

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**СТЕПАНОВ ГЕННАДІЙ ФЕДОРОВИЧ**

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

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

14.03.04 – патологічна фізіологія

Реферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Одеса – 2024

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Одеському національному медичному університеті МОЗ України

**Офіційні опоненти:** заслужений діяч науки і техніки України доктор медичних наук, професор **Гоженко Анатолій Іванович**, ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України (м. Одеса), в.о. директора

доктор медичних наук, професор **Савицький Іван Володимирович**, ПВНЗ «Міжнародна академія екології та медицини» (м. Київ), в.о. ректора

доктор біологічних наук, старший науковий співробітник **Гуніна Лариса Михайлівна**, ВНЗ «Державний податковий університет» Міністерства фінансів України (м. Ірпінь), професор кафедри технологій оздоровлення та фізкультурно-спортивної реабілітації

Захист відбудеться 21 травня 2024 р. об 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, вул. Ольгіївська, 13, зала приймальної комісії ОНМедУ.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3).

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор

Петро АНТОНЕНКО

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Широкі масштаби мирного використання атомної енергії в 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 стали цілком реальними (Печиборщ В. П. та співавт., 2019; Fucic A. et al., 2016; Nikitaki Z. et al., 2016). У сучасних умовах широкомасштабного техногенного радіаційного забруднення навколишнього середовища і радіаційного навантаження на біосферу надзвичайно актуальною є оцінка біологічної ефективності пролонгованої дії низькоінтенсивного опромінення (Burgio E. et al., 2018; Morgan W., Sowa M., 2015).

Одним з фундаментальних питань залишається оцінка стабільності функціонування генетичного апарату, адже ушкодження генома можуть бути основою порушень імунної регуляції (Килимник Т. М., Чабан О. П., 2018; Кучер О. В., Видиборець С. В., 2021; Nastasi C. et al., 2020). Встановлено, що максимум у реалізації імунних порушень спостерігається у перших двох поколіннях нащадків опромінених батьків (Дудник Т. А., Васько Л. М., Почерняєва В. Ф., 2023).

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 (Coleman C. N., 2017).

До життєво важливих процесів, які безпосередньо порушуються при дії іонізуючої радіації, належить біосинтез АТФ, що здійснюється системою окиснювально-відновлювальних ферментів, локалізованих у внутрішній мембрані мітохондрій (Гоженко А. І. та співавт., 2019; Kojima S. et al., 2017).

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 іонізуючого опромінення мінімальними дозами. Недостатньо досліджені патофізіологічні механізми дисфункцій м'язів у нащадків опромінених осіб. 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.

**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).

**Мета та завдання дослідження.** Мета дисертаційного дослідження – встановити основні патофізіологічні механізми дії іонізуючого випромінювання на енергетичний обмін у м'язовій тканині 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.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати такі завдання:

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 в 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 у клітинах міокарда та скелетного м'яза та спрямованість реакцій 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 обгрунтованої 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  $\gamma$ -опромінених щурів і щурят, що отримані від  $\gamma$ -опромінених дорослих тварин.

**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 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 досліду 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 оксалоацету). 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 організму 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 постпроменевого 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 і 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 IX 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 та 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.



## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Роботу виконано у декілька етапів. Завданням *першого етапу* було з'ясування особливостей відтворення впливу іонізуючого опромінення на виживаність та плодовитість щурів та їхніх нащадків. Завданням *другого етапу* власних досліджень було визначення патофізіологічних і патобіохімічних змін у крові та в м'язовій системі інтактних тварин, опромінених дозами 0,5 та 1,0 Гр щурів та їхніх нащадків внаслідок впливу іонізуючого опромінення дозою 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, підданих опроміненню дозою 1,0 Гр.

Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 240 статевозрілих білих щурах лінії Вістар та на 260 їхніх нащадках віком 1 місяць. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились згідно 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), правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами та умовами, затвердженими Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 32Д від 17.03.2016 р.). Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували в 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  $Co^{60}$  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.

Для отримання потомства від опромінених тварин до 2 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 в індивідуальні клітки для пологів (Западнюк І. П. і співавт., 1983). У 1-місячному віці щурята були взяті до експерименту з використанням методик, що проводилися у дорослих тварин. Контролем слугували неопромінені щури та щурята, що народилися від них.

Залежно від завдань дослідження, всі тварини були розподілені так: група 1 – інтактні статевозрілі тварини; група 2 – статевозрілі тварини, опромінені дозою 0,5 Гр; група 3 – статевозрілі тварини, опромінені дозою 1,0 Гр; група 4 – 1-місячні щурята, отримані від інтактних тварин; група 5 – 1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр; група 6 –

1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр; група 7 – 1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, яких піддавали опроміненню дозою 1,0 Гр; група 8 – 1-місячні щурята, отримані від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, яких піддавали опроміненню у тій же дозі; група 9 – 1-місячні щурята, отримані від інтактних тварин, яких піддали фізичному навантаженню; група 10 – 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, яких піддали фізичному навантаженню; група 11 – 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, яких піддали фізичному навантаженню; група 12 – 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та опроміненні дозою 1,0 Гр, яких піддали фізичному навантаженню; група 13 – 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та опроміненні у тій же дозі, яких піддали фізичному навантаженню (рис. 1).

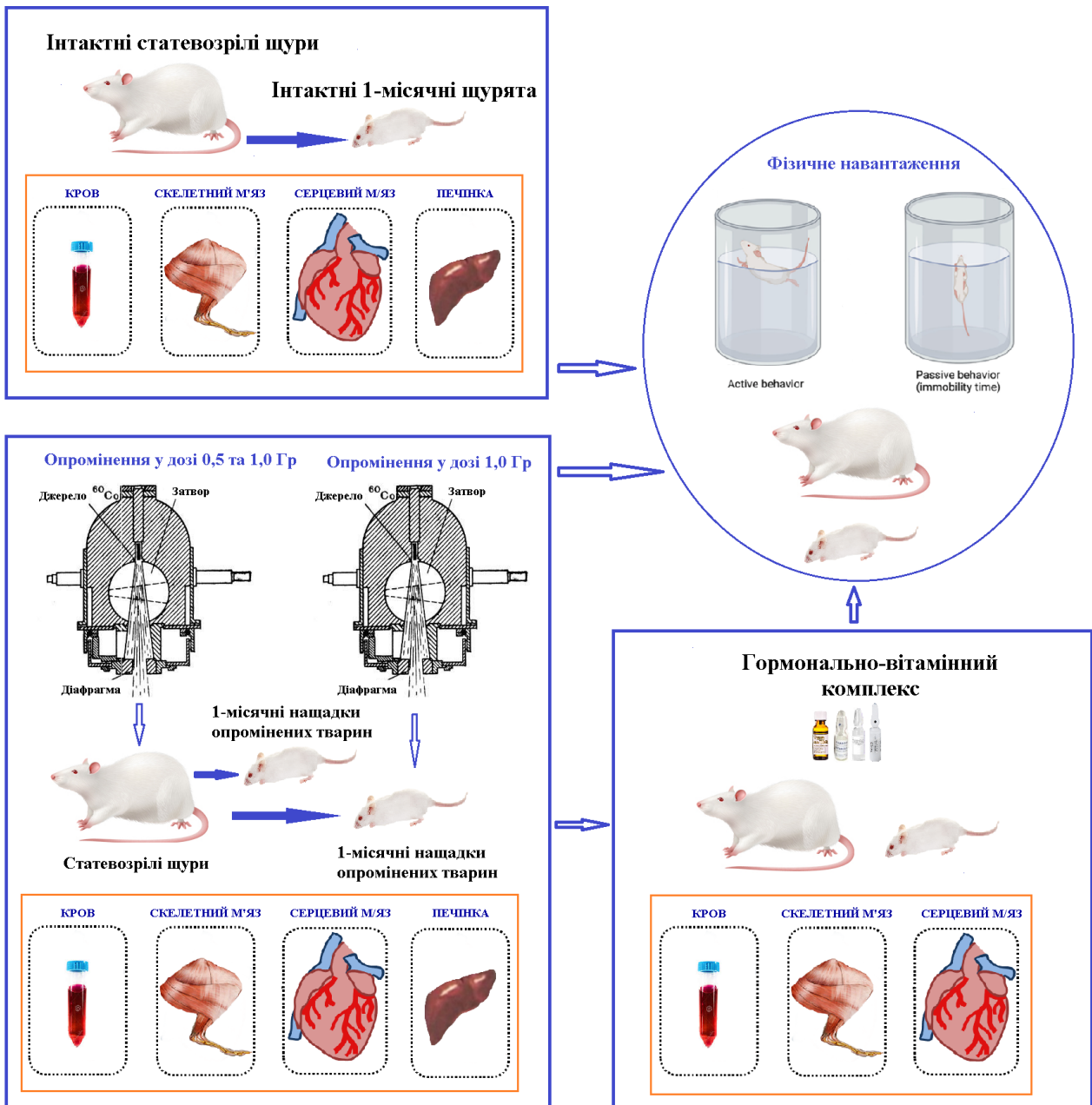


Рис. 1. Дизайн і групи дослідження

Тварин виводили із досліду через етаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Після розтину тварин збирали кров, видаляли серце і передню групу м'язів стегна. Кров для отримання сироватки центрифугували при 3000 об./хв протягом 10 хв. Видалені серцевий і скелетні м'язи промивали охолодженим 0,9 % фізіологічним розчином NaCl, 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 у рефрижераторній центрифугі РС-6. Осаджували ядра при 1000 об./хв протягом 10 хв, потім мітохондрії при 12 000 об./хв протягом 20 хв ресуспендували у гомогенізаторі в 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 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, фосфоенолпіруваткарбоксікінази та вмісті лактату, пірувату, малату, оксалоацету, аденозинтрифосфату, аденозиндифосфату і аденозинмонофосфату. Для виявлення вмісту біосубстратів у тканинах їх занурювали у скраплений нітроген з наступною обробкою хлорною кислотою.

Принцип методу виявлення активності піруваткінази (ПК) полягає в тому, що ПК у присутності АДФ перетворює фосфоенолпіруват, який у свою чергу, у присутності відновленого НАД і лактатдегідрогенази перетворюється у лактат, окислюючи при цьому НАДН (Bisswanger H., 2019, Muñoz M. E., Ponce E., 2003). Активність ПК виражали у мкмольх пірувату на мг білка у пробі за 1 хв інкубації.

Принцип методу визначення активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) полягає у відновленні пірувату до лактату у присутності відновленого НАД. Активність ЛДГ виражали у мкмольх використаного НАДН+H<sup>+</sup> на мг білка у пробі за 1 хв інкубації.

Ізоферменти ЛДГ у тканинах та крові виявляли за допомогою електрофорезу у поліакриламідному гелі при температурі + 3 °С (падіння напруги 12 В/см довжини блоку, сила току 8 мА/см<sup>2</sup> товщини блоку, час – 2 год). Електрофореграми фарбували субстратною сумішшю (НАД, тетразолій нітросиній, лактат натрію, феназинметасульфат, фосфатний буфер). Після фіксації електрофореграм їх висушували у термостаті протягом 2 год при температурі + 50 °С та денситометрували. Вміст ізоферментів визначали планіметрично.

Принцип методу виявлення вмісту лактату і пірувату полягає в ензиматичній реакції, яка каталізується ЛДГ, у присутності окисненої або відновленої форми НАД, накопичення або втрата якої реєструється спектрофотометрично при 340 нм проти контролю, де відсутній тканинний екстракт, і виражали у мкмоль на 1 г тканини. Вміст білка у пробах виявляли біуретовим методом.

Актин, міозин, тропонін і тропоміозин виділяли зі скелетного та серцевого м'язів щурів за методом Pardee з незначними модифікаціями. Чистоту скорочувальних білків оцінювали за допомогою денатуруючого поліакриламідного гель-електрофорезу з додецил сульфатом натрію в 10 % роздільному середовищі за методикою, запропонованою Laemmli.

АТР-азну активність актоміозину та міозину визначали за кількістю неорганічного фосфату (Pi), що утворювався внаслідок гідролізу АТР, за методом Фіске–Суббароу.

При вивченні впливу ефективності гормонально-вітамінного комплексу (ГВК) тварин розділяли на 8 груп: група 1 – статевозрілі тварини, опромінені дозою 0,5 Гр, яким вводили ГВК; група 2 – статевозрілі тварини, опромінені дозою 1,0 Гр, яким вводили ГВК; група 3 – статевозрілі тварини, опромінені дозою 3,0 Гр, яким вводили ГВК; група 4 – 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та опромінені дозою 1,0 Гр, яким вводили ГВК; група 5 – 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та опромінені у тій же дозі, яким вводили ГВК; група 6 – 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 3,0 Гр тварин та опромінені дозою 1,0 Гр, яким вводили ГВК; група 7 – 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та опромінені дозою 1,0 Гр, яким вводили ГВК та піддали фізичному навантаженню; група 8 – 1-місячні щурята, отримані від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та опромінені у тій же дозі, яким вводили ГВК та піддали фізичному навантаженню (див. 1).

Гормонально-вітамінний комплекс вводили нащадкам опромінених тварин. До складу ГВК входили токоферолу ацетат (50 мг/кг, в/м, через 30 хв після опромінення), ретаболіл (2,5 мг/кг, в/м, через 3 год після опромінення), кокарбоксілаза (5 мг/кг, п/ш) та нікотинамід (10 мг/кг, п/ш), які вводили через добу після опромінення у 0,5 мл фізіологічного розчину. Гормонально-вітамінний комплекс вводили тваринам протягом 12 діб.

Отримані дані піддавалися статистичній обробці способом оцінки середньої за допомогою «таблиць Т» з використанням критерію  $\chi^2$  та комп'ютерних програм (Чекотовський Е. В., 2018). Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені дослідження показали, що через добу після опромінення дозами 0,5 та 1,0 Гр тварини 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 і сечовивідної системи не виявлено.

До 30-ї доби загальний стан тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, задовільний, спостерігається незначна прибавка в 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.

У периферичній крові в 1-шу добу після опромінення дозою 0,5 Гр дещо зменшений вміст гемоглобіну і формених елементів у порівнянні з неопроміненими тваринами. Зі зростанням строків після опромінення дозою 0,5 Гр триває зниження вмісту гемоглобіну та формених елементів крові, досягаючи найменших значень на 15-ту добу після опромінення.

У периферичній крові через одну добу після опромінення дозою 1,0 Гр дещо зменшений вміст гемоглобіну й окремих формених елементів у порівнянні з неопроміненими тваринами при вірогідному зниженні еритроцитів та лімфоцитів. Зі збільшенням терміну спостереження у щурів цієї групи суттєво зменшується вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, тромбоцитів та лейкоцитів разом із лімфоцитами (в усіх випадках  $p < 0,05$ ).

Подальші дослідження дали змогу виявити дозозалежне збільшення кількості неефективних злучень і низьку плодовитість опромінених тварин, високу ante- 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 та життєспроможності народженого потомства, причому спостерігається певна залежність від дози опромінення.

В опромінених дозою 0,5 Гр тварин під час навантаження дещо збільшується фізична працездатність (на 10 %;  $p > 0,05$ ) порівняно з інтактною групою, підвищення якої у цьому випадку, на наш погляд, зумовлене стимулювальним впливом іонізуючої радіації у такій дозі на функціонування м'язової тканини. 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 ( $p > 0,05$ ).

Через одну добу після опромінення дозою 0,5 Гр вміст актину, міозину, тропоніну та тропоміозину 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.

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.

Опромінення статевозрілих тварин дозою 1,0 Гр призводить до суттєвого зниження вмісту скорочувальних білків у скелетному та серцевому м'язах порівняно з аналогічними показниками в опромінених тварин дозою 0,5 Гр. Зменшення вмісту скорочувальних білків відбувається протягом усього терміну дослідження, досягаючи найменшого значення на 15-ту добу порівняно з таким показником у інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

Опромінення дозою 0,5 Гр впливає на  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-азну і на  $K^{+}$ -АТР-азну активність, проте ці зміни відбуваються неоднаково.  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-азна активність актоміозину, починаючи з 1-ї доби, зростає у скелетному та 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 в інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

$K^{+}$ -АТР-азна активність актоміозину у серцевому та скелетному м'язах знижувалась, починаючи з 1-ї доби досліду. Поступове зростання її спостерігалось лише на 30-ту добу, але все одно вона була меншою при порівнянні з таким показником в інтактних тварин.

Доведено, що  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ - АТР-азна активність актоміозину в опроміненних дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин зростала через добу після опромінення у скелетному м'язі. Потім, зі збільшенням терміну після опромінення, величина досліджуваного показника зменшувалася, досягаючи найменшого значення на 30-ту добу. У серцевому м'язі спостерігалось різке підвищення  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ - АТР-азної активності актоміозину на 1-шу добу та зменшення його до 30-ї доби, проте цей показник залишався більшим порівняно з таким в інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

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 й виражається у підвищенні  $K^{+}$ -АТР-азної активності актоміозину чутливих до опромінення м'язів. Ми припускаємо такий механізм впливу іонізуючого випромінювання на актоміозинний комплекс. Зменшення АТР-азної активності за дії іонізуючого випромінювання 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».

Впевнені, що зниження  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТР-азної активності міозину внаслідок впливу іонізуючого випромінювання дозою 1,0 Гр може бути зумовлене порушенням структури його активного центру, оскільки АТР-азний центр чистого міозину вільний від взаємодії з актином, і саме тому міозин виявляється чутливішим до дії іонізуючого випромінювання.

У подальших серіях дослідів вивчали наслідки впливу радіації на фізіологічну повноцінність нащадків.

До 30-ї доби після опромінення дозою 1,0 Гр загальний стан щурят, народжених від опроміненних дозою 0,5 Гр тварин, задовільний на тлі несуттєвого падіння маси тіла. Це стосується і щурят, народжених від опроміненних 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 опроміненних дозою 1,0 Гр тварин, після опромінення значно нижча.

У периферичній крові через одну добу у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, після опромінення дозою 1,0 Гр спостерігалось зменшення вмісту гемоглобіну, еритроцитів на тлі підвищення вмісту тромбоцитів, лейкоцитів, лімфоцитів та ретикулоцитів у порівнянні з неопроміненими тваринами ( $p > 0,05$ ). На 15-ту добу спостерігався знижений абсолютний вміст формених елементів крові за виключенням лейкоцитів, вміст яких залишався дещо вищим на фоні зростання вмісту лімфоцитів. До 30-ї доби трохи поліпшується клітинний склад крові, однак вміст формених елементів усе ще був значно нижчий, ніж в інтактних тварин, за виключенням тромбоцитів, вміст яких дещо перевищував цей показник у інтактних.

Виражені зміни гематологічних показників спостерігались у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, які були піддані тотальному  $\gamma$ -опроміненню дозою 1,0 Гр. Протягом усього періоду спостереження вміст гемоглобіну був менше відповідних контрольних показників, кількість еритроцитів і тромбоцитів також була суттєво меншою від нормальних показників (в усіх випадках  $p < 0,05$ ).

Доведено збільшення фізичної працездатності у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин, під час навантаження ( $p < 0,05$ ), що, на наш погляд, зумовлено стимулювальним впливом іонізуючої радіації у такій дозі на функціональну активність м'язової тканини.

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 ( $p < 0,05$ ), 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 % ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження адаптаційних можливостей молодого організму до дії малих доз іонізуючого випромінювання.

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 (в усіх випадках  $p < 0,05$ ), що вказує на появу ознак виснаження адаптаційних можливостей молодого організму (рис. 2).

У подальшому було оцінено зміни АТР-азної активності та концентрації скорочувальних білків у різних видах м'язів нащадків, народжених від інтактних та опромінених тварин, в умовах дії малих доз іонізуючого випромінювання.

Через добу після опромінення дозою 1,0 Гр у нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, спостерігалася 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 незмінний порівняно з інтактними щурятами.

Зі зростанням строків після опромінення вміст скорочувальних білків знижувався у скелетному та серцевому м'язах порівняно з інтактними

щурятами та досягав свого піка зниження на 7-му добу після опромінення, де у скелетному м'язі вміст міозину був нижчий на 41 %, вміст актину був нижчим у 2,3 раза, тропоніну – у 5,5 рази, а тропоміозину – у 4,7 рази, що було 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 від міозину, вміст якого був нижчий майже на 22 %, що є не вірогідним порівняно з відповідним показником в інтактних щурят.

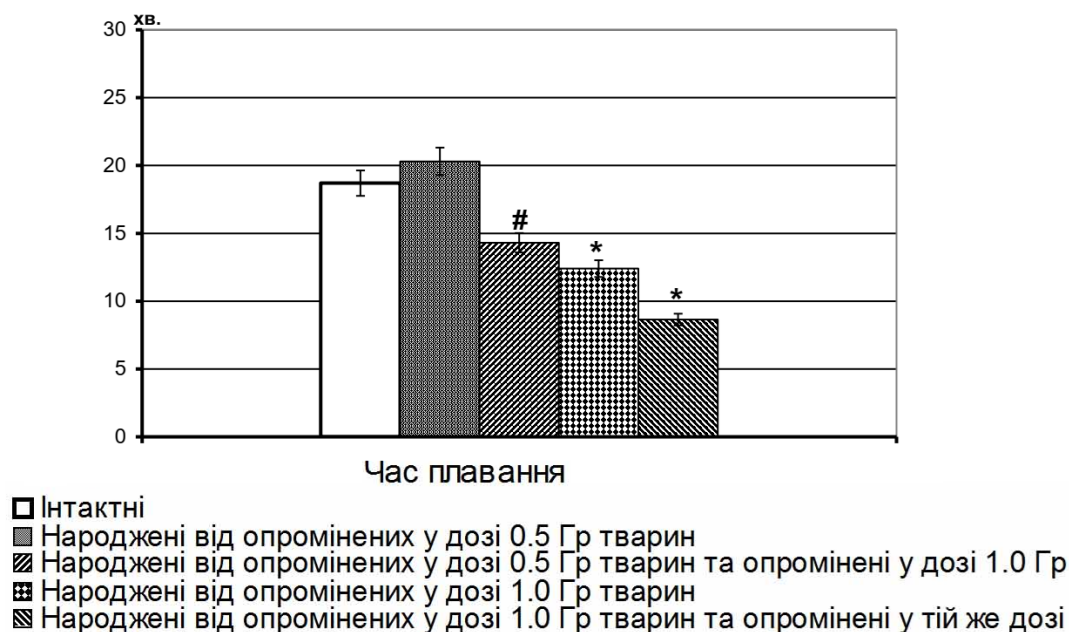


Рис. 2. Фізична працездатність нащадків опромінених у різних дозах тварин (час плавання, хв):

\* – вірогідні ( $p < 0,05$ ) розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин; # – вірогідні ( $p < 0,05$ ) розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у неопромінених щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин.

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, народженими 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.

Виражені 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 0,5 Гр статевозрілих тварин порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят ( $p < 0,05$ ). Отже, 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 у різкому зниженні вмісту скорочувальних білків, а якщо порівнювати ці дані 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.

Наші дані довели, що  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТФ-азна активність актоміозину і  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТФ-азна активність міозину у скелетному та серцевому м'язах нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр статевозрілих тварин, є вищою, але ці показники співставні з відповідними показниками у інтактних щурят ( $p > 0,05$ ).  $K^+$ -АТФ-азна активність актоміозину також мала тенденцію до зниження. Різноспрямовані зміни стосувались  $K^+$ -АТФ-азної активності міозину, яка у скелетному м'язі була нижчою, тимчасом як у серцевому м'язі, навпаки, була вищою порівняно з інтактними щурятами (в обох випадках  $p < 0,05$ ).

Після опромінення дозою 1,0 Гр щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, зі збільшенням строку після опромінення відбувається зниження активності як  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТФ-ази актоміозину і міозину, так і  $K^+$ -АТФ-ази актоміозину і міозину в усіх видах м'язів, досягаючи найнижчих показників на 30-ту добу, де у скелетному м'язі  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТФ-азна активність актоміозину і міозину у 2,2 і 2,8 рази, відповідно нижча порівняно з інтактними тваринами,  $K^+$ -АТФ-азна активність актоміозину і міозину – у 1,6 і 2 рази відповідно (в усіх випадках  $p < 0,05$ ). У серцевому м'язі на 30-ту добу після опромінення  $K^+$ -АТФ-азна активність актоміозину і міозину в 1,5 рази нижча порівняно з інтактними тваринами, а  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ -АТФ-азна активність актоміозину і міозину – у 1,8 і 2,1 рази відповідно (в усіх випадках  $p < 0,05$ ).

Вивчаючи особливості взаємозв'язку термінальної ділянки гліколізу і початкової ланки глюконеогенезу в міокарді та скелетних м'язах опромінених у різних дозах тварин, встановили, що в опромінених дозою 0,5 Гр тварин активність піруваткінази у міокарді та скелетному м'язі зростає порівняно з інтактними тваринами. У крові спостерігається зниження активності цього ферменту порівняно з інтактними тваринами. При опроміненні тварин дозою 1,0 Гр спостерігаються протилежні зміни – зниження активності досліджуваного ферменту у скелетному м'язі та підвищення активності в серцевому, тимчасом як у крові відмічається незначне зростання його активності ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, зі збільшенням дози опромінення спостерігається 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 у клітині за рахунок підвищення проникності плазматичних мембран.

При опроміненні тварин дозою 0,5 Гр спостерігається незначне 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 у скелетному м'язі. У цитоплазмі серцевого м'яза опромінених тварин активність ЛДГ у 2,43 рази перевищує таку у міокарді інтактних щурів, а у цитоплазмі

скелетного м'яза – у 2 рази. Активність ферменту в сироватці крові у 1,6 рази перевищує активність ферменту в інтактних тварин ( $p < 0,05$ ), що є наслідком розвитку анаеробних процесів у обох видах м'язової тканини і порушення проникності плазматичних мембран при опроміненні (табл. 1).

Таблиця 1

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

Група тварин	Активність ЛДГ ( $M \pm m$ ) за 1 хв інкубації		
	Міокард, мкмоль/мг білка	Скелетні м'язи, мкмоль/мг білка	Кров, нмоль/мл
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*

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

В опроміненіх дозою 0,5 Гр тварин активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази (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 в серцевому м'язі зростає порівняно з інтактними тваринами, а у скелетному м'язі, навпаки, спостерігається зниження її активності як і у крові.

Наші результати щодо активності ферментів гліколізу, глюконеогенезу, субстратного фосфорилування та ізоферментів ЛДГ корелюються із вмістом їхніх метаболітів – пірувату та лактату. Так, вміст лактату у скелетному м'язі зі збільшенням дози опромінення зростає і в опроміненіх дозою 1,0 Гр тварин перевищує цей показник майже вдвічі на відміну від концентрації пірувату, де в опроміненіх дозою 0,5 Гр цей показник дещо зростає, а у тварин, опроміненіх дозою 1,0 Гр, він майже у 2 рази менший порівняно з інтактними тваринами ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Результати наших досліджень довели, що активність циклу трикарбонових кислот, зокрема НАД-залежної малатдегідрогенази, в міокарді досить значна як у цитоплазмі, так і в мітохондріях тканини, про це ж свідчить вищий рівень метаболітів циклу трикарбонових кислот – малату й оксалооцту, а також активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази, що відіграє зв'язувальну роль між гліколізом і циклом трикарбонових кислот у забезпеченні їх метаболітами та перенесенні протонів від НАДН до НАДФ.

У цитоплазмі міокарда опроміненіх в дозі 0,5 Гр тварин активність прямої малатдегідрогеназної реакції знижується, на відміну від мітохондріальної фракції, де активність її у 1,3 рази перевищує цей показник у інтактних тварин. Протилежні зміни спостерігаються з активністю зворотної малатдегідрогенази, де активність її в цитоплазмі дещо збільшується, а в мітохондрії, навпаки, відбувається її вірогідне зменшення ( $p < 0,05$ ).

**Вміст лактату та пірувату у міокарді, скелетному м'язі та сироватці крові інтактних і опромінених тварин**

Група щурів	Міокард, мкмоль/г тканини	Скелетні м'язи, мкмоль/г тканини	Кров, мкмоль/мл
<b>Вміст лактату (M±m)</b>			
Інтактні (n=10)	2,768±0,191	3,327±0,165	1,067±0,072
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	1,986±0,168*	3,786±0,172	1,024±0,056
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	3,162±0,196	6,544±0,236*	1,426±0,082*
<b>Вміст пірувату (M±m)</b>			
Інтактні (n=10)	0,310±0,015	0,332±0,018	0,130±0,006
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	0,524±0,028*	0,358±0,016	0,102±0,004*
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	0,292±0,014	0,178±0,012*	0,158±0,006*

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

У скелетному м'язі опромінених дозою 0,5 Гр тварин спостерігаються діаметрально протилежні зміни в активності цитоплазматичної фракції прямої та зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з показниками у цитозолі 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 подібно зміни активності в мітохондріях міокарда та зниження активності зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з інтактними тваринами. У крові досліджуваної групи тварин відбувається зменшення активності прямої та зворотної малатдегідрогеназної реакції порівняно з інтактними тваринами.

Концентрація малату й оксалооцту в тканинах також змінюється: вміст малату у серцевому та скелетному м'язах знижується ( $p < 0,05$ ). 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.

Характеризуючи зміни в активності прямої та зворотної НАД, НАДФ-малатдегідрогеназної реакції а також вмісту малату й оксалооцту в тканинах досліджуваної групи тварин, слід зазначити інтенсифікацію аеробного окиснювального процесу та посилення енергетичних ресурсів м'язової тканини. Отже, можна стверджувати 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. Привертає увагу майже подвійне зниження активності ферменту в мітохондріях

обох видів м'язової тканини і вірогідне збільшення її у цитоплазмі клітин ( $p < 0,05$ ). Крім того, у сироватці крові спостерігається збільшення активності прямої малатдегідрогеназної реакції більш ніж у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Усе це свідчить про порушення аеробних енергетичних процесів у м'язовій тканині при опроміненні та важливу роль у його оцінці активності прямої та зворотної реакції малатдегідрогенази.

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 ( $p < 0,05$ ).

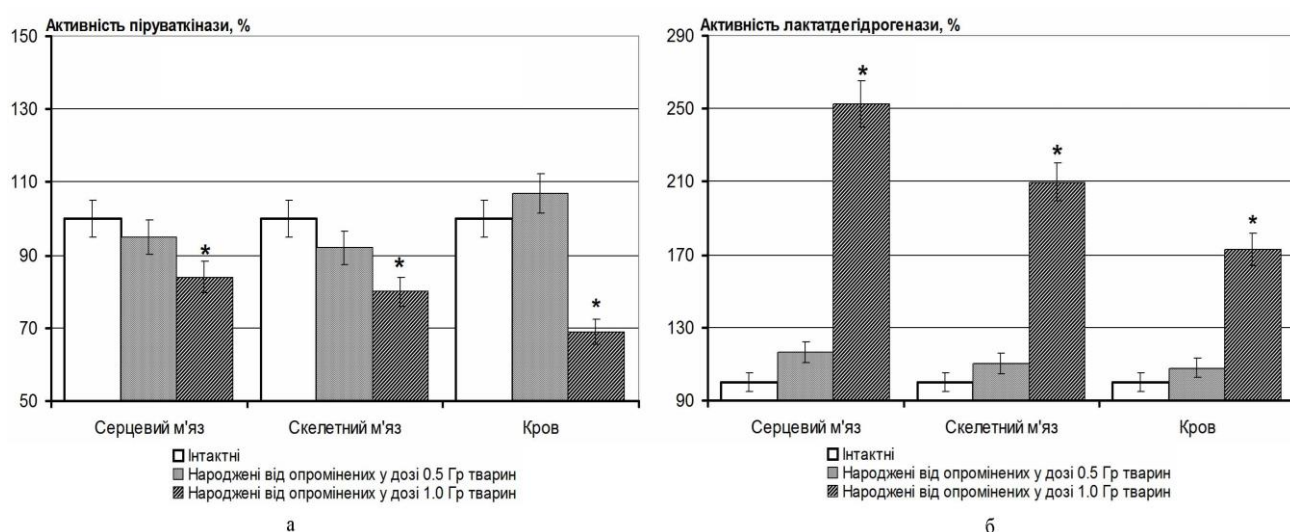
Таким чином, опромінення статевозрілих тварин дозою 1,0 Гр викликає збільшення активності ЛДГ у м'язовій тканині й сироватці крові, що відображає посилення гліколітичних процесів у м'язовій тканині при патології та корелює з активацією прямої малатдегідрогенази у сироватці крові, а це свідчить про розвиток 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 та важливу роль у його оцінці активності прямої і 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.

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 ( $p < 0,05$ ). Вміст глікогену у печінці нащадків опромінених дозою 0,5 Гр тварин досягає 1643,6 мг%, що у 3,5 рази менше, ніж у нащадків інтактних тварин, а у м'язах спостерігається подвійне зменшення вмісту глікогену (до 486,5 мг%) порівняно з інтактними тваринами (в усіх випадках  $p < 0,05$ ).

Співвідношення вмісту глікогену між печінкою та м'язами в нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин значно нижче такого у щурят, народжених від інтактних тварин. Отже, 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, водночас, зважаючи на низький рівень глікогену в м'язах, можна припустити, що у тканинах щурят цієї групи посилюється глікогеноліз і надходження глюкози з крові до тканин, що також може вплинути на рівень глюкози в крові.

Встановлено, що у міокарді нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин і 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 і підданих опроміненню у тій же дозі, і становить 86,4 нмоль/мг білка за 1 хв інкубації, що на 20 % нижче порівняно з інтактними щурятами. Найбільш значні зміни активності піруваткінази спостерігаються у скелетному м'язі, де цей показник невірогідно 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 нижча від такої порівняно з інтактними щурятами і становить 238,2 нмоль/мг білка за 1 хв інкубації ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).



**Рис. 3. Активність піруваткінази (а) та лактатдегідрогенази (б) у міокарді, скелетному м'язі, сироватці крові щурят, народжених від опромінених тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (%):**

\* – вірогідні ( $p < 0,05$ ) розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у інтактних щурят.

Опромінення тварин дозою 1,0 Гр призводить до різкого підвищення активності ЛДГ у міокарді та скелетному м'язі у їхніх нащадків, які опромінені у тій же дозі ( $p < 0,05$ ). 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 у міокарді інтактних щурят, а у цитоплазмі скелетного м'яза – у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ). Активність ферменту в сироватці крові у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) перевищує активність ферменту в інтактних тварин (див. рис. 3).

Вміст продуктів піруваткіназної та лактатдегідрогеназної реакції – пірувату і латату, значно вищий у досліджуваних тканинах ( $p < 0,05$ ), причому зростання вмісту даних метаболітів залежить від дози опромінення батьків.

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 в 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, де спостерігається її збільшення у скелетному м'язі та крові у 1,2 та 1,6 рази

відповідно порівняно з інтактними щурятами та на 20,7 % у серцевому м'язі ( $p < 0,05$ ).

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. 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. 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. Спостерігається пригнічення активності даного ферменту в мітохондріях досліджуваних тканин, де у серцевому та скелетному м'язах вона зменшується в 1,5 та 1,7 раза, відповідно ( $p < 0,05$ ). У результаті подібних змін активності ферменту в цитоплазмі та мітохондріях відношення між активністю цитоплазматичної і мітохондріальної форм ферменту зростає більш ніж у 5,5 рази в серцевому м'язі та майже у 12 разів у скелетних м'язах ( $p < 0,05$ ), 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 зниження активності цього ферменту порівняно з інтактними щурятами ( $p < 0,05$ ).

У одномісячних 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 ( $p < 0,05$ ). 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 ( $p < 0,05$ ). Відбувається суттєве збільшення АМФ більш як на 77,1 % у скелетному м'язі та на 80,4 % – у серцевому ( $p < 0,05$ ). Різке зниження вмісту АТФ є результатом залучення до функціонального обміну кінцевої фосфатної групи АТФ і свідчить про відставання процесів фосфорилування аденілової системи від її дефосфорилування.

Таким чином, 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 фосфорилування, що призводить до накопичення кінцевих продуктів циклу трикарбонових кислот – малату й 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 призводить до розвитку ацидозу, 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 трикарбонних кислот. Накопичення відновлених еквівалентів НАДН при цьому створює умови для конкуренції між аеробними та анаеробними процесами, де перевагу мають анаеробні реакції, які сприяють посиленню розвитку гіпоксії, яка і так розвивається.

У подальших дослідженнях вивчали ізоферментний спектр креатинкінази і ЛДГ у м'язах інтактних і опромінених у різних дозах тварин.

Опромінення тварин дозою 0,5 Гр призводить до незначного зниження активності ЛДГ у міокарді та крові на фоні підвищення активності даного ферменту у скелетному м'язі, а при опроміненні тварин дозою 1,0 Гр – до різкого підвищення активності ЛДГ у міокарді та скелетному м'язі. Отримані дані активності ЛДГ корелюють з показниками її ізоферментного спектру.

Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда у тварин, опромінених дозою 0,5 Гр характеризується незначним збільшенням швидко мігруючих до анода ізоферментів ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub> та зниженням кількості ЛДГ<sub>4</sub> і, особливо, ЛДГ<sub>5</sub>. Зі зростанням дози опромінення до 1,0 Гр спостерігаються протилежні зміни в ізоферментному спектрі ЛДГ: це зменшення активності швидко мігруючих до анода ізоферментів ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub>, на фоні зростання активності ЛДГ<sub>4</sub> і, особливо, ЛДГ<sub>5</sub>, активність якого у 2 рази перевищує цей показник в інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

Ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів у тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, характеризується незначним зменшенням швидко мігруючих до анода ізоферментів ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub> та поступовим зростанням повільно мігруючих до анода ЛДГ<sub>4</sub> і, особливо, ЛДГ<sub>5</sub>. 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 ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub> майже вдвічі, спостерігається двократне зростання повільно мігруючих до анода ЛДГ<sub>4</sub> і ЛДГ<sub>5</sub> ( $p < 0,05$ ).

Активність креатинфосфокінази у скелетному та серцевому м'язах опромінених дозою 0,5 Гр тварин не змінюється у порівнянні з інтактними тваринами ( $p > 0,05$ ). Доведено, що активність КК-ММ і КК-МВ форм підвищується у скелетному м'язі, а у серцевому не відрізняється від показників інтактною групи ( $p > 0,05$ ).

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 інтактною групі ( $p < 0,05$ ), поряд з цим дещо знижувалась активність цього ферменту в серцевому м'язі й дорівнювала 92,8 % ( $p > 0,05$ ).

У скелетному та серцевому м'язах інтактних 1-місячних щурят доведено більший відсоток ізоферментів ЛДГ, що сформовані з М-субодиниць, які функціонують в анаеробних умовах, а з віком, внаслідок епігенетичних перетворень, зростає вміст Н-субодиниць.

У скелетному та серцевому м'язах інтактних 1-місячних щурят активність креатинфосфокінази значно нижча ( $p < 0,05$ ), ніж у статевозрілих тварин, головним чином, за рахунок зниження активності ММ-ізоформи ферменту. МВ-ізоформа ферменту у міокарді істотно не змінена, а у скелетному м'язі на третину перевищує показники статевозрілих тварин. Активність мітохондріальної форми ферменту вдвічі нижча, ніж у дорослих тварин ( $p < 0,05$ ).

Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, характеризується зростанням повільно мігруючих ізоензимів ЛДГ<sub>4</sub>, ЛДГ<sub>5</sub> та зниженням активності швидко мігруючих ізоферментів ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub>. Активність ЛДГ<sub>3</sub> у міокарді зменшується порівняно з інтактними щурятами ( $p < 0,05$ ). У скелетному м'язі нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, ізоферментний спектр ЛДГ має протилежну тенденцію, а саме: на фоні поступового зниження повільно мігруючих ізоензимів ЛДГ<sub>4</sub>, ЛДГ<sub>5</sub> спостерігається підвищення нетипових для скелетної мускулатури швидко мігруючих ізоензимів ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub> та ізоензиму ЛДГ<sub>3</sub>.

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. Відбувається зниження активності ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub> і ЛДГ<sub>3</sub> у серцевому м'язі на фоні різкого зростання повільно мігруючих ізоферментів ЛДГ<sub>4</sub>, ЛДГ<sub>5</sub>, активність яких перевищує у 1,2 раза та майже у 2 рази ці показники у серцевому м'язі щурят, народжених від інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

Отже, 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 в м'язовій тканині досліджуваних груп тварин та зміни їхньої фізичної працездатності.

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. Ці показники є співставними з аналогічними даними в інтактних щурят та збільшені на 6,7 % у серцевому і на 10,9 % у скелетному м'язах порівняно з такими у щурів, які не отримували фармакологічної корекції (в обох випадках  $p > 0,05$ ) (табл. 3).

У м'язовій тканині нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі, де активність ПК знижена, але також не відрізняється від такого показника у інтактних щурят. При цьому величина досліджуваного показника є більшою на 15,5 і 21 % у серцевому і у скелетному м'язах відповідно порівняно з аналогічними даними в групі тварин, яка не отримувала ГВК ( $p > 0,05$ ).



**Вплив гормонально-вітамінного комплексу на активність піруваткінази, лактатдегідрогенази та фосфоенолпіруваткарбоксікінази у досліджуваних тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (M±m)**

Група щурів	Міокард	Скелетні м'язи	Кров
<b>Активність піруваткінази (нмоль/мг білка за 1 хв)</b>			
Інтактні (n=10)	102,6±6,2	296,8±16,4	11,34±1,20
<i>До корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	97,6±4,8	272,6±16,4	12,14±1,60
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	86,4±4,2	238,2±14,6*	7,86±0,68*
<i>Після корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	104,2±6,4	302,4±16,8	10,98±1,06
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	99,8±4,8	288,6±16,8	12,04±1,50#
<b>Активність лактатдегідрогенази (у міокарді та скелетних м'язах – у мкмоль/мг білка за 1 хв, у сироватці крові – у нмоль/мг білка за 1 хв)</b>			
Інтактні (n=10)	1,576±0,076	2,651±0,096	8,526±0,562
<i>До корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	1,836±0,044	2,924±0,160	9,212±0,602
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	3,98±0,42**	5,56±0,58**	14,74±1,28*
<i>Після корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	1,584±0,068	2,738±0,120	8,962±0,584
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	1,698±0,056##	2,852±0,140#	9,194±0,598#
<b>Активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази (нмоль/мг білка за 1 хв)</b>			
Інтактні (n=10)	16,838±1,132	55,864±1,728	0,958±0,098
<i>До корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	17,128±1,124	57,654±1,982	1,024±0,096
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	20,326±1,182	64,732±1,954*	1,536±0,112*
<i>Після корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	16,854±1,1340	55,872±1,732	0,964±0,102
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	16,898±1,178	55,954±1,748	0,972±0,106

Примітки:

1. \* –  $p < 0,05$  і \*\* –  $p < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у інтактних щурят;

2. # –  $p < 0,05$  і ## –  $p < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у тварин до корекції.

Активність даного ферменту дещо нижча у сироватці крові нащадків, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр ( $p < 0,05$ ), спостерігається її зростання у сироватці крові у нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих

опроміненню тією же дозою, порівняно з нащадками, народженими від інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

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. Але якщо порівнювати ці показники з групою, яка не отримувала ГВК, то спостерігається тенденція до її зниження ( $p < 0,05$ ).

Порівнюючи зміни активності ФЕПКК у тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, можна констатувати, що проведена фармакологічна корекція перешкоджає підвищенню активності даного ферменту, яка спостерігалась у тварин цих груп до лікування, та дорівнює її активності в інтактних тварин.

Вміст продуктів піруваткіназної та лактатдегідрогеназної реакції – пірувату і лактату 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 ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

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 та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, та більш виражене зростання концентрації лактату у м'язовій тканині нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, які не отримували терапію ( $p < 0,05$ ). Вміст лактату у крові досліджених груп також перевищує цей показник у інтактних щурят, причому значно вища концентрація лактату спостерігається у крові нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин і підданих опроміненню дозою 1,0 Гр ( $p < 0,05$ ).

Вміст пірувату після введення ГВК має лише тенденцію до перевищення цього показника як у м'язовій тканині та крові одномісячних щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та 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 ( $p > 0,05$ ).

Співвідношення лактат/піруват у досліджуваних тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, які отримали лікування, є меншим порівняно з таким показником у нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин, які не отримували фармакологічну корекцію, що свідчить про збільшення окиснених форм нікотинамідних коферментів, які детермінують стан редокс-системи вказаних коферментів у м'язовій тканині.

Активність прямої НАД-залежної МДГ у цитоплазмі серцевого та скелетного м'язів нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин

та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, співставна з відповідним показником у інтактних тварин.

Таблиця 4

**Вплив гормонально-вітамінного комплексу на вміст метаболітів гліколізу у досліджуваних тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр**

Група щурів	Міокард, мкмоль/г тканини	Скелетні м'язи, мкмоль/г тканини	Кров, мкмоль/мл
<b>Вміст лактату (M±m)</b>			
Інтактні (n=10)	3,286±0,163	3,884±0,205	1,102±0,086
<i>До корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	3,452±0,164	4,238±0,208	1,352±0,078
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	5,392±0,216*	6,726±0,232*	2,234±0,092*
<i>Після корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	3,312±0,166	4,246±0,212	1,234±0,072
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	3,528±0,224#	4,738±0,218#	1,896±0,078
<b>Вміст пірувату (M±m)</b>			
Інтактні (n=10)	0,376±0,017	0,406±0,022	0,112±0,004
<i>До корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	0,412±0,022	0,426±0,024	0,134±0,006*
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	0,468±0,024*	0,468±0,026*	0,162±0,008*
<i>Після корекції</i>			
Опромінення 0,5 Гр (n=10)	0,398±0,022	0,428±0,022	0,126±0,006
Опромінення 1,0 Гр (n=10)	0,412±0,024	0,434±0,024	0,162±0,008

Примітки:

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

2. # – вірогідні ( $p < 0,05$ ) розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у тварин до корекції.

Активність прямої НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у мітохондріях серцевого та скелетного м'язів нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, знижується, причому найнижчі показники спостерігаються у скелетному м'язі щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, після застосування фармакологічної корекції, а у серцевому – у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, після введення ГВК, проте зазначені показники є тотожними з відповідними в групі інтактних щурят ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

**Вплив гормонально-вітамінного комплексу на активність НАД-МДГ та вміст метаболітів реакції в міокарді та скелетному м'язі 1-місячних щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (M±m)**

Ферменти і метаболіти	Міокард		Скелетний м'яз	
	Цитоплазма	Мітохондрії	Цитоплазма	Мітохондрії
<b>Інтактні щурята (n=10)</b>				
НАД-МДГ ↑	0,582±0,052	0,286±0,023	0,214±0,014	47,37±3,24
НАД-МДГ ↓	2,461±0,021	0,216±0,032	1,065±0,026	54,18±3,61
Малат	0,336±0,029		0,118±0,011	
Оксалооцет	47,43±3,17		39,18±2,84	
<b>Одномісячні щурята, народжені від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=10)</b>				
<i>До корекції</i>				
НАД-МДГ ↑	0,656±0,180	0,236±0,014	0,278±0,008	40,36±2,80
НАД-МДГ ↓	2,464±0,152	0,268±0,054	1,448±0,074*	68,24±2,92
Малат	0,389±0,024		0,164±0,013	
Оксалооцет	43,76±2,75		36,19±2,65	
<i>Після корекції</i>				
НАД-МДГ ↑	0,632±0,180	0,226±0,010	0,264±0,008	43,28±3,20
НАД-МДГ ↓	2,084±0,144	0,248±0,056	1,284±0,056	66,48±2,86
Малат	0,392±0,026		0,172±0,014	
Оксалооцет	42,68±1,96		34,52±1,74	
<b>1-місячні щурята, народжені від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (n=10)</b>				
<i>До корекції</i>				
НАД-МДГ ↑	0,984±0,360	0,178±0,012*	0,314±0,012*	26,56±1,40*
НАД-МДГ ↓	3,814±0,236*	0,296±0,088	1,838±0,096*	78,52±3,64*
Малат	0,492±0,084		0,236±0,022*	
Оксалооцет	59,12±3,96*		55,06±3,48*	
<i>Після корекції</i>				
НАД-МДГ ↑	0,686±0,200#	0,254±0,016	0,278±0,008	41,94±3,20#
НАД-МДГ ↓	1,998±0,134#	0,278±0,072	1,296±0,068	68,42±2,92
Малат	0,416±0,032		0,178±0,016	
Оксалооцет	43,62±1,94		35,84±1,76#	

Позначення: ↑ – пряма реакція, ↓ – зворотна реакція.

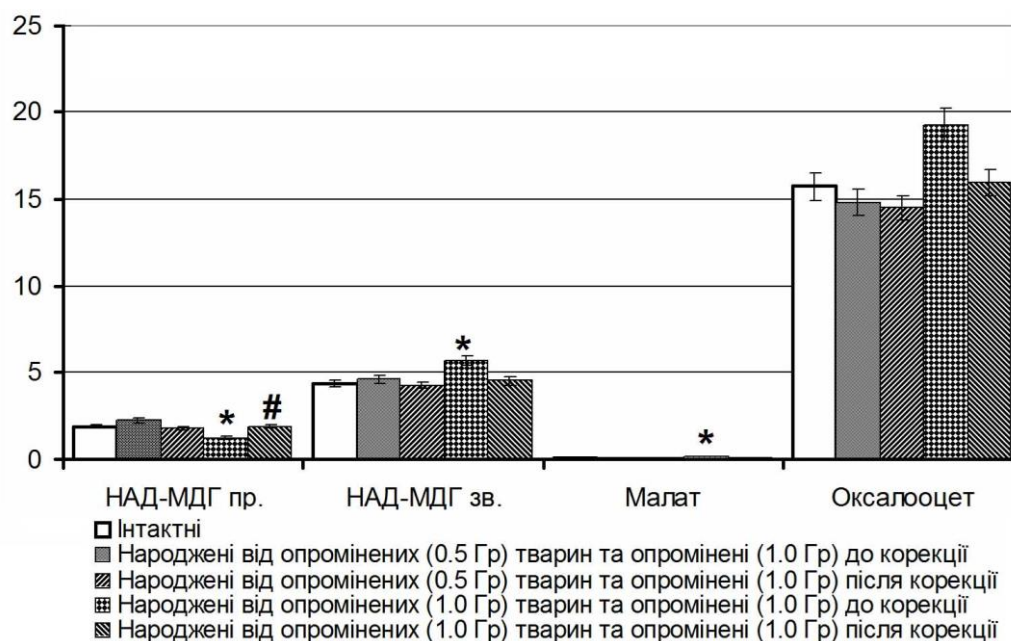
Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації; у мітохондріях скелетного м'яза – у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації; вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини;

2. \* – вірогідні (p<0,05) розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у інтактних тварин;

3. # – вірогідні (p<0,05) розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у тварин до корекції.

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 у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після фармакологічної корекції, але й ці показники є співставними з аналогічними в інтактних щурят ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).



**Рис. 4. Вплив гормонально-вітамінного комплексу на активність НАД-залежних малатдегідрогеназ та вміст метаболітів реакції у крові 1-місячних щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр**

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації; вміст малата виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини;
2. \* – вірогідні ( $p < 0,05$ ) розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у інтактних тварин;
3. # – вірогідні ( $p < 0,05$ ) розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у тварин до корекції.

Активність зворотної НАД-залежної МДГ у цитоплазмі серцевого м'яза нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, нижча порівняно з інтактною групою, причому найнижчий показник її активності спостерігається у цитоплазмі міокарда щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК ( $p > 0,05$ ). 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 та підданих

опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, суттєвих відмінностей порівняно з аналогічним показником в інтактних щурят не набуває ( $p > 0,05$ ).

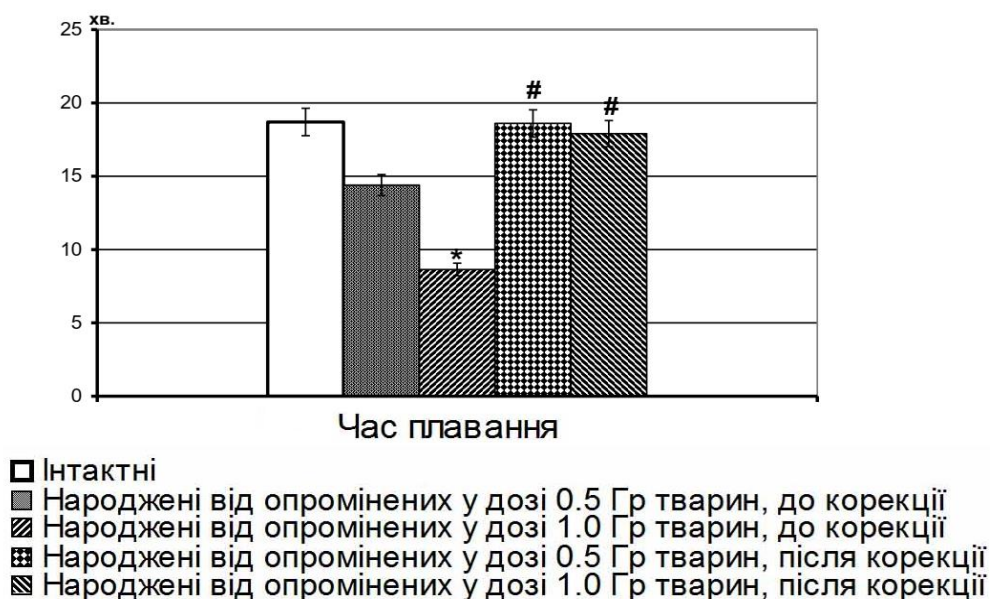
Активність НАД-залежної МДГ (зворотна реакція) в мітохондріях серцевого та скелетного м'язів, а також у крові нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, є співставною з такими показниками в інтактних тварин ( $p > 0,05$ ), причому отримані показники залежать від дози опромінення батьків.

Співвідношення прямої та зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції у нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр після введення ГВК, різко зростає, особливо у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню тією же дозою, порівняно з такими показниками у нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, які не отримували фармакологічної корекції, що свідчить про посилення окисної спроможності циклу трикарбонових кислот у мітохондріях досліджуваних груп тварин, які отримували ГВК.

Вміст 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, має різноспрямований характер. На тлі 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 у досліджуваних тканинах нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та 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 фармакологічної корекції.

Істотні зміни у функціонуванні м'язової тканини після корекції метаболічних порушень ГВК відбувались у щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр та підданих опроміненню у тій же дозі. На тлі значного зниження фізичної працездатності тварин цієї групи 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 тварин, реєструвалося покращення фізичних можливостей цієї групи, час плавання яких був лише на 4,5 % менший порівняно з інтактними щурятами.

Таким чином, введення ГВК за визначеною схемою для корекції метаболічних порушень у м'язовій тканині нащадків опромінених у різних дозах тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр, сприяло покращенню 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 внаслідок посилення окиснювального потенціалу циклу трикарбонових кислот, що привело до підвищення фізичної працездатності тварин досліджуваних груп (рис. 5).



**Рис. 5. Фізична працездатність нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр до і після корекції (час плавання, хв):**

\* – вірогідні ( $p < 0,05$ ) розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у інтактних щурят; # –  $p < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у щурят до корекції.

Це підтверджується і зміною пулу аденілових нуклеотидів у щурят, народжених від опромінених дозами 0,5 і 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр (табл. 6).

На тлі суттєвого збільшення вмісту АДФ і АМФ, за рахунок яких підтримується 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 2,0–2,4 раза ( $p < 0,01$ ) відповідно і різкого зростання концентрації АДФ і АМФ у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі ( $p < 0,05$ ), після корекції цих метаболічних порушень ГВК спостерігається підвищення концентрації АТФ у щурят, народжених від опромінених дозою 0,5 Гр тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр, до рівня інтактних ( $p < 0,05$ ) і зростання вмісту АТФ у 1-місячних щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин та підданих опроміненню у тій же дозі ( $p < 0,01$ ).

Показники вмісту АДФ і АМФ у тварин досліджуваних груп дещо перевищували аналогічні показники у 1-місячних щурят і були співставні з ними, що свідчило про наявність виражених змін внаслідок застосованої фармакологічної корекції ( $p < 0,05$ ).

**Вплив гормонально-вітамінного комплексу на вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах 1-місячних щурят, народжених від опромінених у різних дозах тварин та підданих опроміненню дозою 1,0 Гр ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Досліджувані тканини	Вміст досліджуваних сполук ( $M \pm m$ )		
		АТФ, мкмоль/г тканини	АДФ, мкмоль/г тканини	АМФ, мкмоль/г тканини
Інтактні щурята (група 1), 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 дозою 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 дозою 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 дозою 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 дозою 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. \* –  $p < 0,05$  і \*\* –  $p < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у інтактних щурят;
2. # –  $p < 0,05$  і ## –  $p < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у тварин до корекції.

Таким чином, отримані дані дали змогу встановити нові патофізіологічні механізми порушень метаболічних шляхів, які забезпечують функціонування



м'язової системи опромінених тварин та їхніх нащадків, що піддані опроміненню, та розробити патогенетично обґрунтовану фармакологічну корекцію постпроменевих дисферментозів у м'язах нащадків опромінених тварин, які піддані опроміненню, для підвищення їхньої фізичної працездатності, що є підґрунтям доцільності використання показників функціональної активності м'язів як діагностичних критеріїв наслідків променевого ураження організму й критеріїв оцінки ефективності застосованої корекції пострадіаційних дисферментозів та підкреслює вагоме прикладне значення зазначеного дослідження.

## 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 постпроменевих 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 рази 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 ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub> на фоні зростання ЛДГ<sub>4</sub> і ЛДГ<sub>5</sub>.

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 ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub>, зростанням активності ЛДГ<sub>3</sub> ізоформи, на фоні різкого зниження ізоензимів ЛДГ<sub>4</sub>, ЛДГ<sub>5</sub>, падінням активності ЛДГ<sub>1</sub> у серцевому м'язі, зниженням активності ЛДГ<sub>2</sub> і ЛДГ<sub>3</sub> на фоні різкого зростання ізоферментів ЛДГ<sub>4</sub>, ЛДГ<sub>5</sub>, 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 ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ 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 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 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>. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів, а також перекладено статтю англійською мовою).*

13. 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>

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 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 проведени 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 проведени 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 проведени експериментальні дослідження, виконано статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію).*

28. Степанов ГФ, Терещенко ЛО, Васильєва АГ, Костіна АА, Дубна ЄС. Активність NA<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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 проведени 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 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.

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 ХХІІ 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).*