1007/s10753-015-0234-x.
310. Дьоміна ЕА. Протипроменеві засоби: класифікація та механізми. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2015;20:42-54.
311. Азарова ОВ, Литвинов ЮВ, Паламарчук ВІ. Забезпечення здоров'я та життєдіяльності населення у складних радіоекологічних умовах. В: *Матеріали доповідей XIX щоріч. наук. конф. ін-та ядер. досл. НАН України*; 2012 січ. 24-27. Київ. Київ; 2012, с. 159-160.
312. McMahon DM, Vdovenko VY, Stepanova YI, Karmaus W, Zhang H, Irving E, et al. Dietary supplementation with radionuclide free food improves children's

health following community exposure to (137)Cesium: a prospective study. *Environ Health*. 2015 Dec 22;14:94. doi: 10.1186/s12940-015-0084-x.

313. Богдан ОВ. Удосконалення профілактичних технологій і моніторингу здоров'я населення, яке постраждало від наслідків аварії на Чорнобильській АЕС [дисертація]. Київ: Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця; 2012. 186 с.

314. Бузунов ВО, Трескунова ТВ. Профілактика непухлинних захворювань, як стратегічний напрямок медичного захисту населення в екстремальних соціальних й економічних умовах (на досвіді Чорнобиля). *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. 2015;2:105-106.

315. Sun Q, Mao W, Jiang H, Zhang X, Xiao J, Lian Y. The effect of protracted exposure to radiation on liver injury: a cohort study of industrial radiographers in Xinjiang, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jan 4;15(1):71. doi: 10.3390/ijerph15010071.

316. Hofer M, Hoferova Z, Falk M. Pharmacological modulation of radiation damage. Does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 28;18(7):1385. doi: 10.3390/ijms18071385.

317. Montesinos CA, Khalid R, Cristea O, Greenberger JS, Epperly MW, Lemon JA, et al. Space radiation protection countermeasures in microgravity and planetary exploration. *Life (Basel)*. 2021 Aug 14;11(8):829. doi: 10.3390/life11080829.

318. Омелянець МІ, Хоменко ІМ. Гігієнічна оцінка стану й наслідків застосування радіоактивно чистих продуктів харчування в системі протирадіаційного захисту населення внаслідок Чорнобильської катастрофи. *Сучасні медичні технології*. 2013;1:59-64.

319. Омелянець МІ, Хоменко ІМ, Бойко ВЯ. Стан забезпечення радіоактивно чистими продуктами харчування та застосування контрзаходів у системі протирадіаційного захисту населення радіоактивно забруднених територій Рівненської області в Україні. *Довкілля та здоров'я*. 2012;2:12-16.

320. Hladkykh F. Pharmacoprophylactic and pharmacotherapeutic approaches to mitigating the damaging effects of ionizing radiation: review of information sources. *Path of Science*. 2018;4(12):5001-5022. doi: 10.22178/pos.41-5.
321. Kolotilov NN, Alekseyenko A, Andrushchenko IV, Anton S. Repurposing of drugs: radiological aspect. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 2019;3:71-74.
322. Vasil'eva IN, Bepalov VG, Baranenko DA. Radioprotective and apoptotic properties of a combination of α -tocopherol acetate and ascorbic acid. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Jun;161(2):248-51. doi: 10.1007/s10517-016-3388-0.
323. Shivappa P, Bernhardt GV. Natural radioprotectors on current and future perspectives: a mini-review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2022 Apr-Jun;14(2):57-71. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21.
324. Вовчук СГ, Павлюк ВВ. Організація радіаційного та хімічного захисту населення: навчальний посібник. Рівне: Навчально-методичний центр цивільного захисту та безпеки життєдіяльності Рівненської області; 2018. 217 с.
325. Узленкова НЄ. Радіопротектори: сучасний стан проблеми. *Український радіологічний журнал*. 2014;22(4):42-49.
326. Singh VK, Newman VL, Romaine PL, Wise SY, Seed TM. Radiation countermeasure agents: an update (2011-2014). *Expert Opin Ther Pat*. 2014 Nov;24(11):1229-55. doi: 10.1517/13543776.2014.964684.
327. Андрієнко МВ, Фомін АІ, Слуцька ОМ, Слюсар АА, Калиненко ЛВ, Чайковський ЮМ. Посібник з реалізації заходів евакуації населення, матеріальних і культурних цінностей в умовах загрози та виникнення надзвичайних ситуацій і збройних конфліктів. Київ: ІДУ НД ЦЗ; 2022. 250 с.
328. Почерняєва ВФ, Васько ЛМ, Жукова ТО, Корнеєв ОВ. Розробка і втілення у виробництво продуктів харчування, які захищають організм від дії несприятливих екологічних чинників. В: *Матеріали Міжнародної наук.-практ. конф. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини*; 2018 жовт. 4-5; Полтава. Полтава; 2018, с. 187-188.
329. Васько ЛМ, Почерняєва ВФ, Баштан ВП. Засоби захисту організму від дії іонізуючого випромінювання: навч. посіб. Київ: Медицина; 2019. 112 с.

330. Smith TA, Kirkpatrick DR, Smith S, Smith TK, Pearson T, Kailasam A, et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *J Transl Med.* 2017;15:232. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1338-x>.
331. Vasin MV, Ushakov IB. Radiomodulators as agents of biological protection against oxidative stress under the influence of ionizing radiation. *Biology Bulletin Reviews.* 2020;10:251-265. doi: 10.1134/S2079086420040106.
332. Montoro A, Obrador E, Mistry D, Forte GI, Bravata V, Minafra L, et al. Radioprotectors, Radiomitigators, and Radiosensitizers. In: Baatout S, editor. *Radiobiology Textbook.* Springer Cham; 2023. p. 571-628. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-18810-7_11.
333. Chmil V, Obrany U, Filipova A, Tichý A. Looking for the phoenix: the current research on radiation countermeasures. *Int J Radiat Biol.* 2023;99(9):1-19. doi: 10.1080/09553002.2023.2173822.
334. Singh VK, Seed TM. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Feb;21(3):317-337. doi: 10.1080/14656566.2019.1702968.
335. Візір ВА, Деміденко ОВ, Школовий ВВ. Радіаційні ураження: навчально-методичний посібник до практичних занять з внутрішньої медицини (військова терапія) для студентів 5 курсу медичних факультетів. Запоріжжя: ЗДМУ; 2019. 63 с.
336. Туманська НВ, Кічангіна ТМ, Мягков СО, Нордіо ОГ. Гостра променева хвороба: навч. посібник для студентів. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. 95 с.
337. Левченко ОЄ, Савицький ВЛ, Козачок ВЮ, Сагло Ві. Військова токсикологія, радіологія, медичний захист: підручник. Левченко ОЄ, редактор. Київ: УВМА; 2017. 785 с.
338. DiCarlo AL, Horta ZP, Aldrich JT, Jakubowski AA, Skinner WK, Case CM Jr. Use of growth factors and other cytokines for treatment of injuries during a radiation public health emergency. *Radiat Res.* 2019;192(1):99-120. doi: 10.1667/RR15363.1.

339. Fischer N, Seo EJ, Efferth T. Prevention from radiation damage by natural products. *Phytomedicine*. 2018 Aug 1;47:192-200. doi: 10.1016/j.phymed.2017.11.005.
340. Бази́ка ДА, Кулі́ніч ГВ, Пили́пенко МІ. Радіа́ційна медицина: підру́чник для мед. ВНЗ III-IV рів. акред. Пили́пенко МІ, редактор. Київ: Медицина; 2013. 232с.
341. Dainiak N. Rationale and recommendations for treatment of radiation injury with cytokines. *Health Phys*. 2010 Jun;98(6):838-42. doi: 10.1097/HP.0b013e3181b3fce5.
342. Drouet M, Delaunay C, Grenier N, Garrigou P, Mayol JF, Hérodin F. Cytokines in combination to treat radiation-induced myelosuppression: evaluation of SCF + glycosylated EPO + pegylated G-CSF as an emergency treatment in highly irradiated monkeys. *Haematologica*. 2008 Mar;93(3):465-6. doi: 10.3324/haematol.12183.
343. Amano Y. Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation. IAEA safety standards series, no. SSG-46. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2018. 340 p.
344. Guan B, Li D, Meng A. Development of radiation countermeasure agents for acute radiation syndromes. *Animal Model Exp Med*. 2023 Aug;6(4):329-336. doi: 10.1002/ame2.12339.
345. Babayan N, Vorobyeva N, Grigoryan B, Grekhova A, Pustovalova M, Rodneva S, et al. Low repair capacity of DNA double-strand breaks induced by laser-driven ultrashort electron beams in cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9488. doi: 10.3390/ijms21249488.
346. Візір ВА, Заї́ка ІВ. Організа́ція терапе́втичної до́помоги у во́єнний час та при надзвичайних ситуа́ціях мирного часу: навч.-метод. посі́б. до практ. занятъ з внутрішньої медици́ни (військо́вої медици́ни) для студенті́в 5 курсу мед. ф-ту. Запорі́жжя; 2014. 72 с.

347. Apostolova N, Victor VM. Molecular strategies for targeting antioxidants to mitochondria: therapeutic implications. *Antioxid Redox Signal*. 2015 Mar 10;22(8):686-729. doi: 10.1089/ars.2014.5952.
348. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. 14th Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2017. 1264 p.
349. Joiner MC, Van Der Kogel A. *Basic clinical radiobiology*. 5th Edition. Boca Raton: CRC Press; 2018. 360 p.
350. Дудок КП, Старикович ЛС, Дацюк ЛО. *Радіобіологія: навчально-методичний посібник*. Львів: Вид. центр ЛНУ імені Івана Франка; 2007. 118 с.
351. Духанін АС, Шимановський НЛ. Актуальні питання застосування ангіопротекторів. *Міжнародний медичний журнал*. 2015;2:79-85.
352. Тукаленко ЕВ. Умовнорефлекторна інструментальна поведінка щурів за впливу іонізуючої радіації [автореферат дисертації]. Київ: Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України; 2008. 20 с.
353. Порохняк-Гановська ЛА, Овсяннікова ЛМ, Зозуля ЮП, Горчакова ЛА, Сутковой ДА, та ін. Антиоксидантні властивості природних сполук в умовах впливу іонізуючого випромінювання. Зозуля ЮП, редактор. Київ: Наук. центр радіац. медицини; 2001.123 с.
354. Корзун ВН. Теоретичні основи створення та вживання продуктів спеціального призначення. *Довкілля та здоров'я*. 2009;1:63-67.
355. Guarnotta V, Amodei R, Frasca F, Aversa A, Giordano C. Impact of chemical endocrine disruptors and hormone modulators on the endocrine system. *Int J Mol Sci*. 2022 May 20;23(10):5710. doi: 10.3390/ijms23105710.
356. Yahyapour R, Shabeeb D, Cheki M, Musa AE, Farhood B, Rezaeyan A, et al. Radiation protection and mitigation by natural antioxidants and flavonoids: implications to radiotherapy and radiation disasters. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11(4):285-304. doi: 10.2174/1874467211666180619125653.
357. Паламарчук ВІ, Азарова ОВ, Сидоренко ВЛ. Довкілля і протирадіаційний захист здоров'я населення. В: *Матеріали ІХ Міжнар. наук.-*

метод. конф. Безпека життя і діяльності людини – освіта, наука, практика; 2010 трав. 20-22; Львів. Львів; 2010, с. 113-114.

358. Паламарчук ВІ. Про нові показники ступеня променевого ураження організму, вивчення та створення нових високоефективних і якісних харчових продуктів з протирадіаційними властивостями лікувально-профілактичної дії. Ін-т ядер. досл. НАН України. Щорічник 2011 р. Київ; 2012. с. 123.

359. Азаров СІ, Литвинов ЮВ, Паламарчук ВІ, Сидоренко ВЛ. Забезпечення життєдіяльності населення у складних радіоекологічних умовах. Науковий збірник ІДУЦЗ. 2013;1:127-135.

360. Сімахіна ГО, Межубовський ОМ, Науменко НВ. Створення композицій радіопротекторної дії для захисту організму людини від малих доз іонізуючої радіації. Наукові праці НУХТ. 2021;27(5):123-133.

361. Воскобійник О, Іванова К, Лагунова І, Городецький С, Кулик Н, Філонич К, та ін. Захисні споруди цивільного захисту. ДБН В.2.2-5:2023. Київ: Міністерство розвитку громад, територій та інфраструктури України; 2023. 131 с.

362. Нековаль ІВ, Казанюк ТВ. Фармакологія: підручник. 10-е вид., перероблене і доповнене. Київ: Медицина; 2011. 520 с.

363. Yang X, Ren H, Guo X, Hu C, Fu J. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. Aging (Albany NY). 2020 Nov 16;12(22):23379-23393. doi: 10.18632/aging.103932.

364. Хоменко ІМ, Поліщук СВ. Оцінка впливу споживання продуктів харчування місцевого виробництва на формування дози внутрішнього опромінення у віддалений період після Чорнобильської катастрофи. Довкілля та здоров'я. 2014;2:57-61.

365. Корзун ВН, Парац АМ. Шляхи мінімізації впливу радіаційних та ендемічних чинників на стан здоров'я населення. Довкілля та здоров'я. 2006;1:36.

366. Омелянець МІ, Півень НВ, Гунько НВ. Гігієнічна оцінка організованого безплатного харчування потерпілих від Чорнобильської катастрофи дітей на

радіоактивно забруднених територіях України для профілактики внутрішнього опромінення. Довкілля та здоров'я. 2015;2:44-49.

367. Хоменко ІМ. Дослідження стану забезпечення населення радіоактивно чистими продуктами харчування в зонах аварійних викидів Чорнобильської АЕС. Медичні перспективи. 2012;12(1):134-139.

368. Кричковська ЛВ, Белінська АП, Анан'єва ВВ, Дубоносів ВЛ, Овсяннікова ТО. Безпека харчових продуктів: антиаліментарні фактори, кксенобіотики, харчові добавки: навч. посіб. Харків: ХПІ; 2017. 98 с.

369. Западнюк ІІ, Западнюк ВІ, Захарія ЄА, Западнюк БВ. Лабораторні тварини. Розведення, зміст, використання в експерименті. Київ: Вища школа; 1983. 383 с.

370. Lumbreras-Lacarra B, Ramos-Rincón JM, Hernández-Aguado I. Methodology in diagnostic laboratory test research in clinical chemistry and clinical chemistry and laboratory medicine. Clin Chem. 2004;50(3):530-536. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.019786>.

371. Мардашко ОО, Попик ГС, Сторчило ОВ, винахідники; Од. держ. мед. ун-т, власник патенту. Спосіб корекції гомеостазу організму, який зазнав впливу радіаційного опромінення. [Інтернет]. Патент України UA68126A. 15 лип.2004 [цитовано 14 вер. 2023]. 2 с. Доступно на: <https://uapatents.com/2-68126-sposib-korekci-gomeostazu-organizmu-shho-zaznav-vplivu-radiacijjnogo-oprominennya.html>.

372. Bisswanger H. Practical Enzymology. 3rd Edition. Weinheim: Wiley-VCH; 2019. 416 p.

373. Margossian SS, Lowey S. Preparation of myosin and its subfragments from rabbit skeletal muscle. Methods Enzymol. 1982;85 Pt B:55-71. doi: 10.1016/0076-6879(82)85009-x.

374. Gordon AM, LaMadrid M, Chen Y, Luo Z, Chase PB. Calcium regulation of skeletal muscle thin filament motility in vitro. Biophys J. 1997;72:1295-1307.

375. Pardee JD, Spudich JA. Purification of muscle actin. Methods Enzymol. 1982;85 Pt B:164-81. doi: 10.1016/0076-6879(82)85020-9.

376. Potter JD. Preparation of troponin and its subunits. *Methods Enzymol.* 1982;85 Pt B:241-63. doi: 10.1016/0076-6879(82)85024-6.
377. Smillie LB. Preparation and identification of alpha- and beta-tropomyosins. *Methods Enzymol.* 1982;85 Pt B:234-41. doi: 10.1016/0076-6879(82)85023-4.
378. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970 Aug 15;227(5259):680-5. doi: 10.1038/227680a0.
379. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976 May 7;72:248-54. doi: 10.1006/abio.1976.9999.
380. Neuberger A, Van Deenen LLM, editors. *Modern physical methods in biochemistry: Pt. B (New comprehensive biochemistry)*. Elsevier Science Ltd; 1988. 320 p.
381. Muñoz ME, Ponce E. Pyruvate kinase: current status of regulatory and functional properties. *Comparative biochemistry and physiology Part B: biochemistry and molecular biology.* 2003 Jun;135(2):197-218. doi: [https://doi.org/10.1016/S1096-4959\(03\)00081-2](https://doi.org/10.1016/S1096-4959(03)00081-2).
382. Prokhorova MY. *Metody biohimicheskikh issledovanij [Biochemical research methods]*. L.: Izd. L.; 1982. pp.166-168.
383. Мардашко ОО, Попік ГС. Спосіб одержання електрофореграм білкових речовин. Авторське свідоцтво №1196771. *Бюлл. Винаходи та відкриття.* 1985;45:174.
384. Юрков ЮА, Волкова ЛД. Визначення загальної активності НАД – залежної малатдегідрогенази. *Лабораторна справа.* 1973;11:646-647.
385. Gietl C. Malate dehydrogenase isoenzymes: cellular locations and role in the flow of metabolites between the cytoplasm and cell organelles. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1100(3):217-34. doi: 10.1016/0167-4838(92)90476-t.
386. Opie LH, Newsholme EA. The activities of fructose 1,6-diphosphatase, phosphofructokinase and phosphoenolpyruvate carboxykinase in white muscle and red muscle. *Biochem J.* 1967 May;103(2):391-9. doi: 10.1042/bj1030391.

387. Douglas PS. Cardiovascular health and disease in women. 2nd Edition. Philadelphia: Saunders; 2002. 545 p.
388. Лаповець ЛЄ, Лебедь ГБ, Ястремська ОО. Клінічна лабораторна діагностика. Київ: Медицина; 2021. 472 с.
389. Beutler E. Method of enzymatic analysis. New York; 1975:1(3):565-566.
390. Jaworek D, Welsch J. Adenosine-5'-diphosphate and Adenosine-5'-monophosphate. In: Bergmeyer HU, editor. Methods of enzymatic analysis. Volume 7. 3rd Edition. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH; 1983. p. 365-370.
391. Чекотовський ЕВ. Статистичні методи на основі Microsoft Excel 2016: навч. посіб. Київ: Знання; 2018. 408 с.
392. Кутлахмедов ЮА, Матвєєва ІВ, Гроза ВА. Надійність біологічних систем: навч. посібник. Київ: Фітосоціоцентр; 2018. 352 с.
393. Wojcik A, Martin CJ. Biological effects of ionizing radiation. In: Martin CJ, Sutton DG, editors. Practical radiation protection in healthcare. 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 21-38.
394. Прохорова АО, Степанова ЛІ, Грогуль ЄА, Дегтярева МІ, Хижняк СВ. Вплив іонізуючої радіації низької потужності поглиненої дози на систему антиоксидантного захисту в організмі щурів. Ядерна фізика та енергетика. 2011;12(2):186-191.
395. Reisz JA, Bansal N, Qian J, Zhao W, Furdui CM. Effects of ionizing radiation on biological molecules – mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jul 10;21(2):260-92. doi: 10.1089/ars.2013.5489.
396. Сушко ВО, Татаренко ОМ, Колосинська ОО, Гапеєнко ДД. Експертиза причинного зв'язку розвитку артеріальної гіпертензії з участю в роботах по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддаленому післяаварійному періоді. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020;25:543-557. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-543-557.
397. Кубашко АВ, Овсяннікова ЛМ, Чумак АА, Носач ОВ, Альохіна СМ, Ільчук ОС. Антиоксидантні ензими в механізмах радіоіндукованого окисного

стресу (ранній та віддалений періоди після опромінення). *Лабораторна діагностика*. 2011;4(58):64-71.

398. Tang H, Cai L, He X, Niu Z, Huang H, Hu W, et al. Radiation-induced bystander effect and its clinical implications. *Front Oncol*. 2023 Apr 5;13:1124412. doi: 10.3389/fonc.2023.1124412.

399. Mansson A, Rassier DE. Insights into muscle contraction derived from the effects of small-molecular actomyosin-modulating compounds. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 11;23(20):12084. doi: 10.3390/ijms232012084.

400. Prochniewicz E, Spakowicz D, Thomas DD. Changes in actin structural transitions associated with oxidative inhibition of muscle contraction. *Biochemistry*. 2008 Nov 11;47(45):11811-7. doi: 10.1021/bi801080x.

401. Мединська КО, Нурищенко НЄ, Пелюх ЛІ, Шелюк ОВ. АТР-азна активність актоміозинового комплексу скелетних м'язів кроля за дії ультразвуку. *Український біохімічний журнал*. 2012;84(4):54-60.

402. Качко ГО. Гігієнічна оцінка поєданого впливу радіаційного чинника та тютюнопаління на процеси відтворення населення радіоактивно забруднених територій [автореферат дисертації]. Київ: Ін-т громад. здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України; 2016. 20 с.

403. Мардашко ОО. Оцінка функціонального стану печінки та м'язової системи в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації. В: *Матеріали респ. наук.-практ. конф. Підсумки оцінки медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС*. Київ; 1991, с. 142-143.

404. Мардашко ОО. Метаболічні шляхи компенсації ушкодження в міокарді та скелетних м'язах за умов комбінованих променевих уражень. В: *Матеріали респ. наук.-практ. конф. Фундаментальні механізми розвитку патологічних процесів*. Київ; 1992, с. 22.

405. Бебешко ВГ. Вплив радіаційного та інших чинників Чорнобильської катастрофи на здоров'я дітей: сьогодення і майбутнє. *Журнал АМН України*. 2001;7(3):450-458.

406. Возіанов ОФ, Бебешко ВГ, Базика ДА, редактори. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Київ: ДІА; 2007. 800 с.
407. Мардашко ОО, Будаленко ОІ, Шпак ПБ, Полонський ОП, Степанов ГФ. Ензиматична характеристика метаболізму у тканинах потомства опромінених тварин. Укр. біохім. журн. 2002;74(4Б, дод.2):208.
408. Markov DI, Nikolaeva OP, Levitsky DI. Effects of Myosin "essential" light chain A1 on the aggregation properties of the myosin head. Acta Naturae. 2010;2(2):77-82.
409. Войціцький ВМ, Хижняк СВ, Жирнов ВВ, Лапоша ОА. Структурна організація мембран еритроцитів за дії іонізуючої радіації в надмалих дозах. Фізика живого. 2008;16(2):58-64.
410. Batty RS, Wardle CS. Restoration of glycogen from lactic acid in the anaerobic swimming muscle of plaice *Pleuronectes platessa* L. J Fish Biol. 1979;15(5):509-519. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.1979.tb03641.x>.
411. Jin ES, Sherry AD, Malloy CR. Lactate contributes to glyceroneogenesis and glyconeogenesis in skeletal muscle by reversal of pyruvate kinase. J Biol Chem. 2015 Dec 18;290(51):30486-97. doi: 10.1074/jbc.M115.689174.
412. Мардашко ОО, Макулькин РФ, Попик ГС. Метаболічні особливості м'язової тканини серця та стегна щурів. Фізіол. журн. 1989;35(3):21-26.
413. Мардашко ОО. Глюконеогенез у тканинах після променевих уражень. Одеський медичний журн. 1997;1:8-10.
414. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 7th Edition. WH Freeman; 2017. 1308 p.
415. Schöllnberger H, Stewart RD, Mitchel RE, Hofmann W. An examination of radiation hormesis mechanisms using a multistage carcinogenesis model. Nonlinearity Biol Toxicol Med. 2004 Oct;2(4):317-52. doi: 10.1080/15401420490900263.
416. Мардашко ОО, Полонський ОП. Стан симпато-адреналової системи у щурят, народжених від опромінених тварин. Медична хімія. 2002;4(4):23-26.

417. Li X, Zhu B, Tu L, Yu P, Song H, et al. Association between endocrine function and radiation exposure. *J Public Health Emerg.* 2017;1:33. doi: 10.21037/jphe.2017.03.07
418. Chung YH, Tsai CK, Yu CF, Wang WL, Yang CL, Hong JH, et al. Radiation-induced metabolic shifts in the hepatic parenchyma: findings from ¹⁸F-FDG PET imaging and tissue NMR metabolomics in a mouse model for hepatocellular carcinoma. *Molecules.* 2021 Apr 28;26(9):2573. doi: 10.3390/molecules26092573.
419. Kolotyeva NA, Gilmiyarova FN, Averchuk AS, Baranich TI, Rozanova NA, Kukla MV, et al. Novel approaches to the establishment of local microenvironment from resorbable biomaterials in the brain in vitro models. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 28;24(19):14709. doi: 10.3390/ijms241914709.
420. Huang J, Niazi AK, Young D, Rosado LA, Vertommen D, Bodra N, et al. Self-protection of cytosolic malate dehydrogenase against oxidative stress in *Arabidopsis*. *J Exp Bot.* 2018 Jun 19;69(14):3491-3505. doi: 10.1093/jxb/erx396.
421. Ferrier D. *Lippincott illustrated reviews: biochemistry.* 7th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 560 p.
422. Гонський ЯІ, Максимчук ТП. Біохімія людини: підручник. Гонський ЯІ, редактор. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. 736 с.
423. Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's diagnostic and laboratory test reference.* 14th Edition. London: Mosby; 2018. 1088 p.
424. Ткаченко ММ, Сагач ВФ, Коцюрuba АВ, Базілюк ОВ, Поперека ГМ, Таланов СО, та ін. Вплив малих доз радіації на судинну реактивність та окисний метаболізм кисню і азоту в серцево-судинній системі. *Журнал АМН України.* 2007;13(1):20-32.
425. Nusier M, Ababnehb BM. Diagnostic efficiency of creatine kinase (СК), СКМВ, troponin T and troponin I in patients with suspected acute myocardial infarction. *J Health Sci.* 2006; 52(2):180-185.
426. Богатська ЛН, Шегера ВА. Креатинкіназна активність та ізоферментний спектр креатинкінази міокарда щурів різного віку. *Український біохімічний журнал.* 1981;53(3):71-74.

427. Якимчук РА. Генетичні наслідки низькодозового опромінення в умовах радіаційного забруднення навколишнього середовища. Вісник Харківського національного аграрного університету (Серія Біологія). 2012;3(27):6-21.
428. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 2012 Dec 31;327(1-2):48-60. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Договір про наукову співпрацю між ОНМедУ та КУ «Одеський обласний онкологічний диспансер» від 01.04.2016 р.

ДОГОВІР про наукову співпрацю

місто Одеса

« 1 » квітня 2016 року

Комунальна установа «Одеський обласний онкологічний диспансер» (далі — Диспансер) в особі головного лікаря Лук'янчука Олега Валерійовича, що діє на підставі Статуту та Одеський національний медичний університет (далі — Університет), разом — сторони, уклали цей Договір про наступне:

Стаття 1.

ПРЕДМЕТ ДОГОВОРУ

1.1 Предметом цього Договору є наукова співпраця сторін у проведенні експериментальних досліджень на опромінених у різних дозах тварин різного віку з метою вивчення порушень структури та метаболізму м'язової та сполучної тканини у нащадків опромінених тварин і розробкою патогенетично обґрунтованих шляхів корекції виявлених змін, що дозволить підвищити працездатність обстежуваного контингенту, знизити захворюваність та інвалідизацію нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС та осіб, що перебувають на радіоактивно забрудненій території. Перспективним є прогнозування виникнення ушкоджень м'язової та сполучної тканини у наступних поколіннях після опромінення їх попередників та розробка комплексу заходів з метою попередження мутагенного впливу іонізуючого випромінювання на потомство.

Стаття 2.

ОБОВ'ЯЗКИ СТОРІН

2.1 Співробітники Диспансеру будуть проводити тотальне гама-опромінення ⁶⁰Со вранці натщесерце на установці для телегаматерапії "Агат", відстань до джерела поглинання, потужність дози та поглинута доза - по заяві співробітників Університету з урахуванням можливості установки для опромінення.

2.2 Для опромінення тварини співробітники університету зобов'язуються помістити тварини у спеціальну камеру із органічного скла з розмірами 20 x 20 x 6 см, розділену перегородками відповідно розмірам тварин.

2.3 Співробітники університету зобов'язуються дотримуватись правил безпеки у Диспансері.

2.4 Обидві сторони гарантують повну конфіденційність щодо проведення та використання матеріалів експериментальних досліджень.

Стаття 3.

ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ СТОРІН

3.1 Спірні питання вирішуються Сторонами шляхом переговорів, а у разі неможливості досягнення згоди — розглядаються відповідно до чинного законодавства України.

3.2 Сторони звільняються від часткової або повної відповідальності за невиконання або неналежне виконання своїх обов'язків згідно даного Договору у випадку виникнення обставин непереборної сили, передбачити яку на момент підписання даного Договору неможливо, а саме — війна, військові дії, саботаж, стихійні лиха, громадські зворушення,

пожежі, рішення органів влади, які роблять неможливим подальше виконання даного Договору.

3.3 Жодна із Сторін не має права передавати свої права згідно Договору третій стороні без письмової згоди другої Сторони.

3.4 Цей Договір може бути розірваним в односторонньому порядку з попередження другої сторони за 1 місяць.

Стаття 4.

ЗАКЛЮЧНІ ПОЛОЖЕННЯ

4.1 Додаткові угоди до цього Договору оформляються в письмовій формі і набувають чинності з моменту їх підписання Сторонами та є невід'ємною частиною цього Договору.

4.2 Цей Договір набуває чинності з моменту його підписання та діє до повного виконання Сторін всіх прийнятих на себе зобов'язань. В разі необхідності, за згодою сторін, цей Договір може бути пролонгований на такий самий термін.

4.3 Даний Договір складений у двох примірниках, по одному для кожної із Сторін.

ЮРИДИЧНІ АДРЕСИ ТА БАНКІВСЬКІ РЕКВІЗИТИ СТОРІН:

Лікарня:
Комунальна установа «Одеський обласний
онкологічний диспансер»,
вул.Нежданової, 32, м. Одеса, 65055
ЄДРПОУ 02008342
р/р. _____
в ГУДКУ в Одеській обл.
МФО 828011


Лук'янчук О.В.
м.п.

Університет:
Одеський національний медичний
університет,
пров.Валіховський, 2, м. Одеса, 65082
ЄДРПОУ 02010801
р/р. 352260050057
в ГУДКУ в Одеській обл.
МФО 828011


Зайорожан В.М.

ДОДАТОК Б

Договір про наукову співпрацю між ОНМедУ та КНП «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради від 27.10.2023 р.

ДОГОВІР про наукову співпрацю

«27» жовтня 2023 року

м. Одеса

Одеський національний медичний університет, в особі ректора Валерія ЗАПОРОЖАНА, який діє на підставі Статуту, (надалі - ОНМедУ), з однієї сторони та Комунальне некомерційне підприємство «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради в особі генеральної директорки Ольги ПОКІТКО, (надалі - Центр, Диспансер), з іншої сторони, а у подальшому разом (іменуються - «Сторони»), уклали цей Договір про співпрацю, враховуючи нижче наведене.

І. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРУ

1.1. Предметом цього Договору є наукова співпраця сторін у проведенні експериментальних досліджень щодо опромінення тварин різного віку в діапазоні доз гама-установки ^{60}Co з метою вивчення порушень структури та метаболізму м'язової та сполучної тканини у нащадків опромінених тварин і розробкою патогенетично обґрунтованих шляхів корекції виявлених змін. Перспективним є прогнозування виникнення ушкоджень м'язової та сполучної тканини у наступних поколіннях після опромінення їх попередників та розробка комплексу заходів з метою попередження мутагенного впливу іонізуючого випромінювання на потомство.

1.2. Сторони підтверджують, що предметом цього Договору не є пряме чи опосередковане отримання прибутку жодною із Сторін.

ІІ. ОБОВ'ЯЗКИ СТОРІН

2.1. Співробітники Диспансеру будуть проводити тотальне гама-опромінення ^{60}Co вранці натщесерце на установці для телегаматерапії, відстань до джерела поглинання, потужність дози та поглинута доза - за заявкою співробітників ОНМедУ з урахуванням можливості установки для опромінення.

2.2. Для опромінення тварини співробітники університету зобов'язуються помістити тварини у спеціальну камеру із органічного скла з розмірами 20 x 20 x 6 см, розділену перегородками відповідно розмірам тварин.

2.3. Співробітники університету зобов'язуються дотримуватись правил безпеки у Диспансері.

2.4. Обидві сторони гарантують повну конфіденційність щодо проведення та використання матеріалів експериментальних досліджень.

ІІІ. ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ СТОРІН

3.1. Спільні питання вирішуються Сторонами шляхом переговорів, а у разі неможливості досягнення згоди - розглядаються відповідно до чинного законодавства України.

3.2. Сторони звільняються від часткової або повної відповідальності за невиконання або неналежне виконання своїх обов'язків згідно даного Договору у випадку виникнення обставин непереборної сили, передбачити яку на момент підписання даного Договору неможливо, а саме - війна, військові дії, саботаж, стихійні лиха, громадські зворушення,

пожежі, рішення органів влади, які роблять неможливим подальше виконання даного Договору.

3.3. Жодна із Сторін не має права передавати свої права згідно Договору третій стороні без письмової згоди другої Сторони.

IV. УМОВИ ЗДІЙСНЕННЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СПІЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

4.1. Дослідження в рамках цього Договору здійснюються з використанням обладнання і засобів техніки, що наявна у Сторін. Кожна зі Сторін несе власні витрати при підготовці і проведення спільних робіт, якщо інше не погоджено ними відповідною угодою.

4.2. Результати наукової діяльності, отримані в рамках цього Договору, є спільною інтелектуальною власністю. Сторони мають рівні права по використанню результатів спільних досліджень.

4.3. Сторони інформують одна одну про свою діяльність, пов'язану з виконанням науково – дослідних, методичних та інших робіт за цим Договором.

4.4. Жодна із Сторін не несе відповідальність перед іншою Стороною за наукову, навчальну, та господарсько – економічну діяльність, здійснену поза рамках цього Договору.

V. СТРОК ДІЇ ДОГОВОРУ ТА ПОРЯДОК ЙОГО РОЗІРВАННЯ

5.1. Укладений Договір набуває чинності з моменту його підписання та діє строком на 3 (три) роки.

5.2. У разі якщо жодна зі Сторін за 20 днів до закінчення терміну дії даного Договору не повідомила одна одну про намір розірвати Договір, то він вважається пролонгований на той самий термін на тих же умовах на яких його було укладено.

5.3. Цей Договір може бути достроково розірваний у таких випадках:

5.2.1. За згодою Сторін;

5.3.2. У разі неможливості виконання стороною Договору своїх зобов'язань у зв'язку з прийняттям нормативно-правових актів, що змінили умови, встановлені цим Договором щодо надання послуг, і незгоди будь-якої сторони внести зміни до Договору;

5.3.3. У разі ліквідації юридичної особи – ОНМедУ або Центру, якщо не був визначений правонаступник;

5.3.4. В інших випадках передбачених цим Договором, що не суперечить діючому законодавству України;

5.3.5. Цей Договір вважається розірваним у випадку повідомлення іншої Сторони про таке розірвання та їх причини, а також підписання Сторонами відповідної додаткової угоди до цього Договору, якщо інше не встановлено у самій додатковій угоді, у цьому Договорі або діючому в Україні законодавстві.

VI. ПРИКІНЦЕВІ ПОЛОЖЕННЯ

6.1. Зміни та доповнення до цього Договору вносяться за згодою Сторін, шляхом підписання додаткових угод, які є невід'ємною частиною цього Договору.

6.2. Сторони зобов'язуються без зволікань інформувати одна одну про обставини, які мають значення при виконання цього Договору.

6.3. Витрати, що пов'язані з виконанням цього Договору, сплачуються кожною Стороною окремо.

6.4. Сторони надають згоду на обробку та зберігання персональних даних для здійснення повноважень за цим Договором згідно Закону України «Про захист персональних даних», у т.ч. передачу третім особам, якщо це не суперечить діючому законодавству України.

6.5. Усі правовідносини, що виникають у зв'язку з виконанням умов цього Договору і не врегульовані ним, регламентуються нормами чинного законодавства України.

6.6. Цей Договір укладено українською мовою, у двох аутентичних примірниках, що мають однакову юридичну силу, - по одному для кожної Сторони.

6.7. Даний Договір складений у двох примірниках, по одному для кожної із Сторін.

ЮРИДИЧНІ АДРЕСИ СТОРІН:

Центр:

Комунальне некомерційне підприємство
«Одеський регіональний клінічний
протипухлинний центр», Одеської обласної
ради
вул.Нежданової, 32, м. Одеса, 65055
ЄДРПОУ 02008342



Ольга ПОКІТКО

Університет:

Одеський національний медичний
університет,
пров.Валіховський, 2, м. Одеса, 65082
ЄДРПОУ 02010801



Валерій ЗАПОРОЖАН

ПОГОДЖЕНО:

Проректор з науково-педагогічної
роботи

Світлана КОТЮЖИНСЬКА

Юридичний відділ

Андрій ЩУР

Завідуючий кафедри медичної
біології та хімії

Геннадій СТЕПАНОВ

ДОДАТОК В

Список праць здобувача, опублікованих за темою дисертації:

Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дослідження:

1. Степанов ГФ, Мардашко ОО. Порівняльна характеристика попередників обміну креатину у тканинах 1-місячних щурят та статевозрілих тварин. Одеський медичний журнал. 2006;4(95):20-22. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та аналіз літературних джерел).*
2. Степанов ГФ, Мардашко ОО. Особливості функціонування креатинутворюючої системи у тварин, опромінених дозою 3,0 Гр. Одеський медичний журнал. 2007;5(103):20-23. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та аналіз літературних джерел).*
3. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Штанько ВА. Роль креатинкіназної системи у функціонуванні різних видів м'язової тканини у нащадків опромінених тварин. Інтегративна Антропологія. 2007;2(10):18-21. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
4. Степанов ГФ. Вивчення енергетичного обміну у різних видах м'язової тканини нащадків опромінених тварин після фізичного навантаження. Одеський медичний журнал. 2008;2(106):11-13.
5. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА, Макулькін РФ. Човникова функція малатдегідрогеназ у м'язах експериментальних тварин. Одеський медичний журнал. 2011;2(124):9-13. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготовлені узагальнення і висновки).*
6. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА. Порушення процесів метилування при дії на організм іонізуючого випромінювання. Інтегративна антропологія. 2011;2(18):77-79. *(Здобувачем проведені*

експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).

7. Степанов ГФ, Дімова АА, Мардашко ОО. Дія гормонального комплексу на репродуктивне здоров'я експериментальних тварин, фізичну працездатність та радіорезистентність їх нащадків. Вісник морської медицини. 2011;3(53):168-170. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
8. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА. Епігенетична модифікація ферментів у м'язах тварин різного віку. Інтегративна антропология. 2012;2(20):70-74. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
9. Степанов ГФ, Костіна АА, Мардашко ОО. Метаболізм амінокислот у нащадків опромінених тварин. Досягнення біології та медицини. 2017;1(29):26-32. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
10. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Костіна АА. Гематологічні показники в динаміці екстремальних ушкоджень. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017;3(49):109-114. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
11. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Костіна АА. Епігенетичні зміни ферментних білків у тканинах тварин після іонізуючого опромінення. Досягнення біології та медицини. 2019;2(34):26-30. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*
12. Stepanov GF, Tereshchenko LO, Oleinik EV, Maryniuk GS, Budalenko OI, Dubna ES. Efficiency of ademethionine in oxidative stress in tissues of irradiated rats. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(6):192-198. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.06.021>. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

13. Степанов ГФ. Патолофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023;1(98):145-152. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796068>
14. Stepanov G. F., Vastyanov R. S., Kostina A. A., Mokriienko E. M., Lazor N. V. Hematological changes in descendants of animals irradiated in different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(5): 198-212. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.026> *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
15. Stepanov GF, Vastyanov RS. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023;2(84):233-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-233-238 (**Web of Science, Q4**). *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*
16. Stepanov G. F., Vastyanov R. S., Kostina A. A., Lazor N. V. ATPase activity of actomyosin and myosin in different types of muscles of intact and irradiated animals. Journal of Education, Health and Sport. 2023;42(1):161-173. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.42.01.015> *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів).*
17. Stepanov G. F., Vastyanov R. S., Kostina A. A., Mokriienko E. M. Peculiarities of the relationship between the terminal site of glycolysis and the initial segment of gluconeogenesis in the myocardium and skeletal muscles of animals irradiated at different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023;47(1): 165-179. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.47.01.016> *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів).*

18. Stepanov GF, Vastyanov RS. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. *World of Medicine and Biology*. 2023;3(85):230-236. DOI 10.26724/2079-8334-2023-3-85-230-236 (**Web of Science, Q4**). *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*
19. Stepanov GF, Vastyanov RS, Tertyshnyi SV, Petruk LH. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;76(10):2288-2294. DOI: 10.36740/WLek202310125 (**SCOPUS, Q4**). *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*
20. Stepanov GF. Pathophysiological mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants of irradiated animals to altering influence of ionizing radiation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;48(1):225-242. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.48.01.017>.
21. Stepanov GF, Vastyanov RS. Experimental background for hormone-vitamin complex using in course of rehabilitation after ionizing radiation. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;76(11):2509-2515. DOI: 10.36740/WLek202311127 (**SCOPUS, Q4**). *(Здобувачем розроблена загальна концепція та схема проведення наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*
22. Stepanov GF. Pathophysiological significance of creatinekinase and lactatedehydrogenase in the mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;50(1):153-167. DOI: <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.50.01.012> .

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

23. Степанов ГФ, Мельник ОТ, Лазанюк ВМ. Метаболізм глікогена у тканинах щурят, народжених від опромінених тварин. В: Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду; 2006 жовт. 24-27; Харків. Харків; 2006, с. 206. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку та узагальнення результатів, сформульовані висновки).*
24. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА, Сідельникова ТА. Молекулярні механізми зниження фізичної працездатності. В: Матеріали міжнародного наукового симпозиуму, присв. 90-річчю ОНПУ Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології; 2008 вер. 23-25; Одеса. Одеса; 2008, с. 330. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготовлені узагальнення та висновки).*
25. Степанов ГФ, Мардашко ОО, Дімова АА. Репарація післяпроменевих порушень в експерименті. В: Матеріали XV ювілейної міжнародної науково-практичної конференції Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія; 2012 трав. 17-19; Одеса. Одеса; 2012, с. 102-103. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
26. Степанов ГФ, Мардашко ОО. Пошук засобів покращення репродуктивного здоров'я опромінених тварин, життєздатності та радіорезистентності їх потомства. В: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присв. 100-річчю з дня народження В.Ю. Ахундова; 2016 трав. 3; Баку. Баку; 2016, с. 137–138. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, проаналізовані літературні джерела).*
27. Степанов ГФ, Костіна АА, Дімова АА. Корекція метаболічних порушень у опромінених експериментальних тварин. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії; 2020 жовт. 2; Харків. Харків;

- 2020, с. 41. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*
28. Степанов ГФ, Терещенко ЛО, Васильєва АГ, Костіна АА, Дубна ЄС. Активність NA^+ , K^+ -АТФази та вміст аденілових нуклеотидів в організмі щурів за умов поєднаної дії іонізуючого опромінення й фізичного навантаження. In: Proc. of the XXVI Int. Scientific and Practical Conference The main prospects for the development of science in modern life; 2022 September 13-16; Warsaw. Warsaw; 2022, p. 190-195. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та переклад статті англійською мовою).*
29. Степанов ГФ. Зміна активності піруваткінази та лактатдегідрогенази в кістяковому та серцевому м'язах за умов тотального гама-опромінення: дослідження патобіохімічних механізмів у відповідь на вплив іонізуючого опромінення. In: Proc. of the 14th Int. Scientific and Practical Conference Science and Practice: Implementation to Modern Society; 2023 April 26-28; Manchester. Manchester; 2023, p. 447-453.
30. Степанов ГФ. Патогенетично обґрунтована ефективність гормонально-вітамінного комплексу при іонізуючому опроміненні. In: Proc. of the 2nd International Scientific and Practical Conference Society and Science: Interconnection; 2023 May 6-8; Porto. Porto; 2023, p. 316-322.
31. Степанов ГФ. Вплив гормонально-вітамінного комплексу на вміст метаболітів гліколізу у нащадків опромінених щурів. In: Proc. of the 5th Int. Scientific and Practical Conference Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development; 2023 May 16-18; Geneva. Geneva; 2023, p. 348-355.
32. Степанов ГФ. Гормонально-вітамінний комплекс нормалізує функціональну активність кістякового та серцевого м'язів нащадків опромінених тварин. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції XXII читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса; 2023, с. 137-140.
33. Степанов ГФ. Вплив іонізуючого опромінення на протеомну гетерогенність м'язової тканини у нащадків опромінених тварин. In:

Proc. of the 1st Int. Scientific and Practical Conference Modern Knowledge: Research and Discoveries; 2023 May 19-20; Vancouver. Vancouver; 2023, p. 236-252. DOI: 10.51582/interconf.19-20.05.2023.022.

Додаткові наукові праці, у яких висвітлені результати дослідження:

34. Mardashko OO, Mironovych LM, Stepanov GF, Storchilo OV. Biological and Bioorganic chemistry: teaching textbook. Kyiv: Caravela; 2010. 240 p. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 1-3 і 5 розділи)*
35. Мардашко ОО, Миронович ЛМ, Степанов ГФ. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник. Одеса: ОНМедУ; 2011. 236 с. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 1-3 і 5 розділи).*
36. Бажора ЮІ, Степанов ГФ, Бажора ЯІ, Єрмуракі ПП. Вступ до молекулярної біології: навч. посібник. Одеса: Прес-кур'єр; 2020. 80 с. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 9 розділів, проведено загальне редагування).*
37. Запорожан ВМ, Степанов ГФ, Бажора ЮІ, Кожаков ВА, Комлевой ОМ. Вступ до молекулярної медицини: навч. посібник. Одеса: Олді+; 2023. 242 с. *(Здобувачем проаналізовані літературні джерела, написані 8-18, 20-30 розділи, проведено загальне редагування).*

ДОДАТОК Д

Відомості про апробацію результатів дисертації:

Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. IX Український біохімічний з'їзд (м. Харків, 24-27 жовтня 2006 р.; форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
2. Міжнародний науковий симпозиум, присвячений 90-річчю ОНПУ «Фізичне виховання і вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології» (м. Одеса, 23-25 вересня 2008 р.; форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
3. XVI міжнародна науково-практична конференція «Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія» (м. Одеса, 17-19 травня 2012 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).
4. Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з дня народження В.Ю. Ахундова (м. Баку, 3 травня, 2016 р.; форма участі – публікація тез).
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії» (м. Харків, 2 жовтня 2020 р.; форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
6. Міжнародна науково-практична конференція “The main prospects for the development of science in modern life” (Варшава, 13-16 вересня 2022 р.; форма участі – публікація тез).
7. 14-а міжнародна науково-практична конференція “Science and Practice: Implementation to Modern Society” (Манчестер, 26-28 квітня 2023 р.; форма участі – публікація тез).
8. 2-а міжнародна науково-практична конференція “Society and Science: Interconnection” (Порто, 6-8 травня 2023 р.; форма участі – публікація тез).

9. 5-а міжнародна науково-практична конференція “Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development” (Женева, 16-18 травня 2023 р.; форма участі – публікація тез).
10. Наукова конференція «XXII читання В.В. Підвисоцького» (м. Одеса, 18-19 травня 2023 р.; форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
11. 1-а міжнародна науково-практична конференція “Modern Knowledge: Research and Discoveries” (Ванкувер, 19-20 травня 2023 р.; форма участі – публікація статті).

ДОДАТОК Ж

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи Одеського національного медичного університету
к.мед.н., доцент

Едуард БУРЯЧКОВСЬКИЙ
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.
 - 2. Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.
 - 3. Джерело інформації:**
 1. Степанов Г.Ф. Патофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 145-152.
 2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.
 3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.
 - 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету.
 - 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Типові реакції клітини на пошкодження Патогенна дія променевої енергії» та «Патофізіологія нервової системи. Патологія опорно-рухового апарату».
 - 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.
 - 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, протокол №1 від 31 серпня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України, Заслужений діяч науки і техніки України д.мед.н., професор



Руслан ВАСТЬЯНОВ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор
з науково-педагогічної роботи
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
Антон ПАНТЕЛЕЙМОНОВ

«__» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патолофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. *World of Medicine and Biology*. 2023; 2(84): 233-238.

2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendents of irradiated rats. *World of Medicine and Biology*. 2023; 3(85): 230-236.

3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S., Tertyshnyi S.V., Petruk L.H. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023; 76(10): 2288-2294.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Типові реакції клітини на пошкодження. Патогенна дія променевої енергії» та «Патолофізіологія нервової системи. Патологія опорно-рухового апарату».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патолофізіологічних механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

7. Зауваження та пропозиції. Не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, протокол № 6 від 27 грудня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
загальної та клінічної патології
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
доктор медичних наук, професор



Олена ПРОЦЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького



Ірина СОЛОНИНКО

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патолофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Степанов Г.Ф. Патолофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 145-152.

2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.

3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Типові реакції клітини на пошкодження Патогенна дія променевої енергії» та «Патолофізіологія нервової системи. Патологія опорно-рухового апарату».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патолофізіологічних механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, протокол №02 від 23 жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького МОЗ України,
д.мед.н., професор

Михайло РЕГЕДА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д.б.н., професор



Іван КЛІЦЬ

« 04 » листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патолофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Степанов Г.Ф. Патолофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 145-152.

2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.

3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Патологічна фізіологія променевого ураження» та «Патологія нервової системи».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патолофізіологічних механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, протокол № 9 від 31 жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ
України, д.мед.н., професор

Ольга ДЕНЕФІЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
д.мед.н., проф.



Олег ВЛАСЕНКО

« _____ »

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патолофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Степанов Г.Ф. Патолофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 145-152.

2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.

3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin function into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendents of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Типові реакції клітини на пошкодження. Патогенна дія іонізуючого випромінювання» та «Патолофізіологія нервової системи. Патологія опорно-рухового апарату».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патолофізіологічних механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, протокол № 4 від 12.10.2023р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
к.мед.н., доцент

Вікторія ПІЛІШОНОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та навчальної
роботи Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України
д.мед.н. професор

Олег ВЛАСЕНКО
«_____» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патолофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Степанов Г.Ф. Патолофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 145-152.

2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.

3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendents of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Типові реакції клітини на пошкодження Патогенна дія променевої енергії» та «Патолофізіологія нервової системи. Патологія опорно-рухового апарату».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патолофізіологічних механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 8 від 10.10.2023р.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри патологічної фізіології
Національного медичного університету імені О.О.
Богомольця МОЗ України, д.мед.н., професор



Сергій ЗЯБЛІЦЕВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
д.мед.н., професор

« _____ » _____ 2024 р.
Валентин ДВОРНИК



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.

2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.

3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S., Tertyshnyi S.V., Petruk L.H. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. 2023; 76(10): 2288-2294.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Типові реакції клітини на пошкодження. Патогенна дія променевої енергії».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету, протокол №10 від 9.01.2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патофізіології Полтавського
державного медичного університету МОЗ
України,
д.мед.н., професор

Віталій КОСТЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, д.мед.н., проф.

Вадим ВІЗІР


 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патолофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Степанов Г.Ф. Патолофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 145-152.

2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.

3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendents of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Типові реакції клітини на пошкодження Патогенна дія променевої енергії» та «Патолофізіологія нервової системи. Патологія опорно-рухового апарату».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патолофізіологічних механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол № 4 від «10» 11 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, д.мед.н., професор



Ольга ГАНЧЕВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
д.мед.н., проф.

Олег ВЛАСЕНКО



« _____ » _____

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Степанов Г.Ф. Патофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 145-152.

2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.

3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendents of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра медичної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Біохімія м'язової тканини» та «Перекисне окиснення ліпідів».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри медичної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, протокол №3 від 19.10.2023

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри медичної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор

Андрій Мельник

Андрій МЕЛЬНИК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
д.мед.н., проф.



Олег ВЛАСЕНКО

« _____ »



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патофізіологічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Степанов Г.Ф. Патофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 145-152.

2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.

3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendents of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

5. Форма впровадження: використовується під час проведення практичних занять на кафедрі променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів порушення енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, протокол № 3 від 16 жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри променевої діагностики,
променевої терапії та онкології Вінницького
національного медичного університету імені М.І.
Пирогова, д.мед.н., професор



Олександр КОСТЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
МОЗ України, д.мед.н., професор

Вадим ВІЗІР

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Патогенетичне обґрунтування застосування гормонально-вітамінного комплексу за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.
3. **Джерело інформації:**
 1. Gennadiy F. Stepanov, Rooslan S. Vastyanov, Serhii V. Tertyshnyi, Lyubov H. Petruk THE IMPACT OF HORMONE-VITAMIN COMPLEX ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE MUSCLE TISSUE OF DESCENDANTS OF IRRADIATED ANIMALS. Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 10, OCTOBER 2023, 2288-2294.
 2. Gennadiy F. Stepanov, Rooslan S. Vastyanov EXPERIMENTAL BACKGROUND FOR HORMONE-VITAMIN COMPLEX USING IN COURSE OF REHABILITATION AFTER IONIZING RADIATION. Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 11, NOVEMBER 2023, 2509-2515.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні тем «Фактори, що впливають на клінічну ефективність ліків. Вікові аспекти клінічної фармації. Клінічна фармакологія коректорів метаболізму».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань ефективного застосування гормонально-вітамінного комплексу за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол № 8 від «22» листопада 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації,
фармакотерапії і косметології Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету МОЗ України,
д.мед.н., професор

Олег КРАЙДАШЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



професор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
МОЗ України, д.мед.н., професор

Вадим ВІЗІР

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Патогенетичне обґрунтування застосування гормонально-вітамінного комплексу за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.
3. **Джерело інформації:**
 1. Gennadiy F. Stepanov, Rooslan S. Vastyanov, Serhii V. Tertyshnyi, Lyubov H. Petruk THE IMPACT OF HORMONE-VITAMIN COMPLEX ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE MUSCLE TISSUE OF DESCENDANTS OF IRRADIATED ANIMALS. Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 10, OCTOBER 2023, 2288-2294.
 2. Gennadiy F. Stepanov, Rooslan S. Vastyanov EXPERIMENTAL BACKGROUND FOR HORMONE-VITAMIN COMPLEX USING IN COURSE OF REHABILITATION AFTER IONIZING RADIATION. Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 11, NOVEMBER 2023, 2509-2515.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні тем «Фармацевтична опіка при техногенних катастрофах та екстремальних умовах воєнного та мирного часу. Медична допомога ураженим в умовах воєнного та мирного часу».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань ефективного застосування гормонально-вітамінного комплексу за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол № 8 від «06» 12 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
МОЗ України, д.мед.н., професор

Іван БІЛАЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету МОЗ України,
д.мед.н., професор



Valeriy Tuman'skiy

Валерій ТУМАНСЬКИЙ

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Обґрунтування застосування гормонально-вітамінного комплексу за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.
3. **Джерело інформації:**
 1. Gennadiy F. Stepanov, Rooslan S. Vastyanov, Serhii V. Tertyshnyi, Lyubov H. Petruk THE IMPACT OF HORMONE-VITAMIN COMPLEX ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE MUSCLE TISSUE OF DESCENDANTS OF IRRADIATED ANIMALS. Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 10, OCTOBER 2023, 2288-2294.
 2. Gennadiy F. Stepanov, Rooslan S. Vastyanov EXPERIMENTAL BACKGROUND FOR HORMONE-VITAMIN COMPLEX USING IN COURSE OF REHABILITATION AFTER IONIZING RADIATION. Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 11, NOVEMBER 2023, 2509-2515.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять з фармакології при вивченні розділу «Спеціальна частина».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань ефективного застосування гормонально-вітамінного комплексу за умов дії на організм іонізуючого випромінювання.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол № 7 від «10» листопада 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України
д.біол.н., професор

Sergiy Trzhecin'skiy

Сергій ТРЖЕЦИНСЬКИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України,
д.мед.н., професор



Валерій ТУМАНСЬКИЙ

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Біохімічні механізми енергозабезпечення м'язів за умов норми та патології.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.
3. **Джерело інформації:**
 1. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023;2(84):233-238.
 2. Степанов ГФ. Патофізіологічне обґрунтування відмінності процесів енергозабезпечення в серцевому та кістяковому м'язі статевозрілих тварин та їх нащадків. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 145-152.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра біологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Основні закономірності обміну речовин» і «Біохімія тканин та фізіологічних функцій».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань біохімічних механізмів енергозабезпечення м'язів за умов норми та патології.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри біологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол № 8 від «07» грудня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри біологічної хімії
Запорізького державного медико-фармацевтичного
університету МОЗ України, д.фарм.н., професор

Дмитро ІВАНЧЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
д.мед.н., професор



Валентин ДВОРНИК

р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патологічні та патохімічні механізми порушень енергозабезпечення м'язів за умов дії на організм іонізуючого випромінювання
2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Степанов Геннадій Федорович.

3. Джерело інформації:

1. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.
 2. Stepanov G.F., Vastyanov R.S. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendents of irradiated rats. World of Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.
 3. Stepanov G.F., Vastyanov R.S., Tertyshnyi S.V., Petruk L.H. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. 2023; 76(10): 2288-2294.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів «Загальна характеристика ферментів», «Механізм дії ферментів» та «Біохімія м'язів».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань розуміння патобіохімічних механізмів ушкодження м'язової системи внаслідок дії іонізуючого опромінення.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри біологічної та біоорганічної Полтавського державного медичного університету, протокол № 4 від 8 грудня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри біологічної та біоорганічної
Полтавського державного медичного університету
МОЗ України,
д.мед.н., професор

Каріне НЕПОРАДА