

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
робота на правах рукопису

ГРОМАДЧЕНКО АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ І
СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ СПОЛУЧНОЇ
ТКАНИНИ У НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.О. Громадченко

Науковий керівник: Степанов Геннадій Федорович, доктор медичних наук, професор.

Одеса – 2026

АНОТАЦІЯ

Громадченко А.О. Патофізіологічні механізми функціональних і структурно-метаболических порушень сполучної тканини у нащадків опромінених тварин. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2026.

Іонізуюче випромінювання є одним із найпотужніших екзогенних ушкоджуваних чинників, здатних ініціювати багатовекторні порушення на клітинному та молекулярному рівнях. Його біологічна дія реалізується через поєднання прямих ефектів – ушкодження ДНК, мембран і білкових комплексів – та опосередкованих реакцій, зокрема оксидативного стресу, дисрегуляції сигнальних шляхів і ферментативних мереж. Сукупність цих подій запускає довготривалі метаболическі зсуви у тканинах-мішенях. Особливої уваги набуває проблема міжпоколінних наслідків, за якої вплив опромінення на батьківський організм відображається у зміненому соматичному й метаболическому фенотипі потомства через геномні, епігенетичні та системно-метаболическі механізми. Дослідження таких ефектів має фундаментальне значення для сучасної радіобіології й екологічної медицини, є прикладно важливим для медицини катастроф та формує доказову базу для популяційної генетики і біомоніторингу радіаційних ризиків.

Іонізуюча радіація ініціює хвилю оксидативно-запальних сигналів у матриксі: утворення активних форм кисню/азоту, вивільнення DAMP-молекул, швидку активацію TGF- β та інших цитокінів. Це переводить фізіологічне «загоєння з розсмоктуванням» у режим персистувального профібротичного ремоделювання із диференціюванням фібробластів у α -SMA-позитивні міофібробласти, підвищенням їх матрикс-секреторної активності та порушенням рівноваги між синтезом і деградацією різних типів колагенів.

Саме TGF- β -залежні контури вважаються центральною віссю радіаційно-індукованого фіброзу в легенях, шкірі й інших органах.

Вплив іонізуючої радіації у дітей, народжених від опромінених батьків, призводить до інтенсифікації катаболічних процесів у сполучній тканині. Поруч з підвищеним біосинтезом колагену у них спостерігається і підвищений його розпад. При цьому у частини дітей, народжених від опромінених батьків, синтезувався «дефектний» колаген, який швидко розпадався під дією колагенолітичних ферментів.

Таким чином, вивчення особливостей радіаційно-індукованого формування та ремоделювання сполучної тканини є ключовою передумовою для ідентифікації ранніх дозочутливих біомаркерів і побудови надійних моделей стратифікації ризику. Такі дослідження створюють підґрунтя для патогенетично орієнтованих втручань, що спрямовані на запобігання фіброзоутворенню та збереження механічної цілісності матриксу. У міжпоколінному вимірі це відкриває можливість персоналізованого біомоніторингу потомства осіб, зазнавших опромінення, і раннього втручання до формування незворотних структурно-метаболічних порушень.

Зважаючи на це, ми провели низку експериментальних дослідів, у яких ретельно дослідили типоспецифічні та дозозалежні механізми постпроменевого ремоделювання позаклітинного матриксу у нащадків статевозрілих щурів, що зазнали тотального γ -опромінення в дозах 1,0; 3,0; 5,82 Гр. Дизайн охоплював формування контрольної групи потомства інтактних батьків і трьох дослідних когорт, у яких на ранньому постнатальному етапі (1-місячний вік) оцінювали системні та тканинні маркери обміну сполучної тканини. Актуальність роботи зумовлена потребою у верифікованих біомаркерах міжпоколінних радіаційних ефектів і в поглибленому розумінні ранніх ланок ремоделювання позаклітинного матриксу, що детермінують ризик пізніх фіброзно-дистрофічних ускладнень, і має суттєве значення для радіобіології та екологічної медицини, медицини катастроф і громадського здоров'я для створення систем біомоніторингу

постраждалих популяцій, клінічної онкології й променевої терапії з метою оптимізації профілактики та реабілітації, а також популяційної генетики й біобезпеки для розроблення довготривалих протоколів спостереження та патогенетично орієнтованих превентивних стратегій.

У зв'язку з цим було сформульовано мету дослідження – з'ясувати дозозалежні механізми постпроменевих зрушень у колагеновій та глікозаміноглікановій підсистемах екстрацелюлярного матриксу у потомства статевозрілих щурів, опромінених різними дозами та ідентифікувати ранні, дозочутливі маркери ремоделювання.

Для реалізації поставленої мети необхідно було виконати певний комплекс завдань, а саме кількісно визначити показники колагенового обміну – загальний та фракційний оксипролін (вільний, пептидно- й білковозв'язаний) у крові та сечі, оцінити вміст загальних глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти, рівні розчинного колагену (фракції I/II) і нерозчинного пулу; виміряти активності гіалуронідази, гіалуронатсинтази та колагенолітичної активності (металозалежної й металонезалежної) у легенях, шкірі та плазмі. Дослідження проводили в інтактних статевозрілих тварин і тварин, опромінених тотальним γ -випроміненням у дозах 1,0; 3,0; 5,82 Гр, а також у їхніх нащадків, паралельно оцінювали забезпеченість аскорбіновою кислотою у біологічних рідинах. Подальший аналіз передбачав зіставлення показників між групами для виявлення дозозалежних і тканинно-специфічних зрушень, встановлення кореляцій між аскорбатзалежними етапами колагеногенезу та маркерами колагенолізу з метою ідентифікації провідних патофізіологічних механізмів, що лежать в основі раннього постпроменевого ремоделювання позаклітинного матриксу та міжпоколінних радіаційних ефектів.

Дисертаційне дослідження виконано протягом 2023-2025 років на кафедрі медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету.

Дослідження виконано у декілька етапів. Завданням першого етапу було визначення вмісту показників обміну колагену, загальних глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти, рівня розчиненого й нерозчиненого колагену, активності гіалуронідази, гіалорунатсинтази та колагенолітичної активності у тканинах і крові інтактних й опромінених дозами 1,0 Гр, 3,0 Гр та 5,82 Гр статевозрілих тварин, а також оцінити рівень аскорбінової кислоти у біологічних рідинах.

Завданням другого етапу досліджень було оцінити сукупність патофізіологічних маркерів, які характеризують метаболізм та структурно-функціональний стан сполучної тканини у нащадків інтактних і опромінених дозами 1,0 Гр, 3,0 Гр та 5,82 Гр статевозрілих тварин та здійснити інтегральний аналіз отриманих результатів для виявлення провідних патофізіологічних механізмів міжпоколінного впливу іонізуючого випромінювання, а також визначення їхньої ролі у системі біомоніторингу й оцінки ризиків віддалених наслідків.

Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 120 статевозрілих білих щурах лінії Вістар та на 190 їхніх нащадках віком 1 місяць. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною зміною світла та темряви, вологістю 60 % та температурою (22 ± 1) °C.

Для проведення експерименту статевозрілі тварини були піддані тотальному одноразовому гамма-опроміненню ^{60}Co вранці натщесерце на установці для телегамматерапії «Агат», відстань до джерела поглинання 75 см, потужність дози 0,54 Гр/хв, поглинута доза 1,0 Гр; 3,0 Гр; 5,82 Гр. Для опромінення тварини були поміщені у спеціальну камеру із органічного скла з розмірами 20 x 20 x 6 см, розділену перегородками відповідно до розмірів тварин. Роботу з експериментальними тваринами проводили відповідно вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних

дослідженнях. Утримання експериментальних тварин до дослідів, а також протягом дослідів відповідало загальноприйнятим нормам.

Для проведення біохімічних досліджень тварин виводили з досліду через етаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Дослідження проводили в органах, чутливих до опромінення, – легенях, шкірі та крові щурів. Зразки шкіри (20x5 мм) з довгою стороною вздовж спини очищали від підшкірно-жирового шару і волосяного покриву. Легені промивали фізіологічним розчином, очищали від сторонніх тканин і використовували цілком. Зразки тканин занюрювали в рідкій азот, а потім розтирали до порошкоподібного стану. Кров брали із хвостової вени тварин, попередньо центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв для отримання сироватки крові. Сечу збирали за допомогою метаболічних кліток для експериментальних тварин через добу після опромінення.

Вперше здійснено інтегральне, дозо- та тканинно-специфічне профілювання обміну екстрацелюлярного матриксу у тканинах нащадків тварин, опромінених різними дозами з одночасним аналізом крові та сечі.

Вперше показано дозозалежне формування гіалуронат-насиченого фенотипу матриксу у потомства, кількісно охарактеризованого зростанням співвідношень гіалуронатсинтази до гіалуронідази та гіалуронової кислоти до рівня глікозаміногліканів, і встановлено його зв'язок із підвищенням колагенолітичної активності та зсувами фракцій оксипроліну.

Вперше продемонстровано органоспецифічну розбіжність ранніх постпроменевиких змін, а саме у легенях – це втрата нерозчинного колагену на тлі приросту розчинного пулу та посилення колагенолітичної активності, у шкірі – це збільшення нерозчинного колагену при одночасному підвищенні колагенолітичної активності (КЛА) як ранньої ознаки фіброгенезу. Кількісно окреслено домінування металозалежної колагенолітичної активності у шкірі та відносно посилення металонезалежної складової в легенях.

Вперше встановлено високу чутливість фракційного складу оксипроліну до міжпоколінного впливу радіації та показано їх кореляцію з

співвідношенням гіалуронатсинтази до гіалуронідази і колагенолітичної активності, що дозволило відокремити дозові пороги переходу від адаптивного до деструктивного ремоделювання.

Вперше обґрунтовано роль зниження аскорбінової кислоти як лімітуючого чинника дозрівання колагену у потомства опромінених батьків і доведено прогностичну цінність співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну щодо накопичення розчинних фракцій колагену та активації протеолізу.

Вперше інтегровано показники фертильності та радіорезистентності з матриксними біомаркерами у моделі міжпоколінного впливу γ -опромінення та показано, що зниження життєздатності нащадків асоціює з гіалуронат-насиченням матриксу, підвищенням КЛА та зсувом оксипролінових фракцій. Сформовано вікові референтні профілі для 1-місячних щурят.

Це створює наукове підґрунтя для розробки нових підходів до прогнозування та профілактики радіаційно-індукованих патологій у людини.

Теоретичні положення дисертації впроваджено в навчальну роботу кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету; кафедр патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Буковинського державного медичного університету, 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; кафедри анатомії, фізіології та патології ВПНЗ “Львівський медичний університет”.

Таким чином, у дисертаційній роботі представлене теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної наукової проблеми, а саме виявлення, кількісна характеристика та механістичне обґрунтування ранніх постпроменевиx змін екстрацелюлярного матриксу, що зумовлюють функціонально-структурні порушення сполучної тканини у нащадків опромінених тварин. На основі інтегрального аналізу системних і тканинних маркерів показано дозо- та органоспецифічні констеляції зрушень – солюбілізацію колагену зі зсувом фракцій оксипроліну, аскорбат-обмеження дозрівання фібрил, гіалуронат-детерміноване підвищення гідратації матриксу та дисбаланс колагенолітичних каскадів – які разом формують знижений «запас міцності» матриксу й підвищену чутливість тканин до ушкодження.

Практичне вирішення полягає у запропонованому панельному підході до біомоніторингу міжпоколінних радіаційних ефектів, що включає поєднане використання інформативних індексів, питомих внесків металозалежної та металонезалежної колагенолітичної активності і тканинно-специфічних профілів розчинного й нерозчинного колагену. Сформульовано критерії раннього розмежування ризику фіброзно-дистрофічних ускладнень та окреслено патогенетично орієнтовані напрями корекції, що забезпечує трансляційний місток від експериментальних результатів до систем біомедичного спостереження й профілактики.

Ключові слова: γ -опромінення, міжпоколінні ефекти, позаклітинний матрикс, колаген, оксипролін, аскорбінова кислота, глікозаміноглікани, гіалуронова кислота, сполучна тканина, патогенетичні механізми, колагенолітична активність, фіброз, легені, шкіра.

ABSTRACT

A.O. Hromadchenko. Pathophysiological mechanisms of functional and structural-metabolic disorders of connective tissue in the offspring of irradiated animals. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care”, specialty 222 “Medicine”. – Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2026.

Ionizing radiation is one of the most powerful exogenous damaging factors capable of initiating multivector disturbances at the cellular and molecular levels. Its biological action is mediated by a combination of direct effects – damage to DNA, membranes, and protein complexes – and indirect reactions, including oxidative stress, dysregulation of signaling pathways, and impairment of enzymatic networks. Together, these events trigger long-term metabolic shifts in target tissues. The problem of intergenerational effects, in which radiation exposure of the parental organism is manifested in altered somatic and metabolic phenotypes of the offspring through genomic, epigenetic, and systemic-metabolic mechanisms, is of particular importance. Studying such effects is of fundamental significance for modern radiobiology and environmental medicine, has practical relevance for disaster medicine, and contributes to the evidence base for population genetics and biomonitoring of radiation risks.

Ionizing radiation initiates a wave of oxidative-inflammatory signaling in the extracellular matrix: formation of reactive oxygen/nitrogen species, release of DAMP molecules, and rapid activation of TGF- β and other cytokines. This shifts the physiological mode of “healing with resorption” into persistent profibrotic remodeling characterized by fibroblast differentiation into α -SMA-positive myofibroblasts, increased secretory activity, and disruption of the balance between synthesis and degradation of collagen types. TGF- β -dependent circuits are considered the central axis of radiation-induced fibrosis in the lungs, skin, and other organs.

In children of irradiated parents, ionizing radiation leads to intensification of catabolic processes in connective tissue. Along with increased collagen biosynthesis, increased collagen breakdown is also observed. At the same time, some offspring born to irradiated parents synthesize “defective” collagen, which is rapidly degraded by collagenolytic enzymes.

Thus, studying the features of radiation-induced formation and remodeling of connective tissue is essential for identifying early dose-sensitive biomarkers and building reliable risk-stratification models. Such studies form the basis for pathogenetically oriented interventions aimed at preventing fibrosis and preserving mechanical integrity of the matrix. In the intergenerational dimension, this opens the possibility for personalized biomonitoring of the offspring of irradiated individuals and early intervention before irreversible structural-metabolic disorders develop.

With this in mind, we conducted a series of experimental studies to investigate type-specific and dose-dependent mechanisms of post-irradiation remodeling of the extracellular matrix in the offspring of sexually mature rats exposed to total γ -irradiation at doses of 1.0, 3.0, and 5.82 Gy. The design included a control group (offspring of intact parents) and three experimental cohorts in which systemic and tissue markers of connective-tissue metabolism were assessed at the early postnatal stage (1 month of age). The relevance of this work stems from the need for verified biomarkers of intergenerational radiation effects and deep understanding of early stages of extracellular-matrix remodeling that determine the risk of delayed fibrodystrophic complications. It is of considerable importance for radiobiology, environmental medicine, disaster medicine, public health (biomonitoring of affected populations), and clinical oncology/radiation therapy for optimizing prevention and rehabilitation, as well as for population genetics and biosafety in developing long-term surveillance protocols.

Accordingly, the aim of the research was to clarify dose-dependent mechanisms of post-radiation shifts in the collagen and glycosaminoglycan subsystems of the extracellular matrix in the offspring of rats irradiated with different doses, and to identify early, dose-sensitive markers of remodeling.

To achieve this aim, several tasks were defined: quantitative determination of indicators of collagen metabolism – total and fractional oxyproline (free, peptide-bound, and protein-bound) in blood and urine; assessment of total glycosaminoglycans and hyaluronic acid; determination of soluble (fraction I/II) and insoluble collagen pools; measurement of hyaluronidase and hyaluronate-synthase activity; and assessment of collagenolytic activity (metal-dependent and metal-independent) in lungs, skin, and plasma. The study was conducted in intact sexually mature animals and animals irradiated with total γ -radiation (1.0, 3.0, 5.82 Gy) and in their offspring. Parallel assessment of ascorbic-acid levels in biological fluids was performed. Further analysis included intergroup comparisons to identify dose-dependent and tissue-specific shifts and establishing correlations between ascorbate-dependent stages of collagenogenesis and markers of collagenolysis to determine the leading pathophysiological mechanisms underlying early post-radiation extracellular-matrix remodeling and intergenerational effects.

The research was carried out during 2023–2025 at the Department of Medical Biology and Chemistry, Odesa National Medical University.

The study was performed in several stages.

The first stage involved determining collagen-metabolism indicators, total glycosaminoglycans, hyaluronic acid, soluble and insoluble collagen, hyaluronidase and hyaluronate-synthase activity, and collagenolytic activity in tissues and blood of intact and irradiated (1.0, 3.0, 5.82 Gy) sexually mature animals, as well as assessing ascorbic-acid levels.

The second stage evaluated pathophysiological markers characterizing connective-tissue metabolism and structural-functional state in the offspring of intact and irradiated animals (1.0, 3.0, 5.82 Gy), followed by integral analysis to identify leading mechanisms of intergenerational radiation exposure and assess their role in biomonitoring and long-term risk evaluation.

Experimental studies were conducted on 120 sexually mature Wistar rats and 190 offspring aged 1 month. Animals had free access to food and water and were

maintained under standard conditions with a natural 12-hour light–dark cycle, 60% humidity, and temperature (22 ± 1) °C.

Sexually mature animals underwent single total-body γ -irradiation from a ^{60}Co source in the morning on an empty stomach using the “Agat” tele-gamma-therapy device (source distance 75 cm; dose rate 0.54 Gy/min; doses 1.0, 3.0, 5.82 Gy). Animals were placed in a special organic-glass chamber ($20 \times 20 \times 6$ cm) partitioned according to animal size for irradiation. Work with the experimental animals was carried out in accordance with the requirements set forth in domestic and international recommendations, norms and requirements for the use of laboratory animals in experimental studies. The maintenance of experimental animals outside the experiments, as well as during the experiments, complied with generally accepted standards.

For biochemical studies, animals were euthanized under propofol anesthesia (IV, 60 mg/kg). The research was performed on radiation-sensitive organs – lungs, skin, and blood. Skin samples (20×5 mm) from the dorsal surface were cleaned of subcutaneous fat and hair. Lungs were washed with saline, cleaned of foreign tissue, and used whole. Tissue samples were frozen in liquid nitrogen and homogenized. Blood was collected from the tail vein and centrifuged at 3000 rpm for 10 min to obtain serum. Urine was collected in metabolic cages one day after irradiation.

For the first time, integral dose- and tissue-specific profiling of extracellular-matrix metabolism was performed in tissues of offspring from parents irradiated at different doses, along with simultaneous analysis of blood and urine.

For the first time, dose-dependent formation of a hyaluronate-saturated matrix phenotype in the offspring was demonstrated and quantitatively characterized by increased ratios of hyaluronate synthase/hyaluronidase and hyaluronic acid/level of glycosaminoglycans, along with its association with increased collagenolytic activity and shifts in oxyproline fractions.

For the first time, organ-specific discrepancies in early post-radiation changes were identified: in lungs – loss of insoluble collagen with increased soluble fractions and elevated collagenolytic activity; in skin – an increase in insoluble collagen with

simultaneous elevation of collagenolytic activity as an early sign of fibrogenesis. Dominance of metal-dependent collagenolysis in skin and a relative increase in metal-independent components in lungs were quantitatively demonstrated.

For the first time, high sensitivity of oxyproline fractions to intergenerational radiation exposure was established. Their correlation with the hyaluronate-synthase/hyaluronidase ratio and collagenolytic activity allowed identification of dose thresholds marking the transition from adaptive to destructive remodeling.

For the first time, reduction of ascorbic-acid levels as a limiting factor for collagen maturation in offspring of irradiated parents was substantiated, and the prognostic value of the ascorbic-acid/hydroxyproline ratio for accumulation of soluble collagen fractions and activation of proteolysis was demonstrated.

For the first time, fertility and radioresistance indicators were integrated with matrix biomarkers in the intergenerational irradiation model. Reduced offspring viability was associated with hyaluronate saturation of the matrix, increased collagenolytic activity, and shifts in hydroxyproline fractions. Reference profiles for 1-month-old rat pups were established.

These findings provide a scientific basis for developing new approaches to prediction and prevention of radiation-induced pathologies in humans.

The theoretical provisions of the dissertation were implemented in the educational process of the V.V. Pidvysotskyi Department of General and Clinical Pathophysiology at Odesa National Medical University; the D.O. Alpern Department of General and Clinical Pathophysiology at Kharkiv National Medical University; the Departments of Pathophysiology at Ivano-Frankivsk National Medical University, Ternopil National Medical University named after I. Ya. Horbachevsky, Bukovinian State Medical University, Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pyrogov, National Medical University named after O.O. Bohomolets, and Poltava State Medical University; the Department of Pathophysiology with the Course of Normal Physiology at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; and the Department of Anatomy,

Physiology, and Pathology at the Private Higher Educational Institution “Lviv Medical University”.

Thus, the dissertation presents a theoretical generalization and practical solution to the urgent scientific problem of detecting, characterizing, and mechanistically substantiating early post-radiation changes in the extracellular matrix that lead to functional and structural disorders of connective tissue in the offspring of irradiated animals. Based on integral analysis of systemic and tissue markers, dose- and organ-specific constellations of shifts were identified – collagen solubilization with altered oxyproline fractions, ascorbate-limited fibril maturation, hyaluronate-driven matrix hydration, and imbalance of collagenolytic cascades – which collectively reduce matrix “safety margin” and increase tissue vulnerability.

The practical significance lies in the proposed panel-based approach to biomonitoring intergenerational radiation effects, incorporating informative indices, contributions of metal-dependent and metal-independent collagenolytic activity, and tissue-specific profiles of soluble and insoluble collagen. Criteria for early differentiation of fibrodystrophic-risk levels were formulated, and pathogenetically oriented corrective strategies were outlined, providing a translational bridge from experimental results to biomedical surveillance and prevention.

Key words: γ -irradiation, intergenerational effects, extracellular matrix, collagen, oxyproline, ascorbic acid, glycosaminoglycans, hyaluronic acid, connective tissue, pathogenetic mechanisms, collagenolytic activity, fibrosis, lungs, skin.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. A. O. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. Odesa Medical Journal. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>. (Категорія А, SCOPUS, Q4). *(Особистий внесок здобувача – здійснила підбір та опрацювання літературних джерел за темою, брала участь у постановці мети та завдань дослідження, безпосередньо проводила експериментальні дослідження на лабораторних тваринах, здійснила статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготувала первинний текст статті та брала участь у його доопрацюванні).*

2. Громадченко АО. Роль ферментативного колагенолізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. Вісник морської медицини. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>. (Категорія В).

3. Громадченко АО. Патофізіологічні механізми дестабілізації колагенового матриксу у нащадків тварин, опромінених різними дозами. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. 2025;(4):23-27. doi:10.32689/2663-0672-2025-4-3. (Категорія В).

4. Громадченко А.О., Степанов Г.Ф. Патофізіологічні механізми ремоделювання сполучної тканини у нащадків опромінених різними дозах щурів. Перспективи та інновації науки. 2026;1(59):2253-2266. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2253-2266](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2253-2266). (Категорія В). *(Особистий внесок здобувача – здійснила підбір та опрацювання літературних джерел за темою, брала участь у постановці мети та завдань дослідження, безпосередньо проводила експериментальні дослідження на лабораторних тваринах, здійснила статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготувала первинний текст статті та брала участь у його доопрацюванні).*

5. Громадченко АО. Вміст фракцій оксипроліну у сироватці крові щурят, народжених від інтактних та опромінених у дозі 1 Гр статевозрілих тварин. У: XXI Міжнародна конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 18–19 квітня. 2024; Харків, Україна. Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; 2024. с. 83 – 84.

6. Громадченко АО. Комплексні зміни гіалуронової кислоти та ферментів її метаболізму у нащадків опромінених дозою 3,0 Гр тварин. У: Scientific Collection “InterConf”. (270): матеріали 10-ї Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific Community: Interdisciplinary Research»; 2025 листопада 6–8; Hamburg, Germany. Упоряд. LLC SPC “InterConf”. Hamburg: Busse Verlag GmbH; 2025. С. 242–246. ISBN 978-3-512-31217-5 (series). DOI: 10.51582/interconf.2025.270.

7. Громадченко АО. Вітамін С як неспецифічний фактор впливу на синтез колагену. У: XXII Міжнародна конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 10–11 квітня. 2025; Харків, Україна. Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; 2025. с. 75–76.

8. Громадченко АО. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.

9. Громадченко АО. Вміст фракцій колагену як маркери ранньої відповіді тканин на радіаційне ураження. У: Svoboda A, редактор. XV Міжнародна науково-практична конференція «Міжнародний форум: проблеми та наукові рішення». Scientific Collection «InterConf». 2025 серп 6-8; Мельбурн, Австралія. Мельбурн: SPC «InterConf», Видавництво CSIRO; 2025. с. 115-118. DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.2024.258>.

10. Громадченко АО. Зміни глікозаміногліканів у тканинах як ранній біоіндикатор дії іонізуючого випромінювання. У: Svoboda A, редактор. VI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні напрямки і течії в науці». Scientific Collection «InterConf». 2025 серпень 16-18; Люксембург, Велике Герцогство Люксембург. Люксембург: СПС «InterConf», Видавництво «Прогрес»; 2025. с. 126-128. DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.2024.259>.

11. Громадченко АО. Порівняльний аналіз вмісту оксипроліну та аскорбату у інтактних статевозрілих щурів та їх нащадків. У: Modernization of Today's Science: Experience and Trends. матеріали 9-ї міжнародної наукової та теоретичної конференції; 2025 листопада 28; Glasgow, Scotland, UK. Упоряд. International Center of Scientific Research "SCIENTIA". Glasgow: Scientia; 2025. С. 572–574. ISBN 979-8-89660-283-5 (series). DOI: 10.36074/scientia-28.11.2025.

12. Громадченко АО. Вікові відмінності обміну колагену та глікозаміногліканів у щурів: показники розчинних і нерозчинних фракцій та колагенолітичної активності. В: Матеріали III Міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях»; 24 жовтня 2025 р.; Одеса, Україна. Одеса; 2025. с. 88–90.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	32
1.1. Особливості будови та функціонування сполучної тканини у експериментальних тварин	32
1.2. Патогенетичні механізми різних доз іонізуючої радіації на організм.....	38
1.3. Особливості участі фізіологічної системи сполучної тканини за умов дії на організм іонізуючої радіації.....	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин.....	51
2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження.....	53
2.3. Методика отримання потомства щурів.....	54
2.4. Методика опромінення тварин та отримання експериментального матеріалу.....	55
2.5. Методи експериментальних досліджень	56
2.5.1. Визначення загального оксипроліну, вільного оксипроліну, пептиднозв'язаного та білковозв'язаного оксипроліну	56
2.5.2. Визначення сумарної кількості колагену, фракцій I і II розчинного і нерозчинного колагену.....	56
2.5.3. Визначення колагенолітичної активності	57
2.5.4. Визначення вмісту глікозаміногліканів та гіалуронової кислоти.....	58
2.5.5. Визначення активності гіалуронатсинтази та гіалуронідази ...	58
2.5.6. Визначення вмісту аскорбінової кислоти	59
2.6. Статистичні дослідження.....	59

РОЗДІЛ 3 МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ І СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ТВАРИН, ЯКІ БУЛИ ПІДДАНІ ТОТАЛЬНОМУ γ -ОПРОМІНЕННЮ	60
3.1. Показники фертильності інтактних і опромінених у різних дозах статевозрілих тварин.....	60
3.2. Особливості метаболізму та функціонування сполучної тканини у інтактних статевозрілих тварин	62
3.3. Механізми постпроменевиx порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини статевозрілих тварин, які були піддані тотальному γ -опроміненню дозою 1,0 Гр.....	70
3.4. Механізми постпроменевиx порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини статевозрілих тварин, які були піддані тотальному γ -опроміненню дозою 3,0 Гр.....	78
3.5. Механізми порушення функціонування у сполучній тканині у статевозрілих тварин, які були піддані тотальному γ -опроміненню дозою 5,82 Гр	84
Висновки за розділом 3	92
РОЗДІЛ 4 МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ І СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У НАЩАДКІВ, НАРОДЖЕНИХ ВІД ТВАРИН, ЯКІ БУЛИ ПІДДАНІ ТОТАЛЬНОМУ γ -ОПРОМІНЕННЮ	95
4.1. Радіорезистентність нащадків інтактних і опромінених тварин.....	95

4.2. Особливості метаболізму та функціонування сполучної тканини у нащадків інтактних статевозрілих тварин	97
4.3. Механізми постпроменевиx порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини нащадків, народжених від тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр	103
4.4. Механізми постпроменевиx порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини нащадків, народжених від тварин, які були піддані опроміненню дозою 3,0 Гр.	110
4.5. Механізми постпроменевиx порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини нащадків, народжених від тварин, які були піддані опроміненню дозою 5,82 Гр.	116
Висновки за розділом 4	123
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	127
ВИСНОВКИ	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	167
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	192
ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	195
ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	197

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

- DMAB – диметиламінобензальдегід
- DNPH – 2,4-динітрофенілгідразин
- EDTA – хелатор іонів металу
- HAS – гіалуронатсинтаза
- H₂SO₄ – сульфатна кислота
- HYAL – гіалуронідаза
- MMP – матриксні металопротеїнази
- TIMP – тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ
- UDP – уридиндифосфат
- AA – аскорбінова кислота
- AA/ОП – індекс співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну
- АФК – активні форми кисню
- БЗОП – білковозв’язаний оксипролін
- ВОП – вільний оксипролін
- ГАГ – глікозаміноглікани
- Гр – грей, одиниця поглинутої дози опромінення
- ГУК – гіалуронова кислота
- ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
- ЕМ – екстрацелюлярний матрикс
- ЗОП – загальний оксипролін
- ІВ – іонізуюче випромінювання
- КЛА – колагенолітична активність
- ЛПЕ – лінійна передача енергії
- НК – нерозчинний колаген
- ОП – оксипролін
- ПЗОП – пептиднозв’язаний оксипролін

ПЗОП/ВОП – індекс співвідношення пептидно-зв’язаного оксипроліну до вільного оксипроліну

РК – розчинний колаген

РНК – рибонуклеїнова кислота

СКК – сумарна кількість колагену

х.ч. – хімічно чистий

ч.д.а. – чистий для аналізу

ЧАЕС – Чорнобильська атомна електростанція

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Дослідження фізіологічних і патофізіологічних параметрів метаболізму сполучної тканини зумовлене, з одного боку, потребою глибшого розуміння механізмів морфогенезу, а з іншого – безпосередньою трансляційною цінністю для теоретичної та клінічної медицини, де результати таких робіт лягають в основу діагностичних підходів і цілеспрямованих втручань. Сучасні огляди підкреслюють, що екстрацелюлярний матрикс виступає інтеграційною платформою гомеостазу тканин і органів, визначає їхні механічні, бар'єрні та сигнальні властивості й є одним з ключових регуляторів розвитку, регенерації та хвороботворних процесів. Узгоджений аналіз міждисциплінарних даних демонструє тісний зв'язок базових уявлень про організацію матриксу з їхнім прикладним втіленням у медичній практиці [78, 107, 115, 189].

Сполучна тканина, що формує мікрооточення паренхіматозних клітин і забезпечує структурну цілісність органів та адаптаційний потенціал систем, є особливо чутливою до порушень у ланцюгах біосинтезу та дозрівання колагену. Дефекти структурних білків або ферментів їх посттрансляційної модифікації, зокрема процесів гідроксилювання, лежать в основі низки спадкових і набутих патологій, а також класичних станів дефіциту вітаміну С, що ілюструє критичну роль метаболічного гомеостазу екстрацелюлярного матриксу для підтримання нормальної архітекtonіки тканин [52, 111, 128].

На цьому тлі особливого значення набуває вивчення впливу іонізуючого випромінювання на сполучну тканину.

Іонізуюче випромінювання порушує динамічну рівновагу сполучної тканини, змінюючи баланс між синтезом і розпадом її клітинних та позаклітинних компонентів. Первинні енергетичні ушкодження запускають оксидативний стрес і запальну відповідь, що супроводжується мікросудинною дисфункцією, тканинною гіпоксією та зсувами регуляторних сигналів, відповідальних за відновні процеси. Унаслідок цього матрикс втрачає звичні

механічні та бар'єрні властивості, змінюється його гідратаційний стан і в'язко-еластична поведінка, що позначається на клітинній адгезії, міграції й механотрансдукції. Саме дисрегуляція матриксу розглядається як ключова ланка патогенезу променевих ускладнень, зокрема легеневого фіброзу, і визначає функціональні наслідки опромінення у віддалені терміни [75, 215].

Ремоделювання позаклітинного матриксу зумовлюється змінами у колагеновому контурі і вуглеводно-білковій матриці, а також дисбалансом протеолітичних систем, де провідну роль відіграють матриксні металопротеїнази та їх тканинні інгібітори. Сучасні узагальнення підкреслюють внесок матриксних металопротеїназ у нормальну і патологічну відповідь тканин на променеве лікування та перспективність матриксно-орієнтованих біомаркерів і таргетів корекції [77, 147].

У контексті ранніх і пізніх променевих уражень легень значущою є гіалуронат-залежна перебудова мікрооточення, а саме накопичення високомолекулярної гіалуронової кислоти при зсуві рівноваги активності ферментів у бік синтезу змінює гідратацію, в'язко-еластичні властивості та механотрансдукцію, що пов'язують із ризиком радіаційного пневмоніту та фіброзу. Оглядові роботи акцентують на необхідності валідованих, патогенетично «прив'язаних» біомаркерів – у тому числі маркерів матриксної динаміки [75, 124].

Колаген як головний структурний білок позаклітинного матриксу є не лише мішенню оксидативно-запальних ушкоджень, але й інтегральним «реєстратором» їх інтенсивності. Маркером його катаболізму широко використовують оксипролін у крові та сечі, тоді як забезпеченість аскорбатом визначає повноцінність гідроксилування проліну й лізину та щільність крос-лінків, що безпосередньо впливає на розчинність і механічну міцність фібрил. Сукупний аналіз оксипроліну та вітаміну С у поєднанні з оцінкою розчинних та нерозчинних фракцій колагену дозволяє кількісно охарактеризувати напрям і швидкість матриксного ремоделювання за радіаційного стресу [126, 153, 209].

Колагеновий обмін безпосередньо пов'язаний від аскорбат-залежного гідроксилювання проліну та лізину. Дефіцит вітаміну С порушує стабілізацію потрібної спіралі, знижує щільність крос-лінків і підвищує «розчинність» фібрил. Клініко-біохімічними сурогатами обороту колагену є оксипролін у крові й сечі та активність колагенолітичних ферментів [94, 127, 138]. Саме поєднана оцінка аскорбату, фракцій оксипроліну, розчинних і нерозчинних пулів колагену, глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти й ферментних систем дає підстави для ранньої стратифікації ризику фіброзно-дистрофічних наслідків опромінення [75, 147].

Критичною для ранньої променевої відповіді є гіалуронатна вісь позаклітинного матриксу. Порушення балансу між синтезом гіалуронатсинтази та деградацією гіалуронідази веде до накопичення гіалуронової кислоти, формування «перичелюлярної мантиї», підвищення гідратаційної ємності позаклітинного матриксу та зміни в'язко-еластичних і транспортних властивостей інтерстицію. Для уражених іонізуючим випромінюванням тканин, зокрема легень і шкіри, посилений синтез гіалуронової кислоти за відносного пригнічення гіалуронідолізу асоціюється з набряком, зміненою механотрансдукцією та ініціацією фіброгенезу [87, 125, 154, 212].

Окремого значення набуває проблема міжпоколінних ефектів іонізуючого випромінювання. Хоча інтенсивні дискусії тривають, сучасні огляди й експериментальні моделі свідчать, що батьківське опромінення може модифікувати фенотип нащадків через комбінацію геномних і епігенетичних механізмів, у тому числі шляхом тривалої перебудови матриксних каскадів. Водночас масштаб і відтворюваність таких ефектів залежать від виду, дози та схем опромінення [122, 206, 208]. Це обґрунтовує вибір теми, спрямованої на інтегральне вивчення метаболізму колагену, глікозаміногліканів і профілю матриксних ферментів у нащадків опромінених тварин з позицій ранньої діагностики та біомоніторингу.

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).

Здобувачка виконувала дисертаційне дослідження в рамках зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження – встановити дозозалежні механізми постпроменевого зрушень у колагеновій та глікозаміноглікановій підсистемах екстрацелюлярного матриксу у потомства статевозрілих щурів, опромінених різними дозами та ідентифікувати ранні, дозочутливі маркери ремоделювання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості виживаності та плодовитості щурів та їхніх нащадків в умовах дії іонізуючої радіації.
2. Визначити у біологічних рідинах загальний оксипролін та його фракції в інтактних статевозрілих тварин після тотального γ -опромінення дозами 1,0, 3,0, 5,82 Гр їх та їхніх нащадків; розрахувати індекси ПЗОП/ВОП та інші похідні співвідношення.
3. Визначити концентрацію аскорбінової кислоти у крові та сечі всіх груп і обчислити індекс АА/ОП як маркер аскорбатзалежних етапів колагеногенезу.
4. Оцінити в легенях і шкірі рівні розчинного колагену (фракції I/II) та нерозчинного пулу з урахуванням органоспецифічних відмінностей.
5. Визначити вміст загальних глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти у легенях і шкірі та розрахувати співвідношення ГУК/ГАГ як інтегральний показник полісахаридної ланки матриксу.
6. Виміряти активності гіалуронідази (HYAL) і гіалуронатсинтази (HAS) у тканинах і визначити індекс HAS/HYAL для кількісної характеристики зсуву «синтез/катаболізм» гіалуронату.

7. Проаналізувати колагенолітичну активність як металозалежну, так і металонезалежну складові, а також загальну КЛА у легенях, шкірі та крові.
8. Провести міжгрупові вікові, дозозалежні, органоспецифічні порівняння та кореляційно-регресійний аналіз взаємозв'язків між матриксними маркерами й зіставити їх із показниками фертильності батьків і радіорезистентності нащадків для побудови узагальненої патофізіологічної моделі постпроменевого ремоделювання.

Об'єкт дослідження: патогенез пострадіаційних функціональних і структурно-метаболічних порушень сполучної тканини тварин різного віку.

Предмет дослідження: патофізіологічні механізми розладу колагеногенезу та ремоделювання позаклітинного матриксу у нащадків тварин за умов радіаційного ураження.

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

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше здійснено інтегральне, дозо- та тканинно-специфічне профілювання обміну позаклітинного матриксу у тканинах нащадків тварин опромінених різними дозами з одночасним аналізом крові та сечі.

Вперше показано дозозалежне формування гіалуронат-насиченого фенотипу матриксу у потомства, кількісно охарактеризованого зростанням співвідношень гіалуронатсинтази до гіалуронідази та гіалуронової кислоти до рівня глікозаміногліканів, і встановлено його зв'язок із підвищенням колагенолітичної активності та зсувами фракцій оксипроліну.

Вперше продемонстровано органоспецифічну розбіжність ранніх постпроменевих змін, а саме у легенях – це втрата нерозчинного колагену на тлі приросту розчинного пулу та посилення колагенолітичної активності, у шкірі – це збільшення нерозчинного колагену при одночасному підвищенні КЛА як рання ознака фіброгенезу. Кількісно окреслено домінування

металозалежної колагенолітичної активності у шкірі та відносне посилення металонезалежної складової в легенях.

Вперше встановлено високу чутливість фракційного складу оксипроліну до міжпоколінного впливу радіації та показано їх кореляцію з співвідношенням гіалуронатсинтази до гіалуронідази і колагенолітичної активності, що дозволило відокремити дозові пороги переходу від адаптивного до деструктивного ремоделювання.

Вперше обґрунтовано роль зниження аскорбінової кислоти як лімітуючого чинника дозрівання колагену у потомства опромінених батьків і доведено прогностичну цінність співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну щодо накопичення розчинних фракцій колагену та активації протеолізу.

Вперше інтегровано показники фертильності та радіорезистентності з матриксними біомаркерами у моделі міжпоколінного впливу γ -опромінення. Показано, що зниження життєздатності нащадків асоціює з гіалуронат-насиченням матриксу, підвищенням КЛА та зсувом оксипролінових фракцій. Сформовано вікові референтні профілі для 1-місячних щурят.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше запропоновано інтегральну панель біомаркерів міжпоколінного радіаційного ушкодження сполучної тканини, що поєднує індекси АА/ОП, ПЗОП/ВОП, ГУК/ГАГ, НАS/HYAL, фракційний склад оксипроліну та компоненти колагенолітичної активності для рутинного біомоніторингу.

Вперше розроблено прикладний алгоритм раннього розмежування ризику фіброзно-дистрофічних ускладнень у нащадків опромінених тварин на підставі комбінації системних показників і тканинних профілів розчинного та нерозчинного колагену.

Вперше сформовано вікові референтні інтервали для 1-місячних щурят щодо ключових маркерів, що забезпечує коректну інтерпретацію відхилень у подальших експериментах і доклінічних дослідженнях.

Вперше ідентифіковано органоспецифічні діагностичні патерни постпроменевого ремоделювання, придатні для раннього вибору напрямів профілактики та спостереження.

Вперше обґрунтовано патогенетично орієнтовані напрями корекції і запропоновано використовувати запропоновані індекси як валідовані кінцеві точки для оцінки ефективності втручань.

Теоретичні положення дисертації впроваджено в навчальну роботу кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету; кафедр патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Буковинського державного медичного університету, 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; кафедри анатомії, фізіології та патології ВПНЗ “Львівський медичний університет”.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особисто виконаною науковою працею авторки. Дисертанткою за консультативної допомоги професора Г.Ф. Степанова вивчені інформаційні ресурси, виявлено актуальний напрям дослідження та розроблена загальна концепція роботи. Дизайн дослідження, включаючи його програму, визначення мети із задачами її реалізації, а також об'єкта та предмета запропоновані авторкою. Дисертанткою обрані методологічні основи та методичні підходи для опрацювання власноруч зібраного первинного матеріалу.

Авторка самостійно здійснила моделювання іонізуючого опромінення щурів та їх нащадків, сформуvala групи дослідження, на підставі проведених

експериментальних досліджень проаналізувала та узагальнила отримані результати, провела статистичну обробку одержаних результатів, оформила їх у вигляді таблиць і рисунків, сформулювала основні положення та висновки.

Авторкою написано й оформлено всі розділи дисертації, наукові публікації та реферат. У всіх наукових працях, що містять результати дисертаційних досліджень, використано матеріал, який авторка отримала під час виконання роботи. У публікаціях за співавторства авторці 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 XXI Міжнародній конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2024 р.), XXII Міжнародній конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2025 р.), XXI Конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (Тернопіль, 2025 р.), XV Міжнародній науково-практичній конференції «Міжнародний форум: проблеми та наукові рішення» (Мельбурн, Австралія, 2025 р.), VI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні напрямки і течії в науці» (Люксембург, Велике Герцогство Люксембург, 2025 р.), X Міжнародній науково-практичній конференції «Наукова спільнота: міждисциплінарні дослідження» (Гамбург, Німеччина, 2025 р.), IX Міжнародній науковій та теоретичній конференції «Модернізація сучасної науки: досвід та тенденції» (Глазго, Шотландія, 2025 р.), III Міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях» (Одеса, 2025 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, з числа яких 10 – одноособові, в тому числі – 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з їх числа 1 стаття в наукометричному виданні, яке індексується базою даних Scopus) 8 тез

доповідей на науково-практичних конференціях та конгресі за фахом дисертаційної роботи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 206 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних експериментальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних літературних джерел містить 217 найменувань (із них 176 – англомовних).

Дисертація ілюстрована 31 таблицею та 18 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості будови та функціонування сполучної тканини у експериментальних тварин

Сполучна тканина є однією з найпоширеніших у людському організмі, складаючи понад половину маси тіла. Вона формує основу строми органів та забезпечує їх структурну єдність, інтегруючи різні системи в єдине функціональне ціле. Паренхіматозні клітини розташовані серед сполучно-тканинних елементів, які визначають особливості їх діяльності. Обмінні процеси у сполучній тканині мають безпосередній вплив на адаптаційні можливості організму та на підтримання стабільності роботи органів і систем. Патології сполучної тканини можуть бути зумовлені спадковими дефектами синтезу колагену, а також виникати через дефіцит кофакторів ферментів, що беруть участь у його посттрансляційних модифікаціях. [40, 104].

Згідно сучасним уявленням, сполучна тканина розглядається як фізіологічна система, реакція якої на пошкодження багато в чому визначає перебіг патологічного процесу. Оскільки порушення сполучнотканинного обміну носить системний характер, вони обумовлюють патологічне формоутворення тканин різних органів і систем та призводять до розвитку поліорганної патології та синергічного ефекту щодо ризику ускладненого перебігу коморбідних хвороб [70].

Сполучна тканина характеризується наявністю в своєму складі різних типів волокон, а саме: колагенових, еластинових та ретикулінових, які занурені в міжклітинну речовину. Причому деякі різновиди волокон закріплені генетично, а деякі – на епігенетичному рівні [38, 72, 156].

Щодо свого біохімічного складу сполучна тканина представляє собою весь спектр органічних сполук, серед яких найбільш поширеними є білково-вуглеводні кон'юганти – білки, що містять вуглеводний компонент, який

ковалентно приєднаний до поліпептидної основи. Вміст вуглеводів по масі в них варіює від 1 до 85 % [116, 173].

Білки, які входять до складу білково-вуглеводних сполук поділяють на два головні підкласи: глікопротеїни і протеоглікани, що складаються з олігосахаридних ланцюгів різної довжини, які ковалентно прикріплені до поліпептидної основи [116, 138].

Глікопротеїни відіграють важливу роль не тільки за умов фізіологічного перебігу метаболічних процесів, але також при патологічному впливі для підтримання гомеостазу, реагування і адаптації до таких чинників, як механічне навантаження/розвантаження або тканинне пошкодження і подальша регенерація. Провідною функцією даного типу білково-вуглеводних сполук є участь у патологічній відповіді тканини у вигляді фіброзу або дегенерації сполучної тканини [27, 120].

Кількісний склад протеогліканів характеризується наявністю білків (5-10 %) та полісахаридних ланцюгів глікозаміногліканів (93-97 %), які представлені залишками різних кислот та моносахаридів, таких як уронова кислота, галактоза, які чергуються між собою. Протеоглікани здатні зв'язуватися із сигнальними білковими молекулами і виконувати різні функції в сполучній тканині: структурну, ресорну, адгезивну, рецепторну та інші. Протеоглікани входять до складу основної речовини сполучної тканини, яка разом з волокнистими структурами формують позаклітинний матрикс [26].

Наразі існує багато видів сполучної тканини, що різняться між собою за будовою та функціями. Виділяють пухку неоформлену та щільну оформлену сполучні тканини. До першого типу належать підшкірна жирова клітковина, лімфатичні протоки, фасціальні прошарки, строма паренхіматозних органів. До другого типу – дермальний шар шкіри, сухожилки, зв'язки, зовнішні капсули органів, кісткова та хрящова тканини [130, 200].

Основа міжклітинної речовини представлена колагеновими білками, які налічують близько 28 типів та характеризуються специфічним розподілом по

органах, з яких частина є власне колагенами, а інша містить тільки колагеноподібні домени [100].

Колаген – єдиний білок, що містить оксипролін. Це маркерна амінокислота, яку визначають у біологічних субстратах для оцінювання обміну колагену. При захворюваннях, пов'язаних з ушкодженням сполучної тканини, екскреція оксипроліну збільшується внаслідок підвищеного розпаду колагену [11, 61, 178, 193].

Відповідно до функцій, архітектури домену та супрамолекулярної організації на сьогодні виділяють п'ять класів колагену[133]:

- колагени, що беруть участь в утворенні фібрил;
- асоційовані з фібрилами колагени;
- мультиплексини;
- сіткоутворюючі колагени;
- трансмембранні колагени.

Сучасне сімейство молекул колагену є результатом майже мільярда років еволюції. У хребетних було виявлено близько 45 окремих генів, які кодують різні типи колагену. Основною функцією більшості представників сімейства є підтримка структурної цілісності та механічних аспектів тканин і органів. Колагени, що утворюють фібрили, є найпоширенішими в організмі людини, і, як правило, знаходяться в тих місцях, які найбільше піддаються навантаженню та розтягу, а саме в сухожиллях, шкірі, судинній системі тощо. На сьогодні ідентифіковано 7 типів колагену, що утворюють фібрили (тип I, тип II, тип III, тип V, тип XI, тип XXIV і тип XXVII) [170, 182, 190].

Фібрилярний колаген має унікальну структуру потрійної спіралі з специфічною послідовністю, яка повторюється. Згортання потрійної спіралі починається з кількох мономерних одиниць, що утворюють ядро, після чого йде фаза росту і в кінці утворення великої молекули колагену [80, 101].

Синтез колагену відбувається у фібробластих відповідно до генетичної інформації. Передача даних здійснюється через матричну РНК (мРНК), а їх реалізація відбувається в рибосомах шляхом утворення поліпептидних

ланцюгів. Подальші позаклітинні перетворення цих ланцюгів забезпечують формування зрілого, нерозчинного колагену. Порушення будь-якого з етапів біосинтезу здатне зумовлювати розвиток захворювань сполучної тканини як спадкового, так і набутого характеру. Генні мутації, що змінюють амінокислотний склад первинного поліпептидного ланцюга, можуть негативно впливати на міцність сформованих фібрил. Поліпептидні α -ланцюги, що синтезуються в рибосомах, проходять кілька стадій дозрівання, серед яких чотири вважаються ключовими, оскільки їх порушення найчастіше призводить до патологій. До них належать: I – гідроксилування проліну та лізіну; II – утворення альдегідних груп шляхом дезамінування лізіну й оксилізіну; III – глікозилювання молекули колагену; IV – секреція у міжклітинний матрикс [44, 113].

Особливість біосинтезу колагену полягає в тому, що одночасно з трансляцією здійснюється гідроксилування пролінових і лізинових залишків у пептидних ланцюгах, яке каталізують пролін- і лізингідроксилази за наявності O_2 , Fe^{2+} , вітаміну C та кетоглутарату. Нестача вітаміну C гальмує синтез колагену, внаслідок чого утворюється колаген, що має меншу стабільність і міцність [26, 84, 186].

Гідроксилування проліну дуже важливе, оскільки ОН-групи беруть участь в утворенні водневих зв'язків, які важливі для підтримки структури потрібної спіралі колагену. Натомість гідроксилування лізіну також відіграє важливу біологічну роль, оскільки синтезований гідроксилізин бере участь в глікозилюванні проколагену та в утворенні ковалентних зв'язків між молекулами колагену, на етапі збирання колагенових волокон [2, 161].

У нормальних умовах у фібробластах формується п'ять основних поліпептидних ланцюгів – $\alpha 1(I)$, $\alpha 2(II)$, $\alpha 1(III)$, $\alpha 1(IV)$ та $\alpha 2$. Вони відрізняються між собою амінокислотним складом та низкою структурних характеристик. З цих ланцюгів утворюються потрібні спіралі, які здатні поєднуватися як латерально, так і аксіально, формуючи впорядковані масиви мікрофібрил із чіткою періодичністю. Цей етап є ключовим для забезпечення

різноманітності конформацій колагенової потрійної спіралі. Варіативність поєднання п'яти первинних ланцюгів у складі трьохспіральных молекул зумовлює утворення 28 різних типів колагену. Далі подано більш детальну характеристику основних із них [1, 34, 100, 148].

Колаген I типу – найпоширеніший в організмі і виконує основну структурну та механічну функцію. Синтез колагену I типу здійснюється всередині клітини на рибосомах, і як наслідок утворюються два ланцюга – α_1 , і α_2 . Паралельно з внутрішньоклітинним синтезом відбувається позаклітинний, в основі якого лежить розщеплювання реєстраційних пептидів за допомогою ферменту пептидази, з утворенням молекули тропоколагену. На наступному етапі, який відбувається за участі лізілоксидази, яка зв'язує гідроксилізин і залишки лізину за допомогою ковалентного перехресного зшивання, молекули тропоколагену утворюють колагенові фібрили. Колагенові фібрили в свою чергу об'єднуються і формують колагенові волокна [12, 17, 47, 100].

Колаген II типу є основним колагеном, що знаходиться в хрящах і забезпечує пружність та витривалість суглобів; колаген III – фібрилярний колаген, часто співіснує з колагеном I типу. Міститься в шкірі, кишечнику, кровоносних судинах та матці [100, 177].

Колаген IV типу характеризується відсутністю гліцину в кожному третьому амінокислотному залишку, необхідного для щільної спіралі колагену. Це призводить до більш гнучкої конформації даного виду колагену, у порівнянні з іншими і дає змогу утворювати листи, які є основною структурною формою, виявленою в базальній мембрані шкіри [47, 101].

Колаген V типу відноситься до другорядних колагенових компонентів і разом з колагеном I типу бере участь у регуляції розвитку колагенових волокон сполучної тканини [47, 100]. Локалізується в плаценті, рогівці та шкірі.

Колаген VII типу забезпечує прикріплення епідермісу до дерми та, відповідно, локалізується в шкірі (десмосомні фібрили); колаген X типу

локалізується в зоні росту хряща та є маркером хондрогенезу; колаген XI типу відіграє роль регулятора діаметра фібрил колагену I типу та локалізується в рогівці та хрящах [49, 100].

Інші типи колагену, здебільш менш поширені та тісно співіснують з вищезазначеними.

Біосинтез колагену представляє собою багатоступеневий біохімічний процес, який перебуває під контролем на кожному з його етапів. У рибосомах швидкість цього процесу визначається кількістю доступного оксипроліну. Подальші стадії залежать від дії спеціалізованих ферментів, що каталізують реакції гідроксилування та глікозилування. Важливо відзначити, що на внутрішньоклітинний синтез колагену впливає також його рівень у позаклітинному середовищі. Значну роль у цьому відіграють теплопептиди – неспіралізовані кінцеві ділянки проколагену, які відщеплюються під час дозрівання молекули. Вони чинять зворотний вплив на процес біосинтезу: чим більше таких поліпептидів накопичується поза клітиною, тим інтенсивність утворення нового колагену знижується [4, 13, 18, 19, 37, 139, 203].

До неспецифічних факторів, що впливають на синтез колагену, слід віднести іони кальцію, заліза, аскорбінову кислоту, α -кетоглутарат. Останній свідчить про те, що існує зв'язок між синтезом колагену й енергетикою клітини. У регуляції синтезу колагену беруть участь також гормони [139, 203].

Колаген є невід'ємною частиною міжклітинної речовини. Відомо, що структурно-функціональна роль колагену та його участь у метаболізмі залежать від середовища, у якому він перебуває, тобто від взаємозв'язку із глікозаміногліканами й глікопротеїдами. Його взаємозв'язок з іншими речовинами, що перебувають в інтрацелюлярному матриксі підлягає більш детальному вивченню [142, 167].

Мутації в колагені можуть призводити до зниження його секреції клітинами, порушення протеостазу через шлях ендоплазматичного ретикулуму, сигнального стресу. Ці зміни, в свою чергу, впливають на структуру та функції тканин та органів. Найпоширенішими видами мутацій є

одноточкові міссенс-мутації (75 %), які змінюють кодон критичної амінокислоти на іншу. Переважна більшість цих мутацій є заміною одного залишку гліцину іншою, більш об'ємною амінокислотою в послідовності [158].

Захворювання сполучної тканини, в основі яких лежать порушення біосинтезу колагену (Синдром Елерса-Данлоса; недосконалий остеогенез; синдром Альпорта та синдром Кноблоха; келоїд; цироз печінки; фіброз легенів) передаються спадково, внаслідок мутації в генах, що кодують процес біосинтезу, інші розвиваються в результаті недостатності кофакторів ферментів, що беруть участь у модифікації колагену [4, 13, 18, 19, 37, 139, 203].

1.2. Патогенетичні механізми дії різних доз іонізуючої радіації на організм

Іонізуюче випромінювання є поширеним явищем у природі, яке існувало на Землі задовго до появи людини, проте його вплив на її організм був виявлений лише наприкінці XIX століття та пов'язаний з відкриттям Марії Кюрі явища радіорезистентності [187].

Опромінення, яке отримує сучасна людина, можна поділити на природне та штучне. До природних джерел опромінення відносять ті випромінювання, що надходять на поверхню Землі з Космосу або від радіоактивних речовин, які знаходяться у земній корі. Більшість даного виду опромінення уникнути неможливо [217].

До штучних джерел опромінення відносяться ядерні реактори, вибухи, прискорювачі заряджених частинок, медичне обладнання (наприклад, комп'ютерна томографія, рентгенографія) та ін. Дози, які отримує людина від даного виду опромінення можуть сильно відрізнятися. У більшості випадків ці дози незначні, але іноді унаслідок техногенних катастроф вони можуть бути перевищені у тисячі разів [217].

У цілому, іонізуюче випромінювання має як позитивні аспекти для людини, наприклад променева терапія та радіодіагностика, атомні електростанції, але, в той же час, може призводити до серйозних травм.

Проблема радіаційно-індукованих змін нормальних тканин досі зберігає свою актуальність. Ступінь променевих ушкоджень, що виникають у ранні та пізні терміни після дії іонізуючого опромінення, може варіювати від клінічно незначних змін до тяжких ускладнень, які суттєво впливають на якість життя людини [36].

За даними дослідників, найбільш вразливими тканинами до дії іонізуючого випромінювання є ті, в яких інтенсивніше проходять обмінні процеси. До таких тканин належать нервова, м'язова, кров, статеві клітини. [45, 112].

Іонізуюче випромінювання взаємодіє з біологічними тканинами через два первинні механізми: прямий і непрямий [152]. Прямі ефекти виникають тоді, коли випромінювання безпосередньо іонізує біологічні молекули, такі як ДНК, викликаючи розриви в одному або одразу в двох ланцюгах. Хоча ДНК є основною мішенню, інші біомолекули, включаючи білки та ліпіди, також можуть зазнати впливу радіації, що призводить до ряду молекулярних та клітинних пошкоджень. Ці розриви можуть призвести до мутацій, геномної нестабільності або загибелі клітин, якщо їх не відновити належним чином [89].

Непрямі ефекти виникають, коли іонізуюче випромінювання призводить до розриву хімічних зв'язків біологічних макромолекул в клітинах а це, в свою чергу, несе за собою різкі хімічні і біологічні зміни. Зокрема, при радіолізі клітинної води утворюється гідроксильний радикал а пізніше супероксид і перекис водню, як наступні продукти активних форм кисню, які в свою чергу призводять до пошкодження та порушення стану мітохондрій. Усі вищезазначені процеси відбуваються протягом надзвичайно короткого періоду часу, що спричиняє швидкий окислювальний стрес, та призводить до пошкодження широкого спектру клітинних компонентів [135]. Поєднання цих механізмів може призвести до широкого спектру біологічних результатів, від

гострого пошкодження тканин до довгострокових наслідків, таких як канцерогенез.

Характер ушкоджень ДНК значною мірою залежить від типу лінійної передачі енергії (ЛПЕ), властивій певній радіоактивній частинці. Радіаційні частинки з високим ЛПЕ, наприклад іони вуглецю, викликають складні кластерні пошкодження ДНК, які важко піддаються репарації клітинними механізмами. Натомість випромінювання з низьким ЛПЕ, зокрема рентгенівське чи гамма-випромінювання, формує переважно розсіяні ушкодження, що представлені переважно одноланцюговими розривами, які клітина здатна ефективно відновлювати. Таким чином, простежується відмінність у механізмах прямої та опосередкованої дії: частинки, з високою ЛПЕ частинки зумовлюють локалізовані, більш критичні пошкодження, тоді як з низькою ЛПЕ випромінювання – менш концентровані й легші для репарації [88, 97].

З іншого боку, непрямий ефект виникає внаслідок серії хімічних реакцій між клітинами та вільними радикалами або іншими продуктами, що утворюються самим випромінюванням [117]. Таким чином, непрямий ефект викликаний взаємодією випромінювання з молекулами організму, головним чином з молекулами води [157]. У рамках цього непрямого ефекту відбувається радіоліз клітинної води та генерація радіоактивних форм кисню та азоту, що спричиняє пошкодження та розриви ДНК та РНК [96].

Через велику кількість води в організмі людини непрямий ефект переважає над прямим. За оцінками, розпад ДНК відбувається на 40 % через прямі взаємодії та на 60 % через непрямі процеси [105]. Під час впливу іонізуючого випромінювання в організмі задіяні обидва механізми його дії, що запускають низку молекулярних і біохімічних реакцій у тканинах. Такі процеси можуть зумовлювати стійкі фізіологічні зміни або навіть спричинити загибель клітин. Клітинна смерть може настати як внаслідок втрати здатності до поділу, так і через порушення виконання специфічних функцій [117].

Окрім цього слід зазначити, що іонізуюче випромінювання призводить до зміни стресостійкості клітини, рівня апоптозу та проліферації в тканинах. Все це призводить до зростання швидкості старіння та зменшення тривалості життя.

Клітинна загибель під дією радіації зазвичай класифікується як інтерфазна або проліферативна. Інтерфазна смерть характерна для клітин, які після опромінення втрачають здатність до поділу та гинуть протягом кількох годин. Це явище пов'язане з ушкодженням внутрішньоклітинних структур, активацією нуклеаз і протеолітичних ферментів під впливом високих доз випромінювання, що зумовлює деградацію хроматину та ушкодження гістонових білків. Подальшими подіями стають лізис ядра та загибель клітини. Важливу роль у розвитку інтерфазної смерті також відіграють порушення мембранної цілісності та розлади клітинного енергетичного метаболізму. [71, 81].

Більшість клітин зазнають проліферативної загибелі після опромінення, внаслідок мітотичної катастрофи, спричиненої накопиченням хромосомних аберацій, розриву ДНК та її помилковим відновленням. Після одного або декількох циклів поділу клітини втрачають цю здатність і відбувається клітинна смерть [39, 81].

На сьогодні з'ясовано, що однією з основних причин формування віддаленої променевої патології є епігенетичні зміни, які виникають під впливом іонізуючого випромінювання. На відміну від мутаційних змін, які є одиничними і ненаправленими, епігенетичні зміни клітин носять масовий (детермінований) характер. Іонізуюча радіація здатна модифікувати рівень спонтанної генетичної нестабільності, успадкованої у ряді клітинних поколінь по епігенетичному механізму [10, 33, 48, 141, 163, 198].

Актуальною проблемою радіаційної біохімії є залежність біохімічних змін від дози опромінення, причому найменше досліджено механізми патологічної дії низьких доз радіації. Ряд дослідників виявили, що ефекти малих доз опромінення можуть бути більш вираженими, чим очікувалось,

виходячи з лінійної екстраполяції від більш високих доз, і цим призводячи до складних порушень, таких як прискорене старіння імунної системи та підвищення початку вікових дегенеративних порушень, збільшення ризику виникнення серцево-судинних захворювань та атеросклерозу [76].

Радіоадаптація – це явище, яке описує реакцію клітини на вплив першої дози опромінення. При цьому спостерігається швидке відновлення пошкодженої ДНК та зменшення частоти її мутацій після застосування низької початкової дози та перед застосуванням більшої дози. На основі досліджень було встановлено, що найсильніша радіоадаптація та найслабша клітинна радіочутливість корелюють одна з одною [57, 150]. Тому феномен радіаційно-адаптивної реакції важливий для відновлення опромінених клітин і повинен враховуватися в радіобіологічних дослідженнях у низьких дозах [174].

Після аварії на Чорнобильській АЕС стратегічним завданням радіаційної медицини стало визначення фундаментальних механізмів дії малих доз опромінення [79, 143], вивчення ролі імунологічних, метаболічних та генетичних процесів, нейро-імунної взаємодії [46]. Так, було встановлено специфічні радіобіологічні ефекти, які виникають під дією низьких доз опромінення. До них можна віднести гормезис, адаптативну відповідь і гіперчутливість.

Дослідження показали, що в осіб, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання, спостерігається суттєве зростання частоти соматичних захворювань у порівнянні з середньостатистичними показниками. Найчастіше реєструються нейрогенні порушення та патологія серцево-судинної системи, розвиток яких може бути пов'язаний із пострадіаційними змінами в ендокринній регуляції [21, 30].

В той же час встановлено, що опромінення малими дозами може призвести до активації систем стрес-відповіді в більшій мірі, ніж це необхідно для компенсації шкідливої дії опромінення, і навіть підвищити стійкість до стресу та збільшити тривалість життя [188].

На сьогодні виявлення генетичних наслідків впливу іонізуючого опромінення на людину залишається надзвичайно актуальною проблемою, особливо щодо накопичення фактичного матеріалу для оцінки радіаційного ризику і з'ясування механізмів реалізації ефектів радіації у віддалені терміни після низькодозового навантаження або пролонгованого низькоінтенсивного опромінення [32, 50]. Встановлено достовірне зростання поліморфізму мікросателіт-асоційованих ДНК-повторів у групі осіб, які зазнали тривалого зовнішнього γ -опромінення в дозі понад 2,0 Гр, а також у їхніх нащадків за наявності у батьків прекоцептивної накопиченої дози вище 2,0 Гр. У потомства, чий батько або мати до зачаття мали сумарне опромінення понад 2,0 і 3,0 Гр відповідно, відзначалося підвищення рівня гетероплазмії мітохондріальної ДНК та частоти мутацій ядерного гена p53, незалежно від того, який із батьків зазнав радіаційного впливу до вагітності [118].

Іонізуюче опромінення впливає на величину різних уражень ДНК, таких як одноланцюгові та дволанцюгові розриви ДНК. Дволанцюгові розриви ДНК розглядають як найбільш небезпечний тип ушкоджень, оскільки їх відновлення є значно складнішим порівняно з іншими радіаційно-індукованими пошкодженнями. Радіаційне ураження ДНК запускає активацію специфічних клітинних механізмів відповіді та відновлення. Ці реакції відбуваються під впливом розгалуженої системи білків, які координують зупинку клітинного циклу та полегшують процеси відновлення ДНК для підтримки геномної цілісності [65, 134]. Однією з найбільш ранніх реакцій є фосфорилування білків гістону H2AX у місцях розриву, що призводить до утворення вогнищ γ H2AX [160]. Ці вогнища досягають своєї пікової концентрації протягом 30 хвилин після опромінення [172]. Крім того, глобальне пошкодження ДНК призводить до швидкого гальмування транскрипції, яке відбувається приблизно протягом двох годин після опромінення [56, 85].

Автори зазначають, що іонізуюче опромінення вже через 6 годин призводить до незначних транскрипційних змін, які посилюються через 24 години, особливо в дозі вище 1 Гр. Прогресивний розвиток дозозалежних

програм транскрипції після відновлення пошкодженої ДНК, підкреслює критичну роль транскрипційної регуляції у визначенні подальшої клітинної долі та наслідків опромінення [199, 207]. Гени, активність яких регулюється протягом 24 годин шляхом індукції або репресії, безпосередньо залучені до клітинних відповідей на іонізуюче випромінювання та сприяють запуску апоптозу. Також слід відмітити, що ці гени були пов'язані з біосинтезом холестерину, який, в свою чергу, був пов'язаний з цитотоксичністю [6, 136].

Генетичні порушення поділяють на два основні типи: хромосомні аберації, які включають зміни кількості або структури хромосом, і мутації в самих генах [151]. Генні мутації, у свою чергу, класифікуються як домінантні та рецесивні. Домінантні проявляються відразу в першому поколінні нащадків, тоді як рецесивні виявляються лише за наявності однакової мутації в обох батьків. Такі рецесивні зміни можуть залишатися непомітними протягом кількох поколінь або зовсім не проявлятися.

Зі змін, що відбуваються в опромінених клітинах, одними з найбільш значущих ушкоджень є хромосомні аберації, оскільки вони передаються в кількох клітинних поколіннях і визначають типи генетичних дефектів [3].

Найбільш тривало зберігаються хромосомні та генні мутації, які не впливають на життєздатність, поділ клітини а також ті, що виникли в клітинах з тривалим терміном життя, наприклад у стовбурових гемопоетичних клітинах [103].

Дестабілізація геному на тлі імуноендокринних та метаболічних змін призводить до формування хронічних соматичних захворювань, канцерогенезу, зниження адаптаційних можливостей, скорочення тривалості життя [197].

Автори зазначають, що особливо небезпечним наслідком впливу радіації на організм є різке збільшення імовірності трансформації генетичного апарату та змін еволюційних шляхів реалізації генетичної інформації у живій природі. Відзначається, що вже нині з різних причин не менше половини первинного генофонду не відновлюється [16, 54].

Особливої уваги потребують наслідки дії іонізуючого опромінення на фізіологічну повноцінність нащадків, оскільки зміни в організмі, які відбуваються під дією радіації можуть брати участь у розвитку метаболічних та структурних порушень майбутніх поколінь [20, 51, 58]. Відомо, що дитячий організм більш вразливий до дії радіації, але, в той же час, має більш пластичні можливості, що може відбиватися на перебігу променевого ураження.

Аналіз генетичних наслідків опромінення є досить складним, оскільки ті або інші генетичні дефекти мають приблизно 10 % новонароджених і важко відокремити випадки, зумовлені впливом саме радіаційного чинника [171]. За оцінками експертів, хронічне опромінення протягом 30 років із сумарною дозою 1 Зв може спричиняти приблизно 2000 випадків генетичних захворювань на мільйон новонароджених від батьків, що зазнали впливу радіації. У віддаленому періоді після опромінення стан геному соматичних клітин може модифікуватися під впливом різних факторів, які здатні як посилювати, так і зменшувати рівень ушкоджень спадкового матеріалу [169]. З часом у пострадіаційному періоді відбувається елімінація частини соматичних клітин з мутаціями [41]. Насамперед гинуть клітини з грубими порушеннями, які впливають на життєздатність. Потім, внаслідок природного оновлення популяцій клітин, які диференціюються, починається елімінація мутантних клітин з обмеженим терміном життя. Елімінація клітин з ушкодженим генетичним матеріалом може відбуватися різними шляхами, у тому числі – через апоптоз [98].

Експериментальні дослідження показали, що вплив іонізуючого випромінювання на потомство опромінених батьків супроводжується посиленням катаболічних процесів у сполучній тканині. Поряд із зростанням синтезу колагену відзначається і його інтенсивний розпад. У частини дітей, народжених від таких батьків, утворюється структурно змінений, «дефектний» колаген, який виявляє високу чутливість до колагенолітичних ферментів і швидко деградує. Уже в період внутрішньоутробного розвитку це призводить до дистрофічних змін у стінках дрібних артерій, формування

мікроангіопатій, що зумовлюють порушення реологічних властивостей крові, розвиток тканинної гіпоксії, погіршення трофіки й виникнення дистрофічних процесів. Додатково може уражатися генетичний апарат клітин, зокрема фібробластів, що веде до зміни колагенового фенотипу та утворення аномальних колагенових фібрил. Такі структурні порушення у сполучній тканині базальних мембран створюють передумови для виникнення системних мікроангіопатій, формуючи замкнене патологічне коло [7, 31, 82, 95, 216].

Слід зазначити, що характерною особливістю впливу іонізуючого випромінювання є тривале збереження ушкоджень в окремих ланках імунної системи та розвиток хвороб, пов'язаних із ними. Проведені дослідження осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, демонструють збільшення виникнення соматичних та онкологічних хвороб [43, 184]. Дослідження механізмів основних фізіологічних процесів клітини (клітинний цикл, проліферація, апоптоз), які пов'язані з підвищенням ризиків виникнення захворювань у віддаленому періоді після опромінення, належать до актуальних питань сьогодення у галузі радіобіології та радіаційної медицини.

1.3 Особливості участі фізіологічної системи сполучної тканини за умов дії на організм іонізуючої радіації

Особливо важливим в вивченні вважається вплив іонізуючого випромінювання на сполучну тканину, насамперед через його поширеність і складність. Характерною особливістю сполучної тканини є її постійне ремоделювання, яке полягає в безперервних процесах біосинтезу та деградації компонентів позаклітинного матриксу [148].

Згідно сучасних уявлень, сполучна тканина вважалася радіорезистентною системою, але останнім часом було встановлено, що потенційними мішенями при дії іонізуючої радіації можуть бути як саме

фібробласти, так і біополімери сполучнотканинного матриксу, зокрема колагенові структури [192].

Численні дослідження показали, що іонізуюче випромінювання спричиняє складні порушення в структурі екстрацелюлярного матриксу та впливає на метаболізм важливих білків позаклітинного матриксу, в тому числі на колаген. Дослідниками було встановлено, що під впливом радіаційного опромінення значно знижується рівень проколагену III, який є основним маркером синтезу колагену III, як одразу після опромінення так і через три місяці [203].

Складні порушення структури та функцій екстрацелюлярного матриксу під впливом іонізуючого випромінювання зумовлені активацією матриксних металопротеїназ (ММР), підвищеним окислювальним стресом, дисфункцією сигнальних шляхів та деградацією основних компонентів позаклітинного матриксу. Радіаційний вплив призводить до руйнування колагену шляхом розриву специфічних пептидних зв'язків, особливо у ділянках Gly-Pro, що супроводжується утворенням біологічно активних пептидів – матрикінів, які модулюють клітинні процеси та сприяють подальшому руйнуванню тканин. [67].

Матрикіни – короткі біологічно активні пептиди, які діють як сигнальні молекули та призводять до активації запальних каскадів, посилюють експресію ММР та сприяють деструкції тканини [121].

Одним із ключових механізмів ушкодження екстрацелюлярного матриксу є індукція окислювального стресу. Реактивні форми кисню призводять до окислення гіалуронової кислоти та її розщеплення на низькомолекулярні фрагменти, що володіють прозапальною активністю та стимулюють неспецифічну запальну відповідь. Під впливом радіаційного опромінення порушується рівновага між гіалуронансинтазами і гіалуронідазами, що зумовлює переважання процесів деградації [181, 185].

Внаслідок розвитку запалення, спричиненого радіацією, відбувається вивільнення багатьох біологічно-активних речовин, в тому числі і

трансформуючий фактор росту β , який стимулює диференціацію фібробластів в міофібробласти а також вироблення колагену та протеогліканів. Окрім цього трансформуючий фактор росту β знижує активність матриксних металопротеїназ та підвищує активність їх інгібіторів. Як наслідок надлишок колагену призводить до зменшення васкуляризації, розвитку фіброзних ділянок, схильних до ішемії, та врешті призводить до некрозу [90].

Фіброз органів – це складний процес, який передбачає взаємодію багатьох факторів. Міофібробласти відіграють вирішальну роль у цьому процесі і є основними клітинами, відповідальними за секрецію компонентів позаклітинної матриці [93]. При їх активації виділяється α -гладкий м'язовий актин та колаген I та III типу, які є ключовими компонентами позаклітинної матриці [91]. Інтегрини пов'язують α гладкий м'язовий актин з колагеном, що призводить до високої скоротливості, і як наслідок, це в кінцевому підсумку може призвести до склерозу та дисфункції органів [211].

Останні дослідження показують, що міофібробласти можуть утворюватися не тільки з тканинних фібробластів, але й із ендотеліальних клітин, перицитів та клітин гладких м'язів, за допомогою таких процесів, як епітеліально-мезенхімальний та ендотеліально-мезенхімальний перехід. Вищенаведені явища пояснюють високу кількість міофібробластів, що спостерігаються в органах, уражених фіброзом [59, 68, 99, 110].

Особливо важливе та вирішальне значення в інактивації міофібробластів відіграють клітини крові, а саме макрофаги та Т-клітини. Внаслідок тривалого запалення, яке спричинене іонізуючим випромінюванням, відбувається інфільтрація тканин клітинами крові, а саме макрофагами, які призводять до активації міофібробластів та є вирішальним фактором радіаційно-індукованого фіброзу [146, 194].

Макрофаги можна поділити на два види: прозапальний тип M1 та протизапальний тип M2 [205]. Макрофаги M2 життєво важливі для прогресування фіброзу так як секретують трансформуючий фактор росту- β та інтерлейкіни, які в свою чергу, сприяють перетворенню фібробластів у

міофібробласти [164, 214]. Окрім цього, вони беруть участь у проліферації та міграції фібробластів, секретуючи фактор росту сполучної тканини [204]. Перетворення макрофагів у M2 стимулюється різними факторами та сприяє розвитку фіброзу тканин [53, 210].

За даними ряду досліджень, доведено роль структурної перебудови колагену у розвитку радіаційних паренхіматозних дистрофій легень та нирок, атрофії шкіри, радіаційних перикардитів та пневмофіброзів [8, 22, 166, 176].

Роль порушень сполучнотканинної стромы у забезпеченні функцій органів підтверджується численними дослідженнями. Доведено, що хронічне опромінення в експериментальних моделях призводить до ушкодження колагенових структур не лише судинної стінки, а й сполучної тканини між капілярами. Це викликає дистрофічні зміни ендотелію та інших компонентів судинної стінки, зменшення кількості судин та збільшення об'єму сполучної тканини. У результаті виникає тканинна гіпоксія та порушення специфічних функцій органа. Серед морфологічних проявів спостерігаються поліморфність і звивистість капілярів, формування мікроаневризм і судинних клубочків, а також поява аваскулярних зон [9, 14, 106, 165, 191].

Окрім ушкодження вже сформованих структурних елементів сполучної тканини, іонізуюче випромінювання негативно впливає й на процеси її формування в онтогенезі. Дослідження показали, що у потомства експериментальних тварин, які походять із зон, забруднених після аварії на ЧАЕС, виявляються зміни у складі популяцій фібробластів. Відзначаються порушення у проліферативній активності та процесах диференціювання цих клітин: зростає кількість F1 та FIII фібробластів при одночасному пригніченні мітотичної активності FII-клітин, що володіють найбільшим проліферативним потенціалом. Подібні зміни можуть розглядатися як один із чинників розвитку функціональної недостатності органів і організму в цілому на етапах постнатального онтогенезу [55, 114, 123, 183].

Незважаючи на особливий науковий інтерес до цієї проблеми, питання впливу радіації на сполучну тканину та її компоненти на теперішній час

вивчені недостатньо. Більшість експериментальних робіт у цьому напрямку виконано на морфологічному рівні та присвячено локальному впливу іонізуючого випромінювання. Недостатнє число повідомлень стосовно змін найважливіших компонентів сполучної тканини за умов дії тотального опромінювання не дозволяє створити єдиних уявлень про закономірності формування її радіаційної відповіді.

Таким чином, аналізуючи наукові джерела, можна зробити висновок, що вивчення механізмів розвитку структурно-метаболических і функціональних порушень сполучної тканини при опроміненні є важливим як у плані з'ясування механізмів радіаційного впливу на метаболізм сполучної тканини у тварин різного віку, так і з метою діагностики та розробки комплексу заходів, які дадуть можливість спрямовано впливати на функціонування сполучної тканини, попередити формування функціональної та морфологічної неспроможності сполучної тканини експериментальних тварин.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальна частина дисертаційної роботи була реалізована у двох взаємопов'язаних блоках досліджень, які попередньо сплановано відповідно до поставленої мети..

Завданням першого етапу було визначення вмісту показників обміну колагену, загальних глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти, рівня розчиненого й нерозчиненого колагену, активності гіалуронідази, гіалорунатсинтази та колагенолітичної активності у тканинах і крові інтактних й опромінених дозами 1,0 Гр, 3,0 Гр та 5,82 Гр статевозрілих тварин, а також оцінити рівень аскорбінової кислоти у біологічних рідинах.

Завданням другого етапу досліджень було оцінити сукупність патофізіологічних маркерів, які характеризують метаболізм та структурно-функціональний стан сполучної тканини у нащадків інтактних і опромінених дозами 1,0 Гр, 3,0 Гр та 5,82 Гр статевозрілих тварин та здійснити інтегральний аналіз отриманих результатів для виявлення провідних патофізіологічних механізмів міжпоколінного впливу іонізуючого випромінювання, а також визначення їхньої ролі у системі біомоніторингу й оцінки ризиків віддалених наслідків.

2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин

Експериментальні дослідження виконано в умовах хронічного експерименту на 120 статевозрілих білих щурах лінії Вістар та 190 їхніх нащадках віком один місяць, які утримувалися на стандартному раціоні та питному режимі відповідно до вимог утримання лабораторних тварин. Використання білих щурів обґрунтоване їх високою інформативністю як біомедичної моделі, що забезпечує можливість екстраполяції експериментальних результатів на клінічну практику. Цей вид характеризується активними метаболічними процесами і широко

застосовується для дослідження особливостей білкового, жирового та вуглеводного обміну [5].

Залежно від завдань дослідження всі тварини були розподілені так: група 1 – інтактні статевозрілі тварини; група 2 – статевозрілі тварини, опромінені дозою 1,0 Гр; 3 – статевозрілі тварини, опромінені дозою 3,0 Гр; група 4 – статевозрілі тварини, опромінені дозою 5,82 Гр; група 5 – 1-місячні щурята, отримані від інтактних тварин; група 6 – 1-місячні щурята, отримані від тварин, опроміненних дозою 1,0 Гр; група 7 – 1-місячні щурята, отримані від тварин, опроміненних дозою 3,0 Гр; група 8 – 1-місячні щурята, отримані від тварин, опроміненних дозою 5,82 Гр; група 9 – 1-місячні щурята, отримані від інтактних тварин, яких піддавали опроміненню дозою 1,0 Гр; група 10 – 1-місячні щурята, отримані від тварин, опроміненних дозою 1,0 Гр, яких додатково піддавали дії γ -випромінювання у дозі 1,0 Гр; група 11 – 1-місячні щурята, отримані від тварин, опроміненних дозою 3,0 Гр, яких додатково піддавали дії γ -випромінювання у дозі 1,0 Гр; група 12 – 1-місячні щурята, отримані від тварин, опроміненних дозою 5,82 Гр, яких додатково піддавали дії γ -випромінювання у дозі 1,0 Гр. (рис. 2.1).

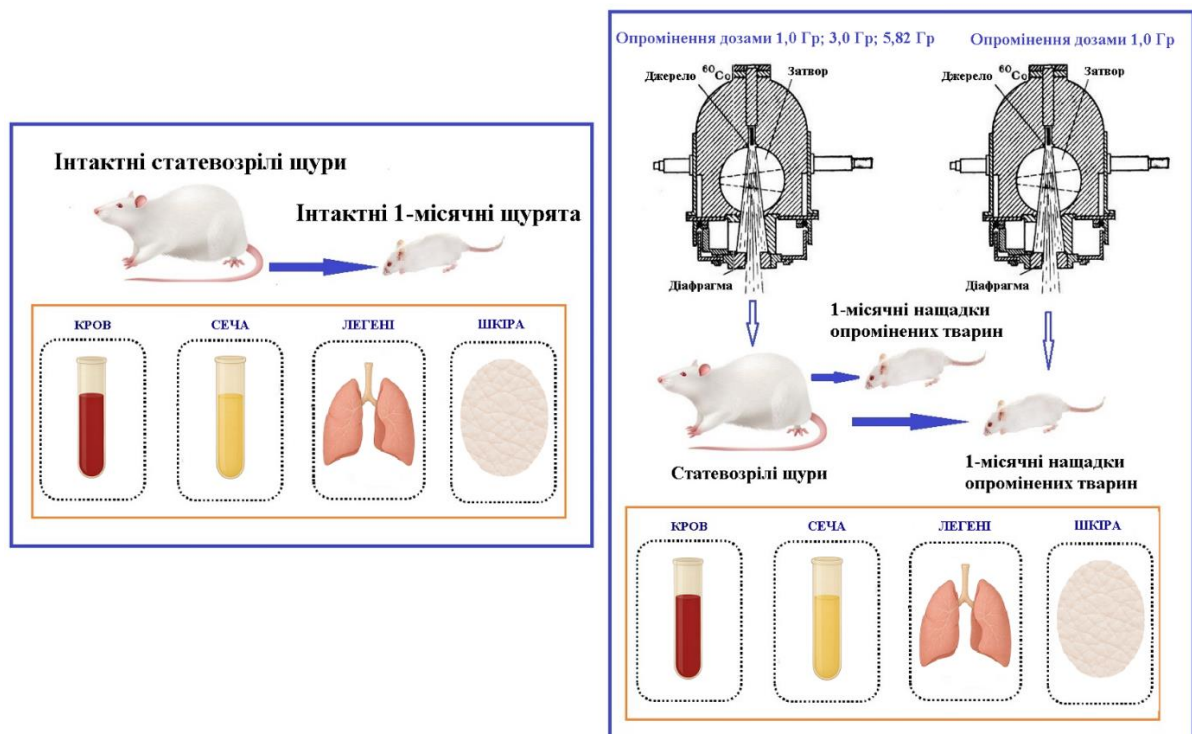


Рис. 2.1. Дизайн та групи дослідження

2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження

Експериментальні дослідження виконувалися з дотриманням чинних біоетичних принципів, правових норм та вимог метрологічного контролю. Біоетичні положення передбачали гуманне поводження з лабораторними тваринами та відповідальність дослідниці за мінімізацію їх можливих страждань. Методологічною основою проведення експериментів слугували принципи Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р. з наступними поправками) [202], директиви Європейського Союзу 2010/63/ЄС «Про захист тварин, що використовуються у наукових цілях» [69], а також рекомендації ВООЗ та настанови щодо етичного використання тварин у дослідженнях [109, 132, 168]. Згідно з принципами «3R» (Replacement, Reduction, Refinement) [74], дослідження були організовані з урахуванням принципів скорочення кількості експериментальних тварин, застосування можливих альтернативних методів та вдосконалення процедур з метою зниження рівня болю й страждань. Евтаназію, анестезію та утримання тварин проводили згідно з міжнародними нормативами. [132; 140]. Теперішню роботу було ухвалено Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №1 від 14.01.2026 р.).

Правові аспекти дослідження були забезпечені дотриманням національного та міжнародного законодавства. Основним нормативним документом виступав Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, зі змінами) [15], що регламентує порядок проведення експериментів на лабораторних тваринах. Крім того, дослідження виконувалося відповідно до наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів» [25], який встановлює вимоги до організації та документування експериментів. Усі процедури проводилися з дотриманням принципів Належної лабораторної практики (GLP, Good Laboratory Practice), що забезпечувало відтворюваність та прозорість результатів [145].

Метрологічне забезпечення досліджень включало використання сертифікованого обладнання, яке регулярно проходило повірку та калібрування відповідно до чинних метрологічних стандартів [129]. Усі експерименти виконувалися згідно зі стандартизованими операційними процедурами (СОП), що виключало систематичні похибки при відборі проб та проведенні аналізів. Валідація застосованих методик охоплювала визначення точності, чутливості, специфічності та межі виявлення [129]. Отримані результати були піддані математичній обробці з використанням загальноприйнятих статистичних методів, що гарантувало надійність та наукову достовірність висновків.

2.3. Методика отримання потомства щурів

Відповідно до мети роботи, експериментальні серії включали статевозрілих тварин і їхнє одномісячне потомство, що зумовило необхідність отримання нащадків від піддослідних щурів. Для розведення відбирали статевозрілих тварин лінії Вістар, яких утримували на стандартному раціоні віварію Одеського національного медичного університету. Тваринам забезпечували вільний доступ до корму та води, оптимальні умови мікроклімату (12-годинний світловий режим, відносна вологість 60 %, температура (22 ± 1) °C. Статевої зрілості самки досягали у 3 – 4-місячному віці, самці – дещо пізніше. Розведення проводили у співвідношенні один самець на п'ять самок. Тривалість вагітності становила 20 – 26 днів, при цьому її клінічні ознаки ставали помітними з другого тижня. У середньому самка приносила 6 – 10 щурят у приплоді, за рік – 5–9 приплодів, що в сумі забезпечувало понад 40 нащадків від однієї пари тварин.

В умовах віварію для отримання нащадків від інтактних та опромінених тварин до двох опромінених самців у віці 4 – 5 місяців підсаджували 10 самок того ж віку, опромінених у тій же дозі. Вагітних самок відбирали щодня вранці на основі аналізу піхвових мазків та розсаджували до індивідуальних кліток для пологів [179]. У день пологів перераховували кількість народжених щурят

у кожної самки, через місяць – кількість щурят, що досягли 1-місячного віку, визначали загальні аномалії розвитку. В 1-місячному віці щурят брали до експерименту з використанням методик, що проводилися у дорослих тварин. Контролем слугували неопромінені щурі та щурята, що народилися від них.

2.4. Методика опромінення тварин та отримання експериментального матеріалу

Для проведення експерименту статевозрілих тварин піддавали тотальному одноразовому γ -опроміненню джерелом ^{60}Co вранці натще на установці для телегамматерапії «Агат». Відстань до джерела поглинання становила 75 см, потужність дози – 0,54 Гр/хв, поглинуті дози – 1,0, 3,0 та 5,82 Гр. Тварин розміщували у спеціальній камері з органічного скла (20×20×6 см), поділеній перегородками відповідно до їх розмірів.

Оцінку біостатусу проводили за змінами рухової активності, апетиту, рефлексу охайності, стану шерсті, слизових оболонок та функціонування травного тракту. Спарювання здійснювали протягом 10 діб після опромінення. Вагітних самок утримували в обмінних клітках, що дозволяло проводити постійний нагляд.

Життєздатність потомства оцінювали за кількістю живих одномісячних щурят від однієї самки, оскільки цей показник відображає не лише особливості раннього постнатального розвитку, але й здатність тварин до самостійного життя. У віці одного місяця у щурят визначали рівень радіорезистентності, піддаючи їх одноразовому тотальному γ -опроміненню дозою 1,0 Гр в умовах, аналогічних до експозиції статевозрілих тварин. Контрольну групу становили щурята, народжені від інтактних батьків.

Дозиметричний контроль параметрів опромінення здійснювала дозиметрична служба Одеського регіонального клінічного протипухлинного центру, на базі якого проводили опромінення.

2.5. Методи експериментальних досліджень

Для проведення біохімічних досліджень тварин виводили з досліду через евтаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Дослідження проводили в органах, чутливих до опромінення, – легенях, шкірі та крові щурів. Зразки шкіри (20x5 мм) з довгою стороною вздовж спини очищали від підшкірно-жирового шару і волосяного покриву. Легені промивали фізіологічним розчином, очищали від сторонніх тканини і використовували цілком. Зразки тканин занурювали в рідкий азот, а потім розтирали до порошкоподібного стану. Кров брали із хвостової вени тварин, попередньо центрифугували при 3000 об./хв протягом 10 хв для отримання сироватки крові. Сечу збирали за допомогою метаболічних кліток для експериментальних тварин через добу після опромінення.

2.5.1. Визначення загального оксипроліну (ЗОП), вільного оксипроліну (ВОП), пептиднозв'язаного (ПОП) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП)

Принцип методу базується на визначенні оптичної щільності червоного хромогену, одержуваного в результаті окислення молекули оксипроліну хлораміном Б і конденсації продуктів його окислення з парадіметиламінобензальдегідом. Використовували реактиви кваліфікації х.ч. і ч.д.а [23]. Приготування калібрувального розчину ОП здійснювали реактивами Рієрсе (Голландія). Вміст оксипроліну в сироватці крові виражали в мкмоль/л.

2.5.2. Визначення сумарної кількості колагену (СКК), фракцій I і II розчинного (РК) і нерозчинного (НК) колагену

Принцип визначення сумарної кількості колагену (СКК) ґрунтується на аналізі співвідношення фракцій розчинного (РК, I та II) і нерозчинного (НК) колагену, а також на визначенні швидкості його руйнування під час прямого 2- та 6-годинного кислотного гідролізу у 6-молярному розчині

хлористоводневої кислоти. Додатково оцінювали кількість глікозаміногліканів (ГАГ) та N-ацетилнейрамінової кислоти.

Фракцію I розчинного колагену виділяли екстракцією у 2 моль/л NaCl на фосфатному буфері (0,04 моль/л, рН 7,4) з додаванням 0,04 % Твін-20 (PBS-Tween 20). Фракцію II отримували за допомогою цитратного буфера (0,35 моль/л, рН 4,3). Нерозчинний колаген виділяли шляхом гідролізу тканин трипсином (100 мг ТРСК, Worthington Biochemicals, США).

Кількісне визначення колагену здійснювали за реакцією гідроксипроліну з хлораміном Т [24], а рівень розчинного і нерозчинного колагену виражають у мкмоль оксипроліну/г тканини.

2.5.3. Визначення колагенолітичної активності

Оцінку колагенолітичної активності (КЛА) здійснювали по сумарній кількості (при ферментативному гідролізі) вільного і пептидно-зв'язаного оксипроліну в діагностичній пробі. Для цього знаходили по калібрувальній кривій відповідне оптичній густині значення кількості оксипроліну при довжині хвилі $\lambda=570$ мкм. Значення КЛА сироватки крові виражали в мікромольх оксипроліну на 1л плазми крові за 1 годину (мкмоль/л·год), в тканинах – в мкмоль /г·год [28]. Зразки крові, легень та шкіри щурів для дослідження готували як описано [35]. Металозалежну і металонезалежну КЛА визначали паралельними постановками реакції у присутності та відсутності хелатора іонів металів (EDTA). Металозалежні колагенази (переважно матриксні металопротеїнази) потребують іонів двовалентних металів (Ca^{2+} , Zn^{2+}) для реалізації своєї ферментативної активності. Додавання EDTA, який хелатує ці катіони, призводить до втрати активності ферментів даного класу. Натомість збережена активність у присутності EDTA відображає металонезалежну КЛА. Таким чином, порівняння рівнів ферментативної активності у присутності/відсутності EDTA дозволяє кількісно розділити внесок металозалежних і металонезалежних колагеназ у загальну деградацію колагену.

2.5.4. Визначення вмісту глікозаміногліканів та гіалуронової кислоти

Загальний вміст глікозаміногліканів (ГАГ) оцінювали після ферментативного гідролізу з використанням колагенази *Clostridium histolyticum* (600 од.) з подальшим осадженням 2 % розчином хлориду цетилпіридинію. Результати виражали у мкмоль гіалуронової кислоти (ГУК) на 1 мг тканини, використовуючи ГУК як стандарт для перерахунку [63, 162, 196].

Окремо визначали вміст гіалуронової кислоти у тканинах. Кількісне визначення гіалуронової кислоти ґрунтується на її специфічній взаємодії з катіонними барвниками (наприклад, альціановим синім або диметилметиленовим синім), які утворюють стабільні комплекси з карбоксильними групами ГУК у кислому середовищі. Утворений комплекс має характерне забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації гіалуронової кислоти у зразку. Оптичну густину розчину вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 620 – 660 нм. Кількісні результати отримували за калібрувальною кривою, побудованою з використанням стандартних розчинів гіалуронової кислоти [62, 66, 73, 180, 195].

2.5.5. Визначення активності гіалуронатсинтази та гіалуронідази

Принцип, покладений в основу визначення гіалуронатсинтазної активності, полягає у здатності мембраннозв'язаного ферменту гіалуронатсинтази каталізувати полімеризацію гіалуронової кислоти з використанням UDP-глюкуронової кислоти та UDP-N-ацетилглюкозаміну як субстратів. Синтезований гіалуронан кількісно визначали за вмістом уронових кислот у реакційній суміші з використанням карбазолової реакції при довжині хвилі $\lambda = 530$ нм, результати виражали у нмоль/мг білка за годину [60, 102].

Принцип, покладений в основу визначення активності гіалуронідази, полягає у ферментативній деградації гіалуронової кислоти до низькомолекулярних продуктів, зокрема N-ацетил-D-глюкозаміну, кількість

якого визначали колориметричним методом Morgan–Elson із застосуванням диметиламінобензальдегіду (DMAВ) при довжині хвилі $\lambda = 585$ нм. Отримані значення активності виражали у нмоль/мг білка за годину [83, 92; 125].

2.5.6. Визначення вмісту аскорбінової кислоти

Вміст аскорбінової кислоти у біологічних зразках визначали колориметричним методом із використанням 2,4-динітрофенілгідразину. Концентрацію аскорбінової кислоти у крові виражали у мкмоль/л, а її добову екскрецію із сечею – у нмоль/добу.

Метод ґрунтується на окисненні аскорбінової кислоти до дегідроаскорбінової форми, яка взаємодіє з 2,4-динітрофенілгідразином (DNPH) з утворенням стабільного гідразонного похідного. Після додаткової обробки кислотою (концентрованою H_2SO_4) формувалася кольоровий хромоген, інтенсивність якого прямо пропорційна вмісту аскорбінової кислоти у зразку. Оптичну густину отриманого розчину вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 530 нм, а концентрацію визначали за калібрувальною кривою, побудованою з використанням стандартних розчинів аскорбінової кислоти. [29; 42, 155].

2.6. Статистичні дослідження

Статистичну обробку даних проводили за допомогою статистичного пакету SPSS для Windows (SPSS Inc., версія 21.0, Чикаго, США). Розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона (R), з р-значенням, 95 % довірчий інтервал для коефіцієнта кореляції. Для перевірки розподілу на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то вірогідність їхньої різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для непараметричних даних використовували критерій χ^2 та Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні. Для опису даних в групах наводили значення середнє \pm стандартна похибка. Критичний рівень значущості приймали за умови $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3
МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ І СТРУКТУРНО-
МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У
ТВАРИН, ЯКІ БУЛИ ПІДДАНІ ТОТАЛЬНОМУ
γ-ОПРОМІНЕННЮ

3.1. Показники фертильності інтактних і опромінених у різних дозах статевозрілих тварин

Аналіз показників плодючості та життєздатності потомства інтактних і опромінених самок свідчить про чітко виражений дозозалежний ефект іонізуючого випромінювання. У контрольній групі (інтактні тварини) відзначалася висока відтворна здатність, де 40 % самок дали потомство, середня кількість новонароджених щурят на одну самку становила 8 – 10, а виживаність молодих тварин до місячного віку досягала 100 %, що підтверджує збереження фізіологічних механізмів гомеостазу та адекватність репродуктивної функції.

У нащадків самок, опромінених у дозі 1,0 Гр, спостерігалось помірне зниження репродуктивних можливостей, де лише 30 % тварин дали потомство, кількість щурят на самку зменшилася до 7,0, а виживаність знизилася до 73,8 %. Ці дані свідчать про наявність компенсаторно-приспосувальних реакцій, які ще забезпечують відносно високий рівень відтворення, але вже проявляються перші ознаки порушень репродуктивної функції.

Зі збільшенням дози до 3,0 Гр відзначалося суттєве зниження плодючості. У цій групі лише 10,5 % самок дали потомство, середня кількість новонароджених становила 5 – 6, а до місячного віку виживало лише 61,9 % нащадків. Така динаміка свідчить про істотне пригнічення функцій репродуктивної системи, виснаження адаптаційних резервів і розвиток метаболічних дефектів у системах енергозабезпечення та синтезі структурних білків, зокрема колагену.

Найбільш виражене пригнічення виявлено у групі самок, опромінених дозою 5,82 Гр, де лише 2,6 % тварин дали потомство, середня кількість новонароджених на самку знизилася до 5,5, а рівень виживаності становив лише 36,4 %. Така ситуація є проявом критичного виснаження компенсаторних механізмів, що супроводжується глибокими порушеннями репродуктивної функції, зниженням фертильності та життєздатності нащадків. Ймовірно, це пов'язано з істотними пошкодженнями гаметогенезу, дисбалансом гормональної регуляції та порушенням трофічного забезпечення плода під час гестації, що у сукупності відображає розвиток системної метаболічної декомпенсації внаслідок дії іонізуючого випромінювання (таб. 3.1).

Таблиця 3.1.

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

Група тварин	К-сть тварин у групі	К-сть тварин, що дали щурят		К-сть народжених щурят		К-сть тварин 1-місячного віку	
		Абсол.	Віднос.	Абсол.	На 1самку	Абсол.	Віднос.
Інтактні	5	2	40 %	27	8-10	27	100 %
Опромінені у дозі 1,0 Гр	20	6	30 %	42	7,0	31	73,8 %
Опромінені у дозі 3,0 Гр	38	4	10,5 %	21	5-6	13	61,9 %
Опромінені у дозі 5,82 Гр	76	2	2,6%	11	5,5	4	36,4 %

Таким чином, результати експерименту свідчать, що зростання дози опромінення у батьків призводить до поступового, але закономірного зниження фертильності та життєздатності нащадків. В аспекті механізмів патогенезу це пов'язано з комплексом геномних ушкоджень, епігенетичних

змін і метаболічних порушень, які накопичуються в умовах радіаційного впливу та передаються наступному поколінню, зумовлюючи стійку міжпоколінну дезадаптацію.

3.2. Особливості метаболізму та функціонування сполучної тканини у інтактних статевозрілих тварин

Сполучна тканина є універсальним компонентом організму, що забезпечує не лише структурну опору, але й бере активну участь у регуляції обмінних процесів, відновленні та підтриманні гомеостазу. Важливими критеріями її функціонального стану є рівень оксипроліну та аскорбінової кислоти, які відображають інтенсивність колагеноутворення та стабільність колагенового матриксу. Встановлене у інтактних статевозрілих тварин домінування білково-зв'язаного оксипроліну у крові та високий вміст нерозчинного колагену у тканинах, особливо у шкірі, свідчать про збереження структурної цілісності та оптимальну рівновагу між синтезом і деградацією білків сполучної тканини.

Не менш важливим є забезпечення антиоксидантного статусу, що підтверджується достатнім рівнем аскорбінової кислоти у крові та її екскрецією із сечею. Це створює умови для ефективного гідроксилювання проліну та формування стабільних колагенових фібрил. Метаболічна різноманітність фракцій розчинного колагену, зокрема перевага α -ланцюгів у фракції I та наявність β - і γ -компонентів у фракції II, відображає етапність дозрівання колагенових структур і забезпечує їхню функціональну адаптивність.

Разом із колагеном ключову роль у формуванні архітекtonіки екстрацелюлярного матриксу відіграють глікозаміноглікани та гіалуронова кислота. Високі концентрації цих компонентів у легенях свідчать про інтенсивність метаболізму у тканині, чутливій до окисних та запальних впливів. Визначені показники активності гіалуронідази та гіалуронатсинтази

підтверджують збалансованість процесів синтезу та деградації ГАГ, що є важливим для підтримання механобіологічних властивостей матриксу.

Інтегральним маркером стану сполучної тканини виступає колагенолітична активність, яка у легенях і шкірі характеризується різним співвідношенням металозалежних і металонезалежних механізмів. Виявлений баланс між цими системами, а також значно вищі показники КЛА у сироватці крові, відображають системну регуляцію ремоделювання матриксу.

Таким чином, результати комплексної оцінки метаболізму сполучної тканини у інтактних тварин створюють базові референтні значення для подальшого аналізу змін під впливом іонізуючого випромінювання та інших ушкоджуючих факторів. Їх використання є актуальним для розуміння фундаментальних механізмів адаптації сполучної тканини та розробки патогенетичних підходів до корекції радіаційно-індукованих порушень.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у інтактних статевозрілих щурів загальний вміст оксипроліну в сироватці крові становив $(119,6 \pm 5,82)$ мкмоль/л, що відображає фізіологічний рівень метаболізму колагену в організмі. При цьому переважала білково-зв'язана фракція $(98,9 \pm 3,02)$ мкмоль/л, яка становила близько 83 % від загального пулу оксипроліну, тоді як частки вільного оксипроліну та пептидно-зв'язаного оксипроліну були істотно нижчими й становили біля 10 % та 7 % відповідно. Співвідношення пептидно-зв'язаного та вільного оксипроліну склало $0,75 \pm 0,03$, що свідчить про відносне переважання вільної фракції. Такий розподіл є характерним для інтактних тварин та відображає стабільність білкового пулу сполучної тканини при неушкодженому колагеновому обміні.

Рівень аскорбінової кислоти у крові становив $(54,8 \pm 4,2)$ мкмоль/л, що складає приблизно 45 % від вмісту загального оксипроліну, і є показником належного забезпечення тварин вітаміном С, який відіграє ключову роль у гідроксилуванні проліну та формуванні стабільної колагенової матриці (табл. 3.2).

**Вміст оксипроліну та аскорбінової кислоти в біологічних рідинах
інтактних статевозрілих щурів (M ± m)**

Показник	Стат. показ.	Біологічна рідина	
		Кров n=10	Сеча n=10
Загальний оксипролін	M	119,6	120,4
	±m	5,82	10,6
	%	100 %	100 %
Вільний оксипролін (мкмоль/л)	M	11,8	-
	±m	0,31	-
	p	<0,05	-
Пептидно-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	M	8,9	-
	±m	0,22	-
	p	<0,05	-
Білково-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	M	98,9	-
	±m	3,02	-
	p	<0,05	-
Пептидно-зв'язаний/ Вільний ОП (ПЗОП/ ВОП)	M	0,75	-
	±m	0,03	-
	%	100 %	-
Аскорбінова кислота	M	54,8	144,8
	±m	4,2	12,8
	%	100 %	100 %

Примітки:

1. Вміст загального оксипроліну та аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. p – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із загальним оксипроліном.

У сечі інтактних щурів добова екскреція загального оксипроліну становила $(120,4 \pm 10,6)$ нмоль/добу, тоді як аскорбінової кислоти – $(144,8 \pm 12,8)$ нмоль/добу. Співвідношення цих показників свідчить про дещо вищий рівень виведення аскорбінової кислоти порівняно з продуктами деградації колагену. Це узгоджується з відомими особливостями ниркового кліренсу аскорбату та його високою лабільністю у біологічних рідинах.

Таким чином, у інтактних тварин встановлено, що домінуючою формою циркулюючого оксипроліну є білково-зв'язана, тоді як вільний та пептидно-зв'язаний оксипролін представлені у значно нижчих концентраціях. Рівні аскорбінової кислоти у крові й сечі відображають адекватний антиоксидантний статус і можуть слугувати орієнтиром для подальшого аналізу зрушень у нащадків опромінених тварин.

У інтактних статевозрілих щурів було визначено вміст колагену, глікозаміногліканів (ГАГ), гіалуронової кислоти та активність ферментів гіалуронідази й гіалуронатсинтази у легенях та шкірі, що дозволило співвіднести ці дані з рівнем оксипроліну та аскорбінової кислоти у крові й сечі. Метаболічна різноманітність фракцій розчинного колагену (РК) пояснюється тим, що значна їх частина є найбільш легко екстрагованою з тканин і представлена сумішшю різних форм незрілих колагенових білків. Хоча за амінокислотним складом ці білки практично ідентичні, відмінності у їх агрегаційних властивостях на етапах побудови колагенових волокон зумовлюють різний функціональний потенціал. Прийнято вважати, що фракція I РК виступає істинним метаболічним попередником зрілого колагену. Вона формується лише α -поліпептидними ланцюгами (α_1 , α_2 , α_3) та може безпосередньо переходити у нерозчинний колаген (НК), оминаючи стадію кислоторозчинної форми. Натомість фракція II РК складається з α -, β - та γ -компонентів і характеризується надмірною кількістю інтрамолекулярних зв'язків, що надає їй інших структурних властивостей [64; 144; 213].

У легеневій тканині загальний вміст розчинного колагену (фракція I) становив $(18,7 \pm 1,3)$ мкмоль оксипроліну/г, тоді як у шкірі ця фракція була

представлена фракцією II і дорівнювала ($17,4 \pm 1,2$) мкмоль оксипроліну/г. Водночас у легенях концентрація нерозчинного колагену становила ($41,8 \pm 2,9$) мкмоль оксипроліну/г, тоді як у шкірі цей показник був у понад чотири рази вищим і становив ($177,8 \pm 13,6$) мкмоль оксипроліну/г, що свідчить про високий ступінь стабільності колагенових структур у дермі. Такі результати добре узгоджуються з профілем оксипроліну у крові, де домінуючою формою був білково-зв'язаний оксипролін близько 83 %, що підтверджує наявність переважно стабільного пулу колагену у тканинах інтактних тварин.

Поряд із колагеном глікозаміноглікани (ГАГ) належать до ключових функціональних компонентів сполучної тканини, оскільки ці полісахаридні біополімери формують надмолекулярні нековалентні комплекси з колагеновими фібрилами, а також з клітинними рецепторами, що беруть участь у взаємодії клітин і міжклітинного матриксу. Через таку взаємодію ГАГ регулюють фібрилогенез, визначають архітекtonіку колагенових мереж і забезпечують органоспецифічність структури та функції сполучнотканинного матриксу. У результаті саме баланс і просторове розташування ГАГ у матриксі мають вирішальне значення для формування фізіологічної структури сполучної тканини та для підтримки її механіко-біологічних властивостей [131, 137, 159, 175, 201].

Вміст глікозаміногліканів у легенях становив ($660,4 \pm 35,6$) мкмоль/г тканини, тоді як у шкірі – ($456,4 \pm 27,8$) мкмоль/г, що свідчить про інтенсивний матриксний метаболізм у легеневій тканині, чутливій до метаболічних і оксидативних змін.

Цінними біохімічними індикаторами ремоделювання матриксу, запальних процесів та структурних змін у тканинах є активність гіалуронідази, гіалуронатсинтази та вміст гіалуронової кислоти.

Встановлено, що активність гіалуронідази у легенях інтактних статевозрілих тварин становила ($17,8 \pm 2,1$) нмоль/мг·год, а у шкірі – ($25,4 \pm 3,2$) нмоль/мг·год, що вказує на дещо вищу інтенсивність деградації ГАГ у шкірній тканині (табл. 3.3).

**Вміст колагену, ГАГ, ГУГ та активність ферментів у тканинах
інтактних статевозрілих щурів ($M \pm m$)**

Показник	Стат. показ.	Тканина	
		Легені n=10	Шкіра n=10
Розчинний колаген (фракція I) (мкмоль ОП /г)	M $\pm m$ %	18,7 1,3 100 %	-
Розчинний колаген (фракція II) (мкмоль ОП /г)	M $\pm m$ %	-	17,4 1,2 100 %
Нерозчинний колаген (мкмоль ОП /г)	M $\pm m$ %	41,8 2,9 100 %	177,8 13,6 100 %
Глікозаміноглікани (мкмоль ГУК/г тканини)	M $\pm m$ %	660,4 35,6 100 %	456,4 27,8 100 %
Гіалуронова кислота (мкмоль ГУК/г тканини)	M $\pm m$ %	254,2 22,5 100 %	136,8 9,6 100 %
Гіалуронідаза (нмоль/мг·год)	M $\pm m$ %	17,8 2,1 100 %	25,4 3,2 100 %
Гіалуронатсинтаза (нмоль/мг·год)	M $\pm m$ %	24,9 2,8 100 %	28,6 3,7 100 %

Водночас активність гіалуронатсинтази була більшою у шкірі і становила ($28,6 \pm 3,7$) нмоль/мг·год проти ($24,9 \pm 2,8$) нмоль/мг·год у легенях,

що свідчить про компенсаторну рівновагу між синтезом і деградацією компонентів матриксу. Концентрація гіалуронової кислоти становила відповідно $(254,2 \pm 22,5)$ мкмоль/г у легенях та $(136,8 \pm 9,6)$ мкмоль/г у шкірі, тобто у паренхіматозному органі вона була майже удвічі вищою. Високий рівень гіалуронової кислоти в легенях може бути пов'язаний з потребою у підтриманні бар'єрної функції й регуляції водного балансу.

Отримані дані добре корелюють з рівнем аскорбінової кислоти у крові та сечі. Як відомо, аскорбат є кофактором гідроксилування проліну в колагенових молекулах. Високий вміст стабільного, нерозчинного колагену в тканинах, особливо у шкірі, вказує на ефективну роботу аскорбатзалежних ферментативних систем у інтактних тварин. Водночас співвідношення екскреції аскорбінової кислоти й оксипроліну підтверджує достатній рівень обміну вітаміну С і його участь у підтриманні колагенового метаболізму.

Таким чином, у інтактних щурів формуються характерні базові профілі сполучнотканинних компонентів, а саме домінування нерозчинного колагену, високий рівень глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти у легенях та стабільна активність гіалуронідази й гіалуронатсинтази.

Інтегральним показником стану сполучнотканинного матриксу, що відображає швидкість деградації колагенових білків та баланс між процесами синтезу і розпаду структурних компонентів є колагенолітична активність (КЛА). Вона опосередковується двома основними ферментативними системами: металозалежною (передусім матриксними металопротейназами) та металонезалежною, які функціонують комплементарно, підтримуючи фізіологічний рівень ремоделювання позаклітинного матриксу.

У легеневій тканині інтактних щурів металозалежна КЛА становила $(1,1 \pm 0,08)$ мкмоль ОП/г·год, тоді як у шкірі цей показник був дещо нижчим і становив $(0,8 \pm 0,06)$ мкмоль ОП/г·год. Металонезалежна активність мала протилежний розподіл, а саме у легенях – $(0,6 \pm 0,06)$ мкмоль ОП/г·год, у шкірі – $(0,9 \pm 0,07)$ мкмоль ОП/г·год. Це свідчить про певну тканинну специфічність регуляції колагенолізу, де у легенях переважають металозалежні механізми,

тоді як у шкірі більший внесок мають металонезалежні системи. Загальна КЛА становила $(1,7 \pm 0,12)$ мкмоль ОП/г·год у легенях та $(1,7 \pm 0,13)$ мкмоль ОП/г·год у шкірі.

У сироватці крові загальна КЛА досягала $(7,2 \pm 0,93)$ мкмоль ОП/л·год, що значно перевищує тканинні показники. Це пояснюється циркуляцією в плазмі активних форм протеїназ та їхніх комплексів, які беруть участь у деградації позаклітинних білків та регуляції обміну сполучної тканини на системному рівні (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Колагенолітична активність у тканинах та сироватці крові інтактних статевозрілих щурів ($M \pm m$)

Показник	Стат. показ.	Тканина		
		Легені n=10	Шкіра n=10	Кров n=10
Металозалежна КЛА	M	1,1	0,8	-
	$\pm m$	0,08	0,06	
	%	100 %	100 %	
Металонезалежна КЛА	M	0,6	0,9	-
	$\pm m$	0,06	0,07	
	%	100 %	100 %	
Загальна КЛА	M	1,7	1,7	7,2
	$\pm m$	0,12	0,13	0,93
	%	100 %	100 %	100 %

Примітка. Активність КЛА у тканинах виражено в мкмоль/г·год, у крові - мкмоль/л·год.

Отримані дані добре узгоджуються з результатами, наведеними вище. Так, домінування білково-зв'язаного оксипроліну в крові та високий рівень нерозчинного колагену у тканинах, особливо у шкірі, де його концентрація у понад чотири рази перевищувала легеневу, свідчать про стабільність

структурного пулу колагену. Водночас виявлений баланс між металозалежною та металонезалежною КЛА відображає фізіологічний рівень ремоделювання матриксу, який підтримується за участі глікозаміногліканів та гіалуронової кислоти. Високий вміст ГАГ у легенях та активність гіалуронідази й гіалуронатсинтази, підтверджують наявність активного, але збалансованого матриксного обміну.

Таким чином, у інтактних тварин показники колагенолітичної активності у поєднанні з рівнями оксипроліну, аскорбінової кислоти, ГАГ і ферментативних систем (гіалуронідази та гіалуронатсинтази) відображають фізіологічний стан матриксу, де процеси синтезу та деградації перебувають у динамічній рівновазі. Ці результати доцільно розглядати як контрольні референтні значення для подальших досліджень за умов впливу іонізуючого випромінювання чи інших пошкоджувальних факторів.

3.3. Механізми постпроменевого порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини статевозрілих тварин, які були піддані тотальному γ -опроміненню дозою 1,0 Гр

Вивчення ранніх змін у структурі та метаболізмі сполучної тканини після впливу іонізуючого випромінювання є ключовим для розуміння механізмів радіаційного ушкодження організму. Серед основних мішеней променевої дії виступають колагенові білки різних типів, які формують каркас екстрацелюлярного матриксу, а також ензиматичні системи, що регулюють їх біосинтез, модифікацію й деградацію. Навіть відносно низькі дози тотального γ -опромінення можуть призводити до дисбалансу між синтезом і розпадом колагенових структур, що виявляється у зміні співвідношення розчинних і нерозчинних фракцій, порушенні фібрилогенезу та зниженні стабільності білкового пулу сполучної тканини.

Особливе значення має аналіз активності ферментів, залучених у метаболізм матриксу – гіалуронідази, гіалуронатсинтази, металопротеїнази та ферментів, що формують і розщеплюють крос-лінки колагенових молекул. Їхня функціональна спроможність визначає динамічну рівновагу між деградацією та синтезом, а також здатність тканини зберігати механічну міцність і відновлювальний потенціал у постпроменевої період. Порушення роботи цих систем на тлі променевого впливу може спричинити структурну нестабільність матриксу, підвищену фрагментацію волокон, зміну вмісту оксипроліну та зниження ефективності аскорбатзалежних процесів гідроксилування.

Вивчення таких змін у статевозрілих тварин, які були піддані тотальному γ -опроміненню, має принципове значення для з'ясування ранніх молекулярних механізмів постпроменевого ремоделювання сполучної тканини. Отримані результати дозволять визначити базові ланки патогенезу, встановити біохімічні маркери ушкоджень та сформувані підґрунтя для пошуку патогенетично обґрунтованих методів профілактики і корекції порушень структури та функції сполучнотканинного матриксу при опроміненні.

У статевозрілих щурів після тотального γ -опромінення дозою 1,0 Гр зафіксовано помірне посилення обороту колагену, яке супроводжується змінами вмісту оксипроліну та аскорбінової кислоти в біологічних рідинах порівняно з інтактними тваринами. Загальний оксипролін у сироватці крові зріс на 8,8 %, а його добова екскреція з сечею – на 27,6 %, але без статистичної значущості. Підвищення його у крові поєднувалося з виразнішим зростанням виведення продуктів колагенолізу, що узгоджується з активацією раннього ремоделювання матриксу. Фракційний склад оксипроліну зазнав «зсуву» у бік лабільних пулів. Рівень вільної форми підвищився на 15,3 % ($p < 0,05$), пептидно-зв'язаної зріс на 25,8 % ($p < 0,01$), на фоні незначного зростання білково-зв'язаного оксипроліну лише на 6,5 %. Це свідчить про активацію деградації колагенових пептидів і збільшення частки коротких пептидних та

вільних форм за збереження домінування структурно стабільного білкового пула (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Вміст оксипроліну та аскорбінової кислоти в біологічних рідинах інтактних і опроміненних дозою 1,0 Гр статевозрілих щурів ($M \pm m$)

Показник	Інтактні тварини (n=10)		Тварини, опромінені дозою 1,0 Гр (n=10)	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Загальний оксипролін	119,6±5,82	120,4 ± 10,6	130,1±6,38	153,6 ± 13,5
Вільний оксипролін (мкмоль/л)	11,8±0,31	-	13,6±0,54*	-
Пептидно-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	8,9±0,22	-	11,2±0,53**	-
Білково-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	98,9±3,02	-	105,3±4,82	-
Пептидно-зв'язаний/ Вільний ОП (ПЗОП/ ВОП)	0,75±0,03	-	0,79±0,06	-
Аскорбінова кислота	54,8± 4,2	144,8±12,8	68,6±5,2	184,8±13,6

Примітки:

1. Вміст загального оксипроліну та аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин.

Аскорбінова кислота, як ключовий кофактор аскорбат-залежного гідроксилювання проліну, також зростала у сироватці крові на 25,2 % порівняно з інтактними тваринами, а у сечі – на 27,6 %. Відношення аскорбінової кислоти до оксипроліну у крові збільшилося на 15 %, що опосередковано вказує на активацію аскорбат-залежних етапів колагеногенезу, але при цьому екскреторне значення цього відношення у сечі лишилося стабільним, відображаючи узгоджене підвищення виведення аскорбату та маркерів розпаду колагену.

Отже, опромінення статевозрілих тварин дозою 1,0 Гр індукує ранню адаптаційну відповідь сполучної тканини і характеризується підвищенням загального оксипроліну в крові й його екскрецією, зростанням вільної та пептидної фракції, збільшенням забезпечення аскорбатом, тоді як головний структурний пул білково-зв'язаного оксипроліну зберігає провідну частку. Комплекс цих змін характеризує помірно посилений матриксний обмін без ознак структурного виснаження, і може бути розцінений як референтний патерн раннього постпроменевого ремоделювання при низькій дозі γ -впливу.

Оцінюючи вміст колагену (розчинні фракції I/II та нерозчинний пул), глікозаміногліканів (ГАГ), гіалуронової кислоти (ГУК), а також активність гіалуронідази (HYAL) і гіалуронатсинтази (HAS), слід зазначити, що опромінення дозою 1,0 Гр статевозрілих тварин не призвело до суттєвих зрушень у кількісному вмісті колагену, але зумовило виразну активацію обміну глікозаміногліканів та гіалуронової кислоти.

Встановлено, що у легенях опромінених дозою 1,0 Гр тварин розчинний колаген (фракція I) знизився на 4,3 %, нерозчинний – практично не змінився. Натомість концентрація ГУК зросла на 17,5 %, на фоні незначного зростання ГАГ на 3,5 % порівняно з інтактними тваринами. Активність гіалуронідази підвищилася на 10,1 %, а гіалуронатсинтази – на 14,9 %. Питоме співвідношення ГУК/ГАГ збільшилося на 13,6 %, а індекс HYAL/HAS зменшився на 4,1 %, що вказує на зсув балансу в бік переважання синтезу ГУК над її деградацією та на накопичення високомолекулярної ГУК у легеновому матриксі (табл. 3.6).

**Вміст колагену, ГАГ, ГУГ та активність ферментів у тканинах
опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих щурів (М ± m)**

Показник	Стат. Показ.	Тканина	
		Легені n=10	Шкіра n=10
Розчинний колаген (фракція I) (мкмоль ОП /г)	М ±m р	17,9 1,2 >0,05	-
Розчинний колаген (фракція II) (мкмоль ОП /г)	М ±m р	-	16,9 1,1 >0,05
Нерозчинний колаген (мкмоль ОП /г)	М ±m р	42,2 3,3 >0,05	178,4 13,4 >0,05
Глікозаміноглікани (мкмоль ГУК/г тканини)	М ±m р	683,2 36,1 >0,05	468,6 28,2 >0,05
Гіалуронова кислота (мкмоль ГУК/г тканини)	М ±m р	298,7 27,3 >0,05	158,4 10,8 >0,05
Гіалуронідаза (нмоль/мг·год)	М ±m р	19,6 2,3 >0,05	27,1 3,3 >0,05
Гіалуронатсинтаза (нмоль/мг·год)	М ±m р	28,6 3,2 >0,05	32,4 4,0 >0,05

Примітка. р – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин.

У шкірі тварин через 1 добу після опромінення дозою 1,0 Гр концентрація розчинного колагену (фракція II) дещо знизилася на 2,9 %, а вміст нерозчинного залишився стабільним. ГАГ зросли на 2,7 %, а

концентрація ГУК збільшилася на 15,8 %. Активність гіалуронідази підвищилась на 6,7 %, гіалуронатсинтази – на 13,3 %. Співвідношення ГУК/ГАГ зросло на 12,8 %, а HYAL/HAS зменшилося на 5,8 % порівняно з контролем, що, як і в легенях, свідчить про відносне переважання синтетичної ланки обміну ГУК.

За відсутності статистично значущих змін у кількості розчинного та нерозчинного колагену, у тканинах обох органів фіксується узгоджене підвищення ГАГ, ГУК і активності ключових ферментів її обороту (HYAL, HAS), з виразнішим приростом ГУК.

Це корелює з попередньо показаним зростанням загального оксипроліну в крові й посиленням його екскреції, а також підвищенням аскорбінової кислоти у крові та сечі при опроміненні тварин дозою 1,0 Гр, що разом відображає ранню адаптаційну відповідь сполучної тканини та супроводжується активацією ремоделювання матриксу та обігу ГУК за умов збереження структурного колагенового каркаса. Зростання ГУК/ГАГ і зниження HYAL/HAS додатково вказують на збагачення ГАГ-пулу гіалуронатом і потенційне посилення гідратації тканин, як типову реакцію раннього постпроменевого періоду.

Отже, опромінення дозою 1,0 Гр у статевозрілих тварин спричиняє незначне посилення матриксного обміну без втрати колагенової стабільності. Одержані параметри доцільно розглядати як референтний патерн раннього постпроменевого ремоделювання для подальшого порівняння з більшими дозами та пізнішими термінами спостереження.

Колагенолітичну активність розглядали як інтегральний показник протеолітичного обороту колагену, що формується металозалежними та металонезалежними ферментними системами. За всіма локаціями у тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, відзначено помірне зростання КЛА, однак міжгрупові відмінності не досягали статистичної значущості, тому їх слід трактувати як тенденції.

Встановлено, що у легенях відносно інтактних тварин металозалежна КЛА збільшилася на 9,1 %, металонезалежна зросла на 16,7 %, загальна КЛА підвищилася на 18,8 % (табл. 3.7).

Таблиця 3.7.

Колагенолітична активність у тканинах та сироватці крові опромінених дозою 1,0 Гр статевозрілих щурів ($M \pm m$)

Показник	Стат. показ.	Тканина		
		Легені n=10	Шкіра n=10	Кров n=10
Металозалежна КЛА	M	1,2	1,1	-
	$\pm m$	0,09	0,08	-
	p	>0,05	>0,05	-
Металонезалежна КЛА	M	0,7	1,1	-
	$\pm m$	0,06	0,08	-
	p	>0,05	>0,05	-
Загальна КЛА	M	1,9	2,2	8,6
	$\pm m$	0,14	0,15	1,24
	p	>0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

1. Активність КЛА у тканинах виражено в мкмоль /г·год, у крові - мкмоль/л·год;
2. p – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин.

Співвідношення металозалежна та металонезалежна зменшилося з близько 1,83 до близько 1,71, тобто приріст більш виражений за рахунок металонезалежної ланки. Така картина узгоджується з раніше показаним підвищенням у легенях вмісту ГАГ та ГУК і зростанням активності HAS/HYAL, що відображає активоване ремоделювання матриксу без істотних втрат колагенового каркаса.

У шкірі металозалежна КЛІА зросла на 37,5 %, металонезалежна – на 22,2 % порівняно з контролем, при цьому загальна колагенолітична активність збільшилася на 29,4 %. Співвідношення металозалежна та металонезалежна КЛІА підвищилося з близько 0,89 до 1,00, що вказує на відносне посилення ролі металозалежних механізмів у дермальній матриці. З урахуванням паралельного зростання тканинних рівнів ГУК та активності НАС це може відображати ранню адаптаційну перебудову позаклітинної матриці зі збільшенням гідратаційного потенціалу шкіри.

У сировотці крові загальна КЛІА зросла на 19,4 %. Підвищення системної протеолітичної активності узгоджується з раніше зафіксованим зростанням загального оксипроліну в крові та його екскрецією з сечею, а також із підвищенням аскорбінової кислоти – ознаками активованого колагенового обміну в ранній постпроменевої період.

Таким чином, опромінення тварин дозою 1,0 Гр формує патерн помірного, системного підвищення колагенолітичної активності у легенях, шкірі та крові без достовірних міжгрупових відмінностей. У легенях приріст більшою мірою зумовлений активацією металонезалежної ланки ферментативного каскаду, тоді як у шкірі виразніше зростає металозалежна складова. Така тканинна специфічність може свідчити про різні механізми залучення ферментів до процесів деградації колагену залежно від локалізації.

Отримані тенденції узгоджуються з підвищенням пулу глікозаміногліканів та гіалуронової кислоти та посиленням активності гіалуронідаз і гіалуронансинтаз, що відображає активацію метаболічної динаміки полісахаридного компонента позаклітинного матриксу. У поєднанні з даними про зростання рівня оксипроліну та аскорбату ці результати вказують на розвиток адаптаційного ремоделювання сполучної тканини.

Збереження структурної стабільності колагенового остова за умов підвищення колагенолізу та полісахаридного обміну свідчить про компенсаторний характер змін, спрямований на підтримання функціональної цілісності матриксу. У цілому це можна трактувати як ранню адаптивну

відповідь організму, яка забезпечує короткочасне збереження гомеостазу сполучнотканинних структур на тлі впливу іонізуючого випромінювання.

3.4. Механізми постпроменевого порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини статевозрілих тварин, які були піддані тотальному γ -опроміненню дозою 3,0 Гр

Вивчення механізмів постпроменевого ремоделювання сполучної тканини є ключовим для розуміння ранніх ланок радіаційного ушкодження та подальших структурно-функціональних наслідків, зокрема схильності до утворення фіброзів. При тотальному γ -опроміненні дозою 3,0 Гр першочерговими мішенями стають колагени різних типів і ферментні системи, що забезпечують їх біосинтез, дозрівання та деградацію. Зміни аскорбатзалежного гідроксилювання, перерозподіл розчинних і нерозчинних колагенових фракцій, активація металопротеїназ та колагенолітичних каскадів, а також зсув балансу гіалуронатсинтази/гіалуронідази з накопиченням гіалуронану формують біохімічне підґрунтя для порушення цілісності матриксу, набряку та дисрегуляції міжклітинних взаємодій. Дослідження типоспецифічних змін колагену у зв'язку з активністю відповідних ензиматичних систем у статевозрілих тварин після опромінення дозою 3,0 Гр дозволить виявити ранні маркери ушкодження, окреслити причинно-наслідкові зв'язки між метаболічними і структурними зсувами та обґрунтувати патогенетичні підходи до профілактики й корекції радіаційно-індукованих порушень сполучної тканини.

Встановлено, що через добу після одноразового тотального γ -опромінення дозою 3,0 Гр у статевозрілих щурів формується виражений патерн ранніх патофізіологічних змін сполучної тканини, який починається з перерозподілу колагенових метаболітів у крові на тлі дефіциту аскорбату.

Загальний оксипролін у сироватці залишився практично на рівні контролю, однак частки його фракцій істотно змінилися (табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

Вміст оксипроліну та аскорбінової кислоти в біологічних рідинах інтактних і опроміненних дозою 3,0 Гр статевозрілих щурів ($M \pm m$)

Показник	Інтактні тварини (n=10)		Тварини, опромінені дозою 3,0 Гр (n=10)	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Загальний оксипролін	119,6±5,82	120,4 ± 10,6	119,4±5,81	97,0 ± 8,5
Вільний оксипролін (мкмоль/л)	11,8±0,31	-	16,2±0,52**	-
Пептидно-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	8,9±0,22	-	24,6±1,24**	-
Білково-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	98,9±3,02	-	78,6±2,43**	-
Пептидно-зв'язаний/ Вільний ОП (ПЗОП/ ВОП)	0,75±0,03	-	1,52±0,12**	-
Аскорбінова кислота	54,8± 4,2	144,8±12,8	39,5±3,5*	116,7±11,8

Примітки:

1. Вміст загального оксипроліну та аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин.

Вміст білково-зв'язаного оксипроліну більш ніж на 20 % був нижчим, ніж у інтактних тварин, різко зростав вміст вільного оксипроліну, показник якого

перевищував на 37 % відповідно, а також рівень пептиднозв'язаного оксипроліну підвищився майже у 2,8 рази. Примітно, що співвідношення рівнів пептиднозв'язаного і вільного оксипроліну зазнало характерних змін, а саме в 2 рази в порівнянні з контрольними величинами, що свідчить про посилення колагенолізу та вихід у кров коротких колагенових пептидів за збереження сумарного пулу маркера. Паралельно з цим у крові різко знизився рівень аскорбінової кислоти майже у 1,4 рази, а її екскреція з сечею зменшилася на 19,4 % порівняно з інтактними тваринами.

Падіння співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну у крові з 0,46 до 0,33 відображає виснаження аскорбатзалежних етапів гідроксилювання проліну та лізину, що створює умови для неповного дозрівання колагену, зниження щільності перехресних зшивок і підвищення «розчинності» матриксу.

На тканинному рівні провідною ознакою встановлено посилення процесів солюбілізації колагенових структур без руйнування базового каркаса матриксу. У легенях вміст розчинного колагену (фракція I) зріс на 33 %, тоді як у шкірі вміст розчинного колагену (фракція II) збільшився на 41 %, що є статистично значимим порівняно з інтактним контролем. При цьому нерозчинний пул колагену в обох тканинах залишався відносно стабільним, що свідчить про збереження опорної мережі. Такий профіль змін відповідає накопиченню незрілих форм колагену на тлі ще функціонально збереженого структурного остова.

Паралельно відзначено активацію метаболізму полісахаридного компонента позаклітинного матриксу. Загальний вміст глікозаміногліканів у легенях зріс на 24 % і демонстрував тенденцію до підвищення в шкірі, що вказує на стимуляцію синтетичних процесів у напрямку полісахаридної ланки.

Таким чином, встановлені зміни відображають дисбаланс у структурно-метаболічній організації сполучної тканини, що проявляється переважним нагромадженням розчинних, незрілих фракцій колагену та підвищенням рівня глікозаміногліканів. Збереження стабільного пулу нерозчинного колагену

свідчить про відносну резистентність опорної мережі на ранніх етапах пошкодження, однак одночасне накопичення полісахаридів і незрілих форм колагену може розглядатися як передумова до подальших деструктивних перебудов матриксу (табл. 3.9).

Таблиця 3.9.

**Вміст розчинного, нерозчинного колагену та глікозаміногліканів у
тканинах інтактних і опромінених дозою 3,0 Гр
статевозрілих щурів (M ± m)**

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини статевозрілих щурів	
		Легені	Шкіра
Розчинний колаген (фракція I) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	18,7 ± 1,3	-
	3,0 Гр	24,8 ± 1,9*	-
Розчинний колаген (фракція II) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	-	17,4 ± 1,2
	3,0 Гр	-	24,5 ± 2,1*
Нерозчинний колаген (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	41,8 ± 2,9	177,8 ± 13,6
	3,0 Гр	42,7 ± 3,1	174,6 ± 12,8
Глікозаміноглікани (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	660,4 ± 35,6	456,4 ± 27,8
	3,0 Гр	817,8 ± 47,4*	542,6 ± 31,1

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

Найбільш показовим є зсув гіалуронанового обміну, який характеризується зростанням вмісту ГУК на 35 % у легенях і на 36 % у шкірі порівняно з інтактними статевозрілими тваринами. Підґрунтям цього є протилежно спрямовані зміни активності ключових ферментів, а саме

гіалуронатсинтаза підвищилася на 36 % у легенях та на 28 % у шкірі порівняно з інтактними тваринами, тоді як гіалуронідаза знизилася на 15 % і 14 % відповідно. Зменшення співвідношення HYAL/HAS на користь синтезу, разом із зростанням частки ГУК у загальному пулі ГАГ, вказує на накопичення переважно високомолекулярної гіалуронової кислоти, що посилює гідrataцію міжклітинного простору, підвищує в'язко-еластичні та бар'єрні властивості матриксу й створює передумови для інтерстиціального набряку, особливо в легеневій паренхімі (табл. 3.10).

Таблиця 3.10.

Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у тканинах інтактних і опромінених дозою 3,0 Гр статевозрілих тварин ($M \pm m$)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини	
		Легені	Шкіра
Гіалуронова кислота (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	254,2 ± 22,5	136,8 ± 9,6
	3,0 Гр	342,5 ± 32,6*	185,6 ± 12,6*
Гіалуронідаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	17,8 ± 2,1	25,4 ± 3,2
	3,0 Гр	15,2 ± 1,9	21,8 ± 2,7
Гіалуронатсинтаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	24,9 ± 2,8	28,6 ± 3,7
	3,0 Гр	33,8 ± 3,9	36,7 ± 4,4

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

Системна відповідь з боку протеолітичних систем проявляється істотним зростанням колагенолітичної активності. У легенях металозалежна й металонезалежна КЛА підвищувалась на 45 % та 50 % відповідно, що забезпечило приріст загальної колагенолітичної активності на 47 % порівняно з контролем. У шкірі приріст був ще більш вираженим для металозалежної ланки майже в 1,9 рази, при зростанні металонезалежної в 1,4 рази, а загальної

колагенолітичної активності – 1,6 рази. У сироватці крові загальна КЛА майже подвоїлася, що узгоджується з накопиченням у плазмі пептидів колагену та підтверджує системний характер протеолітичної активації (табл. 3.11).

Таблиця 3.11.

Колагенолітична активність (КЛА) у тканинах та сироватці крові інтактних і опромінених дозою 3,0 Гр статевозрілих щурів (М ± m)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини		
		Легені	Шкіра	Кров
Металозалежна КЛА	Інтактні	1,1 ± 0,08	0,8 ± 0,06	-
	3,0 Гр	1,6 ± 0,12**	1,5 ± 0,11#	-
Металонезалежна КЛА	Інтактні	0,6 ± 0,06	0,9 ± 0,07	-
	3,0 Гр	0,9 ± 0,08*	1,3 ± 0,10**	-
Загальна КЛА	Інтактні	1,7 ± 0,12	1,7 ± 0,13	7,2±0,93
	3,0 Гр	2,5 ± 0,18**	2,8 ± 0,18#	14,3 ± 1,89**

Примітки:

1. Активність КЛА у тканинах виражено в мкмоль /г·год, у крові - мкмоль/л·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин;
4. # – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин.

Узагальнюючи отримані результати слід зазначити, що опромінення статевозрілих тварин дозою 3,0 Гр запускає ранню адаптаційно-пошкоджувальну фазу ремоделювання позаклітинного матриксу, а саме на тлі

зниження аскорбату і відносного дефіциту гідроксилювання активується протеоліз колагену, у крові переважають короткі пептиди і вільні фрагменти, а в тканинах накопичуються розчинні колагенові форми без негайної втрати нерозчинного каркаса. Паралельно відбувається гіалуронатзалежне зростання гідратаційного потенціалу матриксу за рахунок підвищення HAS і пригнічення HYAL. Комплекс цих зрушень формує біохімічне підґрунтя для можливого переходу до пізніших структурних уражень і фіброзу, але разом із тим окреслює терапевтичні точки прикладання – відновлення аскорбатної ємності, модулювання дисбалансу матриксних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів (ММР/ТІМР) і нормалізація обміну гіалуронової кислоти – з метою запобігання хронізації ушкодження.

3.5. Механізми порушення функціонування у сполучній тканині у статевозрілих тварин, які були піддані тотальному γ -опроміненню дозою 5,82 Гр

Доза γ -опромінення в 5,82 Гр належить до високих гострих впливів, за яких сполучна тканина стає однією з первинних мішеней ушкодження. Саме при такому навантаженні швидко порушується аскорбатзалежне дозрівання колагену, змінюється співвідношення розчинних і нерозчинних його фракцій, активуються металопротеїнази та інші колагенолітичні каскади, а також зсувається рівновага систем гіалуронатсинтази та гіалуронідази з акумуляцією гіалуронату. Сукупність цих реакцій визначає втрату механічної стабільності матриксу, гідратацію й набряк тканин, дисрегуляцію клітинно-матричних взаємодій і створює підґрунтя для переходу гострого ушкодження у хронічне ремоделювання та фіброз. Попри очевидну клінічну значущість (радіаційні інциденти, променева терапія), типоспецифічні зміни колагену (I, III та ін.) і роль ферментних систем, що забезпечують його синтез, дозрівання та

деградацію, у ранній постпроменеви́й період вивчені недостатньо саме для високої дози 5,82 Гр. Декомпозиція цих механізмів у статевозрілих тварин дозволить ідентифікувати чутливі біомаркери раннього ушкодження, з'ясувати причинно-наслідкові зв'язки між оксидативним стресом, протеаз/антипротеазним дисбалансом і порушенням крос-лінкування колагену, а також обґрунтувати патогенетичні підходи до профілактики та корекції радіаційно-індукованих змін сполучної тканини.

Результати дослідження показали, що тотальне γ -опромінення дозою 5,82 Гр формує у статевозрілих щурів виражений патерн гострого порушення колагенового та глікозаміногліканового обміну, що підтверджується узгодженими змінами біомаркерів у крові, сечі та тканинах.

Встановлено, що у опроміненних дозою 5,82 Гр тварин порівняно з інтактними тваринами загальний оксипролін у сироватці крові зменшився на 6,4 %, тоді як його добова екскреція з сечею знизилася на 34,1 % ($p < 0,01$), що відображає системний зсув колагенового обміну і, ймовірно, супроводжується змінами ниркової екскреції. Критичним є перерозподіл фракцій у плазмі. Так вільний оксипролін зріс на 42,4 % ($p < 0,01$), пептидно-зв'язаний – у 3,56 рази ($p < 0,001$), тоді як білково-зв'язаний зменшився на 36,1 % ($p < 0,01$). Поряд з цим співвідношення ПЗОП/ВОП підвищилося у 2,52 рази ($p < 0,001$). Це свідчить про інтенсивний колагеноліз з виходом у кров коротких пептидів і вільних фрагментів на тлі виснаження стабільного білково-зв'язаного пулу.

Одночасно фіксується глибоке падіння вмісту аскорбінової кислоти – у сироватці на 56,6 % ($p < 0,001$), у сечі на 34,1 %, ($p < 0,05$) що може свідчити про дефіцит аскорбату як кофактора проліл-/лізилгідроксилаз і оксидативне виснаження антиоксидантної ланки. Зниження співвідношення аскорбінова кислота/оксипролін у крові вказує на неповноцінне дозрівання колагену і підвищення його «розчинності» (табл. 3.12).

Вміст оксипроліну та аскорбінової кислоти в біологічних рідинах інтактних і опромінених дозою 5,82 Гр статевозрілих щурів ($M \pm m$)

Показник	Інтактні тварини (n=10)		Тварини, опромінені дозою 5,82 Гр (n=10)	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Загальний оксипролін	119,6±5,82	120,4±10,6	111,9±5,23	79,3±7,0**
Вільний оксипролін (мкмоль/л)	11,8±0,31	-	16,8±1,32**	-
Пептидно-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	8,9±0,22	-	31,7±1,68#	-
Білково-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	98,9±3,02	-	63,2±1,96#	-
Пептидно-зв'язаний/ Вільний ОП (ПЗОП/ ВОП)	0,75±0,03	-	1,89±0,14**	-
Аскорбінова кислота	54,8± 4,2	144,8±12,8	23,8±2,4#	95,4±10,1*

Примітки:

1. Вміст загального оксипроліну та аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин;
4. # – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин.

На рівні тканин спостерігається солюбілізація колагенового матриксу без масивної втрати каркаса. У легенях розчинний колаген (фракція I) збільшився на 40,1 %, у шкірі розчинний колаген (фракція II) – на 39,1 %, тоді як нерозчинний пул у легенях знизився на 2,9 %, а в шкірі, навпаки, зріс на 8,4 % порівняно з інтактними тваринами (табл. 3.13).

Таблиця 3.13.

**Вміст розчинного, нерозчинного колагену та глікозаміногліканів у
тканинах інтактних і опромінених дозою 5,82 Гр
статевозрілих щурів ($M \pm m$)**

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини статевозрілих щурів	
		Легені	Шкіра
Розчинний колаген (фракція I) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	18,7 ± 1,3	-
	5,82 Гр	26,2 ± 2,1*	-
Розчинний колаген (фракція II) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	-	17,4 ± 1,2
	5,82 Гр	-	24,2 ± 2,3*
Нерозчинний колаген (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	41,8 ± 2,9	177,8 ± 13,6
	5,82 Гр	40,6 ± 3,2	192,8 ± 14,2
Глікозаміноглікани (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	660,4 ± 35,6	456,4 ± 27,8
	5,82 Гр	836,5 ± 45,6*	568,9 ± 31,8*

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

Таке поєднання свідчить про накопичення незрілих колагенових форм і часткове порушення фібрилогенезу за ще збереженої опорної мережі, що узгоджується з аскорбатним дефіцитом і перерозподілом фракцій оксипроліну

в крові. Паралельно підвищується вміст глікозаміногліканів у легенях на 26,7 %, а у шкірі на 24,6 % порівняно з інтактними тваринами, що може свідчити про активацію протеогліканової ланки та збільшення осмотично-гідратаційного потенціалу матриксу.

Гіалуронанова ланка зазнає найбільш виразних зрушень (табл. 3.14).

Таблиця 3.14.

Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у тканинах інтактних і опромінених дозою 5,82 Гр статевозрілих тварин (М ± m)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини	
		Легені	Шкіра
Гіалуронова кислота (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	254,2 ± 22,5	136,8 ± 9,6
	5,82 Гр	428,7 ± 38,2**	198,4 ± 14,8**
Гіалуронідаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	17,8 ± 2,1	25,4 ± 3,2
	5,82 Гр	12,4 ± 1,6	18,6 ± 2,4
Гіалуронатсинтаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	24,9 ± 2,8	28,6 ± 3,7
	5,82 Гр	38,9 ± 4,4*	41,2 ± 4,9

Примітки:

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

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

Концентрація гіалуронової кислоти зросла у легенях на 68,6 %, а у шкірі на 45,2 % порівняно з контролем. Ферментний баланс змістився у бік синтезу, де активність гіалуронатсинтази підвищилась на 59,8 % у легенях і на 44,1 % у шкірі, тоді як гіалуронідаза зменшилася на 30,3 % і 27,6 % відповідно порівняно з інтактними статевозрілими тваринами. Унаслідок цього індекс

HYAL/HAS у легенях знизився приблизно на 56 %, у шкірі – на 50 %, а частка гіалуронату в загальному пулі ГАГ (ГУК/ГАГ) зросла на 33 % у легенях і на 16 % у шкірі. Такий гіалуронат-збагачений фенотип матриксу, характерний для ранньої запально-оксидативної фази ушкодження, підсилює в'язко-еластичні і бар'єрні властивості, сприяє затримці води та створює умови для інтерстиціального набряку, що є особливо критичним для легеневої паренхіми.

Системна протеолітична відповідь проявляється різким підвищенням колагенолітичної активності (табл. 3.15).

Таблиця 3.15.

Колагенолітична активність (КЛА) у тканинах та сироватці крові інтактних і опромінених дозою 5,82 Гр статевозрілих щурів ($M \pm m$)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини		
		Легені	Шкіра	Кров
Металозалежна КЛА	Інтактні	1,1 ± 0,08	0,8 ± 0,06	-
	5,82 Гр	2,8 ± 0,20*	2,6 ± 0,18*	-
Металонезалежна КЛА	Інтактні	0,6 ± 0,06	0,9 ± 0,07	-
	5,82 Гр	1,6 ± 0,12*	2,1 ± 0,15*	-
Загальна КЛА	Інтактні	1,7 ± 0,12	1,7 ± 0,13	7,2±0,93
	5,82 Гр	4,4 ± 0,28*	4,7 ± 0,29*	42,16±3,7*

Примітки:

1. Активність КЛА у тканинах виражено в мкмоль /г·год, у крові - мкмоль/л·год;
2. * – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин.

У легенях металозалежна КЛА зросла у 2,55 рази ($p < 0,001$), металонезалежна – у 2,67 рази ($p < 0,001$), сумарна колагенолітична активність – у 2,75 рази ($p < 0,001$) порівняно з контролем. У шкірі відповідні прирости склали 3,25 ($p < 0,001$), 2,33 ($p < 0,001$) та 2,61 рази ($p < 0,001$). У сироватці крові загальна КЛА підвищилась майже у шість разів ($p < 0,001$), що відображає системну активацію протеазних каскадів і корелює з трикратним приростом пептидно-зв'язаного оксипроліну в крові. Це можна пояснити дисбалансом протеаз/антипротеаз під впливом реактивних форм кисню й цитокінових сигналів, що підсилює деградацію колагену і підтримує циркуляцію його пептидів.

Таким чином, у ранній постпроменевої період за дози 5,82 Гр формується констеляція змін, що включає дефіцит аскорбату, солюбілізацію колагену зі зсувом фракцій оксипроліну у бік вільних та пептидних форм, гіалуронат-опосередковане накопичення води у міжклітинному просторі та системну активацію колагенолітичних механізмів. Сукупно це характеризує гостру адаптаційно-пошкоджувальну фазу ремоделювання позаклітинного матриксу, яка зумовлює втрату механічної стабільності та створює підґрунтя для подальшого переходу до хронічних структурних змін і фіброзу, якщо не відбувається своєчасна корекція антиоксидантної та ферментної ланок.

Сукупність отриманих результатів демонструє чітку дозозалежну деградаційно-дисметаболічну відповідь сполучної тканини на тотальне γ -опромінення. Уже на ранніх термінах після впливу фіксується послаблення аскорбатзалежного гідроксилування проліну та лізину, що супроводжується виснаженням резервів колагеноутворення, а саме на тлі відносно стабільного або помірно зниженого загального оксипроліну відбувається закономірне падіння білково-зв'язаного пулу й паралельне зростання вільної та пептидозв'язаної фракцій. Такий перерозподіл свідчить про переважання колагенолізу над біосинтезом, неповний розпад молекул колагену та обмеження їх повторного залучення у вторинний синтез, що узгоджується з дефіцитом аскорбінової кислоти та оксидативним стресом.

На тканинному рівні γ -опромінення індукує ранню структурно-функціональну перебудову позаклітинного матриксу. Виявлене підвищення фракцій I та II розчинного колагену за відносної стабільності або помірних змін нерозчинного каркаса відображає солюбілізацію й накопичення незрілих форм колагену та порушення фібрилогенезу. Паралельно активується глікозаміногліканова ланка матриксу, яка характеризується зростанням вмісту ГАГ і гіалуронової кислоти при зсуві ферментного балансу у бік синтезу (підвищення активності гіалуронатсинтази й пригнічення гіалуронідази). Це формує гіалуронат-збагачений, гідратований матрикс із підвищеною в'язко-еластичністю та схильністю до інтерстиціального набряку, що є особливо критичним для паренхіматозних органів.

Суттєве зростання колагенолітичної активності в тканинах і крові – за участю як металозалежних, так і металонезалежних протеаз – вказує на системний дисбаланс протеаз/антипротеаз і підсилює катаболічний тиск на колагеновий каркас. У легенях домінує компонента, пов'язана з гіалуронат-опосередкованою гідратацією, тоді як у шкірі більш вираженим є зростання металозалежної КЛА. Ці відмінності відображають тканинну специфічність механізмів ушкодження.

Таким чином, тотальне γ -опромінення запускає конвергентний каскад подій – аскорбатна недостатність, солюбілізація і неповний розпад колагену, активація протеолізу, гіалуронатзалежна гіпергідратація матриксу, – який у своїй сукупності забезпечує ранню адаптаційно-пошкоджувальну фазу ремоделювання з потенціалом переходу до пізніх фібротичних уражень. Практичну цінність мають виявлені біохімічні предиктори променевого ушкодження, а саме співвідношення пептидозв'язаний/вільний оксипролін, падіння співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну, приріст частки розчинного колагену, зсуви співвідношеннях ГУК/ГАГ і HYAL/HAS та підвищення колагенолітичної активності. Їх комплексне використання дозволяє кількісно оцінювати тяжкість і характер пострадіаційних змін,

стратифікувати ризик пізніх ускладнень і обґрунтовувати патогенетично орієнтовані підходи до профілактики та корекції порушень сполучної тканини.

Висновки за розділом 3

1. Виявлено чітку додозалежну репродуктивну та метаболічну відповідь на γ -опромінення. Зі зростанням дози закономірно знижуються фертильність і виживаність нащадків, що відображає накопичення геномно-епігенетичних і метаболічних ушкоджень.
2. У інтактних тварин зафіксовано референтний «стабільний» фенотип сполучної тканини, де спостерігається домінування білковозв'язаного оксипроліну в плазмі, перевага нерозчинного колагену в тканинах, збалансований HYAL/HAS і фізіологічна колагенолітична активність.
3. Опромінення тварин дозою 1,0 Гр індукує помірне адаптаційне ремоделювання без втрати каркаса. Зростають вільна та пептидна фракції оксипроліну, підвищується ГУК і активність HYAL/HAS, тоді як нерозчинний колаген зберігається на контрольному рівні.
4. Доза опромінення 3,0 Гр формує ранню пошкоджувально-адаптаційну відповідь, що характеризується зниженням аскорбату, при цьому відбувається перерозподіл оксипролінових фракцій, зростає частка розчинного колагену, акумулюється гіалуронат і підвищується колагенолітична активність.
5. За дози опромінення 5,82 Гр розвивається гостре ушкодження матриксу, що проявляється вираженою аскорбатною недостатністю, різким переходом оксипроліну у вільну та пептидозв'язану форми, формуванням гіалуронат-збагаченого фенотипу та багатократним зростанням КЛА на тлі солубілізації колагену.
6. Сформовано панель ранніх дозочутливих біомаркерів променевого ушкодження сполучної тканини, що включає зниження співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну, підвищення ПЗОП/ВОП і частки розчинного колагену, збільшення співвідношення глікозаміногліканів до гіалуронової кислоти при зменшенні HYAL/HAS, зростання КЛА. Їх

комплексне застосування може бути придатним для стратифікації ризику пізнього фіброзу і планування патогенетично орієнтованих втручань.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях:

1. A. O. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. Odesa Medical Journal. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>. (Категорія А, SCOPUS, Q4). *(Особистий внесок здобувача – здійснила підбір та опрацювання літературних джерел за темою, брала участь у постановці мети та завдань дослідження, безпосередньо проводила експериментальні дослідження на лабораторних тваринах, здійснила статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготувала первинний текст статті та брала участь у його доопрацюванні).*
2. Громадченко АО. Роль ферментативного колагенолізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. Вісник морської медицини. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>. (Категорія В).
3. Громадченко АО. Вітамін С як неспецифічний фактор впливу на синтез колагену. У: XXII Міжнародна конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 10–11 квітня. 2025; Харків, Україна. Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; 2025. с. 75–76.
4. Громадченко АО. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.

5. Громадченко АО. Вміст фракцій колагену як маркери ранньої відповіді тканин на радіаційне ураження. У: Svoboda A, редактор. XV Міжнародна науково-практична конференція «Міжнародний форум: проблеми та наукові рішення». Scientific Collection «InterConf». 2025 серп 6-8; Мельбурн, Австралія. Мельбурн: SPC «InterConf», Видавництво CSIRO; 2025. с. 115-118. DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.2024.258>.
6. Громадченко АО. Зміни глікозаміногліканів у тканинах як ранній біоіндикатор дії іонізуючого випромінювання. У: Svoboda A, редактор. VI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні напрямки і течії в науці». Scientific Collection «InterConf». 2025 серпень 16-18; Люксембург, Велике Герцогство Люксембург. Люксембург: SPC «InterConf», Видавництво “Прогрес”; 2025. с. 126-128. DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.2024.259>
7. Громадченко АО. Вікові відмінності обміну колагену та глікозаміногліканів у щурів: показники розчинних і нерозчинних фракцій та колагенолітичної активності. В: Матеріали III Міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях»; 24 жовтня 2025 р.; Одеса, Україна. Одеса; 2025. с. 88–90.
8. Громадченко АО. Порівняльний аналіз вмісту оксипроліну та аскорбату у інтактних статевозрілих щурів та їх нащадків. У: Modernization of Today's Science: Experience and Trends. матеріали 9-ї міжнародної наукової та теоретичної конференції; 2025 листопада 28; Glasgow, Scotland, UK. Упоряд. International Center of Scientific Research “SCIENTIA”. Glasgow: Scientia; 2025. С. 572–574. ISBN 979-8-89660-283-5 (series). DOI: [10.36074/scientia-28.11.2025](https://doi.org/10.36074/scientia-28.11.2025).

РОЗДІЛ 4
МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ І СТРУКТУРНО-
МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У
НАЩАДКІВ, НАРОДЖЕНИХ ВІД ТВАРИН, ЯКІ БУЛИ ПІДДАНІ
ТОТАЛЬНОМУ γ -ОПРОМІНЕННЮ

4.1. Радіорезистентність нащадків інтактних і опромінених тварин

Отримані результати переконливо демонструють, що радіорезистентність потомства щурів має чітко виражений дозозалежний характер і визначається станом організму батьків у момент зачаття. У нащадків інтактних тварин рівень летальності становив лише 6,7 %, а середня тривалість життя загиблих була відносно високою 15,5 доби, що свідчить про збереження функціональної цілісності систем гомеостазу.

У щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, показники життєздатності суттєво погіршувалися. Летальність досягала 23,3 %, а середня тривалість життя скорочувалася до 9,5 доби ($\chi^2 = 3,27$; $p < 0,05$). Це свідчить про порушення стабільності клітинних мембран і зниження ефективності антиоксидантних механізмів, що робить організм більш вразливим до повторного опромінення.

Подальше зростання батьківської дози опромінення до 3,0 Гр зумовлювало ще більш виражені наслідки, де летальність підвищувалася до 35,7 %, а тривалість життя загиблих тварин зменшувалася до 7,0 діб ($\chi^2 = 3,27$). Це вказує на суттєве виснаження компенсаторно-приспосувальних реакцій, порушення обміну білків сполучної тканини та активацію процесів деструкції макромолекул, що є критичними для підтримання гомеостазу.

Найбільш драматичні зміни виявлено у групі нащадків тварин, опромінених дозою 5,82 Гр, де рівень летальності сягав 90 %, а середня тривалість життя загиблих становила лише 4,8 доби ($\chi^2 = 6,02$; $p < 0,01$). Такий різкий спад життєздатності свідчить про майже повне виснаження

репаративних систем, глибокі порушення метаболізму колагену та глікозаміногліканів, а також інтенсивне накопичення окисних ушкоджень (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

**Радіорезистентність щурят, народжених від інтактних
та опромінених тварин**

Щурята, опромінені у дозі 1,0 Гр, що народжені:	Кількість тварин у групі	Кількість загиблих тварин		Середня тривалість життя загиблих	Критерій χ^2 (у порівнянні з інтактними)
		Абсолют.	Відносна		
Інтактними	30	2	6,7 %	15,5 діб	
Опромінені у дозі 1,0 Гр	30	7	23,3 %	9,5 діб	3,268
Опромінені у дозі 3,0 Гр	14	5	35,7 %	7,0 діб	3,27
Опромінені у дозі 5,82 Гр	10	9	90%	4,8 діб	6,02

У патофізіологічному аспекті виявлені зміни зумовлені поєднаним впливом кількох взаємопов'язаних механізмів. Насамперед йдеться про геномні ушкодження, що проявляються у вигляді нестабільності ДНК та хромосомних аберацій і передаються потомству, формуючи основу для зниження життєздатності. Додаткову роль відіграють епігенетичні зрушення, які змінюють регуляцію експресії генів, відповідальних за антиоксидантний захист і синтез структурних білків. Важливими є й метаболічні дефекти, зокрема у системах енергозабезпечення та метаболізмі сполучної тканини, що веде до виснаження адаптаційних резервів організму. Нарешті, значний внесок мають імунні дисфункції, які послаблюють захисні можливості організму та знижують його стійкість до повторного радіаційного впливу. У сукупності ці

фактори створюють патогенетичне підґрунтя для формування міжпоколінної радіочутливості.

Таким чином, із зростанням дози батьківського опромінення спостерігається прогресуюче зниження радіорезистентності нащадків, що проявляється зростанням рівня летальності та скороченням середньої тривалості життя загиблих тварин після повторного опромінення. Це дозволяє розглядати міжпоколінні зміни як результат глибоких порушень у системах адаптації та репарації, що мають ключове значення для прогнозування віддалених наслідків і розробки заходів біомоніторингу.

4.2. Особливості метаболізму та функціонування сполучної тканини у нащадків інтактних статевозрілих тварин

Вивчення метаболізму та функціонування сполучної тканини у нащадків інтактних статевозрілих тварин є необхідною передумовою для формування вікових референтних інтервалів та коректної інтерпретації функціональних і патологічних зрушень у подальших експериментах. Період раннього постнатального росту характеризується «високообіговим» фенотипом позаклітинного матриксу, коли процеси синтезу, дозрівання та контрольованої деградації колагену і глікозаміногліканів перебувають у динамічній рівновазі. Оцінка маркерів колагенового обміну, забезпеченості кофакторами гідроксилування, складу й потоків полісахаридної ланки та колагенолітичної активності дозволяє кількісно описати фізіологічні механізми формування матриксу у зростаючих тканинах. Наявність валідованого «нормативного» профілю для молодих тварин критично важлива для розмежування вікових особливостей від фактор-індукованих ефектів і слугує базою для подальшого аналізу впливу іонізуючого випромінювання та інших негативних факторів на сполучну тканину.

За результатами проведених досліджень встановлено, що у інтактних 1-місячних щурят порівняно з інтактними статевозрілими тваринами

спостерігаються виражені вікові особливості колагенового обміну та метаболізму аскорбінової кислоти. Іншими словами, отримані дані свідчать про специфічний для раннього віку профіль регуляції колагеногенезу та аскорбатзалежних процесів. Так, загальний оксипролін у сироватці крові нащадків практично не відрізнявся від дорослих, тоді як його добова екскреція із сечею була істотно нижчою на 28,8 % порівняно з дорослими тваринами. Фракційний розподіл оксипроліну у крові зміщений у бік лабільних пулів, а саме пептидно-зв'язана фракція у щурят на 9,0 % вища, співвідношення ПЗОП/ВОП збільшене на 12 %. Вільний і білково-зв'язаний оксипролін відрізнялися мінімально на 1,7 % та 1,8 % відповідно. Такий профіль відповідає високому обороту матриксу в період росту, що проявляється більшою часткою коротких колагенових пептидів при збереженні домінування стабільного білково-зв'язаного пулу та відносно меншим виведенням продуктів колагенолізу нирками.

У нащадків інтактних тварин плазмовий пул оксипроліну має чітко виражену ієрархію фракцій. Відносно загального оксипроліну частка білково-зв'язаного оксипроліну становить 82 % і достовірно домінує над лабільними компонентами, де вміст вільної та пептидно-зв'язаної форм дорівнює 9,8 % і 8,19 % відповідно. Таким чином, стабільний білково-зв'язаний пул перевищує вільну фракцію у 8,4 рази, а пептидну – у 10 разів. Співвідношення вільної до пептидної фракції становить 1,20:1, а співвідношення ПЗОП/ВОП – 0,84. Сукупний внесок вільної та пептидно-зв'язаної форм складає близько 18 % загального оксипроліну, що відображає підвищений, але фізіологічний для періоду росту оборот екстрацелюлярного матриксу за збереження домінування структурно стабільного білково-зв'язаного компонента.

Аскорбінова кислота у нащадків суттєво нижча як у крові, так і в сечі на 23,5 % та 28,8 % відповідно порівняно з їхніми батьками. Співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну у крові зменшується на 22,7 %, що вказує на інтенсивніше тканинне використання аскорбату під потреби гідроксилування під час активного росту і менший циркуляторний «резерв».

Водночас екскреторне співвідношення аскорбінової кислоти до оксипроліну у сечі лишається практично незмінним, що свідчить про пропорційне зниження ниркового виведення аскорбату та продуктів колагенолізу у молодих тварин (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Вміст оксипроліну та аскорбінової кислоти в біологічних рідинах інтактних статевозрілих тварин та їхніх нащадків ($M \pm m$)

Показник	Інтактні тварини (n=10)		Нащадки інтактних тварин (n=10)	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Загальний оксипролін	119,6±5,82	120,4±10,6	118,4±5,78	85,7 ± 7,6*
Вільний оксипролін (мкмоль/л)	11,8±0,31		11,6±0,58#	-
Пептидно-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	8,9±0,22		9,7±0,55#	-
Білково-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	98,9±3,02		97,1±2,94**	-
Пептидно-зв'язаний/ Вільний ОП (ПЗОП/ ВОП)	0,75±0,03		0,84±0,08	-
Аскорбінова кислота	54,8±4,2	144,8±12,8	41,9±3,4*	103,1±9,2*

Примітки:

1. Вміст загального оксипроліну та аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. * – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із загальним оксипроліном у інтактних щурят;
4. # – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із загальним оксипроліном у інтактних щурят.

Інтегрально, у 1-місячних щурят фіксується «високообіговий» фенотип позаклітинного матриксу, що характеризується збереженням загального пулу оксипроліну в плазмі при меншій екскреції з сечею, відносним збільшенням пептидної фракції та зниженням співвідношення аскорбату до оксипроліну у крові, що відображає активне колагеноутворення і підвищене споживання аскорбату в процесах дозрівання колагену. Така констеляція є фізіологічною ознакою росту й не супроводжується ознаками структурного виснаження колагенового каркаса.

Тканинний аналіз підтвердив збереження колагенового каркаса за умов інтенсивного ремоделювання, притаманного ранньому етапу розвитку. У легенях розчинний колаген (фракція I) у щурят був трохи вищим на 3,2 %, нерозчинний – нижчим на 2,9 %. У шкірі розчинний колаген (фракція II) зменшився на 2,9 %, а нерозчинний залишився практично незмінним. Отже, вікові відмінності переважно торкаються пулу «молодих» розчинних форм, тоді як зрілий нерозчинний каркас уже сформований. Водночас у щурят суттєво нижчий вміст глікозаміногліканів. Так, у легенях вміст ГАГ був меншим на 43,6 %, у шкірі – на 25,9 %, що є статистично значущим порівняно з інтактними статевозрілими тваринами. Концентрація гіалуронової кислоти теж була нижчою у легенях приблизно на 10 %, а у шкірі – на 8,7 %. Зменшення стаціонарного пулу ГАГ/ГУК у молодих тварин поєднується з вищими активностями ключових ферментів їхнього обміну, де гіалуронідаза у щурят зросла на 14 % у легенях і на 20 % у шкірі, гіалуронатсинтаза – відповідно на 20 % і 21 %. Така комбінація відображає високий обіг ГАГ у зростаючій тканині, де синтез і деградація прискорені, але рівноважний вміст нижчий через інтенсивне включення у новостворений матрикс та меншу щільність протеогліканових мереж.

Таким чином, у 1-місячних щурят за збереженого колагенового каркаса фіксується «високообіговий» режим позаклітинного матриксу, характерний для молодих тварин. Сукупність отриманих показників свідчить про активне, але збалансоване ремоделювання матриксу в період росту без ознак компрометації зрілого, нерозчинного колагенового каркаса (табл. 4.3).

**Вміст колагену, ГАГ, ГУГ та активність ферментів в тканинах
нащадків інтактних статевозрілих тварин ($M \pm m$)**

Показник	Стат. показ.	Тканина	
		Легені n=10	Шкіра n=10
Розчинний колаген (фракція I) (мкмоль ОП /г)	M $\pm m$ p	19,3 1,3 >0,05	-
Розчинний колаген (фракція II) (мкмоль ОП /г)	M $\pm m$ p	-	16,9 1,1 >0,05
Нерозчинний колаген (мкмоль ОП /г)	M $\pm m$ p	40,6 2,7 >0,05	177,6 12,8 >0,05
Глікозаміноглікани (мкмоль ГУК/г тканини)	M $\pm m$ p	372,3 23,6 <0,05	338,2 22,8 <0,05
Гіалуронова кислота (мкмоль ГУК/г тканини)	M $\pm m$ p	228,6 19,8 >0,05	124,9 9,3 >0,05
Гіалуронідаза (нмоль/мг·год)	M $\pm m$ p	20,3 2,4 >0,05	30,5 4,1 >0,05
Гіалуронатсинтаза (нмоль/мг·год)	M $\pm m$ p	29,8 3,8 >0,05	34,6 4,5 >0,05

Примітка. p – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин.

Колагенолітична активність у щурят підвищена в обох тканинах і в крові, що узгоджується з більшим оборотом колагену в період росту. У легенях металозалежна КЛА зросла на 9 %, металонезалежна – на 17 %, а загальна – на 19 % порівняно з їхніми батьками (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Колагенолітична активність у тканинах та сироватці крові нащадків інтактних статевозрілих щурів ($M \pm m$)

Показник	Стат. показ.	Тканина		
		Легені n=10	Шкіра n=10	Кров n=10
Металозалежна КЛА (мкмоль ОП/г·год)	M	1,2	1,1	
	$\pm m$	0,00	0,08	-
	p	>0,05	>0,05	
Металонезалежна КЛА (мкмоль ОП/г·год)	M	0,7	1,0	
	$\pm m$	0,06	0,08	-
	p	>0,05	>0,05	
Загальна КЛА	M	1,9	2,1	7,9
	$\pm m$	0,14	0,15	0,88
	p	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. Активність КЛА у тканинах виражено в мкмоль /г·год, у крові - мкмоль/л·год;
2. p – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних тварин.

У шкірі приріст ще виразніший, де металозалежна активність збільшилася на 37,5 %, металонезалежна – на 11 %, а загальна – на 16,7 %. У сироватці крові загальна КЛА була вищою на 9,7 %. Це свідчить про активні процеси дозрівання та переформатування колагенових мереж у молодих тварин, де підвищена металозалежна й металонезалежна протеолізна

активність забезпечує перебудову фібрил, тоді як зрілий нерозчинний каркас уже близький до рівня дорослих.

Отже, отримані дані для інтактних 1-місячних щурят окреслюють фенотип позаклітинного матриксу з високою інтенсивністю обороту. Зниження концентрації аскорбінової кислоти в крові та сечі, поєднане зі збереженням нерозчинного колагену на тлі підвищеної колагенолітичної активності, а також менший стаціонарний пул глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти за умов підвищених активностей гіалуронідази (HYAL) та гіалуронатсинтази (HAS), відображають прискорений обіг матриксних компонентів у період інтенсивного росту. Така конфігурація свідчить про пріоритизацію енергетичних і кофакторних ресурсів, зокрема аскорбату, на аскорбатзалежні етапи колагеногенезу та дозрівання волокон, унаслідок чого матрикс підтримується у динамічній рівновазі з нижчим накопиченням протеогліканів. Функціонально це забезпечує високу пластичність і швидку ремодельовальну відповідь тканин без порушення їхньої механічної цілісності.

4.3. Механізми постпроменевого порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини нащадків, народжених від тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр.

Навіть відносно низька доза тотального γ -опромінення батьків (1,0 Гр) здатна індукувати міжпоколінні зрушення у метаболізмі сполучної тканини нащадків, де першочерговими мішенями виступають колагени різних типів і ферментні системи, що забезпечують їх синтез, дозрівання та розпад. У постнатальному періоді, коли позаклітинний матрикс перебуває у «високообіговому» режимі, будь-яке тонке порушення аскорбатзалежного гідроксилювання, крос-лінкування, протеаз/антипротеазної рівноваги чи обміну гіалуронату може зумовити зміни співвідношення розчинних і

нерозчинних фракцій колагену, модифікувати архітекtonіку матриксу та знизити його механічну стабільність. Механістичне розчленування цих процесів у нащадків опромінених тварин дозволить ідентифікувати ранні, дозочутливі біомаркери, виявити тканинно-специфічні патерни ушкодження та з'ясувати роль оксидативного стресу й епігенетичного «перепрограмування» у формуванні пострадіаційного фенотипу матриксу. Отримані дані мають прикладне значення для ранньої стратифікації ризику, біомоніторингу міжпоколінних наслідків опромінення та обґрунтування патогенетично орієнтованої корекції порушень сполучної тканини.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин, порівняно з віковим інтактним контролем спостерігається виразна активація колагенового та глікозаміногліканового обміну за умови збереження структурного каркаса позаклітинного матриксу.

У сироватці крові нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин загальний оксипролін зріс на 4,8 %, порівняно з інтактними щурятами, а його екскреція із сечею підвищилася на 27,6 %. Фракційний склад плазмового оксипроліну змістився у бік лабільних форм, де частка вільного оксипроліну зросла близько на 40 % ($p < 0,05$), тоді як пептидно-зв'язаний оксипролін мав тенденцію до зниження на 6 %, поряд з цим білково-зв'язаний пул залишався практично незмінним.

Співвідношення ПЗОП/ВОП у нащадків, народжених від тварин, які були піддані опроміненню дозою 1,0 Гр зменшилося на 4,8 %, що вказує на переважний приріст саме вільної фракції. На тлі цього забезпеченість аскорбіновою кислотою знизилася у сироватці на 8,8 %, у сечі – на 7,2 % порівняно з інтактними щурятами. Сукупність цих змін відображає підвищення колагенолізу та зростання метаболічної потреби в аскорбіновій кислоті для забезпечення процесів гідроксилування у нащадків опромінених тварин. (таб. 4.5).

Вміст оксипроліну та аскорбінової кислоти в біологічних рідинах щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин ($M \pm m$)

Показник	Інтактні щурята (n=10)		Щурята, народжені від опромінених дозою 1,0 Гр тварин (n=10)	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Загальний оксипролін	118,4±5,78	85,7 ± 7,6	124,1±5,86	109,3 ± 9,6
Вільний оксипролін (мкмоль/л)	11,6±0,58		13,8±0,62*	-
Пептидно-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	9,7±0,55		10,6±0,58	-
Білково-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	97,1±2,94		97,2±2,96	-
Пептидно-зв'язаний/ Вільний ОП (ПЗОП/ ВОП)	0,84±0,08		0,80±0,06	-
Аскорбінова кислота	41,9±3,4	103,1±9,2	38,2±3,2	95,7±8,3

Примітки:

1. Вміст загального оксипроліну та аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Тканинні показники підтверджують солюбілізацію «молодих» колагенових фракцій без руйнування каркаса. У легенях розчинний колаген (фракція I) підвищився на 32,6 % ($p < 0,05$), у шкірі розчинний колаген (фракція

II) – на 7,7 % порівняно з інтактною групою щурят. Нерозчинний колаген залишався відносно стабільним, де у легенях спостерігалось його зниження на 3,7 %, а у шкірі помірне підвищення на 3,6 %. Глікозаміноглікани зросли у легенях на 8,2 %, а у шкірі – на 7,2 % порівняно з інтактними щурятами, що вказує на інтенсифікацію протеогліканової ланки ремоделювання (таб. 4.6).

Таблиця 4.6.

Вміст розчинного, нерозчинного колагену та глікозаміногліканів у тканинах щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин (M ± m)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини	
		Легені	Шкіра
Розчинний колаген (фракція I) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	19,3±1,3	-
	1,0 Гр	25,6±1,9*	-
Розчинний колаген (фракція II) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	-	16,9±1,1
	1,0 Гр	-	18,2±1,6
Нерозчинний колаген (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	40,6±2,7	177,6±12,8
	1,0 Гр	39,1±2,4	184,0±13,2
Глікозаміноглікани (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	372,3±23,6	338,2±22,8
	1,0 Гр	402,8±25,4	362,5±23,4

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

Найбільш показовими є зсуви гіалуронанового обміну. Вміст гіалуронової кислоти підвищився у легенях на 14,8 % і у шкірі на 17,5 %. Ферментний баланс зсунувся у бік синтезу, в результаті чого активність

гіалуронатсинтази збільшилася на 17,7 % у легенях та на 15,0 % у шкірі, у той час як гіалуронідаза знизилася на 7,9 % у обох тканинах порівняно з інтактними щурятами. Це формує фенотип екстрацелюлярного матриксу з накопиченням гіалуронової кислоти через домінування синтезу над катаболізмом та із підвищеною гідратаційною ємністю, в'язко-еластичними властивостями, що сприяє інтерстиціальному набряку та модифікує клітинно-матричні взаємодії (таб. 4.7).

Таблиця 4.7.

Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у тканинах щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин ($M \pm m$)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини	
		Легені	Шкіра
Гіалуронова кислота (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	228,6 ± 19,8	124,9 ± 9,3
	1,0 Гр	262,4 ± 23,1	146,7 ± 10,9
Гіалуронідаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	20,3 ± 2,4	30,5 ± 4,1
	1,0 Гр	18,7 ± 2,2	28,1 ± 3,6
Гіалуронатсинтаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	29,8 ± 3,8	34,6 ± 4,5
	1,0 Гр	35,2 ± 4,3	39,8 ± 4,9

Колагенолітична активність зросла як у тканинах, так і системно. У легенях металозалежна КЛА підвищилась на 25 % ($p < 0,05$), металонезалежна залишилася на рівні контролю, внаслідок чого загальна КЛА зросла на 26 %, ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурятами. У шкірі приріст був ще виразнішим, де металозалежна КЛА зростала на 27 % ($p < 0,05$), а металонезалежна – на 30 % ($p < 0,05$), в результаті чого загальна КЛА підвищилася на 29 % ($p < 0,05$). У сироватці крові щурят загальна КЛА зросла

на 54 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою щурят, що підкреслює системний характер протеолізу (таб. 4.8).

Таблиця 4.8.

Колагенолітична активність (КЛА) у тканинах та сироватці крові щурят, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин ($M \pm m$)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини		
		Легені	Шкіра	Кров
Металозалежна КЛА	Інтактні	$1,2 \pm 0,09$	$1,1 \pm 0,08$	-
	1,0 Гр	$1,5 \pm 0,11^*$	$1,4 \pm 0,10^*$	-
Металонезалежна КЛА	Інтактні	$0,7 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,08$	-
	1,0 Гр	$0,9 \pm 0,07$	$1,3 \pm 0,10^*$	-
Загальна КЛА	Інтактні	$1,9 \pm 0,14$	$2,1 \pm 0,15$	$7,9 \pm 0,88$
	1,0 Гр	$2,4 \pm 0,17^*$	$2,7 \pm 0,19^*$	$12,2 \pm 1,23^*$

Примітки:

1. Активність КЛА у тканинах виражено в мкмоль /Г·год, у крові - мкмоль/л·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят.

Узагальнюючи отримані результати, слід констатувати, що у нащадків опромінених батьків формується ранній пострадіаційно детермінований метаболічний фенотип позаклітинного матриксу. На системному рівні він проявляється зростанням загального оксипроліну в крові з вираженим збільшенням його вільної фракції та підвищенням ниркового виведення маркерів колагенолізу. Такий перерозподіл фракцій оксипроліну свідчить про інтенсифікацію катаболічних потоків колагену й вихід у циркуляцію коротких пептидів, що є ознакою прискореного обороту матриксу за збереженого

сумарного пулу маркера. На тканинному рівні відзначається накопичення розчинних форм колагену при відносно стабільному нерозчинному каркасі, що інтерпретується як солубілізація «незрілих» структур і уповільнене дозрівання фібрил на тлі частково компрометованого крос-лінкування.

Ключовим лімітуючим чинником таких зрушень є помірне зниження аскорбінової кислоти, яке обмежує активність проліл- і лізилгідроксилаз та, опосередковано, ефективність лізілоксидазного формування поперечних зшивок. Неповне гідроксилювання та неповне формування ковалентних зв'язків між окремими поліпептидними ланцюгами колагену зменшує щільність і механічну стабільність фібрил колагену, підвищуючи їхню розчинність і чутливість до протеолізу. Паралельно фіксується зсув глікозаміногліканової ланки у бік синтезу гіалуронової кислоти, що формує гіалуронат-насичений профіль матриксу з підвищеною гідратаційною ємністю та в'язко-еластичністю. Це створює умови для інтерстиціального набряку, модифікації клітинно-матричних контактів і зміни механотрансдукції у фібробластів, що може підтримувати про-ремоделювальний стан тканин.

Протеолітична відповідь характеризується переважним зростанням металозалежної складової колагенолітичної активності у легенях і шкірі та багаторазовим підвищенням системної протеолітичної активності плазми. Це вказує на дисбаланс протеаз/антипротеаз, що посилює катаболічний тиск на колагеновий каркас і сприяє циркуляції колагенових пептидів. Сукупність названих механізмів – аскорбатна недостатність, солубілізація колагену, гіалуронат-опосередкована гіпергідратація, протеазна активація – відображає «переналаштування» матриксного метаболізму у напрямі підвищеного обороту.

Отже, отриманий профіль свідчить про зниження запасу міцності матриксу при збереженому каркасі, підвищену схильність до набряку та більшу чутливість до додаткових ушкоджувальних впливів. Водночас ідентифіковані індикатори (зростання вільного оксипроліну та його екскреції, підвищення частки розчинного колагену, підвищена КЛА) можуть

розглядатися як ранні, дозочутливі біомаркери пострадіаційної перебудови позаклітинного матриксу в потомства. Їх комплексна оцінка є підставою для стратифікації ризику пізнього фіброзу та для обґрунтування патогенетично орієнтованих втручань, спрямованих на відновлення аскорбатної ємності та корекцію гіалуронанового обміну.

4.4. Механізми постпроменевих порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини нащадків, народжених від тварин, які були піддані опроміненню дозою 3,0 Гр.

Доза тотального γ -опромінення 3,0 Гр належить до клінічно значущого діапазону, за якого радіаційний вплив на батьківську генерацію здатний індукувати міжпоколінні зсуви у метаболізмі позаклітинного матриксу нащадків. У період раннього постнатального росту, коли матрикс перебуває у режимі високого обороту, навіть помірні порушення процесів гідроксилування, крос-лінкування, протеаз/антипротеазної рівноваги можуть змінювати модифікувати архітекtonіку сполучної тканини. Вивчення цих ланок у нащадків опромінених тварин дозою 3,0 Гр дозволяє ідентифікувати ранні дозочутливі маркери та з'ясувати роль оксидативного стресу й епігенетичного перепрограмування у формуванні пострадіаційного фенотипу матриксу.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у нащадків тварин, опромінених дозою 3,0 Гр, формується виразний про-ремоделювальний профіль метаболізму сполучної тканини порівняно з віковим інтактним контролем. (рис.4.9).

Вміст оксипроліну та аскорбінової кислоти в біологічних рідинах щурят, народжених від опромінених дозою 3,0 Гр тварин ($M \pm m$)

Показник	Інтактні щурята (n=10)		Щурята, народжені від опромінених дозою 3,0 Гр тварин (n=10)	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Загальний оксипролін	118,4±5,78	85,7 ± 7,6	132,6±5,92	69,1 ± 6,2
Вільний оксипролін (мкмоль/л)	11,6±0,58		16,2±0,66**	-
Пептидно-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	9,7±0,55		21,2±1,12**	-
Білково-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	97,1±2,94		84,3±2,48**	-
Пептидно-зв'язаний/ Вільний ОП (ПЗОП/ ВОП)	0,84±0,08		1,31±0,12**	-
Аскорбінова кислота	41,9±3,4	103,1±9,2	29,7±2,6*	101,2±10,6

Примітки:

1. Вміст загального оксипроліну та аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят.

Виявлено приріст сумарного пулу маркерів колагенового обміну, який характеризується зростанням загального оксипроліну у крові 12,0 % поряд зі зменшенням добової екскреції з сечею на 19,4 % порівняно з інтактними щурятами. Фракційний склад оксипроліну змістився в бік лабільних форм, де вільний оксипролін підвищився на 39,7 % ($p < 0,01$), пептидно-зв'язаний – у 2,19 рази ($p < 0,01$), тоді як білково-зв'язаний зменшився на 13,2 % ($p < 0,01$) порівняно з інтактною групою щурят. Співвідношення ПЗОП/ВОП зросло на 56,0 % ($p < 0,01$), що свідчить про перевагу коротколанцюгових колагенових пептидів у циркуляції. Одночасно реєструється дефіцит аскорбінової кислоти, концентрація якої у крові нащадків, народжених від опромінених дозою 3,0 Гр, зменшилася на 29,1 % ($p < 0,05$), у сечі – на 1,8 %. Сукупність цих змін свідчить про посилений колагеноліз за умов зниження кофакторного забезпечення аскорбатзалежних етапів гідроксилування.

Тканинний аналіз вказує на солюбілізацію «молодих» колагенових фракцій за відносно збереженого каркаса. У легенях розчинний колаген (фракція I) зріс на 44,0 % ($p < 0,05$), у шкірі розчинний колаген (фракція II) – на 55,6 % ($p < 0,01$). Поряд з цим спостерігалися різнонаправлені зміни щодо вмісту нерозчинного колагену, де концентрація його у легенях зменшилася на 20,2 % ($p < 0,05$), тоді як у шкірі вона зросла на 26,8 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурятами. Глікозаміноглікани збільшилися у легенях на 25,9 % ($p < 0,05$) і в шкірі на 29,7 % ($p < 0,05$), що відображає інтенсифікацію протеогліканової ланки матриксу.

Таким чином, у нащадків опромінених дозою 3,0 Гр тварин формується фенотип позаклітинного матриксу з прискореним оборотом, а саме різке зростання розчинних колагенових фракцій при регіонально протилежних змінах нерозчинного пулу та підвищення вмісту ГАГ. Така констеляція ознак відображає поєднання катаболічного тиску на колагеновий каркас, особливо в легенях, з раннім фіброгенним зсувом у шкірі і створює підґрунтя для зниження запасу міцності матриксу, підвищеної гідратації та більшої чутливості тканин до подальших ушкоджувальних впливів. (табл. 4.10).

**Вміст розчинного, нерозчинного колагену та глікозаміногліканів у
тканинах щурят, народжених від опромінених дозою 3,0 Гр тварин
($M \pm m$)**

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини	
		Легені	Шкіра
Розчинний колаген (фракція I) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	19,3±1,3	-
	3,0 Гр	27,8±2,4*	-
Розчинний колаген (фракція II) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	-	16,9±1,1
	3,0 Гр	-	26,3±2,4**
Нерозчинний колаген (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	40,6±2,7	177,6±12,8
	3,0 Гр	32,4±2,1*	225,2±14,3*
Глікозаміноглікани (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	372,3±23,6	338,2±22,8
	3,0 Гр	468,7±28,6*	438,6±26,8*

Примітки:

- * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят;
- ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят.

Проведені дослідження показали, що у легенях нащадків опромінених дозою 3,0 Гр тварин вміст гіалуронової кислоти підвищився на 61,4% ($p < 0,01$), а у шкірі зріс на 54,1% ($p < 0,01$) порівняно з інтактними щурятами. Активність гіалуронідази зменшилась у легенях на 25,6 %, у шкірі – на 26,9 %, тоді як гіалуронатсинтаза різко зросла у легенях на 40,6 %, а шкірі – на 34,4 %

порівняно з інтактною групою щурят. Таким чином формується насичений гіалуроновою кислотою фенотип матриксу із зростанням гідратаційної ємності та в'язко-еластичних властивостей (табл. 4.11).

Таблиця 4.11.

Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у тканинах щурят, народжених від опромінених дозою 3,0 Гр тварин ($M \pm m$)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини	
		Легені	Шкіра
Гіалуронова кислота (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	228,6 ± 19,8	124,9 ± 9,3
	3,0 Гр	368,9 ± 33,4*	192,5 ± 13,7*
Гіалуронідаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	20,3 ± 2,4	30,5 ± 4,1
	3,0 Гр	15,1 ± 1,9	22,3 ± 3,0
Гіалуронатсинтаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	29,8 ± 3,8	34,6 ± 4,5
	3,0 Гр	41,9 ± 4,9	46,5 ± 5,6

Примітка.* – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят.

Колагенолітична активність підвищилася як локально, так і системно. У легенях металозалежна КЛА збільшилася на 75,0 % ($p < 0,001$), металонезалежна – на 71,4 % ($p < 0,001$), а загальна КЛА зросла на 73,7 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактними щурятами. У шкірі металозалежна зросла у два рази ($p < 0,001$), металонезалежна – на 80,0 % ($p < 0,001$), а активність загальної КЛА підвищилася на 90,5 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою щурят. У плазмі крові сумарна КЛА зросла у 2,13 рази ($p < 0,01$), що підтверджує системну активацію протеазних каскадів (табл. 4.12).

Колагенолітична активність (КЛА) у тканинах та сироватці крові щурят, народжених від опромінених дозою 3,0 Гр тварин (М ± m)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини		
		Легені	Шкіра	Кров
Металозалежна КЛА	Інтактні	1,2 ± 0,09	1,1 ± 0,08	-
	3,0 Гр	2,1 ± 0,15**	2,2 ± 0,16**	-
Металонезалежна КЛА	Інтактні	0,7 ± 0,06	1,0 ± 0,08	-
	3,0 Гр	1,2 ± 0,09**	1,8 ± 0,13**	-
Загальна КЛА	Інтактні	1,9 ± 0,14	2,1 ± 0,15	7,9±0,88
	3,0 Гр	3,3 ± 0,22**	4,0 ± 0,25**	16,8±1,92*

Примітки:

1. Активність КЛА у тканинах виражено в мкмоль /Г·год, у крові - мкмоль/л·год;
2. * – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят.

Узагальнюючи отримані результати, можна констатувати, що у нащадків опромінених дозою 3,0 Гр батьків формується комплекс зрушень – солюбілізація колагену з втратою нерозчинного пулу в легенях і його фіброгенним приростом у шкірі, гіалуронат-опосередкована гіпергідратація матриксу та системна протеазна активація, яка відображає підвищений оборот і зниження «запасу міцності» матриксу. Цей профіль створює передумови для зростання схильності до набряку та порушень механічної стабільності в легенях і для ініціації дермального фіброзу, а також підвищує чутливість до

додаткових ушкоджувальних впливів. Ідентифіковані індикатори, а саме зростання розчинного колагену, підвищення гіалуронідази, падіння активності гіалуронатсинтази та посилення КЛА можуть слугувати ранніми мішенями біомоніторингу та патогенетичної корекції пострадіаційних змін сполучної тканини.

4.5. Механізми постпроменевиx порушень різних типів колагену та ензиматичних систем, що забезпечують функціональну спроможність сполучної тканини нащадків, народжених від тварин, які були піддані опроміненню дозою 5,82 Гр.

Високодозове тотальне γ -опромінення батьків формує якісно інший, «понададаптаційний» режим ушкодження, за якого компенсаторні механізми, характерні для нижчих доз, переходять у стан декомпенсації. Для нащадків це означає не просто прискорений оборот позаклітинного матриксу, а його глибинне переналаштування. Опромінення тварин у дозі 5,82 Гр відкриває вікно для виявлення у їхніх нащадків нелінійних, тканинно-специфічних ефектів, що не проявляються або маскуються при опроміненні дозами 1,0 Гр та 3,0 Гр. Механістичне картування цих порушень у потомства є необхідним для ідентифікації порогових біомаркерів декомпенсації матриксу, стратифікації ризику пізніх фіброзно-дистрофічних ускладнень та обґрунтування таргетних втручань саме в контексті міжпоколінних наслідків високодозового опромінення.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у нащадків тварин, опромінених дозою 5,82 Гр, формується потужний про-ремоделювальний і катаболічний профіль обміну матриксу порівняно з віковим інтактним контролем.

У біологічних рідинах сумарний гомеостатичний рівень колагенового маркера в крові практично не змінюється. На фоні практично незмінного вмісту загального оксипроліну у крові, його екскреція з сечею різко

знижується на 34,2 % ($p < 0,01$), що на тлі зростання лабільних фракцій у сироватці крові може відображати перерозподіл пулів або порушення ниркового кліренсу низькомолекулярних метаболітів колагену (табл. 4.13).

Таблиця 4.13.

Вміст оксипроліну та аскорбінової кислоти в біологічних рідинах щурят, народжених від опромінених дозою 5,82 Гр тварин ($M \pm m$)

Показник	Інтактні щурята (n=10)		Щурята, народжені від опромінених дозою 5,82 Гр тварин (n=10)	
	Кров	Сеча	Кров	Сеча
Загальний оксипролін	118,4±5,78	85,7 ± 7,6	118,2±5,76	56,4 ± 5,1**
Вільний оксипролін (мкмоль/л)	11,6±0,58		19,4±0,90**	-
Пептидно-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	9,7±0,55		27,8±1,34**	-
Білково-зв'язаний оксипролін (мкмоль/л)	97,1±2,94		76,5±2,32#	-
Пептидно-зв'язаний/ Вільний ОП (ПЗОП/ ВОП)	0,84±0,08		1,43±0,13*	-
Аскорбінова кислота	41,9±3,4	103,1±9,2	21,3 ± 2,4#	74,6 ± 6,2*

Примітки:

1. Вміст загального оксипроліну та аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят;
4. # – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят.

Спостерігається виразний «зсув» до катаболічних форм, де рівень вільного оксипроліну зростає на 67,2 % ($p < 0,01$), пептидно-зв'язаного у 2,19 рази ($p < 0,01$), тоді як білково-зв'язаний знижується на 21,2 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактними щурятами. В результаті чого співвідношення ПЗОП/ВОП збільшується на 70,2 %, ($p < 0,05$), що підтверджує перевагу коротколанцюгових колагенових пептидів у циркуляції.

Одночасно фіксується дефіцит аскорбінової кислоти, де концентрація її у крові знижується на 49,2 % ($p < 0,001$), у сечі – на 27,6 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою щурят. Сукупно це свідчить про підвищений колагеноліз за умов обмеженого кофакторного забезпечення аскорбат-залежних етапів гідроксилювання.

Тканинний аналіз демонструє солюбілізацію «молодих» колагенових фракцій за відносно збереженого, але тканинно-варіабельного каркаса. Розчинний колаген зріс у легенях на 53,9 %, ($p < 0,01$), а у шкірі спостерігалось його підвищення на 60,4 % ($p < 0,01$) порівняно з аналогічними показниками у інтактних щурят. Нерозчинний пул змінюється протилежно в різних органах. Так у легенях спостерігалось зниження нерозчинного колагену на 30,3 % ($p < 0,01$), а у шкірі, навпаки, рівень його зростав на 35,0 % ($p < 0,01$) порівняно з інтактною групою щурят. Поряд з цим відбувалось підвищення вмісту загальних глікозаміногліканів у легенях на 42,0 % ($p < 0,01$), а у шкірі – на 45,6% ($p < 0,01$), що вказує на активацію протеогліканової ланки матриксу. Таке поєднання відображає зрив дозрівання колагену з накопиченням менш зшитих, розчинних форм на тлі посиленого протеолізу та зміни крос-лінкування. У легенях втрата нерозчинного пулу за умов збільшення розчинної фракції й ГАГ означає зниження механічної стабільності каркаса, підвищення гідратаційної ємності міжклітинного простору та, відповідно, більшу схильність до інтерстиціального набряку і порушень механотрансдукції. У шкірі, навпаки, зростання нерозчинного колагену на тлі підвищення розчинних форм і ГАГ віддзеркалює ранній фіброгенний зсув із «ущільненням» дермальної матриці, що потенційно зменшує її пластичність і

підвищує резистентність до деградації. Узагальнюючи, виявлений профіль – одночасне посилення солюбілізації колагену, тканинно-специфічні зміни нерозчинного каркаса та активація протеогліканової підсистеми – відображає ранню постпроменеву перебудову позаклітинного матриксу з різноспрямованими наслідками для легеневої та шкірної тканин, формуючи передумови для набряково-дистрофічних змін у легенях і фіброгенної тенденції у дермі. (табл. 4.14).

Таблиця 4.14.

Вміст розчинного, нерозчинного колагену та глікозаміногліканів у тканинах щурят, народжених від опромінених дозою 5,82 Гр тварин (M ± m)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини	
		Легені	Шкіра
Розчинний колаген (фракція I) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	19,3±1,3	-
	5,82 Гр	29,7±2,8**	-
Розчинний колаген (фракція II) (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	-	16,9±1,1
	5,82 Гр	-	27,1±2,6**
Нерозчинний колаген (мкмоль оксипроліну/г)	Інтактні	40,6±2,7	177,6±12,8
	5,82 Гр	28,3±1,9**	239,7±14,6**
Глікозаміноглікани (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	372,3±23,6	338,2±22,8
	5,82 Гр	528,9±30,2**	492,3±29,6**

Примітка.** $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних щурят.

У нащадків тварин опромінених дозою 5,82 Гр гіалуронова ланка позаклітинного матриксу демонструє чіткий зсув у бік синтетичної домінації. Концентрація гіалуронової кислоти майже подвоюється в легенях ($p < 0,001$) і суттєво зростає в шкірі на 65,5 % ($p < 0,01$) порівняно з інтактними щурятами. Паралельно фіксується пригнічення деградаційної ланки, а саме активність гіалуронідази (HYAL) знижується на 36,5 % у легенях ($p < 0,05$) і на 38,0 % у шкірі ($p < 0,05$). На цьому фоні синтетична активність гіалуронатсинтази (HAS) підвищується на 60,4 % у легенях ($p < 0,05$) та на 55,2 % у шкірі ($p < 0,05$) порівняно з контрольною інтактною групою щурят. Така комбінація змін активності ферментів вказує на виражене зростання ефективного індексу HAS/HYAL і, відповідно, на зсув рівноваги в бік накопичення гіалуронової кислоти. Переважання синтезу гіалуронової кислоти над її катаболізмом формує фенотип матриксу, збагаченого гіалуронатом, для якого характерні підвищена гідратаційна ємність, зростання осмотично активної маси та посилення в'язко-еластичних властивостей міжклітинного середовища. Очікуваним наслідком є потовщення перицелюлярної «гіалуронової мантиї» та збільшення об'єму інтерстиція, що підвищує ризик інтерстиціального набряку, особливо в легеневій паренхімі, і змінює механотрансдукцію. Зростання частки високомолекулярного гіалуронату за умов зниженого розщеплення потенційно модулює міграцію і адгезію клітин, впливає на напружено-деформаційний стан фібрил колагену й на локальну доступність матриксних протеїназ та їхніх тканинних інгібіторів, а в умовах оксидативного стресу може створювати передумови для подальшої фрагментації до низькомолекулярних форм, що мають про-запальні й про-ремоделювальні властивості. У дермі та легенях така перебудова гіалуронової ланки здатна взаємодіяти з протеоглікановою сіткою та колагеновими фібрилами, змінюючи пористість, інтерстиціальний тиск і дифузійні властивості матриксу. Сукупно зафіксована анаболічна домінанта гіалуронанового контуру є ключовою ланкою формування високогідратованого, механо-чутливого мікрооточення, що знижує запас міцності тканин і підсилює їхню

схильність до набряку та патологічного ремоделювання після радіаційного впливу (табл. 4.15).

Таблиця 4.15.

Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у тканинах щурят, народжених від опромінених дозою 5,82 Гр тварин ($M \pm m$)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини	
		Легені	Шкіра
Гіалуронова кислота (мкмоль ГУК/г тканини)	Інтактні	228,6 ± 19,8	124,9 ± 9,3
	5,82 Гр	455,2 ± 39,1#	206,8 ± 15,3**
Гіалуронідаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	20,3 ± 2,4	30,5 ± 4,1
	5,82 Гр	12,0 ± 1,6*	18,9 ± 2,6*
Гіалуронатсинтаза (нмоль/мг·год)	Інтактні	29,8 ± 3,8	34,6 ± 4,5
	5,82 Гр	47,8 ± 5,5*	53,7 ± 6,2*

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних щурят;
2. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних щурят;
3. # – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних щурят.

Колагенолітична активність зростає як локально, так і системно. У легенях металозалежна КЛА збільшилась у три рази ($p < 0,001$), а металонезалежна більш ніж у три рази ($p < 0,01$) порівняно з інтактною групою щурят. Поряд з цим спостерігалось різке зростання загальної КЛА більш ніж у три рази ($p < 0,001$). У шкірі металозалежна КЛА збільшилась у три рази ($p < 0,001$), металонезалежна – у 2,7 рази ($p < 0,001$), а загальна КЛА майже у 2,9

рази ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками у інтактних щурят. У плазмі крові нащадків, народжених від опромінених дозою 5,82 Гр тварин, спостерігалось зростання загальної КЛА майже у три рази ($p < 0,001$) порівняно з інтактними щурятами, що свідчить про системну активацію протеазних каскадів (табл. 4.16).

Таблиця 4.16.

Колагенолітична активність (КЛА) у тканинах та сироватці крові щурят, народжених від опромінених дозою 5,82 Гр тварин ($M \pm m$)

Показник	Група тварин (n=20)	Тканини		
		Легені	Шкіра	Кров
Металозалежна КЛА	Інтактні	1,2 ± 0,09	1,1 ± 0,08	-
	5,82 Гр	3,6 ± 0,25*	3,3 ± 0,23*	-
Металонезалежна КЛА	Інтактні	0,7 ± 0,06	1,0 ± 0,08	-
	5,82 Гр	2,2 ± 0,16*	2,7 ± 0,20*	-
Загальна КЛА	Інтактні	1,9 ± 0,14	2,1 ± 0,15	7,9±0,88
	5,82 Гр	5,8 ± 0,34*	6,0 ± 0,37*	23,6±2,12*

Примітки:

1. Активність КЛА у тканинах виражено в мкмоль /г·год, у крові - мкмоль/л·год;
2. * – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних щурят.

Таким чином отримані результати відображають посилений катаболічний тиск на колагеновий каркас за умов глибокого дефіциту аскорбінової кислоти, а саме зниження кофакторної підтримки аскорбат-залежного гідроксилування проліну та лізину обмежує формування зрілих

крос-лінків, підвищує «розчинність» фібрил і робить їх доступнішими до протеолізу. У легенях це проявляється втратою нерозчинного пулу на фоні різкого підвищення КЛА та рівня гіалуронової кислоти, що сприяє інтерстиціальному набряку й зниженню механічної стабільності. У шкірі, навпаки, приріст нерозчинного колагену при одночасній протеазній активації та накопиченні гіалуронату є ознакою раннього фіброгенного зсуву з «ущільненням» дермальної матриці. Отже, у нащадків тварин, опромінених дозою 5,82 Гр, формується різко виражений пострадіаційний метаболічний фенотип позаклітинного матриксу з підвищеним оборотом колагену, гіалуронат-опосередкованою гіпергідратацією та системною протеолітичною активацією, що знижує «запас міцності» тканин і підвищує їх уразливість до подальших ушкоджувальних впливів.

Висновки за розділом 4

1. Встановлено дозозалежне зниження радіорезистентності потомства, що проявляється зростанням летальності та скороченням тривалості життя після повторного опромінення і відображає міжпоколінну радіочутливість із залученням геномних, епігенетичних та метаболічних чинників.
2. У нащадків інтактних тварин окреслюється референтний високообіговий фенотип позаклітинного матриксу, збережений нерозчинний колаген, нижчі стаціонарні вмісти ГАГ та гіалуронату при підвищених активностях HYAL і HAS, помірно підвищена колагенолітична активність, що відповідає фізіологічному росту.
3. Після опромінення тварин дозою 1,0 Гр у їхнього потомства фіксується помірна активація колагенового та глікозаміногліканового обміну з підвищенням вільного оксипроліну, накопиченням розчинного колагену за збереження білковозв'язаного пулу та каркаса, невеликим зсувом у бік синтезу гіалуронату і незначним посиленням колагенолізу, що узгоджується з адаптивним ремоделюванням.

4. Для нащадків опромінених дозою 3,0 Гр тварин характерний виразний катаболічний зсув у системі колагену із зростанням вільної та пептидної фракцій і зниженням білковозв'язаної, дефіцитом аскорбату, приростом розчинних колагенових форм та регіонально протилежними змінами нерозчинного пулу, підвищенням ГАГ і гіалуронату на тлі домінування HAS над HYAL та суттєвим посиленням локальної і системної колагенолітичної активності.
5. У нащадків опромінених дозою 5,82 Гр тварин формується декомпенсований пострадіаційний фенотип із незмінним сумарним оксипроліном у плазмі та зниженою його екскрецією, різким приростом вільної і пептидної фракцій на тлі вираженого дефіциту аскорбату, масивним накопиченням гіалуронату з переважанням синтезу, кратним посиленням колагенолізу і тканинно специфічними наслідками у вигляді втрати каркаса в легенях та фіброгенного ущільнення у шкірі.
6. Визначено інформативні показники структурно-метаболічного ремоделювання сполучної тканини нащадків, чутливі до дії іонізуючого випромінювання на різних рівнях доз їхніх батьків. Сукупність змін у системі «аскорбат – оксипролін – глікозаміноглікани» відображає дозозалежну динаміку переходу від адаптивного до декомпенсованого типу ремоделювання та може бути використана як модельний предиктор для прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень, ранньої діагностики фіброгенезу й оцінювання ефективності коригувальних терапевтичних стратегій.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях:

1. Громадченко А.О., Степанов Г.Ф. Патофізіологічні механізми ремоделювання сполучної тканини у нащадків опромінених різними дозах щурів. Перспективи та інновації науки. 2026;1(59):2253-2266. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2253-2266](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2253-2266).
(Категорія В). *(Особистий внесок здобувача – здійснила підбір та*

опрацювання літературних джерел за темою, брала участь у постановці мети та завдань дослідження, безпосередньо проводила експериментальні дослідження на лабораторних тваринах, здійснила статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготувала первинний текст статті та брала участь у його доопрацюванні).

2. Громадченко АО. Патофізіологічні механізми дестабілізації колагенового матриксу у нащадків тварин, опромінених різними дозами. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. 2025;(4):23-27. doi:10.32689/2663-0672-2025-4-3. (Категорія В).
3. Громадченко АО. Вміст фракцій оксипроліну у сироватці крові щурят, народжених від інтактних та опромінених у дозі 1 Гр статевозрілих тварин. У: XXI Міжнародна конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 18–19 квітня. 2024; Харків, Україна. Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; 2024. с. 83 – 84.
4. Громадченко АО. Порівняльний аналіз вмісту оксипроліну та аскорбату у інтактних статевозрілих щурів та їх нащадків. У: Modernization of Today's Science: Experience and Trends. матеріали 9-ї міжнародної наукової та теоретичної конференції; 2025 листопада 28; Glasgow, Scotland, UK. Упоряд. International Center of Scientific Research "SCIENTIA". Glasgow: Scientia; 2025. С. 572–574. ISBN 979-8-89660-283-5 (series). DOI: 10.36074/scientia-28.11.2025.
5. Громадченко АО. Комплексні зміни гіалуронової кислоти та ферментів її метаболізму у нащадків опромінених дозою 3,0 Гр тварин. У: Scientific Collection "InterConf". (270): матеріали 10-ї Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific Community: Interdisciplinary Research»; 2025 листопада 6–8; Hamburg, Germany. Упоряд. LLC SPC "InterConf". Hamburg: Busse Verlag GmbH; 2025. С. 242–246. ISBN 978-3-512-31217-5 (series). DOI: 10.51582/interconf.2025.270.

6. Громадченко А.О. Вікові відмінності обміну колагену та глікозаміногліканів у щурів: показники розчинних і нерозчинних фракцій та колагенолітичної активності. В: Матеріали III Міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях»; 24 жовтня 2025 р.; Одеса, Україна. Одеса; 2025. с. 88–90.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений аналіз експериментальних даних дав змогу простежити закономірності дозозалежних змін у системі сполучної тканини під впливом іонізуючого випромінювання та визначити особливості їх міжпоколінного збереження. Сучасні уявлення розглядають екстрацелюлярний матрикс (ЕМ) не як пасивний каркас, а як високоорганізовану регульовану мережу біополімерів, чутливу до оксидативного стресу, стерильної запальної відповіді та порушень мікроциркуляції, що виникають унаслідок дії випромінювання. У фізіологічних умовах баланс синтезу і деградації колагенів, глікозаміногліканів та гіалуронової кислоти підтримується координованою активністю аскорбатзалежних ферментів дозрівання колагену, матриксних металопротеїназ (ММР) та їх тканинних інгібіторів (ТІМР), а також ферментів метаболізму гіалуронової кислоти. Порушення цієї рівноваги після опромінення супроводжується активацією протеолітичних каскадів, зміною жорсткості й гідратаційної ємності позаклітинного матриксу та ініціацією фіброгенезу – процесів, що лежать в основі ранніх і віддалених променевишкоджень тканин. Узагальнення наших даних здійснюється у цьому контексті, з урахуванням доказів сучасної літератури щодо ЕСМ-ремоделювання після ІВ та його внеску у розвиток променево-індукованого фіброзу [108].

Окремої уваги потребує питання міжпоколінних наслідків. Експериментальні моделі свідчать, що батьківське опромінення може модифікувати фенотип нащадків через поєднання епігенетичних механізмів, системного оксидативного стресу та ремоделювання міжклітинного матриксу. Водночас у людини епідеміологічні докази залишаються обмеженими й неоднорідними, що підкреслює необхідність контрольованих експериментальних досліджень для ідентифікації дозочутливих біомаркерів і встановлення причинно-наслідкових зв'язків. У цьому контексті отримані

результати розглядаються з урахуванням дозозалежності, тканинної специфічності, часових параметрів спостереження та узгодженості системних маркерів із тканинними індикаторами. Такий підхід відповідає сучасним концепціям, які визначають провідну роль сигнальної передачі через екстрацелюлярний матрикс і механобіологічних процесів у підтриманні або зриві тканинного гомеостазу після дії іонізуючого випромінювання, а також акцентують потребу в обережній інтерпретації міжпоколінних ефектів на основі доклінічних моделей. [119].

З методологічної точки зору, інтеграція біохімічних, ферментативних та морфофункціональних показників дозволяє побачити єдину причинно-наслідкову траєкторію: від дефіциту аскорбатзалежного дозрівання колагену та протеазно-індукованої солубілізації «молодих» фракцій – до гіалуронат-збагаченого, високогідратованого мікрооточення, підвищення в'язко-еластичних властивостей екстрацелюлярного матриксу і зрештою до ризику фіброзоутворення. Узгодженість наших результатів із сучасними моделями радіаційно-індукованого фіброзу і даними про ремоделювання позаклітинного матриксу у легеневій та дермальній тканинах підсилює їхню зовнішню валідність і окреслює потенційні точки патогенетичної корекції [108].

В результаті проведених досліджень встановлено виражений дозозалежний вплив іонізуючого випромінювання на репродуктивну функцію самок щурів та життєздатність їхнього потомства. У інтактних тварин показники плодючості залишалися стабільними, а саме 40 % самок дали приплід, загальна кількість новонароджених становила 27, з яких усі виживали до місячного віку. Це вказує на нормальний перебіг гестаційних процесів і відсутність суттєвих патологічних змін у ембріогенезі.

Натомість у групах, опромінених у різних дозах, спостерігалось істотне зниження як частоти настання вагітності, так і життєздатності нащадків. Уже при опроміненні дозою 1,0 Гр відсоток самок, що дали приплід, знизився до 30 %, середня кількість новонароджених становила 7,0 на самку, а виживаність до місячного віку зменшилася до 73,8 %. При дозі 3,0 Гр частка плодючих

тварин становила лише 10,5 %, середня кількість новонароджених зменшилася до 5 – 6 на самку, а виживаність щурят знизилася до 61,9 %. Найбільш виражені зміни виявлено у групі, опроміненій дозою 5,82 Гр, де лише 2,6 % самок дали приплід, середня кількість новонароджених становила 5,5 на самку, а виживаність молодняку досягла критично низького рівня – 36,4 %.

Виявлені закономірності свідчать про дозозалежне пригнічення репродуктивної функції на тлі порушення гаметогенезу, гормонального гомеостазу та трофічного забезпечення ембріона. Зниження життєздатності потомства відображає розвиток системної метаболічної декомпенсації з активацією оксидативного стресу, запальних каскадів і дезорганізацією позаклітинного матриксу, що формує несприятливе мікрооточення для імплантації й внутрішньоутробного розвитку. Комплекс цих порушень можна розглядати як патофізіологічну основу міжпоколінних ефектів іонізуючого випромінювання, що проявляються у зниженні фертильності та підвищеній чутливості нащадків до додаткових пошкоджувальних чинників.

Таким чином, встановлені порушення репродуктивної функції та життєздатності потомства відображають системну реакцію організму на радіаційний стрес, що охоплює гормональну, метаболічну й матриксну ланки регуляції, та створює передумови для подальших структурно-біохімічних і морфофункціональних зрушень у тканинах нащадків.

Аналіз отриманих результатів свідчить про суттєві дозозалежні зміни обміну колагену у сироватці крові статевозрілих щурів під впливом іонізуючого випромінювання. Встановлено, що вміст загального оксипроліну у інтактних тварин значно перевищував вміст білковозв'язаного оксипроліну на 21 %, і більш ніж у 10 разів – вміст вільного оксипроліну. При цьому відношення пептиднозв'язаного оксипроліну до вільного було вірогідно нижчим і сягало 0,75 (рис. 5.1).

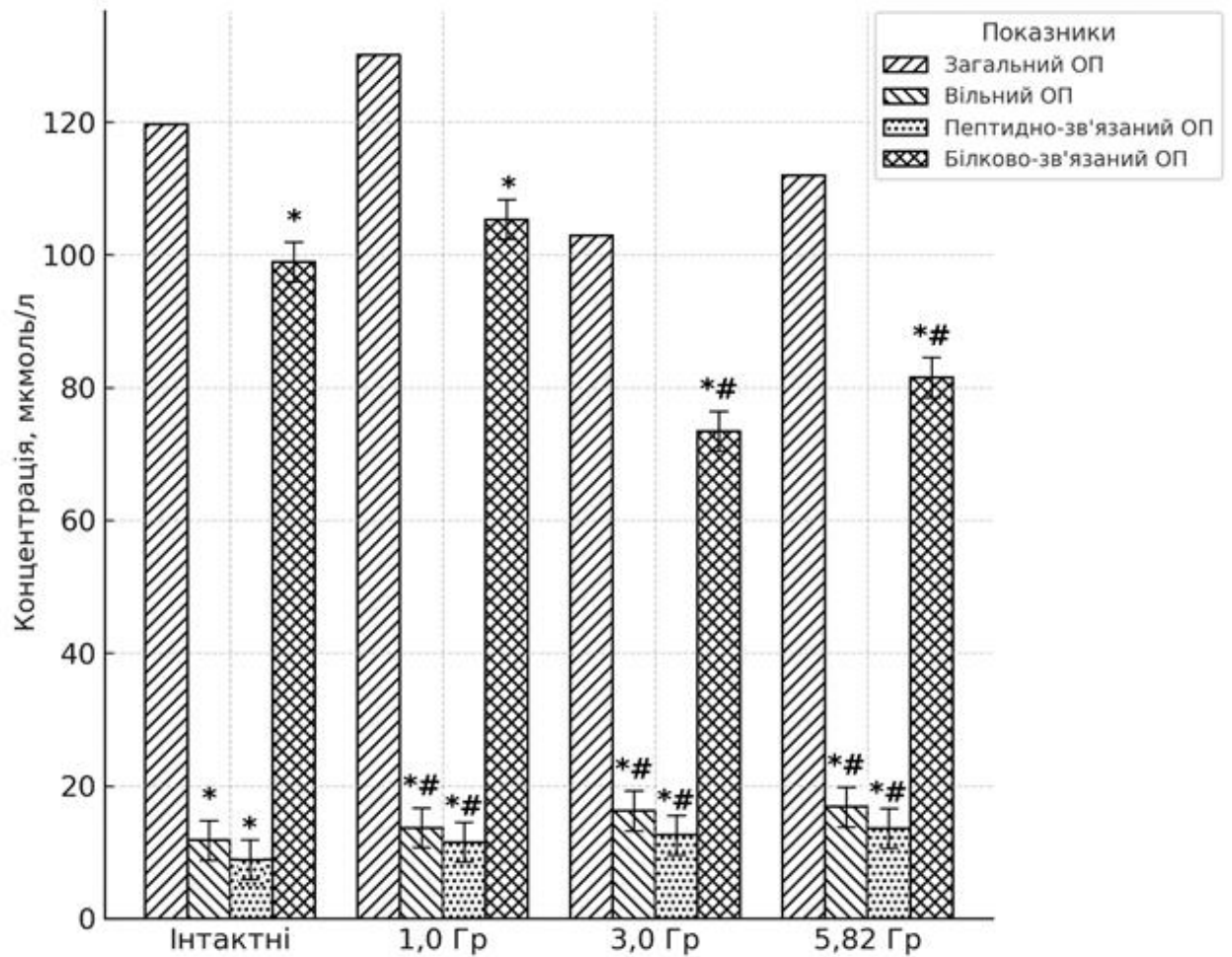


Рис. 5.1. Показники обміну колагену в сироватці крові опромінених різними дозами статевозрілих тварин

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із загальним оксипроліном у своїй групі;
2. # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

Після опромінення дозою 1,0 Гр відзначалося зростання вмісту вільного оксипроліну ($p < 0,05$), що вказує на активацію процесів деградації колагену та посилення розпаду білкових структур позаклітинного матриксу. Паралельне підвищення рівня пептиднозв'язаного оксипроліну ($p < 0,05$) і незначного зростання білковозв'язаного оксипроліну відображає компенсаторну

активацію синтетичних процесів, спрямованих на відновлення структурних компонентів тканин.

У тварин, опромінених дозою 3,0 Гр, рівень загального оксипроліну майже не відрізнявся від показників у інтактних щурів. Слід відмітити, що відбулися безпосередньо зміни перерозподілу показників між іншими фракціями оксипроліну. Вміст білковозв'язаного оксипроліну більш ніж на 20 % був нижчим, ніж у інтактних тварин, різко зростав вміст вільного оксипроліну, показник якого перевищував на 37 % відповідно, а також рівень пептиднозв'язаного оксипроліну підвищився майже у 2,8 рази. Примітно, що співвідношення рівнів пептиднозв'язаного і вільного оксипроліну зазнало характерних змін, а саме збільшення його в 2 рази в порівнянні з контрольними величинами. Таке зростання співвідношення відбулося в основному за рахунок значного зростання пептиднозв'язаного оксипроліну більш ніж у 2,7 рази, що відображає деструктивні процеси з накопиченням продуктів неповного протеолізу колагену. Низький вміст білковозв'язаного оксипроліну і високий пептидзв'язаного оксипроліну свідчить про істотне переважання катаболічних процесів над синтетичними, що є ознакою глибоких ушкоджень структурно-функціональної цілісності сполучної тканини.

Найбільш значних змін зазнав вміст окремих фракцій оксипроліну у тварин, опромінених дозою 5,82 Гр, в порівнянні з групою контролю. Спостерігалось різке зростання пептиднозв'язаного оксипроліну більш ніж у 3,5 рази, що відображає ступінь розпаду колагену. Поряд з цим відбувалося зростання вільного оксипроліну більш ніж у 1,4 рази. Оскільки рівень вільного ОП в сироватці крові відображає процеси деградації колагену, підвищення його вмісту вказує на переважання деградації колагенових волокон. При оцінці рівня білковозв'язаного оксипроліну було встановлено його достовірне зниження порівняно з контролем майже у 1,6 рази, на тлі невірогідного зменшення вмісту загального оксипроліну лише на 6,5 %. Зменшення вмісту білковозв'язаного оксипроліну свідчить про порушення процесів біосинтезу колагену. Звертало на себе увагу різке зростання співвідношення

білковозв'язаного оксипроліну до вільного, показник якого збільшився у 2,5 рази в порівнянні з інтактними тваринами.

Виявлені зміни з боку фракцій оксипроліну при дії іонізуючого випромінювання в різних дозах відображають процеси пошкодження позаклітинного матриксу. Доведено, що збільшення вмісту пептиднозв'язаного оксипроліну в сироватці крові є маркером неповного розпаду колагену, при цьому не дозволяє залучити його у вторинний синтез колагену. Збільшення концентрації пептиднозв'язаного оксипроліну може вказувати на зрив гомеостазу на різних рівнях регуляції, зокрема в міжклітинних взаємодіях. Це, в свою чергу, спричиняє порушення стереотипної динаміки репаративної регенерації, яка стає неадаптивною та призводить до змін ультраструктури колагену.

Таким чином, результати дослідження демонструють чітку дозозалежну тенденцію, а саме із зростанням рівня опромінення відбувається прогресуюче посилення катаболічних процесів у колагеновому обміні, що супроводжується виснаженням білкових резервів та накопиченням продуктів неповного протеолізу.

Дія іонізуючого тотального γ -опромінення викликає суттєві зміни у вмісті як розчинних, так і нерозчинних фракцій колагену, а також рівня глікозаміногліканів (ГАГ) у тканинах щурів. Виявлені зрушення мають виражений дозозалежний характер і відображають глибокі патофізіологічні механізми деструкції та ремоделювання сполучної тканини.

Аналіз вмісту розчинного колагену фракції I показав, що у тварин інтактної групи рівень цього показника у легеневій тканині становив $(18,7 \pm 1,3)$ мкмоль оксипроліну/г тканини. У тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, вміст розчинного колагену навіть дещо зменшувався і становив $(17,9 \pm 1,2)$ мкмоль оксипроліну/г тканини ($p > 0,05$), проте після опромінення дозами 3,0 та 5,82 Гр спостерігалось достовірне підвищення рівня фракції I – у 1,3 та 1,4 рази відповідно ($p < 0,05$) порівняно з контролем, що вказує на активацію

катаболічних процесів і збільшення частки фрагментованого колагену у тканинах дихальної системи (рис. 5.2).

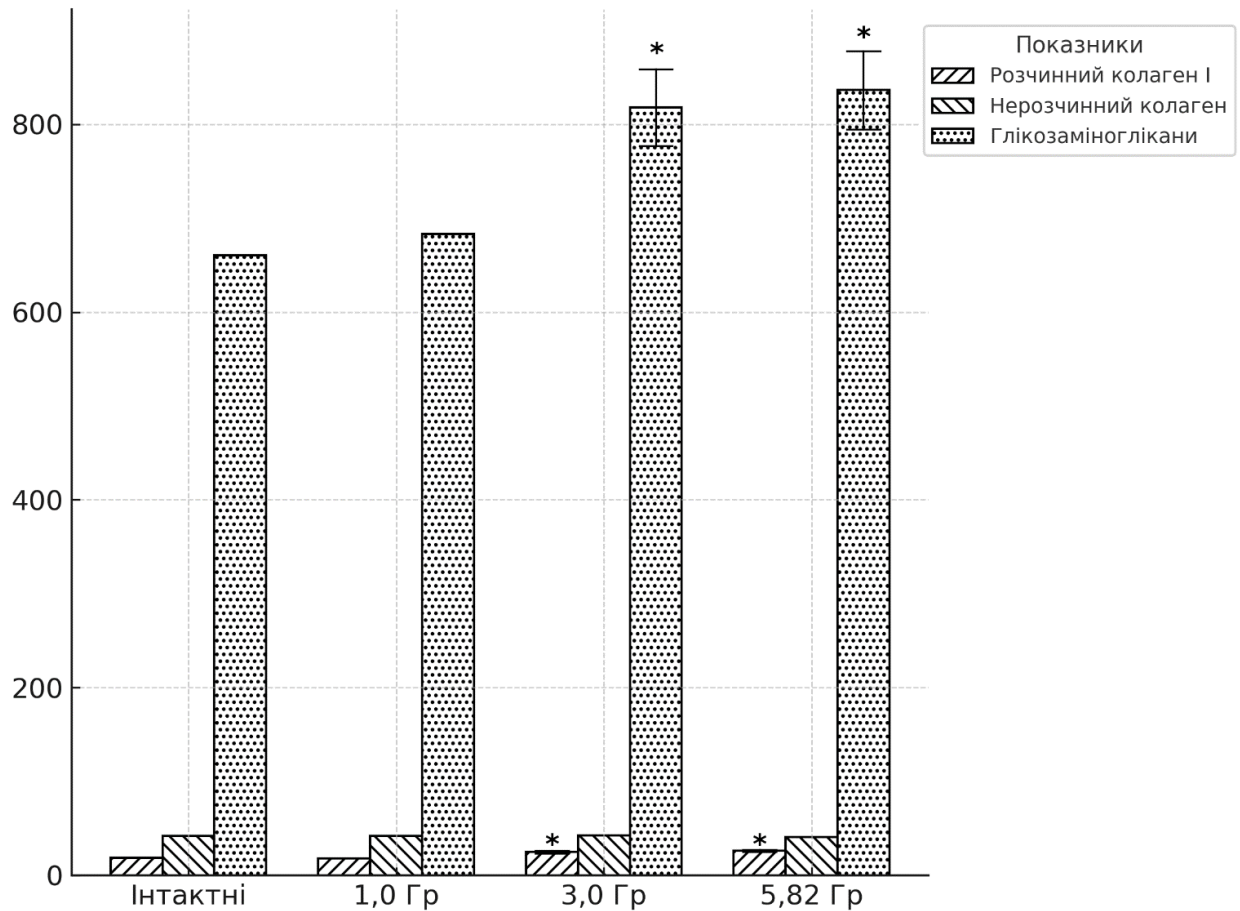


Рис. 5.2. Вміст розчинного, нерозчинного колагену та глікозаміногліканів у легенях опроміненних різними дозами статевозрілих щурів

Примітки:

1. Вміст розчинного, нерозчинного колагену виражено в мкмоль ОП/г, ГАГ – в мкмоль ГУК/г тканини;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.

Подібна динаміка простежувалась і щодо розчинного колагену фракції II, вміст якого у шкірі контрольної групи становив ($17,4 \pm 1,2$); у тварин, опроміненних дозою 1,0 Гр, – ($16,9 \pm 1,1$) мкмоль оксипроліну/г тканини, тоді як після опромінення дозами 3,0 та 5,82 Гр відзначено достовірне підвищення рівня розчинного колагену (фракція II) у 1,4 рази ($24,5$ – $24,2$) мкмоль/г проти

17,4 мкмоль/г у контролі; $p < 0,05$), що є проявом підвищеної деградації позаклітинного матриксу або перебудови тканинної архітектури у відповідь на пошкодження (рис. 5.3).

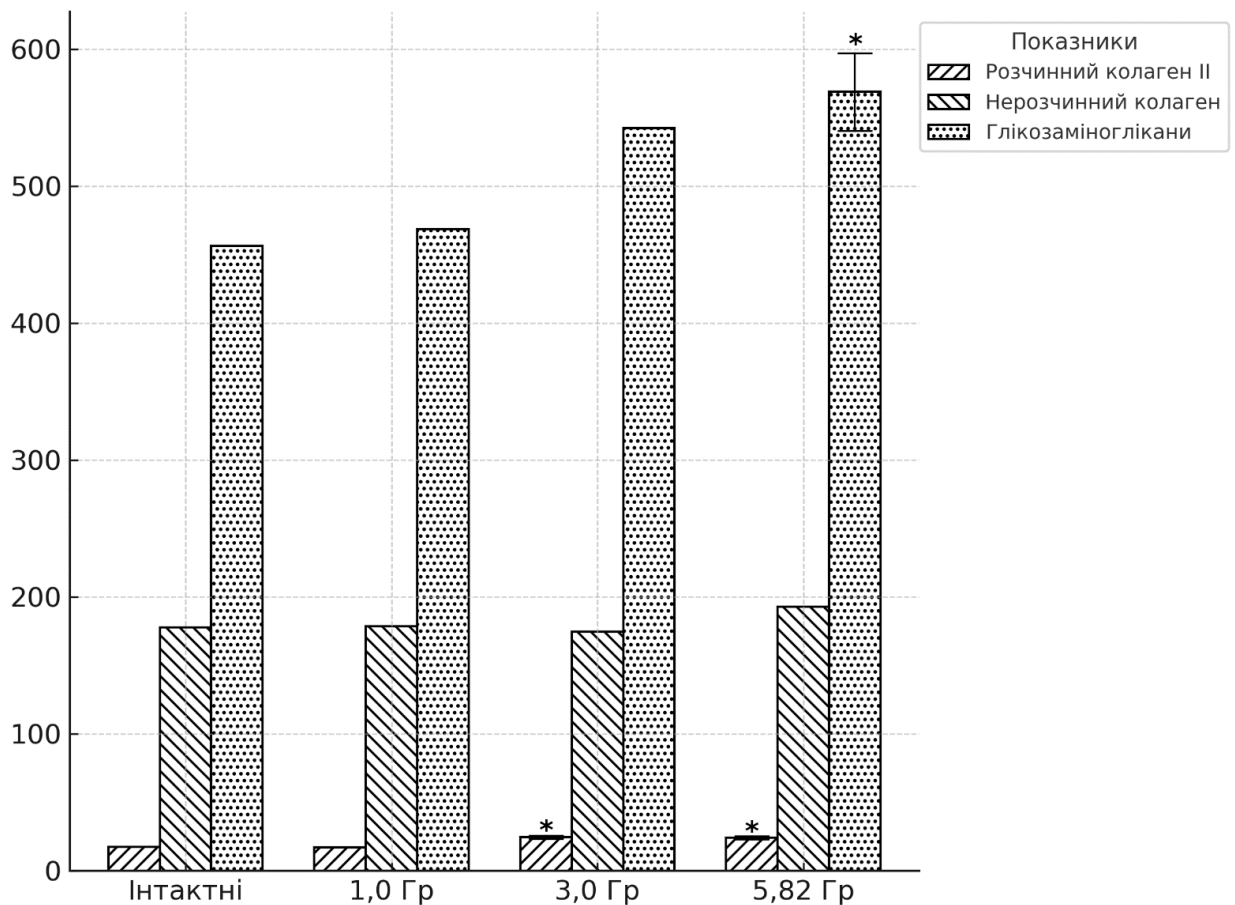


Рис. 5.3. Вміст розчинного, нерозчинного колагену та глікозаміногліканів у шкірі опромінених різними дозами статевозрілих щурів

Примітки:

1. Вміст розчинного, нерозчинного колагену виражено в мкмоль ОП/г, ГАГ – в мкмоль ГУК/г тканини;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.

Метаболічна неоднорідність фракцій розчинного колагену пояснюється відмінностями в їх здатності до агрегації на різних етапах формування колагенових волокон. Значна частина цих фракцій легко екстрагується з тканин і представлена сумішшю незрілих форм колагенових білків, які,

незважаючи на однакову первинну структуру, мають різні функціональні характеристики. Згідно з сучасними уявленнями, фракція I розчинного колагену розглядається як основний метаболічний попередник нерозчинного колагену, оскільки складається виключно з α -поліпептидних ланцюгів (α_1 , α_2 , α_3) і може переходити у нерозчинну форму без стадії кислотного розчинення. У той час як фракція II включає α -, β - і γ -компоненти й характеризується підвищеним вмістом внутрішньомолекулярних ковалентних зв'язків, що забезпечує її стабільність [86; 149].

У той же час вміст нерозчинного колагену, який характеризує стабільність зрілих волокон, у легенях залишався відносно незмінним навіть при максимальних дозах, тоді як у шкірі спостерігалася тенденція до збільшення цього показника при максимальній дозі. Це може свідчити про компенсаторне посилення синтезу колагенових структур у шкірі на фоні активації фіброзних процесів.

Загалом, зміни вмісту колагенових фракцій мали подібну спрямованість незалежно від дози опромінення, але супроводжувались тканинно-специфічними особливостями.

Особливо показовими є зміни вмісту глікозаміногліканів, які відіграють ключову роль у підтриманні гідратації та механічних властивостей матриксу. У легенях тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, значних змін не зафіксовано, проте, після опромінення дозами 3,0 та 5,82 Гр, відмічалось вірогідне зростання вмісту ГАГ у 1,24 та 1,27 ($p < 0,05$) рази відповідно порівняно з інтактними тваринами. У шкірі спостерігалася подібна тенденція, але достовірність змін фіксувалася лише при максимальній дозі опромінення. Зростання рівня ГАГ у легенях може розглядатися як компенсаторна реакція, спрямована на відновлення бар'єрних властивостей та водоутримувальної функції тканин, тоді як у шкірі – активація колагеноутворення відбувається на фоні структурної перебудови екстрацелюлярного матриксу з ознаками фіброзу.

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що іонізуюче випромінювання спричиняє глибоку дизрегуляцію метаболізму сполучної тканини, яка проявляється підвищенням накопиченням розчинних колагенових фракцій та змінами у вмісті глікозаміногліканів, що є важливим патогенетичним механізмом розвитку радіаційно-індукованих ускладнень у легенях та шкірі.

Аналіз показників колагенолітичної активності (КЛА) у тканинах і сироватці крові свідчить про виражені дозозалежні зміни ферментативних процесів деградації колагену під дією іонізуючого випромінювання.

Виявлені зрушення відображають активацію як металозалежних, так і металонезалежних протеолітичних систем, що призводить до дестабілізації структур позаклітинного матриксу.

У легеневій тканині інтактних тварин металозалежна КЛА становила $(1,1 \pm 0,08)$ мкмоль/г·год. Після опромінення дозою 1,0 Гр змін практично не відзначалось. При опроміненні дозою 3,0 Гр активність зростала у 1,45 рази порівняно з контролем. Максимальні значення виявлено при опроміненні дозою 5,82 Гр, де активність металозалежної КЛА у 2,5 рази ($p < 0,001$) перевищувала цей показник у інтактних тварин. Металонезалежна КЛА також демонструвала зростання: від $(0,6 \pm 0,06)$ мкмоль/г·год у контролі до $(0,9 \pm 0,08)$ мкмоль/г·год при дозі опромінення 3,0 Гр, та до $(1,6 \pm 0,12)$ мкмоль/г·год при дозі опромінення 5,82 Гр, що у 1,5 ($p < 0,05$) та 2,7 ($p < 0,001$) рази відповідно вище порівняно з інтактною групою. На фоні цих змін спостерігалось зростання загальної КЛА, активність якої у опромінених дозами 3,0 та 5,82 Гр зростала у 1,5 та у 2,6 рази відповідно ($p < 0,01$ та $p < 0,001$).

Отже, в легенях простежується виражена дозозалежна активація колагенолізу, що свідчить про масивну деградацію структурних білків міжклітинного матриксу під дією радіації. (рис. 5.4).

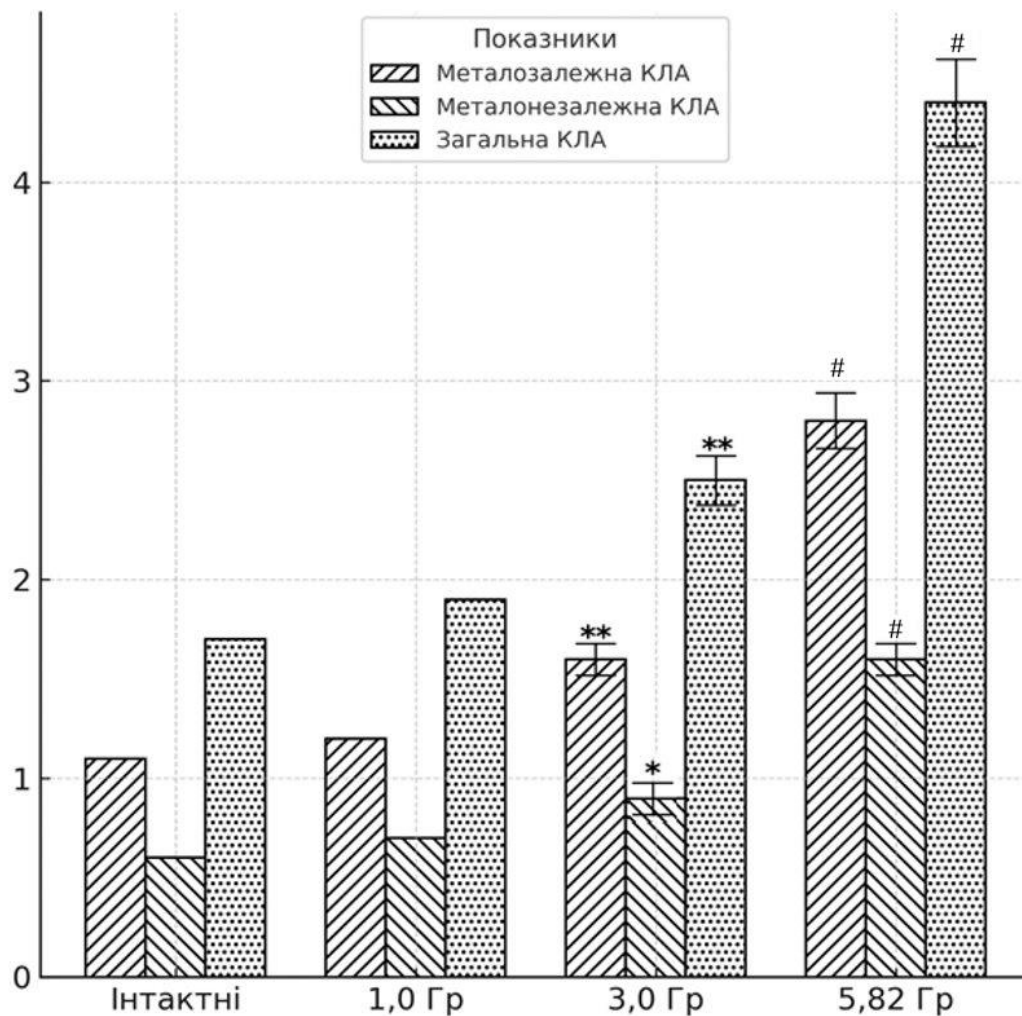


Рис. 5.4. Колагенолітична активність у легенях опромінених різними дозами статевозрілих щурів

Примітки:

1. Активність КЛА у легенях виражено в мкмоль /Г·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин;
4. # – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.

У шкірі інтактних тварин рівень металозалежної КЛА складав $(0,8 \pm 0,06)$ мкмоль/Г·год. Після опромінення дозою 1,0 Гр він зростав у 1,4 рази порівняно з контролем. При опроміненні дозою 3,0 Гр активність збільшувалася у 1,9 рази, а при опроміненні дозою 5,82 Гр – у 3,3 рази ($p < 0,001$) порівняно з інтактними тваринами. Металонезалежна КЛА у шкірі піднімалася з $(0,9 \pm 0,07)$

мкмоль/Г·год у контролі до $(1,3 \pm 0,10)$ мкмоль/Г·год при опроміненні дозою 3,0 Гр і до $(2,1 \pm 0,15)$ мкмоль/Г·год при опроміненні дозою 5,82 Гр, що у 1,4 та 2,3 рази відповідно ($p < 0,01$ та $p < 0,001$) перевищувало цей показник у інтактних тварин. Загальна КЛА збільшувалася від $(1,7 \pm 0,13)$ мкмоль/Г·год у інтактних тварин до $(2,2 \pm 0,15)$ мкмоль/Г·год при опроміненні дозою 1,0 Гр, що на 29 % ($p < 0,05$) перевищувало цей показник у контролі. Опромінення тварин дозами 3,0 та 5,82 Гр призводило до зростання загальної КЛА відповідно у 1,6 та у 2,8 рази ($p < 0,001$) (рис. 5.5).

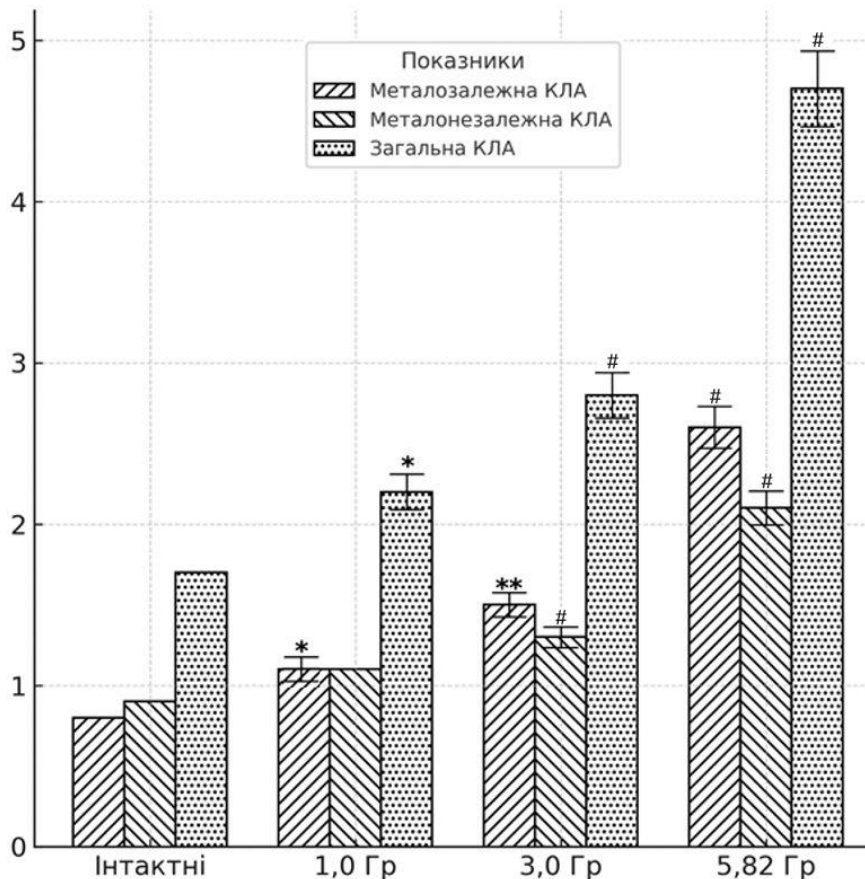


Рис. 5.5. Колагенолітична активність у шкірі опромінених різними дозами статевозрілих щурів

Примітки:

1. Активність КЛА у шкірі виражено в мкмоль /Г·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин;
4. # – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.

Таким чином, у шкірі відзначається ще більш інтенсивне, ніж у легенях, зростання активності колагенолітичних ферментів, що може бути маркером розвитку виражених фіброзних і дегенеративних змін у тканинах.

У сироватці крові інтактних тварин загальна колагенолітична активність становила ($7,2 \pm 0,93$) мкмоль/л·год (рис. 5.6).

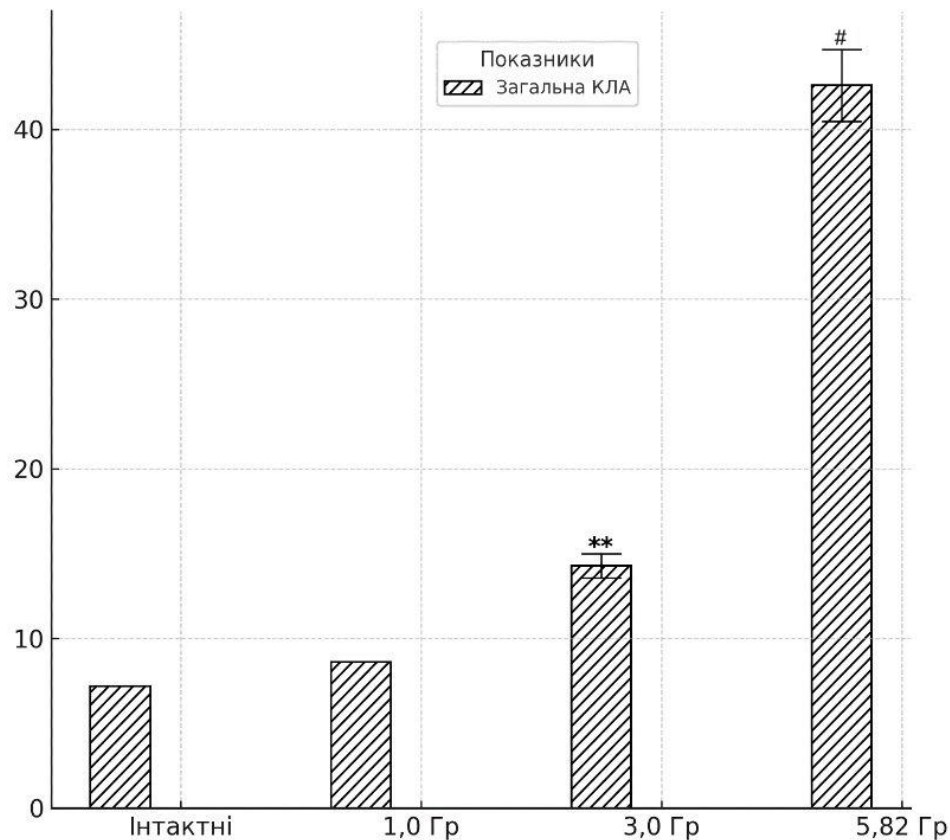


Рис. 5.6 Колагенолітична активність у сироватці крові опромінених різними дозами статевозрілих щурів

Примітки:

1. Активність КЛА у крові виражено в мкмоль/л·год;
2. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин;
3. # – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.

Після опромінення дозою 1,0 Гр вона підвищувалася на 19 % порівняно з контролем. При опроміненні дозою 3,0 Гр активність загальної КЛА збільшувалася у 2,0 рази ($p < 0,01$) та найбільш різкі зміни зафіксовано при опроміненні дозою 5,82 Гр, де активність загальної КЛА зростала у 5,9 рази

($p < 0,001$) порівняно з інтактними тваринами. Таке різке підвищення колагенолітичної активності в крові свідчить про генералізовану активацію протеолізу та вихід ферментів у системний кровотік, що відображає масивне пошкодження тканин та руйнування колагенових структур на системному рівні.

Отримані результати демонструють, що іонізуюче випромінювання спричиняє виражену дозозалежну активацію як металозалежних, так і металонезалежних ферментів у легенях і шкірі, а також призводить до масивного зростання колагенолітичної активності в крові. Це свідчить про руйнування позаклітинного матриксу, активацію матриксних металопротеїназ та неспецифічних протеаз, що є ключовим механізмом розвитку радіаційно-індукованої деградації сполучної тканини і формування системних ускладнень.

Вивчення вмісту гіалуронової кислоти та активності ферментів її метаболізму у тканинах щурів після опромінення є важливим для розуміння патофізіологічних механізмів перебудови позаклітинного матриксу під дією іонізуючого випромінювання. Гіалуронова кислота, як основний глікозаміноглікан міжклітинної речовини, визначає гідратаційні та в'язко-еластичні властивості тканин, бере участь у процесах проліферації та міграції клітин, а також у формуванні фіброзних змін. Зміни її рівня та активності ферментативних систем, що регулюють синтез і деградацію, відображають зсув балансу між катаболічними та анаболічними процесами у сполучній тканині. У цьому контексті аналіз дозозалежних змін гіалуронової кислоти й ферментів її метаболізму дозволяє оцінити характер ремоделювання матриксу та його роль у розвитку радіаційно-індукованих ушкоджень легеневої та шкірної тканини.

Встановлено, що у легенях після опромінення тварин дозою 1,0 Гр вміст гіалуронової кислоти зріс на 17 % (у 1,17 рази), тоді як при опроміненні дозою 3,0 Гр – у 1,35 рази ($p < 0,05$). Найбільш різкі зміни зафіксовано при опроміненні

дозою 5,82 Гр, де рівень гіалуронової кислоти підвищився у 1,69 рази порівняно з інтактними тваринами.

Активність гіалуронідази при цьому мала протилежну динаміку, а саме, після опромінення тварин дозою 1,0 Гр, вона зростала лише на 10 %, однак при опроміненні дозою 3,0 Гр знижувалася на 15 %, а при опроміненні дозою 5,82 Гр спостерігалось її падіння на 30 % порівняно з контролем (рис. 5.7).

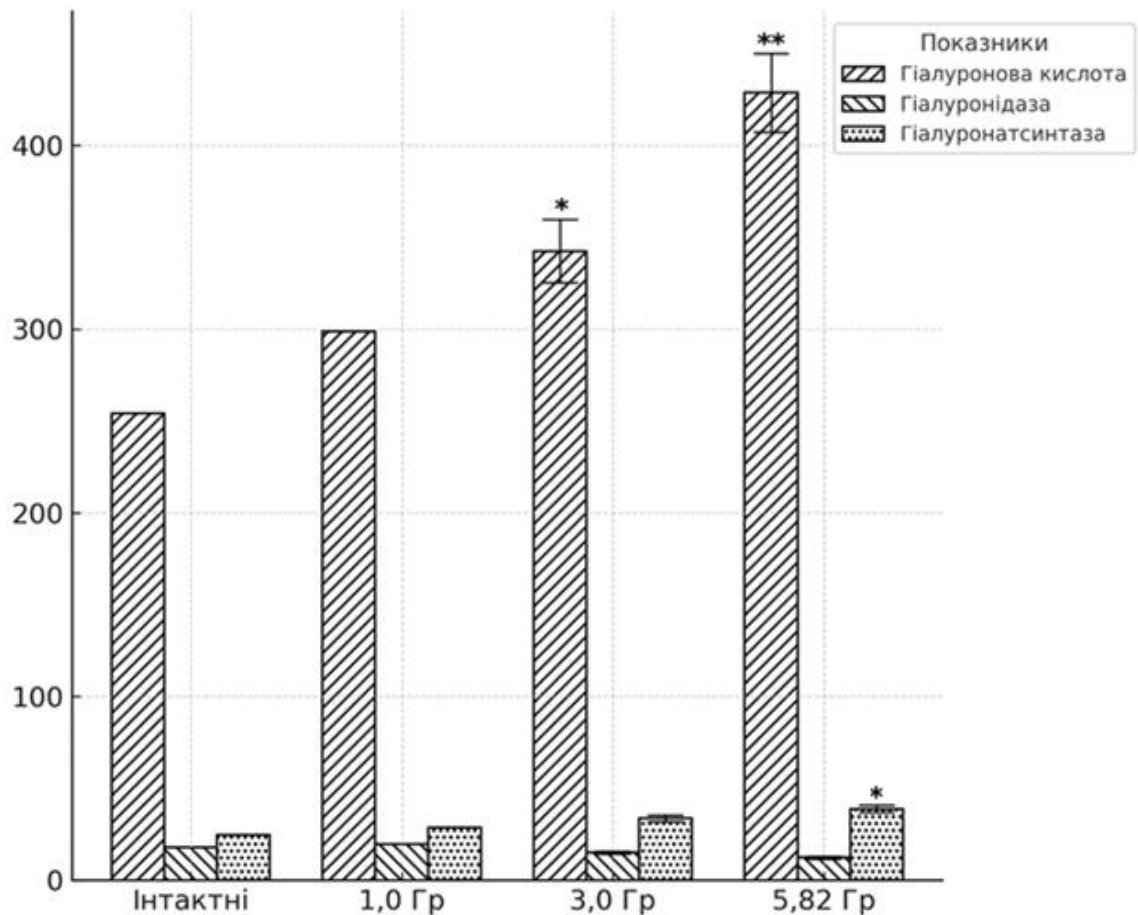


Рис. 5.7. Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у легенях опромінених різними дозами статевозрілих щурів

Примітки:

1. Вміст гіалуронової кислоти виражено в мкмоль ГУК/г тканини, активність ферментів – нмоль/мг·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.

Активність гіалуронатсинтази, навпаки, послідовно зростала і перевищувала цей показник контрольної групи на 15 % при опроміненні дозою 1,0 Гр, на 36 % при опроміненні дозою 3,0 Гр і на у 1,56 раза при опроміненні максимальною дозою.

Таким чином, у легенях спостерігається накопичення гіалуронової кислоти за рахунок пригнічення її деградації та активації синтетичних процесів. Це відображає розвиток гіпергідратації міжклітинного матриксу та передумови до формування набряку й фібротичних змін.

У шкірі після опромінення тварин дозою 1,0 Гр відзначалося підвищення концентрації гіалуронової кислоти на 16 %, що може розглядатися як рання компенсаторна реакція, спрямована на підтримання гідратаційного стану міжклітинного матриксу.

При більш високій дозі опромінення в 3,0 Гр вміст гіалуронової кислоти зростав вже на 36 % ($p < 0,01$), а при опроміненні дозою 5,82 Гр – у 1,45 раза ($p < 0,01$) відносно контролю. Такі зрушення свідчать про чітко виражений дозозалежний характер накопичення гіалуронової кислоти, що патофізіологічно пов'язано з активацією процесів фіброгенезу та зростанням водозв'язувальної здатності тканин.

В активності гіалуронідази у шкірі при опроміненні дозою 1,0 Гр суттєвих змін не спостерігалось, що вказує на збереження функціональної активності ферменту. Однак при опроміненні дозою 3,0 Гр активність гіалуронідази знижувалася на 14 %, а при опроміненні дозою 5,82 Гр – на 27 %. Це свідчить про пригнічення деградаційних процесів, що у поєднанні з підвищенням вмісту гіалуронової кислоти формує передумови до патологічного накопичення матриксних компонентів та порушення структурно-функціональної рівноваги у сполучній тканині шкіри.

Гіалуронатсинтаза, навпаки, демонструвала виражене дозозалежне зростання активності. Відносно інтактних тварин її рівень збільшувався на 14 % при дозі опромінення 1,0 Гр, на 29 % при опроміненні дозою 3,0 Гр та у 1,43 раза при опроміненні дозою 5,82 Гр. Це підтверджує активацію

синтетичних процесів у матриксі, що сприяє підвищенню вмісту гіалуронової кислоти (рис. 5.8).

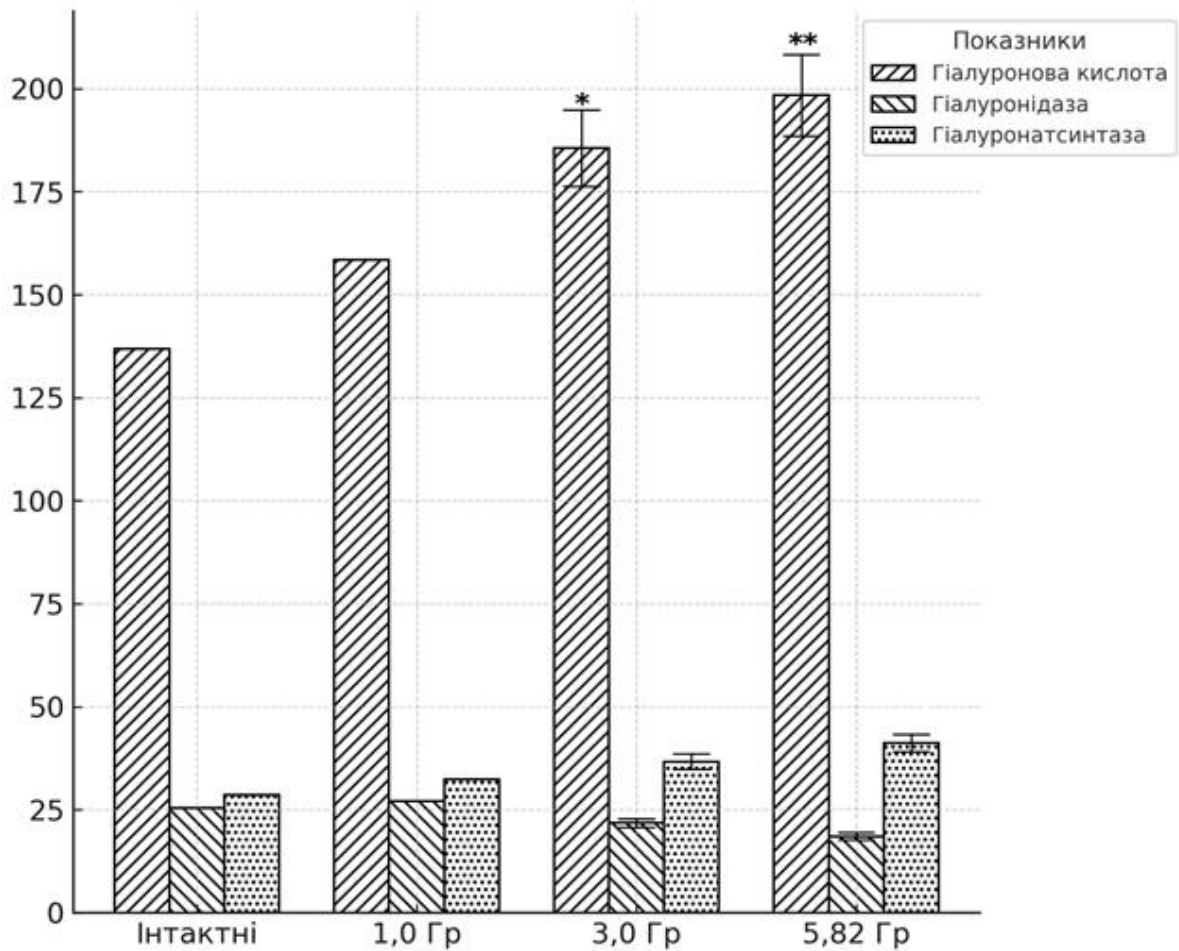


Рис. 5.8. Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у шкірі опромінених різними дозами статевозрілих щурів

Примітки:

1. Вміст гіалуронової кислоти виражено в мкмоль ГУК/г тканини, активність ферментів – нмоль/мг·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.

Таким чином, у шкірі опромінених тварин спостерігається чіткий дисбаланс між анаболічними та катаболічними ланками метаболізму гіалуронової кислоти: з одного боку – пригнічення активності гіалуронідази, з іншого – активація гіалуронатсинтази. Це призводить до накопичення

гіалуронової кислоти, підвищення гідратаційних властивостей матриксу та формування передумов до розвитку фібротичних процесів у шкірі як одного з ключових патогенетичних наслідків радіаційного ураження.

Вміст аскорбінової кислоти у біологічних рідинах є чутливим маркером оксидативно-антиоксидантної рівноваги, що відображає стан редокс-гомеостазу та інтенсивність компенсаторних реакцій при радіаційному ураженні.

Після опромінення тварин дозою 1,0 Гр концентрація аскорбінової кислоти у крові зростала на 25 % порівняно з контролем. Це може свідчити про активацію антиоксидантного захисту як початкової компенсаторної відповіді організму на радіаційний стрес. При опроміненні щурів дозою 3,0 Гр рівень аскорбінової кислоти знижувався на 28 %, при найбільшій дозі опромінення в 5,82 Гр спостерігалось різке падіння її концентрації на 57 % порівняно з інтактними тваринами. Таке виснаження пулу аскорбінової кислоти, яка є основним водорозчинним антиоксидантом, свідчить про прогресуючу втрату здатності нейтралізувати активні форми кисню та підтримувати редокс-гомеостаз. Крім цього, зменшення вмісту аскорбату є патогенетичною передумовою порушення процесів гідроксилювання проліну та лізину, необхідних для дозрівання колагенових ланцюгів. Це створює умови для формування дефектних колагенових структур і подальшої дезорганізації сполучної тканини під впливом іонізуючого випромінювання.

У інтактних тварин екскреція аскорбінової кислоти із сечею становила $(144,8 \pm 12,8)$ нмоль/добу. Після опромінення тварин дозою 1,0 Гр спостерігалось її зростання на 28 %, яке можна інтерпретувати як наслідок підвищеного виведення аскорбату у відповідь на його надлишкову мобілізацію у крові. Натомість при опроміненні статевозрілих тварин дозою 3,0 Гр екскреція зменшувалася на 19 %, а при опроміненні дозою 5,82 Гр – на 34 % порівняно з контролем. Такі зміни відображають дефіцит аскорбінової кислоти в організмі, зменшення її доступних резервів та зниження швидкості

катаболізму і виведення, що характерно для станів антиоксидантного виснаження (рис. 5.9).

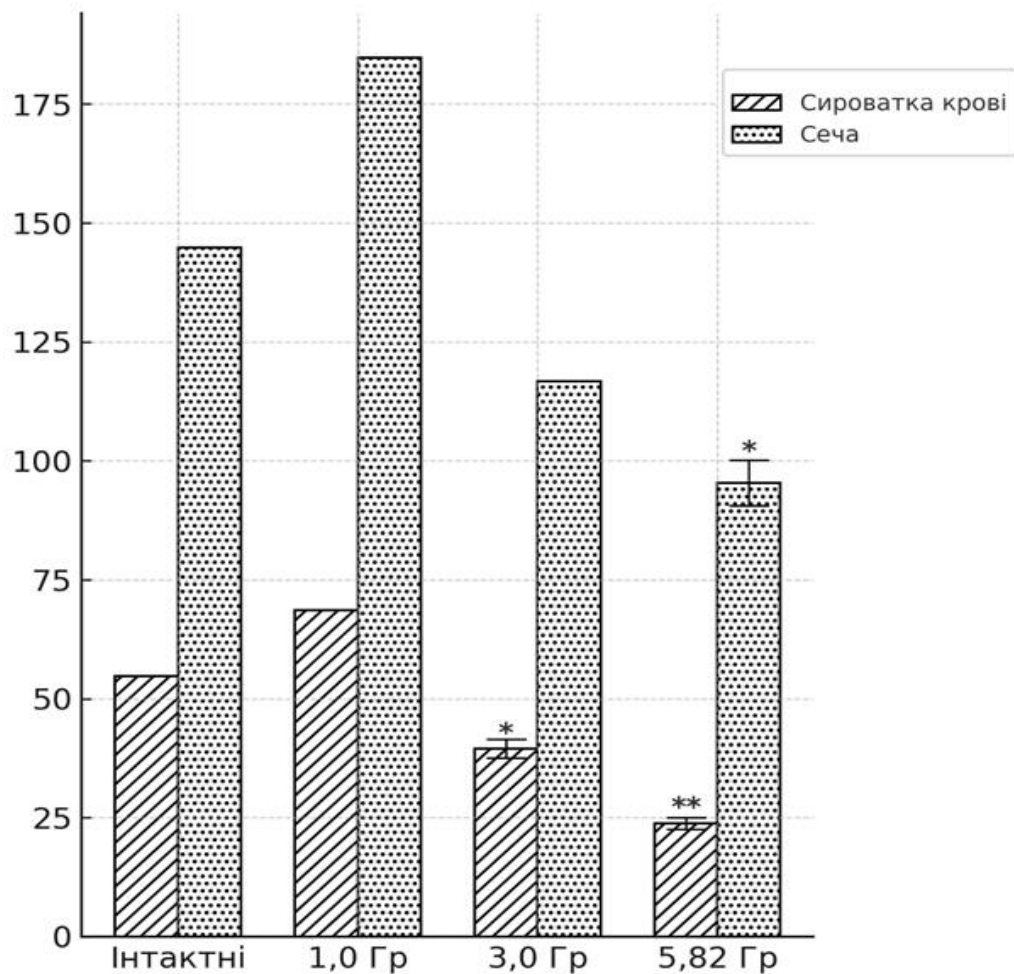


Рис. 5.9. Вміст аскорбінової кислоти в біологічних рідинах опромінених різними дозами статевозрілих щурів

Примітки:

1. Вміст аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин;
3. ** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.

Отримані результати свідчать про двофазний характер змін аскорбінової кислоти в біологічних рідинах при радіаційному впливі. При опроміненні дозою 1,0 Гр відзначається компенсаторне підвищення її рівня у крові та зростання екскреції із сечею, що забезпечує короткочасну активацію антиоксидантного захисту. Однак при вищих дозах опромінення формується виражений дефіцит аскорбінової кислоти як у крові, так і в сечі, що вказує на виснаження антиоксидантного потенціалу організму.

Експериментальні дані демонструють дозозалежну деструкцію та ремоделювання позаклітинного матриксу під впливом тотального γ -опромінення, що проявляється зсувом колагенового обміну в бік катаболізму, дисбалансом глікозаміногліканів і порушенням редокс-гомеостазу. У сироватці крові перерозподіл фракцій оксипроліну відбувається за рахунок зростання вільної та, особливо, пептиднозв'язаної форм на фоні виснаження білковозв'язаного пулу. Зі збільшенням дози опромінення співвідношення «пептиднозв'язаний/вільний оксипролін» істотно зростає, що відображає накопичення продуктів неповного протеолізу і розрив звичного циклу «розпад–ресинтез» колагену. Це свідчить про переважання катаболічних процесів над синтетичними і втрату структурно-функціональної цілісності сполучної тканини.

Тканинні показники підтверджують системний характер порушень. У легенях і шкірі зростає частка розчинних фракцій колагену при відносній стабільності або помірному прирості нерозчинного пулу, що вказує на інтенсивне фрагментування волокон з елементами компенсаторного фіброзоутворення. Паралельно формується дозозалежне накопичення глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти, яке зумовлене поєднанням зниження активності гіалуронідази та активації гіалуронатсинтази. Такий зсув на користь анаболізму ГАГ супроводжується підвищенням гідратації матриксу, зростанням його в'язко-еластичних властивостей і створює умови для набряку та подальшої фібротичної перебудови тканин.

Ферментативний компонент ураження характеризується вираженою активацією колагенолізу. І в легенях, і в шкірі з підвищенням дози опромінення зростає як металозалежна, так і металонезалежна колагенолітична активність, причому найвищі значення відзначені при максимальній дозі опромінення. Системний вимір цих змін підтверджується багаторазовим підвищенням загальної колагенолітичної активності у крові, що відображає вихід протеаз у циркуляцію і генералізований протеолітичний стрес.

Редокс-компонент відповіді організму має двофазний характер, а саме за низької дози опромінення спостерігається короткочасна активація антиоксидантного захисту з підвищенням аскорбінової кислоти у крові та її екскреції, тоді як при вищих дозах формується виражений дефіцит аскорбату в сироватці й сечі як ознака виснаження антиоксидантних резервів і прогресуючого оксидативного ушкодження.

Таким чином, іонізуюче випромінювання ініціює взаємопов'язані ланцюги подій – активацію протеолізу та колагенолізу під дією матриксних металопротеїназ, накопичення розчинних фрагментів і пептидів, дисбаланс метаболізму гіалуронової кислоти з її тканинним накопиченням, а також редокс-дисрегуляцію з виснаженням аскорбінової кислоти. Сукупність цих змін забезпечує перехід від адаптивного ремоделювання до неадаптивних фібротичних і дегенеративних процесів, що визначають патогенез ранніх і пізніх радіаційно-індукованих ускладнень у легенях і шкірі та їхній системний слід у крові.

Вивчення впливу іонізуючого випромінювання на сполучну тканину у нащадків, народжених від опромінених різними дозами тварин, має особливе значення для з'ясування патофізіологічних механізмів міжпоколінної передачі радіаційно-індукованих ушкоджень.

Сполучна тканина є універсальним інтегративним середовищем, яке забезпечує структурну організацію органів, регулює трофічні та метаболічні процеси, бере участь у регенерації та імунній відповіді. Порушення її

метаболізму, зокрема змін у колагено- та глікозаміноглікановому обміні, синтезі й деградації матриксних білків, активності протеолітичних ферментів і антиоксидантного захисту, має системні наслідки, що позначаються як на морфогенезі, так і на функціонуванні організму.

Особливої уваги заслуговує той факт, що у нащадків опромінених батьків структурно-функціональні зміни у сполучній тканині можуть виникати навіть за відсутності прямого контакту з іонізуючим агентом. Це свідчить про складні механізми радіаційного програмування, у реалізації яких беруть участь епігенетичні перебудови, порушення клітинно-матриксних взаємодій, зміни експресії генів, відповідальних за біосинтез та деградацію структурних компонентів матриксу. Важливу роль у цьому процесі відіграє дисбаланс між синтетичними й катаболічними реакціями, що супроводжується накопиченням продуктів неповного протеолізу колагену, змінами у співвідношенні розчинних і нерозчинних фракцій сполучнотканинних білків, а також порушенням редокс-гомеостазу.

Таким чином, аналіз показників стану сполучної тканини у нащадків, народжених від тварин, опромінених різними дозами, дозволяє не лише оцінити віддалені наслідки радіаційного впливу, але й розкрити ключові патофізіологічні механізми, що лежать в основі формування міжпоколінних змін. Це має принципове значення для розуміння довготривалих ефектів іонізуючого випромінювання, прогнозування розвитку патологічних станів та пошуку потенційних мішеней для корекції радіаційно-індукованих ускладнень.

Аналіз показників радіорезистентності щурят, народжених від інтактних та опромінених тварин, свідчить про чітку дозозалежну тенденцію до зниження виживаності нащадків і скорочення тривалості життя загиблих тварин. У контрольній групі інтактних щурів смертність становила лише 6,7 %, а середня тривалість життя загиблих тварин була найбільшою – 15,5 діб, що відображає збереження фізіологічних механізмів адаптації та ефективний гомеостатичний контроль у перинатальному періоді.

Нащадки тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, демонстрували більш виражені ознаки чутливості: рівень смертності зростав більш ніж утричі, а середня тривалість життя скорочувалася майже удвічі. Ці зміни можна інтерпретувати як наслідок порушення внутрішньоутробного розвитку та виснаження компенсаторно-адаптивних резервів організму, що відображає вплив іонізуючого випромінювання на статеві клітини батьків і ранні етапи ембріогенезу.

При збільшенні дози опромінення батьків до 3,0 Гр рівень загибелі їх опромінених нащадків перевищував контроль більш ніж у п'ять разів, тоді як середня тривалість життя знижувалася до 7,0 діб. Це свідчить про більш глибокі метаболічні й структурні ушкодження, зокрема у системах, що забезпечують енергетичний та білковий обмін, а також у регуляторних механізмах, пов'язаних із ростом і диференціацією клітин.

Найбільш критичні зміни зафіксовані у групі опромінених щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 5,82 Гр. У цій групі смертність досягала 90 %, а середня тривалість життя загиблих скорочувалася більш ніж утричі порівняно з контролем. Такі результати свідчать про катастрофічне порушення базових механізмів життєзабезпечення, що може бути наслідком множинних молекулярних ушкоджень, дестабілізації позаклітинного матриксу, зниження антиоксидантного потенціалу й порушень у роботі клітинно-сигнальних шляхів, які критично важливі для підтримання гомеостазу в ранньому постнатальному періоді.

Отримані результати переконливо демонструють, що у потомства опромінених батьків формується стійкий фенотип із підвищеною чутливістю до дії іонізуючого випромінювання. Виявлені зрушення підтверджують концепцію міжпоколінної передачі радіаційно-індукованих змін, у патогенезі яких ключову роль відіграють дизрегуляція процесів розвитку, пошкодження структурно-метаболічних ланок сполучної тканини та зниження ефективності адаптивних механізмів. Це створює підґрунтя для формування синдрому

зниженої життєздатності, що може бути маркером довготривалих наслідків впливу іонізуючого випромінювання на організм у наступних поколіннях.

Вивчення особливостей обміну колагену та антиоксидантного статусу у нащадків тварин, опромінених різними дозами, має ключове значення для розкриття механізмів міжпоколінної передачі радіаційно-індукованих змін. Сполучна тканина, як інтегративна система, є однією з основних мішеней іонізуючого випромінювання, оскільки порушення синтезу та деградації її структурних компонентів відображають не лише локальні ушкодження, а й системні зсуви гомеостазу. Особливу роль у цих процесах відіграють показники оксипроліну як маркери обміну колагену та рівень аскорбінової кислоти як основного водорозчинного антиоксиданту.

Аналіз результатів у 1-місячних щурят, народжених від інтактних і опромінених тварин, свідчить про суттєві дозозалежні зрушення у метаболізмі колагену та антиоксидантному статусі, які відображають розвиток стійких міжпоколінних патофізіологічних порушень.

У контрольній групі інтактних щурят вміст загального оксипроліну складав $(118,4 \pm 5,78)$ мкмоль/л, що супроводжувалося відносно низьким рівнем вільного оксипроліну та пептиднозв'язаного. При цьому концентрація білковозв'язаного оксипроліну майже у 10 разів перевищувала вміст вільного оксипроліну, що відображає фізіологічний баланс між синтетичними та катаболічними процесами у сполучній тканині.

У потомства статевозрілих тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, спостерігалось помірне підвищення загального оксипроліну, тоді як вміст вільного оксипроліну зростав на 17 % ($p < 0,05$), пептиднозв'язаного – на 9 % відносно контролю. Такі зміни вказують на початковий дисбаланс між процесами деградації та ресинтезу колагену, що відображає активацію протеолітичних систем у поєднанні з недостатньою компенсаторною відповіддю з боку синтетичних механізмів.

У щурят, народжених від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр, виявлені більш глибокі зміни. Рівень загального оксипроліну практично не відрізнявся

від контролю, проте вміст вільного оксипроліну зростав на 37 % ($p < 0,01$), а пептиднозв'язаного – більш ніж удвічі ($p < 0,01$). При цьому білковозв'язаний оксипролін знижувався на 13 %. Важливо, що співвідношення пептиднозв'язаний ОП/вільний ОП збільшувалося у 1,5 рази відносно інтактних тварин, що свідчить про накопичення продуктів неповного протеолізу колагену, які не залучаються до вторинного синтезу, і таким чином вказує на зрив механізмів структурного відновлення (рис. 5.10).

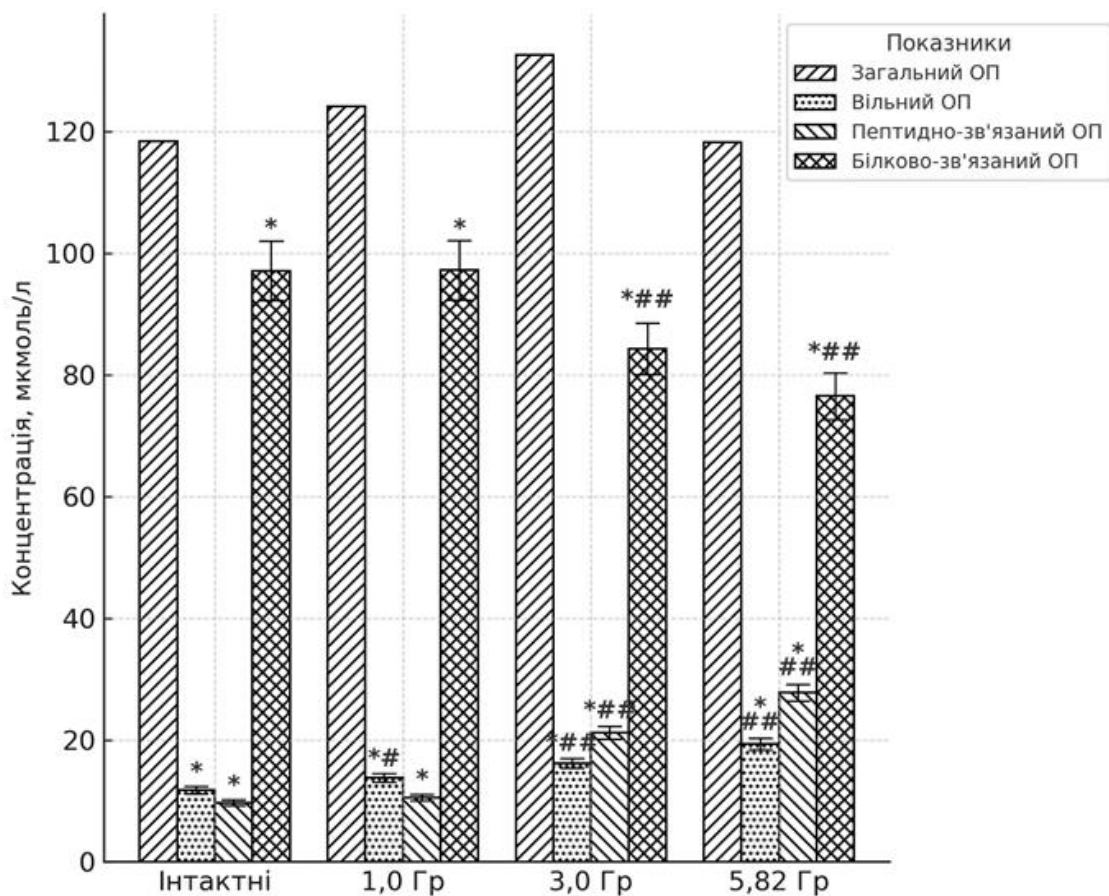


Рис. 5.10. Показники обміну колагену в сироватці крові нащадків опромінених різними дозами статевозрілих тварин

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із загальним оксипроліном у своїй групі;
2. # – $p < 0,05$; – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят;
3. ## – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Найбільш виражені зміни відзначалися у групі нащадків тварин, опромінених дозою 5,82 Гр. У цих щурят вміст вільного оксипроліну зростав у 1,4 рази ($p < 0,01$), а пептиднозв'язаного – у 2,8 рази ($p < 0,01$). Водночас вміст білковозв'язаного оксипроліну зменшувався майже на 21 % ($p < 0,001$). Співвідношення ПЗОП/ВОП підвищувалося у 1,7 рази ($p < 0,05$) відносно контролю, що вказує на глибоку деградацію колагенових структур і переважання катаболічних процесів над синтетичними.

У сироватці крові щурят, народжених від опромінених батьків, рівень аскорбінової кислоти при дозі опромінення 1,0 Гр знижувався на 8,8 %, при дозі опромінення 3,0 Гр – на 29 % ($p < 0,05$), а при дозі опромінення 5,82 Гр – на 49 % ($p < 0,001$) відносно контролю. Екскреція аскорбінової кислоти також знижувалася і досягала статистично значущої різниці у нащадків опромінених дозою 5,82 Гр, де цей показник був меншим на 28 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурятами. Це свідчить про прогресуюче виснаження антиоксидантних резервів, що є характерною ознакою оксидативного стресу у потомства опромінених тварин.

Поряд з цим у нащадків опромінених тварин зростала екскреція загального оксипроліну із сечею на 23 % при дозі опромінення батьків 1,0 Гр на 23 %, при дозі опромінення 3,0 Гр на 30 % і на 47 % ($p < 0,01$) при дозі опромінення 5,82 Гр, що свідчить про посилення катаболічних процесів і підвищене виведення продуктів деградації колагену.

Таким чином, у потомства опромінених тварин виявлено чітку дозозалежну тенденцію до зниження рівня аскорбінової кислоти у крові та її екскреції, що відображає виснаження антиоксидантного потенціалу й розвиток оксидативного стресу. Паралельне зростання екскреції оксипроліну свідчить про активацію катаболічних процесів у колагеновій системі та порушення рівноваги між синтезом і деградацією сполучнотканинних білків. Дефіцит аскорбінової кислоти, як ключового кофактора проліл- і лізилгідроксилаз, створює передумови для порушення процесів гідроксилювання амінокислот у колагенових ланцюгах, що призводить до

неповноцінного дозрівання колагену, зниження його стабільності та формування фібрил із ослабленими міжланцюговими зв'язками. Сукупність цих змін відображає дестабілізацію колагенового обміну і ранні прояви фіброгенного ремоделювання у нащадків, народжених від опромінених батьків. (рис. 5.11).

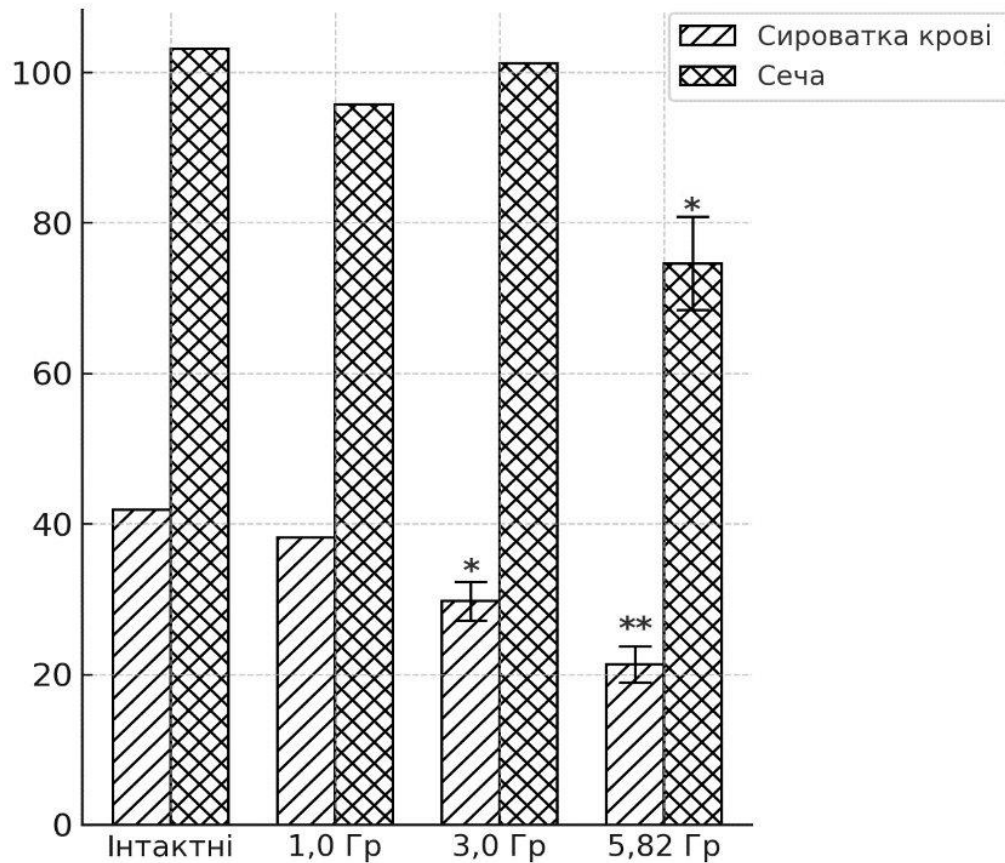


Рис. 5.11. Вміст аскорбінової кислоти в біологічних рідинах щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин

Примітки:

1. Вміст аскорбінової кислоти у крові виражено в мкмоль/л, у сечі - нмоль/добу;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Отже, у нащадків, народжених від опромінених тварин, виявлено стійкі дозозалежні зрушення у метаболізмі колагену та обміні аскорбінової кислоти. Вони проявляються підвищенням рівня вільного і пептиднозв'язаного оксипроліну при одночасному зниженні білковозв'язаного пулу, накопиченням продуктів неповного протеолізу, зростанням екскреції колагенових метаболітів із сечею, а також виснаженням ресурсів аскорбінової кислоти. Сукупність цих змін свідчить про переважання катаболічних процесів над анаболічними, дисбаланс структурно-функціональної перебудови сполучної тканини та розвиток оксидативного стресу, що є ключовими патогенетичними механізмами міжпоколінної передачі радіаційно-індукованих ушкоджень.

Визначення колагенолітичної активності у тканинах та біологічних рідинах є принципово важливим, оскільки саме вона відображає інтенсивність деградаційних процесів у позаклітинному матриксі. Особливого значення це набуває у нащадків опромінених тварин, де активація протеолітичних ферментів може слугувати маркером міжпоколінної передачі ушкоджень. Дослідження металозалежної та металонезалежної КЛА дозволяє не лише оцінити глибину метаболічних змін, але й виявити потенційні механізми розвитку фібротичних і дегенеративних процесів, які формують патофізіологічну основу радіаційно-індукованих порушень у легенях і шкірі.

Встановлено, що після опромінення батьків дозою 1,0 Гр металозалежна колагенолітична активність у легенях їхніх нащадків зростала на 25 % ($p < 0,05$), при опроміненні дозою 3,0 Гр – на 75 % ($p < 0,001$), а при опроміненні дозою 5,82 Гр – у 3 рази ($p < 0,001$) порівняно з контролем.

Поряд з цим спостерігалось збільшення металонезалежної КЛА у легенях нащадків, народжених від опромінених дозою 1,0 Гр тварин, на 28,6 % порівняно з інтактними щурятами, на 71 % ($p < 0,001$) у потомства опромінених дозою 3,0 Гр тварин та у 3,1 рази ($p < 0,001$) у нащадків опромінених дозою 5,82 Гр тварин. В результаті чого у легенях нащадків опромінених тварин простежується чітка дозозалежна тенденція до зростання

загальної КЛА – від помірного підвищення на 26 % при мінімальній дозі опромінення батьків до майже триразового перевищення контрольних значень при максимальному опроміненні. Така динаміка вказує на глибоку активацію протеолітичних систем, що розщеплюють колаген, із явним переважанням металозалежного механізму (рис. 5.12).

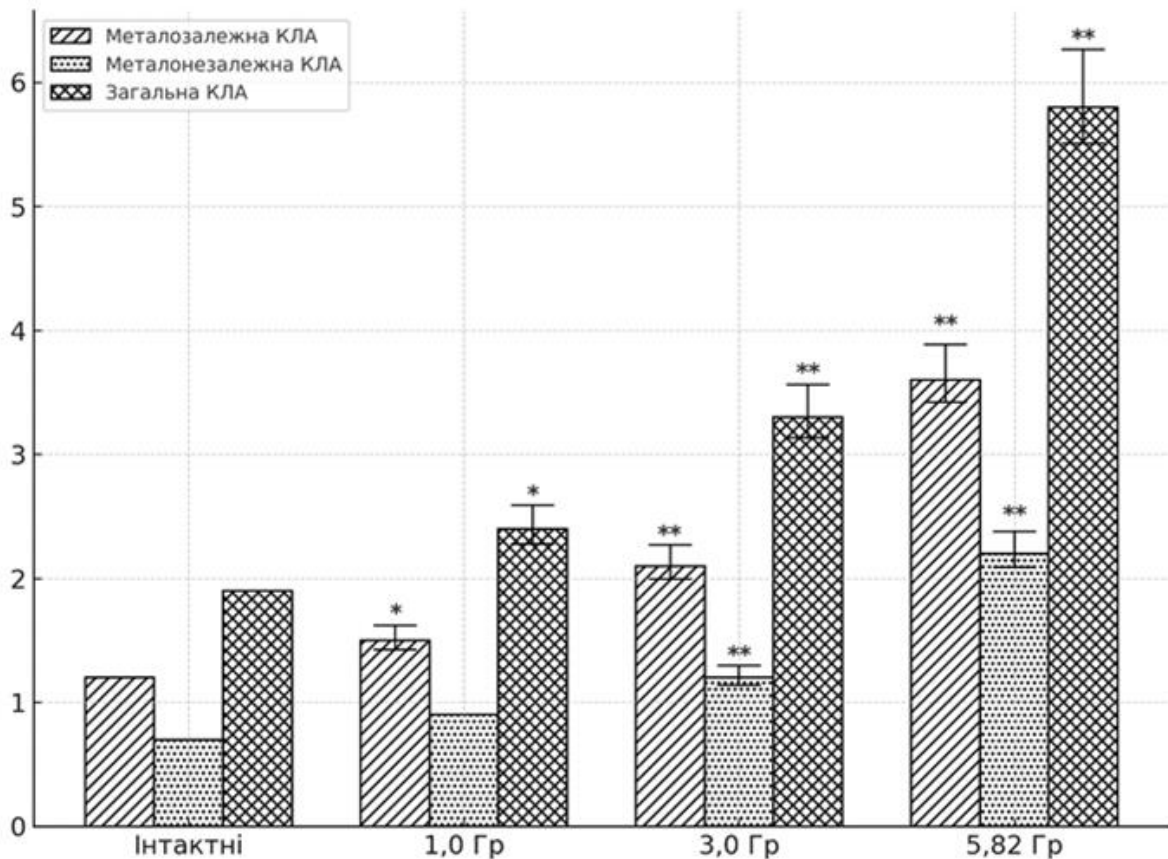


Рис. 5.12. Колагенолітична активність у легенях щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин

Примітки:

1. Активність КЛА у легенях виражено в мкмоль /г·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

У шкірі нащадків опромінених тварин також простежується виразна дозозалежна активація колагенолізу. Металозалежна КЛА зростала від

помірного підвищення на 27 % при мінімальній дозі опромінення батьків до триразового перевищення контрольних значень при максимальному опроміненні (рис 5.13).

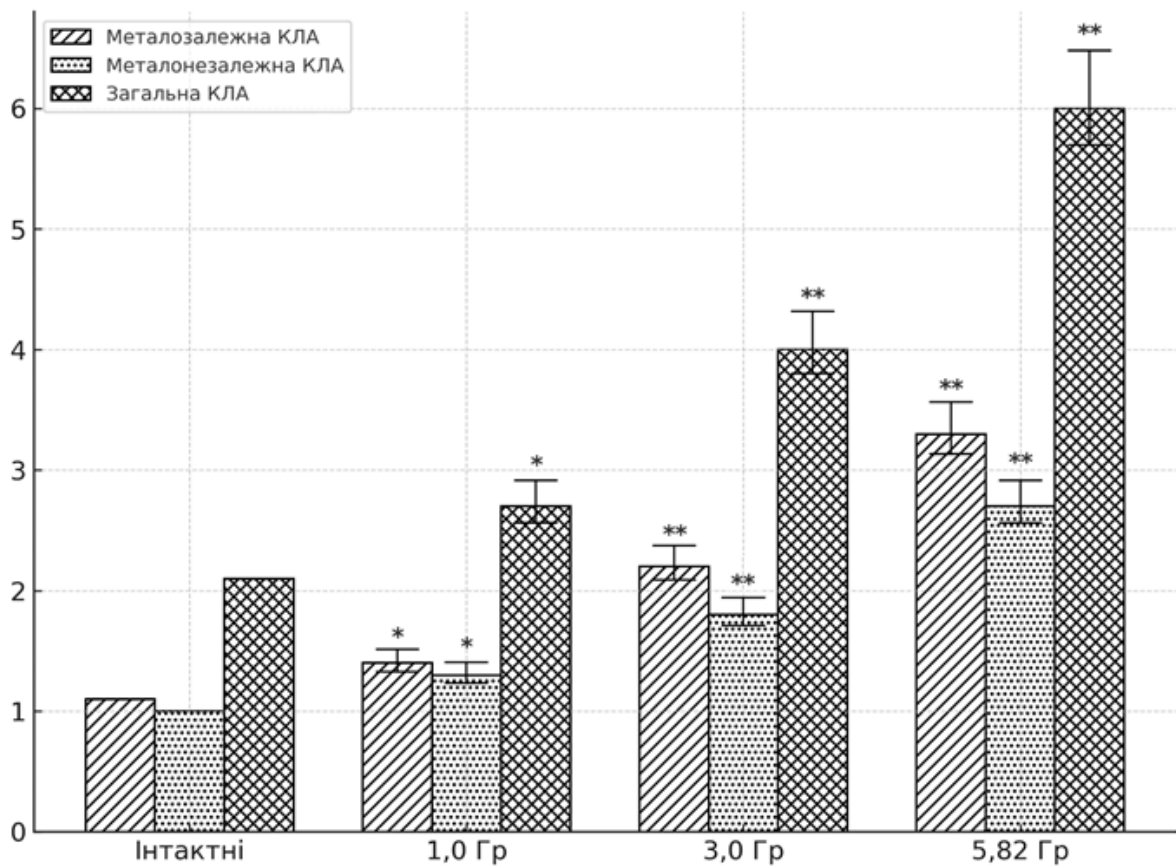


Рис. 5.13. Колагенолітична активність у шкірі щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин

Примітки:

1. Активність КЛА у шкірі виражено в мкмоль /Г·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Металонезалежна активність демонструвала подібну тенденцію – від зростання на 30 % при опроміненні батьків дозою 1,0 Гр до майже триразового посилення при найвищій дозі опромінення. У підсумку загальна КЛА у шкірі нащадків опромінених тварин збільшувалася від незначного приросту при

опроміненні дорослих дозою 1,0 Гр до майже триразового зростання за дії опромінення на батьків дозою 5,82 Гр. Такі зрушення відображають інтенсивну деградацію дермального матриксу, втрату його механічної стабільності та формування передумов до розвитку фібротичних ущільнень і зниження еластичності тканини.

Аналіз вмісту колагенових фракцій та глікозаміногліканів у тканинах 1-місячних щурят, народжених від інтактних і опромінених різними дозами батьків, свідчить про виражені дозозалежні порушення структурно-метаболических процесів, що вказує на реалізацію глибинних механізмів міжпоколінного перенесення пострадіаційних змін.

У легеневій тканині інтактних щурят вміст розчинного колагену (фракція I) становив $(19,3 \pm 1,3)$ мкмоль оксипроліну/г. У нащадків тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, цей показник зростав на 33 % ($p < 0,05$), при опроміненні батьків дозою 3,0 Гр – на 44 % ($p < 0,05$), а при опроміненні дозою 5,82 Гр – у 1,54 рази ($p < 0,01$), що вказує на активацію процесів деградації колагену і накопичення його розчинних фрагментів. Натомість рівень нерозчинного колагену у легенях поступово знижувався і досягав мінімальних значень у щурят, народжених від опромінених дозою 5,82 Гр порівняно з контролем. Таке поєднання зростання розчинних і зменшення нерозчинних фракцій відображає порушення формування зрілих колагенових волокон і структурну нестабільність матриксу.

З боку глікозаміногліканів спостерігалось їх стійке дозозалежне накопичення. При опроміненні батьків дозою 1,0 Гр вміст глікозаміногліканів у легенях їхніх нащадків зростав на 8,2 %, при опроміненні дозою 3,0 Гр – на 25,9 % ($p < 0,05$), а при опроміненні дозою 5,82 Гр – на 42 % ($p < 0,01$) порівняно з контролем. Таке збільшення концентрації цих сполук свідчить про порушення рівноваги між синтезом і деградацією, що супроводжується гіпергідратацією легеневого матриксу, зміною його осмотичних властивостей і зниженням механічної стабільності альвеолярних структур. Надлишкове накопичення глікозаміногліканів сприяє зв'язуванню води та іонів натрію, що

створює передумови для інтерстиціального набряку, погіршення газообміну й активації фіброгенного ремоделювання. Сукупність цих змін відображає ранню стадію формування фіброзу в легеневій тканині потомства опроміненних батьків (рис. 5.14).

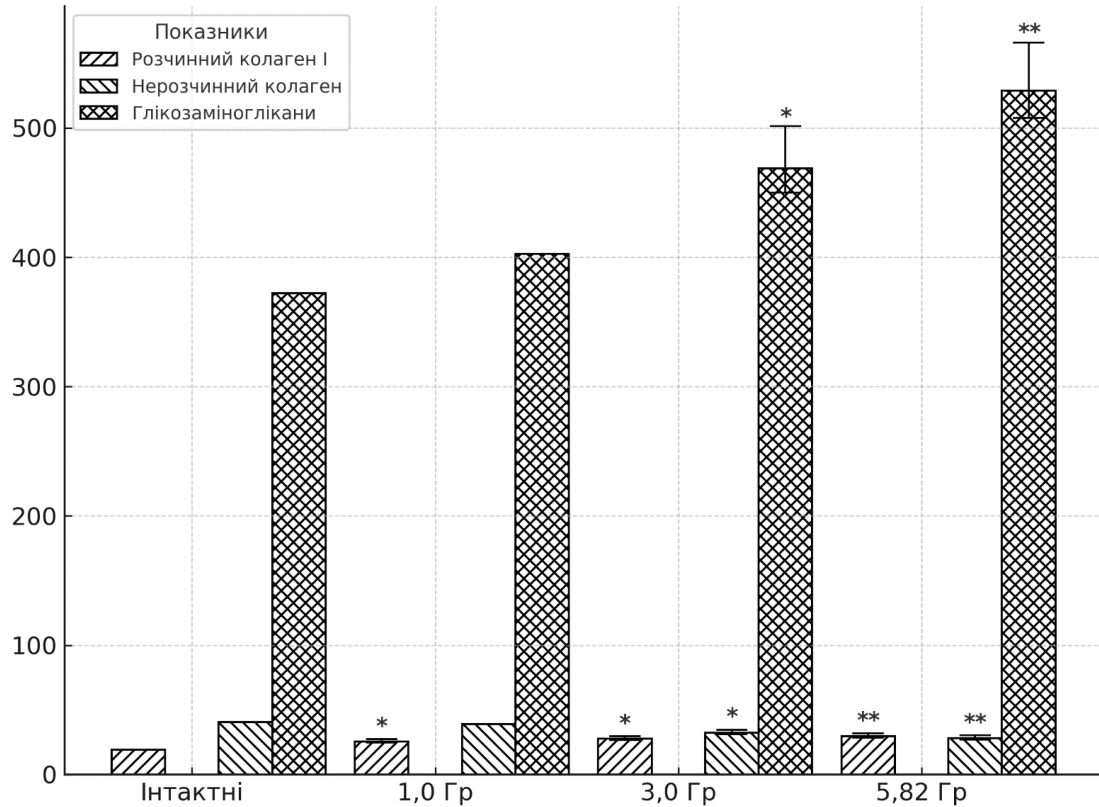


Рис. 5.14. Вміст розчинного, нерозчинного колагену та глікозаміногліканів у легенях щурят, народжених від опроміненних різними дозами тварин

Примітки:

1. Вміст розчинного, нерозчинного колагену виражено в мкмоль ОП/г, ГАГ – в мкмоль ГУК/г тканини;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних щурят.

У шкірі нащадків тварин, опроміненних дозою 1,0 Гр, вміст розчинного колагену (фракція II) зростав майже на 8 %, при опроміненні батьків дозою 3,0 Гр – на 55,6 % ($p < 0,01$), а при опроміненні батьків дозою 5,82 Гр – у 1,6

рази ($p < 0,01$) порівняно з інтактними щурятами. Це свідчить про інтенсивні процеси фрагментації колагенових волокон. (рис. 5.15).

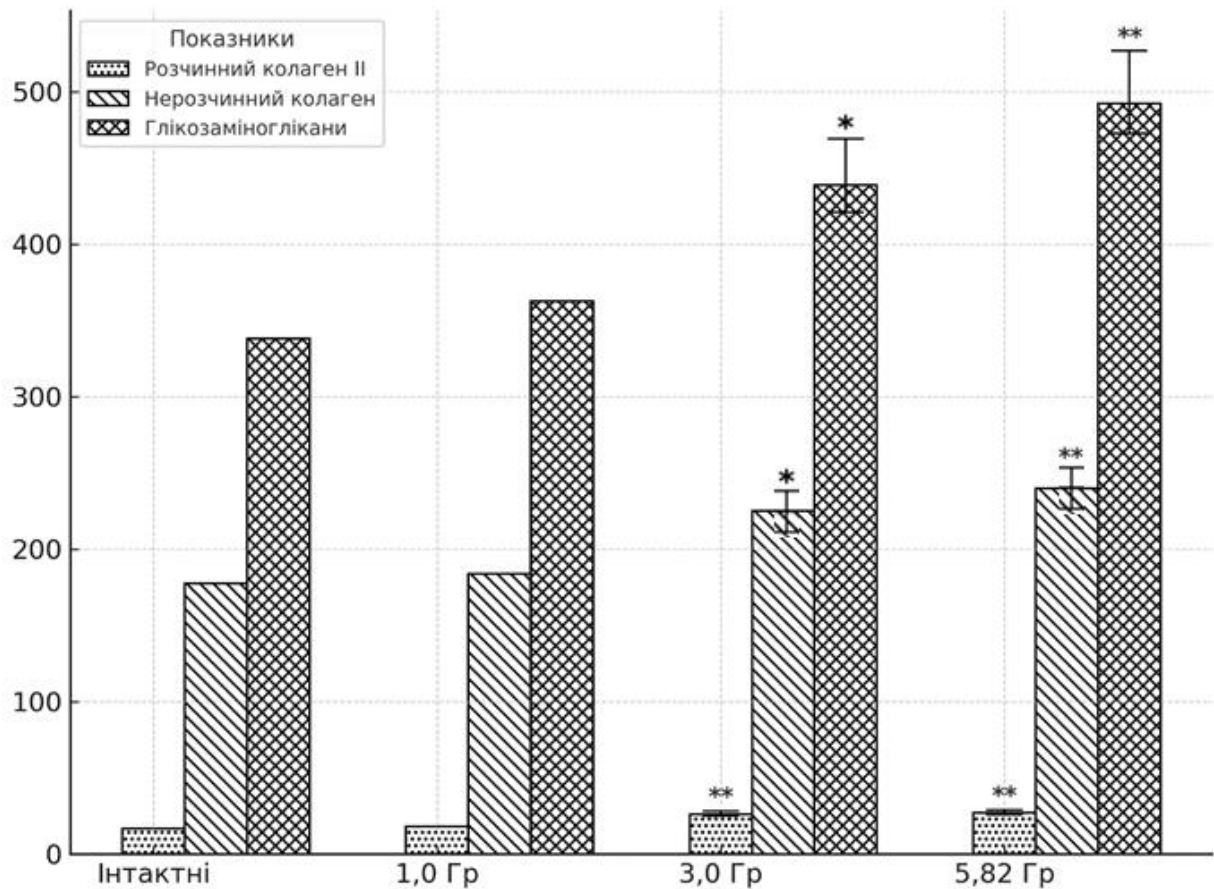


Рис. 5.15. Вміст розчинного, нерозчинного колагену та глікозаміногліканів у шкірі щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин

Примітки:

1. Вміст розчинного, нерозчинного колагену виражено в мкмоль ОП/г, ГАГ – в мкмоль ГУК/г тканини;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками у інтактних щурят.

Одночасно відзначалося підвищення вмісту нерозчинного колагену, який досягав $(239,7 \pm 14,6)$ мкмоль оксипроліну на грам при опроміненні

батьків дозою 5,82 Гр ($p < 0,01$), що свідчить про тенденцію до ущільнення дермального матриксу і формування фіброгенних зрушень.

Вміст глікозаміногліканів зростав майже на 30 % ($p < 0,05$) у щурят, народжених від опромінених дозою 3,0 Гр тварин і на 45,6 % ($p < 0,01$) у щурят, народжених від опромінених дозою 5,82 Гр порівняно з групою інтактних щурят. Підвищення вмісту глікозаміногліканів супроводжується збільшенням зв'язування води в позаклітинному просторі та зміною в'язко-еластичних властивостей міжклітинної речовини. Це створює умови для формування набряку, порушення мікроциркуляції та розвитку гіпоксії в глибоких шарах шкіри. Такий стан сприяє стимуляції фібробластів і посиленню колагеногенезу, що, у поєднанні з підвищенням вмісту нерозчинного колагену, зумовлює ущільнення дермального матриксу та початкові прояви фіброзу.

Таким чином, у легенях і шкірі нащадків опромінених різними дозами тварин спостерігається єдина закономірність: із зростанням дози опромінення у батьків відбувається накопичення розчинних колагенових фракцій та зниження нерозчинного пулу, що свідчить про інтенсивну деградацію і дефіцит зрілих колагенових волокон. Одночасне підвищення рівня глікозаміногліканів вказує на розвиток гіпергідратації та структурної перебудови матриксу. Ці зміни відображають глибоку дестабілізацію механізмів підтримання тканинного гомеостазу у нащадків, що є важливим патофізіологічним маркером міжпоколінних наслідків іонізуючого випромінювання.

У легенях нащадків опромінених батьків спостерігається зсув рівноваги гіалуронанового обміну у бік накопичення полімеру, що зумовлено переважанням процесів синтезу над деградацією внаслідок активації гіалуронансинтази (HAS) та пригнічення активності гіалуронідази (HYAL). Із підвищенням батьківської дози опромінення спостерігається дозозалежне збільшення вмісту гіалуронової кислоти у їхніх нащадків – від помірного підвищення до майже двократного приросту при дозі опромінення 5,82 Гр, що

супроводжується прогресуючим зниженням активності гіалуронідази до близько 40 % від контрольного рівня. Натомість активність гіалуронатсинтази зростала на 18,1 % ($p < 0,05$) при опроміненні батьків дозою 1,0 Гр, на 40,6 % ($p < 0,01$) при опроміненні дозою 3,0 Гр і в 1,6 рази при опроміненні дозою 5,82 Гр порівняно з інтактними щурятами (рис. 5.16).

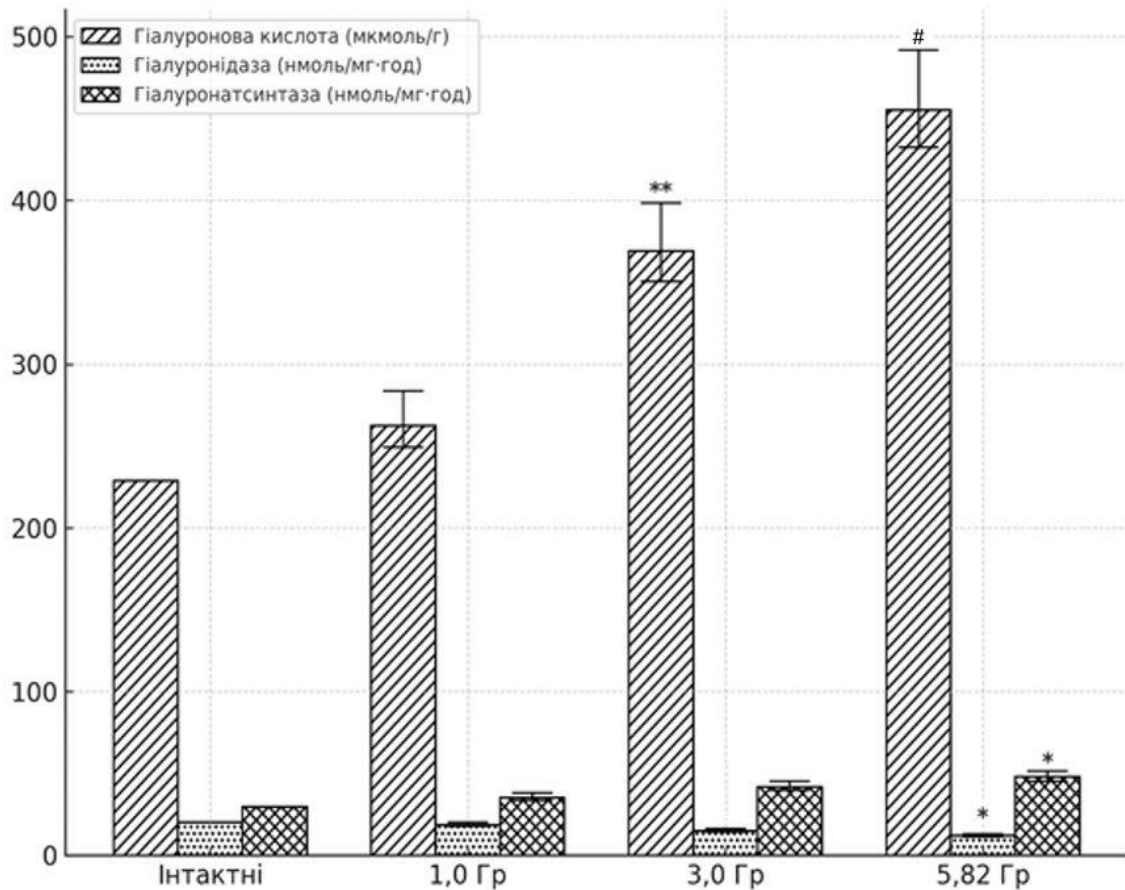


Рис. 5.16. Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у легенях щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин

Примітки:

1. Вміст гіалуронової кислоти виражено в мкмоль ГУК/г тканини, активність ферментів – нмоль/мг·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят;
4. # – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Така конфігурація процесів означає, що міжклітинний матрикс стає більш водонасиченим і в'язким, посилюється утримання натрію та води, порушується мікромеханіка альвеолярної стінки. Іншими словами, легенева тканина переходить із режиму адаптивного ремоделювання до неадаптивної, фібротичної перебудови, що з часом загрожує зниженням дифузійної здатності та комплаєнсу (рис. 5.16).

У шкірі картина подібна, але ще більше відмічається домінування синтезу над деградацією. Рівень гіалуронової кислоти підвищувався на 17,5 % при опроміненні батьків дозою 1,0 Гр, на 54,1 % ($p < 0,01$) при опроміненні дозою 3,0 Гр та на 65,6 % ($p < 0,01$) при опроміненні дозою 5,82 Гр. (рис. 5.17).

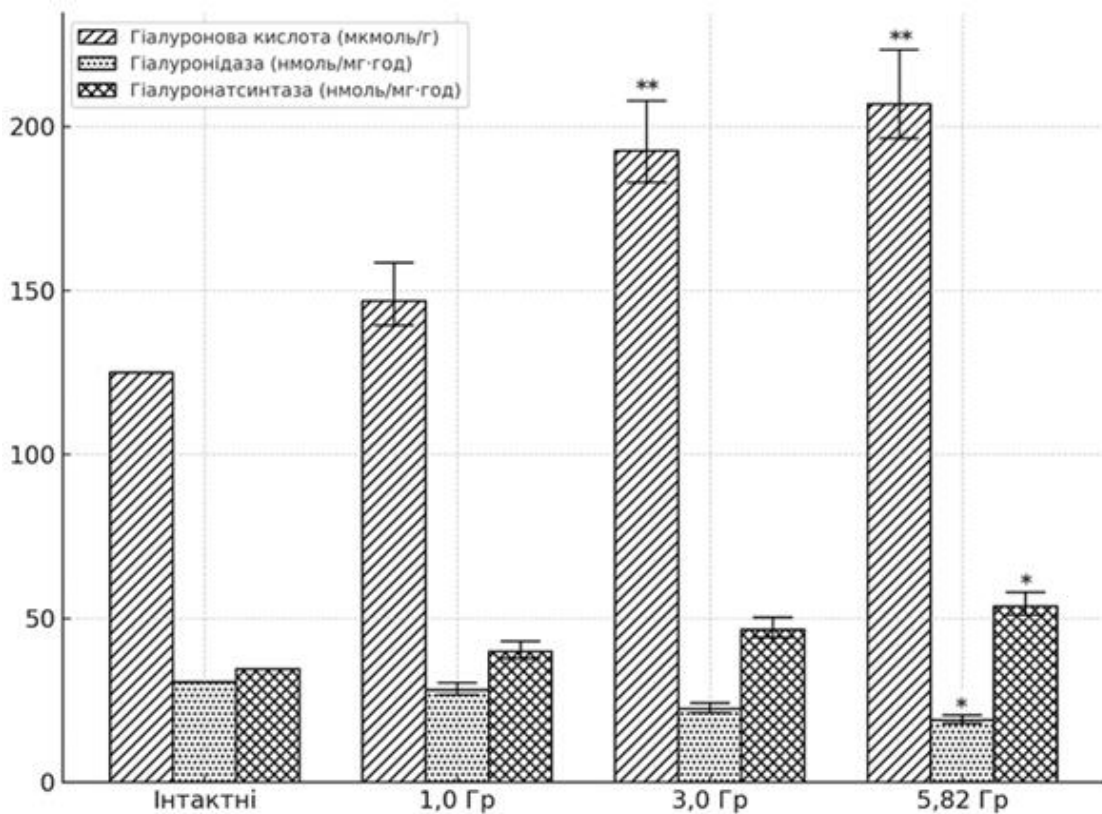


Рис. 5.17. Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у шкірі щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин

Примітки:

1. Вміст гіалуронової кислоти виражено в мкмоль ГУК/г тканини, активність ферментів – нмоль/мг·год;
2. * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят;
3. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.

Активність гіалуронідази мала тенденцію до зниження при зростанні дози опромінення батьків, найнижчий показник якої реєструвався у нащадків, народжених від опромінених дозою 5,82 Гр тварин. Водночас активність гіалуронатсинтази зростала на 15 % при опроміненні батьків дозою 1,0 Гр, на 34,4 % при опроміненні дозою 3,0 Гр і на 55,2 % ($p < 0,05$) при опроміненні дозою 5,82 Гр порівняно з такими показниками інтактних щурят

Отже, у шкірі, як і в легенях, переважання синтетичної ланки метаболізму гіалуронової кислоти над деградаційною призводить до її дозозалежного накопичення, що відображає водозв'язувальну перебудову матриксу, зростання тканинної тургесценції та потенціювання фіброгенезу.

Таким чином, у потомства опромінених батьків спостерігається консистентний фенотип гіалуронанового зсуву. Легені реагують насамперед порушенням газообмінної «біомеханіки» та схильністю до інтерстиціального набряку, шкіра – підвищенням тургору, мікроциркуляторними зсувами й поступовим ущільненням дерми. У підсумку формується міжпоколінна матриксна дезорганізація, де кількісні зміни ферментів обміну гіалуронової кислоти трансформуються у якісні зміни тканинної структури та функції.

Узагальнюючи отримані результати можна констатувати наявність виразних міжпоколінних ефектів іонізуючого випромінювання, що проявляються системними порушеннями у сполучній тканині нащадків опромінених тварин. Встановлено дозозалежне зростання смертності та скорочення тривалості життя, що відображає глибину метаболічних і структурних ушкоджень. Виявлені зрушення характеризувалися зміщенням колагенового обміну у бік катаболізму, накопиченням продуктів неповного протеолізу, зниженням пулу зрілих колагенових волокон і паралельним виснаженням антиоксидантного потенціалу, що сприяє розвитку оксидативного стресу. Активація колагенолітичних ферментів у легенях і шкірі поєднувалася з підвищенням рівня глікозаміногліканів та накопиченням гіалуронової кислоти внаслідок переважання синтезу над деградацією, що зумовлює гіпергідратацію, втрату еластичності та схильність до фіброзу. У

підсумку формується фенотип міжпоколінної матриксної дезорганізації, що відображає глибоку дестабілізацію механізмів підтримання тканинного гомеостазу та пояснює розвиток довготривалих радіаційно-індукованих ускладнень у наступних поколіннях.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено виражений дозозалежний вплив іонізуючого випромінювання на репродуктивну функцію самок щурів і життєздатність їхнього потомства. Із підвищенням дози опромінення відзначалося прогресуюче зниження частоти настання вагітності, кількості новонароджених та їхньої виживаності, що свідчить про порушення гестаційних і постнатальних механізмів розвитку на тлі виснаження адаптаційних резервів.
2. У потомства опромінених тварин простежується дозозалежне підвищення смертності та скорочення тривалості життя, що вказує на формування фенотипу з підвищеною радіочутливістю та міжпоколінну передачу патофізіологічних порушень, пов'язаних із дестабілізацією механізмів адаптації.
3. У дорослих тварин, які зазнали опромінення, виявлено перерозподіл фракцій оксипроліну в бік вільної та пептиднозв'язаної форм при зменшенні білковозв'язаного пулу. Це свідчить про активацію деградації колагену, порушення процесів його дозрівання і гідроксилювання, що зумовлює структурну дестабілізацію сполучної тканини.
4. У потомства опромінених тварин спостерігалось накопичення розчинних фракцій колагену у легенях і шкірі при одночасному зменшенні нерозчинного пулу. Така динаміка відображає фрагментацію колагенових волокон, гальмування формування зрілих структур і схильність до фібротичних змін, характерних для неадаптивного ремоделювання матриксу.
5. У тканинах потомства зареєстровано стійке накопичення глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти при зниженні активності гіалуронідази та підвищенні активності гіалуронатсинтази. Такий дисбаланс у системі HYAL/HAS свідчить про переважання синтетичних процесів над деградацією, що сприяє гіпергідратації, підвищенню

в'язкоеластичних властивостей матриксу та створенню умов для фіброгенного ремоделювання.

6. Визначено посилення колагенолітичної активності як у дорослих тварин, так і в їхніх нащадків, причому у потомства ці зміни мали більш виражений характер. У легенях і шкірі активність металозалежних та металонезалежних ферментів зростала у кілька разів, а у крові фіксувалося багаторазове збільшення загальної КЛА, що вказує на розвиток генералізованого протеолітичного стресу та деградацію структурних білків матриксу.
7. У дорослих тварин виявлено дозозалежні порушення аскорбатзалежних процесів гідроксилування в системі колагенового обміну. При низьких дозах опромінення відзначалося короткочасне підвищення рівня аскорбінової кислоти у крові та сечі як прояв компенсаторної активації гідроксилазного комплексу, тоді як при вищих дозах спостерігалось різке зниження її концентрації. Подібна тенденція виявлена у нащадків, у яких дефіцит аскорбату посилювався зі зростанням дози опромінення батьків, що свідчать про гальмування процесів гідроксилування та формування міжпоколінних передумов фіброгенної перебудови сполучної тканини..
8. Іонізуюче випромінювання спричиняє системні порушення метаболізму компонентів екстрацелюлярного матриксу, активацію протеолізу та виснаження коферментних механізмів гідроксилування. У нащадків ці зміни виражені сильніше й відображають формування фенотипу міжпоколінної матриксної дезорганізації, що створює передумови для розвитку радіаційно-індукованого фіброзу.
9. Визначено патофізіологічні механізми і прогностичні критерії пострадіаційного ремоделювання сполучної тканини у нащадків опромінених тварин, що проявляються порушенням гідроксилування, дисбалансом системи HYAL/HAS та посиленням колагенолізу. Сукупність цих змін формує панель ранніх дозочутливих біомаркерів, придатних для прогнозування ризику фіброгенезу та планування патогенетично обґрунтованих профілактичних втручань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко ЮМ. Патоморфологічна характеристика церебральних мікросудин у хворих на цукровий діабет II типу, ускладнений ішемічним півкульовим інфарктом мозку [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Запоріжжя: Запорізький держ. мед. ун-т; 2021. 20 с.
2. Александрова КВ, Крісанова НВ, Рудько НП. Особливості обміну речовин у кістковій тканині та тканинах зубів здорової людини: навч.-метод. посіб. для студентів 2 курсу мед. ф-тів спец. «Медицина» та «Стоматологія». Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. 101 с.
3. Андрійчук ТР. Біохімічні механізми реалізації радіаційно-індукованого апоптозу [дисертація]. Київ: Київський нац. ун-т імені Т. Шевченка МОН України; 2017. 313 с.
4. Баришполець ІВ, Смірнова ГО. Вплив вітамінів на шкіру людини. Міжнар. мед. журнал. 2018;24(2):14-8.
5. Басараб ЯО. Метаболічні зміни в тканинах нирок у різні стадії експериментальної опікової хвороби та їх корекція ліпіном [дисертація]. Полтава: Українська медична стоматологічна академія; 2021. 203 с.
6. Безлепкін ВГ, Ломаєва МГ, Фоменко ЛА, Малахова ЛВ, Захарова МЛ, Кириллова ЄН, та ін. Оцінка радіаційно-індукованих реакцій організму та довготривалої нестабільності генома із застосуванням біомаркерів. В: Матеріали VI з'їзду радіобіологічного товариства України; 2015 жовт 5-9; Київ. Київ; 2015. С.16.
7. Будько АЮ, Струтинська НА, Охай ІЮ, Семенихіна ОМ, Сагач ВФ. Накопичення Ca²⁺ у мітохондріях серця щурів за умов підтримання мітохондріального потенціалу. Фізіол. журн. 2015;61(6):17-25. doi: 10.15407/fz61.06.017.
8. Візір ВА, Попльонкін ЄІ. Радіаційні ураження. Клінічна характеристика іонізуючого випромінювання. Патогенез променевої хвороби. Навч.-метод. посіб. до практич. занять з внутрішньої медицини (військової

медицини) для студентів V курсу мед. ф-тів. Запоріжжя: ЗДМУ; 2015. 63 с.

9. Геращенко ГВ. Генетичні, епігенетичні та експресійні порушення у низці епітелійних пухлин [дис. д-ра біол. наук]. Київ: НАН України, Ін-т молекуляр. біології і генетики; 2019. 503 с.
10. Главін ОА, Дьоміна ЕА, Іванкова ВС, Михайленко ВМ, Маковецька ЛІ, Хруленко ТВ, Дружина МО. Інтенсивність окисних процесів в крові та рівень апоптозу в лімфоцитах крові у радіологів/рентгенологів, які зазнають впливу малих доз іонізуючого випромінювання. Проблеми радіаційної медицини та радіології. 2023;28:191-205. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-191-205
11. Губський ЮІ, Ніженківська ІВ, Корда ММ, та ін. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2. Біологічна хімія. К.: ВСВ «Медицина»; 2016. 544 с.
12. Дорофій А, Охмат О. Отримання колагену методом ферментативного гідролізу [дипл. маг. робота]. Київ; 2022. С.15-17.
13. Драпалюк ОІ, Приймак ГМ. Вітаміни як чинник збереження здоров'я шкіри людини. Наук. записки Тернопіл. нац. мед. ун-ту ім. І. Горбачевського. 2015;2(57):25-8.
14. Дудник ТА, Васько ЛМ, Почерняєва ВФ. Вибрані питання радіаційної медицини в педіатрії. Полтава: Дивосвіт; 2023. 132 с.
15. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV від 21.02.2006 (зі змінами). Відомості Верховної Ради України. 2006;27:230.
16. Килимник ТМ, Чабан ОП. Захворюваність дітей першого року життя у Житомирській області у післячорнобильський період. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(2(28)):10-8. doi: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.2
17. Клименко МО, Клименко ОМ, Клименко ЛВ. Радіоекологія: підручник. Рівне: НУВГП; 2020. 304 с.

18. Ковальова ІО, Яковлєва ІЄ. Вітамінні комплекси у профілактиці та лікуванні дерматологічних захворювань. Медична наука та практика. 2018;(1):15-9.
19. Кравченко ВГ, Дащук АМ, Кравченко АВ, Ємченко ЯО, Васильєва КВ, Каменєв ВІ. Роль і принципи вітамінотерапії в дерматології (на замітку дерматологам і сімейним лікарям). В: Актуальні питання захворювань сполучної тканини з аутоімунними порушеннями: теоретичні та практичні дослідження: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (з міжнар. участю), присвяченої 100-річчю з дня народження проф. Б. Я. Задорожного, м. Харків, 14–15 червня 2023 р. Харків: ЕСТЕТ ПРІНТ; 2023. С.49-56.
20. Кучер ОВ, Видиборець СВ, Віддалені генетичні та епігенетичні порушення у опромінених осіб та їхніх нащадків (огляд). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології, *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2021;26:36-56. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-36-56
21. Лукашова ОП. Ультраструктура клітин ендокринних органів у віддалені терміни після загального та часткового опромінення у малій дозі. Український радіологічний журнал. 2018;(4):26.
22. Маркевич ОВ. Морфофункціональні зміни скелета за умов впливу низьких доз іонізуючого опромінення у віковому аспекті [дис. канд. мед. наук]. Суми: Сум. держ. ун-т; 2015. 186 с.
23. Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні патологічних процесів: дис. ... д-ра біол. наук : 14.03.04 / Павлов Сергій Борисович ; Сум. держ. ун-т. - Суми, 2017. - 394 арк.
24. Н. Є. Узленкова Радіаційно-індуковані зміни у сполучнотканинному матриксі органів щурів за умов загального рентгенівського опромінення //Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 471–481.
25. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів та експертизи

матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів». Офіційний вісник України. 2009;79:2689.

26. Ніколенко ОЄ. Роль основного фактора росту фібробластів в регуляції обміну сполучної тканини у хворих на пролапс мітрального клапану з цукровим діабетом і типу [текст]: дис. канд. мед. наук: 14.01.02. Харків: Харків. нац. ун-т ім. В.Н. Каразіна; 2021. 163 с.
27. Оберніхіна НВ, Михайлова АГ, Продій ТП, Санжур ТС. Біохімія сполучної тканини: методичні рекомендації. 2020. С.16-18.
28. Особливості структурно-метаболичного стану сполучної тканини у хворих на рак шлунка / І. М. Васильєва, О. О. Шевченко, Ю. О. Вінник, В. І. Жуков, Т. В. Поліщук // Світ медицини та біології. - 2014. - № 3(45). - С. 22-25.
29. Полонський ОП Метаболізм катехоламінів у щурят, народжених від опромінених тварин: Дис... канд. мед. наук: 14.03.04 / Одеський держ. медичний ун-т. - О., 2002. – 143.
30. Рушковський СР, Курінний ДА, Демченко ОМ, Пілінська МА. Особливості прояву радіаційно-індукованого ефекту свідка в лімфоцитах периферичної крові людини за дією астаксантину. Доповіді НАН України. 2019;9:82-7.
31. Стецик МО, Костенко СБ, Костенко ЄЯ, Юрженко АВ. Довготривалий вплив малих доз іонізуючого випромінювання на ліпідний комплекс мембран еритроцитів. Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Медицина). 2019;2(60):54-56. doi.10.24144/2415-8127.2019.60.54-56
32. Талько ВВ, Липська АІ, Дрозд ІП, Прохорова ЄМ, Бойко ОА, Ватліцова ОС, та ін. Віддалені радіобіологічні ефекти у щурів унаслідок опромінення радіоізотопами ^{131}I in utero. Ядерна фізика та енергетика. 2017;18(4):350-5.

33. Тридцять п'ять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження: Національна доповідь України. Київ; 2021. 283 с.
34. Туркевич МО. Ефективність колагеногенезу шкіри при введенні імплантів різної природи (експериментально-патоморфологічне дослідження) [дис. канд. мед. наук]. Харків: Харків. нац. мед. ун-т; 2019. 215 с.
35. Узленкова Н. Є., Мамотюк Є. М., Кононенко О. К., Гусакова В. А. Окисний стрес у щурів при патологічних змінах у сполучній тканині, зумовлених одноразовою дією зовнішнього ікс-опромінення // Журн. НАМН України. — 2012. — 18, № 1. — С. 20-30.
36. Халмурадов БД, Волянський ПБ. Медицина надзвичайних ситуацій [підручник]. К.: Центр учбової літератури; 2016. 208 с.
37. Холодов ІГ. Покращення ефективності хірургічного лікування гриж черевної стінки у хворих із застосуванням алопластики [дис. канд. мед. наук]. Одеса: Одеський нац. мед. ун-т; 2020. 196 с.
38. Черемісіна ВФ. Патогенетичні особливості резорбції та ремоделювання сполучної тканини при запальних захворюваннях пародонта [автореф. д-ра мед. наук: 14.03.04]. Х.: Нац. фарм. ун-т МОЗ України; 2020. 39 с.
39. Шапорєв ВП, Масікевич ЮГ, Моїсєєв ВФ, та ін. Радіоекологія: підручник. Чернівці: «Місто» АНТ; 2018. 440 с.
40. Шерстюк ЛЛ. Прогностичне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку коморбідної патології. Український журн. медицини, біології та спорту. 2019;4(20):158-64. doi: 10.26693/jmbs04.04.158
41. Якимчук РА. Віддалені генетичні наслідки впливу радіації на організми. Вісник Харківського нац. аграрного ун-ту (Серія Біологія). 2019;2(47):6-22. doi.10.35550/vbio2019.02.006
42. Abeysuriya HI, Li D, Kumar S, et al. Total Vitamin C, Ascorbic Acid, Dehydroascorbic Acid quantification in food using spectrophotometric and

- derivatization methods: a review. *Foods (Basel)*. 2020;9(11):1622. doi:10.3390/foods9111622.
43. Allen C, Her S, Jaffray DA. Radiotherapy for cancer: Present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:1–2. doi: 10.1016/j.addr.2017.01.004.
44. Amirrah IN, Lokanathan Y, Zulkiflee I, Wee MFMR, Motta A, Fauzi MB. A Comprehensive Review on Collagen Type I Development of Biomaterials for Tissue Engineering: From Biosynthesis to Bioscaffold. *Biomedicines*. 2022 Sep 16;10(9):2307. doi: 10.3390/biomedicines10092307. PMID: 36140407; PMCID: PMC9496548.
45. Averbek D, Candéias S, Chandna S, Foray N, Friedl AA, Haghdoost S, et al. Establishing mechanisms affecting the individual response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*. 2020;96:297–323. doi: 10.1080/09553002.2019.1704908.
46. Bazyka D. Epidemiology of late health effects in Chornobyl cleanup workers. In: *Abstracts of Global Conference on Radiation Topics—Preparedness, Response, Protection and Research (22nd Nuclear Medical Defense Conference)*; 2017 May 8–11; Munich, Germany. p. 41.
47. Belli M, Indovina L. The response of living organisms to low radiation environment and its implications in radiation protection. *Front Public Health*. 2020 Dec 15;8:601711. doi: 10.3389/fpubh.2020.601711.
48. Belli M, Tabocchini MA. Ionizing radiation-induced epigenetic modifications and their relevance to radiation protection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):5993. doi: 10.3390/ijms21175993.
49. Bielajew BJ, Hu JC, Athanasiou KA. Collagen: quantification, biomechanics, and role of minor subtypes in cartilage. *Nat Rev Mater*. 2020;5:730–47. doi: 10.1038/s41578-020-0213-1.
50. Bolus NE. Basic review of radiation biology and terminology. *J Nucl Med Technol*. 2017;45:259–64. doi: 10.2967/jnmt.117.195230.

51. Bondarenko MA, Zaitseva OV, Trusova VM. Modeling of molecular mechanisms of radiation adaptive response formation. *East Eur J Phys.* 2021;2:177–88. doi: 10.26565/2312-4334-2021-2-16.
52. Boo YC. The cosmetic potential of ascorbic acid in dermal health. *Cosmetics.* 2022;9(6):120. doi:10.3390/cosmetics9060120.
53. Buonanno M, Gonon G, Pandey BN, Azzam EI. The intercellular communications mediating radiation-induced bystander effects and their relevance to environmental, occupational, and therapeutic exposures. *Int J Radiat Biol.* 2023;99:964–82. doi: 10.1080/09553002.2022.2078006.
54. Burraco P, Car C, Bonzom JM, Orizaola G. Assessment of exposure to ionizing radiation in Chernobyl tree frogs (*Hyla orientalis*). *Sci Rep.* 2021;11:20509. doi: 10.1038/s41598-021-00125-9.
55. Bute B, Alkis ME. Anticancer activity of methotrexate in electrochemotherapy and electrochemotherapy plus ionizing radiation treatments in human breast cancer cells. *Med Oncol.* 2022;40. doi: [10.1007/s12032-022-01891-w](https://doi.org/10.1007/s12032-022-01891-w)
56. Chaturvedi G, Sarusi-Portuguez A, Loza O, Shimoni-Sebag A, Yoron O, Lawrence YR, et al. Dose-dependent transcriptional response to ionizing radiation is orchestrated with DNA repair within the nuclear space. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 12;25(2):970. doi: 10.3390/ijms25020970. PMID: 38256047; PMCID: PMC10815587.
57. Chaurasia M, Bhatt AN, Das A, Dwarakanath BS, Sharma K. Radiation-induced autophagy: mechanisms and consequences. *Free Radic Res.* 2016;50:273–90. doi: 10.3109/10715762.2015.1116023.
58. Chen J, Xie L. Domestic radon exposure and childhood leukaemia and lymphoma: a population-based study in Canada. *Radiat Prot Dosimetry.* 2019;184(3-4):486–92. doi: 10.1093/rpd/ncz068.
59. Choi SH, Hong ZY, Nam JK, Lee HJ, Jang J, Yoo RJ, et al. A hypoxia-induced vascular endothelial-to-mesenchymal transition in development of

- radiation-induced pulmonary fibrosis. *Clin Cancer Res.* 2015;21:3716–26. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3193.
60. Chow G, Knudson CB, Knudson W. Expression and cellular localization of human hyaluronan synthases during chondrogenesis. *Matrix Biol.* 2006;25(6):409-18. doi:10.1016/j.matbio.2006.05.006.
 61. Colgrave ML, Allingham PG, Tyrrell K, Jones A. Multiple reaction monitoring for the accurate quantification of amino acids: using hydroxyproline to estimate collagen content. *Methods Mol Biol.* 2019;2030:33–45. doi: 10.1007/978-1-61779-445-2_23
 62. Cowman MK, Lee HG, Schwertfeger KL, McCarthy JB, Turley EA. The content and size of hyaluronan in biological fluids and tissues. *Front Immunol.* 2015;6:261. doi:10.3389/fimmu.2015.00261.
 63. Cowman MK, Matsuoka S. Experimental approaches to hyaluronan structure. *Carbohydr Res.* 2005;340(5):791-809. doi:10.1016/j.carres.2005.01.022.
 64. Cozza N, Bonizzi A, Iacumin L, Comi G. Evaluation of alternative sources of collagen fractions from bovine by-products. *Carbohydr Polym.* 2016;142:152-9. doi:10.1016/j.carbpol.2016.01.039.
 65. Cuartero S, Stik G, Stadhouders R. Three-dimensional genome organization in immune cell fate and function. *Nat Rev Immunol.* 2023;23:206–21. doi: 10.1038/s41577-022-00774-5.
 66. Danisovic L, Varga I, Polak S. Hyaluronic acid and its role in tissue engineering: a review. *Bratisl Lek Listy.* 2012;113(7):423-7. doi:10.4149/bll_2012_096.
 67. de Castro Brás LE, Frangogiannis NG. Extracellular matrix-derived peptides in tissue remodeling and fibrosis. *Matrix Biol.* 2020;91–92:176–87. doi: 10.1016/j.matbio.2020.04.006.
 68. de Leve S, Wirsdörfer F, Cappuccini F, Schütze A, Meyer AV, Röck K, et al. Loss of CD73 prevents accumulation of alternatively activated

- macrophages and the formation of prefibrotic macrophage clusters in irradiated lungs. *FASEB J.* 2017;31:2869–80. doi: 10.1096/fj.201601228R.
69. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Off J Eur Union.* 2010;L276:33–79.
 70. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM, Gray H. *Gray's anatomy for students.* Philadelphia: Elsevier; 2015. 1161 p.
 71. Elbakrawy EM, Hill MA, Kadhim MA. Radiation-induced chromosome instability: the role of dose and dose rate. *Genome Integr.* 2019;10:3. doi: 10.4103/genint.genint_5_19.
 72. Eroschenko VP. *Atlas of histology with functional correlations.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2017. 617 p.
 73. Fede C, Angelini A, Stern R, Macchi V, Porzionato A, Ruggieri P, De Caro R, Stecco C. Quantification of hyaluronan in human fasciae: variations with function and anatomical site. *J Anat.* 2018;233(4):552-556. doi:10.1111/joa.12866
 74. Festing S, Wilkinson R. The ethics of animal research. *Talking Point on the use of animals in scientific research.* *EMBO Rep.* 2007 Jun;8(6):526–530. <https://doi:10.1038/sj.embor.7400993>.
 75. Fijardo RB, Kwan JYY. The clinical manifestations and molecular pathogenesis of radiation fibrosis. *Cancers (Basel).* 2023;15(5):1465. doi:10.3390/cancers15051465.
 76. Fornalski KW, Adamowski Ł, Dobrzyński L, Jarmakiewicz R, Powojńska A, Reszczyńska J. The radiation adaptive response and priming dose influence: the quantification of the Raper-Yonezawa effect and its three-parameter model for postradiation DNA lesions and mutations. *Radiat Environ Biophys.* 2022;61:221–39. doi: 10.1007/s00411-022-00963-9.
 77. Fornieles MA, Cadena PM, Noguera-Salva MA, et al. Head and neck radiotherapy: chronic toxicities and the role of MMPs/TIMPs. *Cancers (Basel).* 2023;15(17):4339. doi:10.3390/cancers15174339.

78. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci.* 2010;123(24):4195–4200. doi:10.1242/jcs.023820.
79. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl Res.* 2015 Jan;165(1):154–65. doi: 10.1016/j.trsl.2014.06.007.
80. Gahlawat S, Nanda V, Shreiber DI. Designing collagens to shed light on the multi-scale structure-function mapping of matrix disorders. *Matrix Biol Plus.* 2024 Jan;21:100139. doi: [10.1016/j.mbplus.2023.100139](https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2023.100139)
81. Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy. *Cancer Immunol Res.* 2016;4:895–902. doi: [10.1158/2326-6066.CIR-16-0197](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0197)
82. Ganzha OB, Riabchenko NM, Lypska AI, Rodionova NK, Talko VV. Hematological and cytogenetic effects in the offspring of laboratory rats exposed to incorporated ¹³¹I. *Nucl Phys At Energy.* 2019;20:178–86. doi: 10.15407/jnpae2019.02.178.
83. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(1):75-82.
84. Gjaltema RAF, Bank RA. Molecular insights into prolyl and lysyl hydroxylation of fibrillar collagens in health and disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2017 Feb;52(1):74–95. doi: [10.1080/10409238.2016.1269716](https://doi.org/10.1080/10409238.2016.1269716)
85. Gómez-Cabello D, Pappas G, Aguilar-Morante D, Dinant C, Bartek J. CtIP-dependent nascent RNA expression flanking DNA breaks guides the choice of DNA repair pathway. *Nat Commun.* 2022;13:5303. doi: 10.1038/s41467-022-33027-z.
86. Gulevsky, A. K., et al. "Collagen: Structure, Metabolism, Production and Industrial Application." *Biotechnology*, 2020. DOI:10.15407/biotech13.05.042.

87. Hahn J, et al. Changes in extracellular matrix in radiation lung injury: the role of hyaluronan. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2763. doi:10.3390/cancers13112763.
88. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. doi:10.1007/s13246-018-0684-1
89. Hao Y, Ren T, Huang X, Li M, Lee JH, Chen Q, et al. Rapid phosphorylation of glucose-6-phosphate dehydrogenase by casein kinase 2 sustains redox homeostasis under ionizing radiation. *Redox Biol*. 2023 Sep;65:102810. doi: [10.1016/j.redox.2023.102810](https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102810)
90. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature*. 2020;587:555–66. doi: 10.1038/s41586-020-2938-9.
91. Hinz B, McCulloch CA, Coelho NM. Mechanical regulation of myofibroblast phenocconversion and collagen contraction. *Exp Cell Res*. 2019;379:119–28. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.03.027.
92. Hofinger ES, Bernhardt G, Buschauer A. Determination of hyaluronidase activity using a fluorescence-based assay. *Anal Biochem*. 2007;363(2):176-81. doi:10.1016/j.ab.2007.01.01.
93. Hortells L, Johansen AKZ, Yutzey KE. Cardiac fibroblasts and the extracellular matrix in regenerative and nonregenerative hearts. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6:29. doi: 10.3390/jcdd6030029.
94. Houlberg K, Wickenden J, Freshwater D. Five centuries of medical contributions from the Royal Navy. *Clin Med (Lond)*. 2019 Jan;19(1):22–25. doi:10.7861/clinmedicine.19-1-22.
95. Howard D, Sebastian S, Le QVC, Thierry B, Kempson I. Chemical mechanisms of nanoparticle radiosensitization and radioprotection: a review of structure-function relationships influencing reactive oxygen species. *Int J Mol Sci*. 2020;21:579. doi: 10.3390/ijms21020579.
96. Ibáñez B, Melero A, Montoro A, Merino-Torres JF, Soriano JM, San Onofre N. A narrative review of the herbal preparation of Ayurvedic, Traditional

- Chinese, and Kampō medicines applied as radioprotectors. *Antioxidants*. 2023;12:1437. doi: 10.3390/antiox12071437.
97. Ibáñez B, Melero A, Montoro A, San Onofre N, Soriano JM. Molecular insights into radiation effects and protective mechanisms: a focus on cellular damage and radioprotectors. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Nov 9;46(11):12718–32. doi: 10.3390/cimb46110755. PMID: 39590349; PMCID: PMC11592695.
98. Iddins CJ, DiCarlo AL, Ervin MD, Herrera-Reyes E, Goans RE. Cutaneous and local radiation injuries. *J Radiol Prot*. 2022;42:011001. doi: 10.1088/1361-6498/ac241a.
99. Ishida Y, Kuninaka Y, Mukaida N, Kondo T. Immune mechanisms of pulmonary fibrosis with bleomycin. *Int J Mol Sci*. 2023;24:3149. doi: 10.3390/ijms24043149.
100. Ishikawa S, Kosho T, Kaminaga T, Miyamoto M, Hamasaki Y, Yoshihara S, et al. Endoplasmic reticulum stress and collagenous formation anomalies in vascular-type Ehlers-Danlos syndrome via electron microscopy. *J Dermatol*. 2021 Feb;48:481–5. doi: [10.1111/1346-8138.15766](https://doi.org/10.1111/1346-8138.15766)
101. Ishikawa Y, Lennon R, Forneris F, Myllyharju J, Salo AM. Collagen IV biosynthesis: intracellular choreography of post-translational modifications. *Matrix Biol*. 2025 Sep;140:59–77. doi: 10.1016/j.matbio.2025.07.002. Epub 2025 Jul 4. PMID: 40618934.
102. Itano N, Kimata K. Mammalian hyaluronan synthases. *IUBMB Life*. 2002;54(4):195-9. doi:10.1080/15216540214929.
103. Ivanov AA, Dorozhkina OV, Golikova K, Bulynina TM, Abrosimova AN, Severiukhin YS, et al. Immediate radiobiological effects in mice following γ -irradiation by low doses. *Aerospace Environ Med*. 2015;49(3):12–18. PMID: 26292420 [Ukrainian].
104. Jazli Aziz A, Hafiz Shezali H, Zamri Radzi Z, Noor Azlin Yahya N. Molecular mechanisms of stress-responsive changes in collagen and elastin

- networks in skin. *Skin Pharmacol Physiol.* 2016;29:190–203. doi: [10.1159/000447017](https://doi.org/10.1159/000447017)
105. Jiao Y, Cao F, Liu H. Radiation-induced cell death and its mechanisms. *Health Phys.* 2022 Nov 1;123(5):376–86. doi: [10.1097/HP.0000000000001601](https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001601). PMID: 36069830; PMCID: PMC9512240.
106. John RM, Rougeulle C. Developmental epigenetics: phenotype and the flexible epigenome. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:130. doi: [10.3389/fcell.2018.00130](https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00130).
107. Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS J.* 2019;286(15):2830–2842. doi:[10.1111/febs.14991](https://doi.org/10.1111/febs.14991).
108. Kester Ng, Allam N, Neshatian M, Vaez M, Hirvonen LM, Lam E, et al. Effects of Ionizing Radiation on the Biophysical Properties of Type I Collagen Fibrils. *PLoS One.* 2025;20(4):e0319777. doi:[10.1371/journal.pone.0319777](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319777).
109. Kilkeny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2010 Jun 29;8(6):e1000412. doi:[10.1371/journal.pbio.1000412](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412).
110. Ko UH, Choi J, Choung J, Moon S, Shin JH. Physicochemically tuned myofibroblasts for wound healing strategy. *Sci Rep.* 2019;9:16070. doi: [10.1038/s41598-019-52523-9](https://doi.org/10.1038/s41598-019-52523-9).
111. Kosho T, Tinkle B, Sobey G. Editorial: Ehlers–Danlos syndrome. *Front Genet.* 2024;15:1384419. doi:[10.3389/fgene.2024.1384419](https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1384419).
112. Kotova SL, Timashev PS, Belkova GV, Kochueva MV. Early effects of ionizing radiation on the collagen hierarchical structure of bladder and rectum visualized by atomic force microscopy. *Microsc Microanal.* 2018;24(1):38–48. doi: [10.1017/S1431927618000065](https://doi.org/10.1017/S1431927618000065).
113. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editors. *Robbins basic pathology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 120–138.

114. Kwak SJ, Jang WI, Park S, Cho SS, Lee SB, Kim MJ, et al. Metallothionein 2 activation by pravastatin reinforces epithelial integrity and ameliorates radiation-induced enteropathy. *eBioMedicine*. 2021;73:103641. doi: [10.1016/j.ebiom.2021.103641](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103641)
115. Ladiwala U, Tan K. Cell-based proteomic strategies to explore the cell–matrix interface. *Matrix Biol*. 2022;111:1–18. doi:10.1016/j.matbio.2022.08.002.
116. Langrock T, Hoffmann R. Analysis of hydroxyproline in collagen hydrolysates. *Methods Mol Biol*. 2019;2030:47–56. doi: [10.1007/978-1-4939-9639-1_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9639-1_5)
117. Le Caër S. Water radiolysis: influence of oxide surfaces on H₂ production under ionizing radiation. *Water*. 2020;12:177. doi: 10.3390/w3010235.
118. Lewis JE, Kemp ML. Integration of machine learning and genome-scale metabolic modeling identifies multi-omics biomarkers for radiation resistance. *Nat Commun*. 2021;12:2700. doi: 10.1038/s41467-021-22989-1.
119. Li M, Tian Y, Wang X, Sun D, Xu H, Wang X, et al. Exosomes derived from adipose-derived stem cells alleviate acute radiation-induced dermatitis through up-regulating hyaluronic acid synthase 1 expression. *Stem Cell Res Ther*. 2025 May 20;16(1):253. doi:10.1186/s13287-025-04276-8.
120. Li P, Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids*. 2018 Jan;50(1):29–38. doi: [10.1007/s00726-017-2490-6](https://doi.org/10.1007/s00726-017-2490-6)
121. Lierova A, Kasparova J, Filipova A, Cizkova J, Pekarova L, Korecka L, et al. Hyaluronic acid: known for almost a century, but still in vogue. *Pharmaceutics*. 2022;14:838. doi: 10.3390/pharmaceutics14040838.
122. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2013;751(2):112-150. doi:10.1016/j.mrrev.2013.02.001.
123. Liu D, Zhuang B, Wei M, Yuan T, Li J, Deng P, et al. Oral konjac glucomannan for prevention of ionizing radiation-induced injury by

- regulating gut microbiota and increasing short chain fatty acids. *Int J Biol Macromol.* 2023;240:124402. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124402.
124. Liu X, Shao C, Fu J. Promising biomarkers of radiation-induced lung injury: a review. *Biomedicines.* 2021;9(9):1181. doi:10.3390/biomedicines9091181.
125. Lu Y, et al. Hyaluronidases: emerging roles in matrix remodeling and disease. *Front Cell Dev Biol.* 2025;13:1567890. doi:10.3389/fcell.2025.1567890.
126. Maghsoudi A, et al. Simultaneous determination of hydroxyproline and proline in hydrolyzed gelatin by HPLC–DAD. *RSC Adv.* 2024;14:28616–28626. doi:10.1039/D4RA03264J.
127. Mäkitie RE, Costantini A, Kämpe A, Alm JJ, Mäkitie O. New insights into monogenic causes of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:70. doi:10.3389/fendo.2019.00070.
128. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17052. doi:10.1038/nrdp.2017.52.
129. Matuszewski T, Koczyk G, Słomczynski T. Validation of analytical methods: estimation of accuracy, precision and detection limit. *Acta Biochim Pol.* 2016;63(2):217–21.
130. McKee TJ, Perlman G, Morris M, Komarova SV. Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9:10542. doi: 10.1038/s41598-019-46896-0.
131. Menezes R, Martin F, Davis J, et al. Biomaterials and tissue engineering approaches using glycosaminoglycans. *Tissue Eng Part B Rev.* 2022;28(3):210–28. doi:10.1089/ten.teb.2021.0132.
132. Mertz M, Hetzel T, Alex K, Braun K, Camenzind S, Dodaro R, Jörgensen S, Linder E, Capas-Peneda S, Reihls EI, Tiwari V, Todorović Z, Kahrass H, Selter F. Interdisciplinary Animal Research Ethics—Challenges, Opportunities, and Perspectives. *Animals.* 2024 Oct 8;14(19):2896. doi:10.3390/ani14192896.
133. Mienaltowski MJ, Gonzales NL, Beall JM, Pechanec MY. Basic structure, physiology, and biochemistry of connective tissues and extracellular matrix

- collagens. In: *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*. 2021 Nov 23. doi: [10.1007/978-3-030-80614-9_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_2)
134. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarria P, Belka C. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol*. 2021;16:36. doi: [10.1186/s13014-021-01767-9](https://doi.org/10.1186/s13014-021-01767-9).
135. Mohamad O, Sishc BJ, Saha J, Pompos A, Rahimi A, Story MD, et al. Carbon ion radiotherapy: a review of clinical experiences and preclinical research, with an emphasis on DNA damage/repair. *Cancers*. 2017;9:66. doi: [10.3390/cancers9060066](https://doi.org/10.3390/cancers9060066).
136. Monfared YK, Heidari P, Klempner SJ, Mahmood U, Parikh AR, Hong TS, et al. DNA damage by radiopharmaceuticals and mechanisms of cellular repair. *Pharmaceutics*. 2023;15:2761. doi: [10.3390/pharmaceutics15122761](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122761).
137. Moorehead C, Lund C, Guiroy A. The regulatory effects of proteoglycans on collagen fibrillogenesis. *Matrix Biol*. 2019;82:19-33. doi:[10.1016/j.matbio.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.05.004).
138. Nagaoka I, Tsuruta A, Yoshimura M. Chondroprotective action of glucosamine, a chitosan monomer, on the joint health of athletes. *Int J Biol Macromol*. 2019;132:795–800. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2019.03.234](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.234)
139. Nashchekina Y, Nikonov P, Prasolov N, Sulatsky M, Chabina A, Nashchekin A. The structural interactions of molecular and fibrillar collagen type I with fibronectin and its role in the regulation of mesenchymal stem cell morphology and functional activity. *Int J Mol Sci*. 2022;23:12577. doi: [10.3390/ijms232012577](https://doi.org/10.3390/ijms232012577).
140. Navarro CDC, et al. Aging-dependent mitochondrial bioenergetic impairment in skeletal muscle due to NNT deficiency in mice. *Mech Ageing Dev*. 2024;220:111785 doi: [10.1016/j.exger.2024.112465](https://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112465).
141. Neary R, Watson CJ, Baugh JA. Epigenetics and the overhealing wound: the role of DNA methylation in fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2015;8(1):18. doi: [10.1186/s13069-015-0035-8](https://doi.org/10.1186/s13069-015-0035-8).

142. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. 7th ed. New York: W.H. Freeman; 2017.
143. Olzscha H, Sheikh S, La Thangue NB. Deacetylation of chromatin and gene expression regulation: a new target for epigenetic therapy. *Crit Rev Oncog*. 2015;20(1-2):1–17. doi: 10.1615/critrevoncog.2014012463.
144. Oslan SNH, Ishak S, Zainol I, Noranizan MA, Alipal J, Sulaiman N, et al. Characterization of acid- and pepsin-soluble collagen from the skin of Black Tilapia (*Oreochromis mossambicus*). *Foods*. 2022;11(3):357. doi:10.3390/foods11030357.
145. Otsuka K. Insights into radiation carcinogenesis based on dose-rate effects in tissue stem cells. *Int J Radiat Biol*. 2023;99(4):417–426. doi:10.1080/09553002.2023.2194398.
146. Pakshir P, Hinz B. The big five in fibrosis: macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication. *Matrix Biol*. 2018;68:81–93. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.019.
147. Pande S, Browne S, Hossain M, Sammut SJ. Matrix metalloproteinases in radiotherapy: mechanisms and therapeutic opportunities. *Front Oncol*. 2021;11:676583. doi:10.3389/fonc.2021.676583.
148. Perry C, Le NT, Allard M, Milligan JR. DNA condensation by cysteine containing tetra-arginine ligands as a model for ionizing radiation damage to chromatin. *Radiat Phys Chem*. 2023 Dec;213:111261. doi: 10.2139/ssrn.4499255
149. Pickard, A., Garva, R., Adamson, A., Calverley, B. C., Hoyle, A., Hayward, C. E., Spiller, D., Lu, Y., Hodson, N., Mandolfo, O., Kim, K. K., Bou-Gharios, G., Swift, J., Bigger, B., & Kadler, K. E. (2024). Collagen fibril formation at the plasma membrane occurs independently from collagen secretion. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.05.09.593302>.
150. Piotrowski Ł, Krasowska J, Fornalski KW. Mechanistic modelling of DNA damage repair by the radiation adaptive response mechanism and its

- significance. *BioMedInformatics*. 2023;3:150–63. doi: 10.3390/biomedinformatics3010011.
151. Portuguez AS, Grbesa I, Tal M, Deitch R, Raz D, Kliker L, et al. Ep300 sequestration to functionally distinct glucocorticoid receptor binding loci underlie rapid gene activation and repression. *Nucleic Acids Res*. 2022;50:6702–14. doi: [10.1093/nar/gkac488](https://doi.org/10.1093/nar/gkac488)
152. Pouget JP. Basics of radiobiology. *Nucl Med Mol Imaging*. 2022;1:30–51. doi: [10.1016/B978-0-12-822960-6.00137-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822960-6.00137-X)
153. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients*. 2017;9(8):866. doi:10.3390/nu9080866.
154. Qi J, Tan L, Chai X, et al. The clinical manifestations and molecular pathogenesis of radiation fibrosis. *Cancers (Basel)*. 2024;16(20):4963. doi:10.3390/cancers1620496.
155. Raman S, Bhattarai HK, Oraon RS, et al. Spectrophotometric determination of total ascorbic acid content in fruits and vegetables using 2,4-dinitrophenylhydrazine method. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2023;12(9):56–66. doi:10.20546/ijcmas.2023.1209.006.
156. Rappu P, Salo AM, Myllyharju J, Heino J. Role of prolyl hydroxylation in the molecular interactions of collagens. *Essays Biochem*. 2019 Sep 13;63(3):325–35. doi: [10.1042/EBC20180053](https://doi.org/10.1042/EBC20180053)
157. Reczek CR, Chandel NS. The two faces of reactive oxygen species in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:607–21. doi: [10.1146/annurev-cancerbio-041916-065808](https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-041916-065808).
158. Romanenko A, Morell-Quadreny L, Ramos D, Nepomnyaschiy V, Vozianov A, Llombart-Bosch A. Extracellular matrix alterations in conventional renal cell carcinomas by tissue microarray profiling influenced by the persistent, long-term, low-dose ionizing radiation exposure in humans. *Virchows Arch*. 2006 May;448(5):584–90. doi: [10.1007/s00428-006-0160-2](https://doi.org/10.1007/s00428-006-0160-2).

159. Roth J, Downs M, Wang Y, et al. Probing the effect of glycosaminoglycan depletion on collagen I fibril-integrin binding and fibrillogenesis. *Protein Sci.* 2023;32(5):e4508. doi:10.1002/pro.4508.
160. Rowley MJ, Corces VG. The three-dimensional genome: principles and roles of long-distance interactions. *Curr Opin Cell Biol.* 2016;40:8–14. doi: 10.1016/j.ceb.2016.01.009.
161. Salo AM, Myllyharju J. Prolyl and lysyl hydroxylases in collagen synthesis. *Exp Dermatol.* 2021;30:38–49. doi: 10.1111/exd.14197.
162. Schiller J, Volpi N, Ulrichová J, Stern R, Soltés L. Medical applications of glycosaminoglycans: a review. *Biomaterials.* 2014;35(2):389-409. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.09.061.
163. Seong KM, Cenci G. Editorial: the genetic and epigenetic bases of cellular response to ionizing radiation. *Front Genet.* 2022;13:857168. doi: 10.3389/fgene.2022.857168.
164. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233:6425–40. doi: 10.1002/jcp.26429.
165. Shemetun OV, Pilinska MA. Radiation/induced bystander effect – modeling, manifestation, mechanisms, persistence, cancer risks. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology.* 2019;24:65–92. doi: [10.33145/2304-8336-2019-24-65-92](https://doi.org/10.33145/2304-8336-2019-24-65-92)
166. Shen AH, Borrelli MR, Adem S, Deleon NMD, Patel RA, Mascharak S, et al. Prophylactic treatment with transdermal deferoxamine mitigates radiation-induced skin fibrosis. *Sci Rep.* 2020;10:12346. doi: 10.1038/s41598-020-69293-4.
167. Shenoy M, Abdul NS, Qamar Z, Bahri BMA, Al Ghalayini KZK, Kakti A. Collagen structure, synthesis, and its applications: a systematic review. *Cureus.* 2022 May 9;14(5):e24856. doi: 10.7759/cureus.24856. PMID: 35702467; PMCID: PMC9177216.

168. Shim J, Kim J. Considerations for experimental animal ethics in the research planning and evaluation process. *Kosin Med J.* 2022 Dec;37(4):271–277. doi:10.7180/kmj.22.139.
169. Shirani Sh, Mozdarani H, Mahmoodzadeh A, Salimi M. Radio-adaptive response of peripheral blood lymphocytes following bystander effects induced by preirradiated CHO-K1 cells using the micronucleus assay. *Int J Radiat Res.* 2015;13(2):151–6. doi: 10.7508/ijrr.2015.02.005.
170. Siadat SM, Ruberti JW. Mechanochemistry of collagen. *Acta Biomater.* 2023 Jan 17;163:50–62. doi: [10.1016/j.actbio.2023.01.025](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.01.025)
171. Siegel JA, Pennington CW, Sacks B. *J Nucl Med.* 2017;58(1):1–6. doi: 10.2967/jnumed.116.180182.
172. Silva E, Ideker T. Transcriptional responses to DNA damage. *DNA Repair.* 2019;79:40–9. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.05.002.
173. Sipilä KH, Drushinin K, Rappu P, Jokinen J, Salminen TA, Salo AM, et al. Proline hydroxylation in collagen supports integrin binding by two distinct mechanisms. *J Biol Chem.* 2018 May 18;293(20):7645–58. doi: [10.1074/jbc.RA118.002200](https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002200)
174. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015 Jun 29;8:295–302. doi: 10.2147/DMSO.S61296.
175. Sodhi H, Nguyen L, Wang C, et al. Glycosaminoglycans in Tissue Engineering: A Review. *Biomater Sci.* 2020;8(9):2349-63. doi:10.1039/D0BM00444F.
176. Song J, Han K, Wang Y, Qu R, Liu Y, Wang S, et al. Microglial activation and oxidative stress in PM2.5-induced neurodegenerative disorders. *Antioxidants.* 2022;11:1482. doi: 10.3390/antiox11081482.
177. Srivastava AK, Khare P, Nagar HK, Raghuwanshi N, Srivastava R. Hydroxyproline: a potential biochemical marker and its role in the pathogenesis of different diseases. *Curr Protein Pept Sci.* 2016;17(6):596–602. doi: [10.2174/1389203717666151201192247](https://doi.org/10.2174/1389203717666151201192247)

178. Steinberg N, Tenenbaum S, Zeev A, Pantanowitz M, Waddington G, Dar G, et al. Generalized joint hypermobility, scoliosis, patellofemoral pain, and physical abilities in young dancers. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Feb 9;22(1):161. doi: [10.1186/s12891-021-04023-z](https://doi.org/10.1186/s12891-021-04023-z)
179. Stepanov HF. Pathophysiological mechanisms of ionizing radiation effects on muscle tissue metabolism [dissertation]. Odesa: Odesa National Medical University; 2024. 394 p.
180. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol*. 2006;85(8):699-715. doi:10.1016/j.ejcb.2006.05.009.
181. Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnayder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141:1985–94. doi: [10.1007/s00432-015-1974-6](https://doi.org/10.1007/s00432-015-1974-6).
182. Subramanian A, Kanzaki LF, Galloway JL, Schilling TF. Mechanical force regulates tendon extracellular matrix organization and tenocyte morphogenesis through TGFbeta signaling. *eLife*. 2018;7:exxx. doi: [10.7554/eLife.38069](https://doi.org/10.7554/eLife.38069)
183. Subramanian V, Borchard S, Azimzadeh O, Sievert W, Merl-Pham J, Mancuso M, et al. PPAR α is necessary for radiation-induced activation of noncanonical TGF β signaling in the heart. *J Proteome Res*. 2018;17(4):1677–89. doi: [10.1021/acs.jproteome.8b00001](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00001).
184. Sun YW, Zhang YY, Ke XJ, Wu XJ, Chen ZF, Chi P. Pirfenidone prevents radiation-induced intestinal fibrosis in rats by inhibiting fibroblast proliferation and differentiation and suppressing the TGF- β 1/Smad/CTGF signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2018;822:199–206. doi: [10.1016/j.ejphar.2018.01.027](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.01.027).
185. Suzuki M, Funayama T, Suzuki M, Kobayashi Y. Radiation-quality-dependent bystander cellular effects induced by heavy-ion microbeams through different pathways. *J Radiat Res*. 2023;64:824–32. doi: [10.1093/jrr/rrad059](https://doi.org/10.1093/jrr/rrad059).

186. Taga Y, Kusubata M, Mizuno K. Quantitative analysis of the positional distribution of hydroxyproline in collagenous Gly-Xaa-Yaa sequences by LC-MS with partial acid hydrolysis and precolumn derivatization. *Anal Chem.* 2020 Jun 16;92(12):8427–34. doi: [10.1021/acs.analchem.0c01098](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01098)
187. Talapko J, Talapko D, Katalinić D, Kotris I, Erić I, Belić D, et al. Health effects of ionizing radiation on the human body. *Medicina (Kaunas).* 2024 Apr 18;60(4):653. doi: [10.3390/medicina60040653](https://doi.org/10.3390/medicina60040653). PMID: 38674299; PMCID: PMC11052428.
188. Tamaddondoust RN, Wang Y, Jafarnejad SM, Graber TE, Alain T. The highs and lows of ionizing radiation and its effects on protein synthesis. *Cell Signal.* 2022;89:110169. doi: [10.1016/j.cellsig.2022.110169](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110169).
189. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:4–27. doi:[10.1016/j.addr.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001).
190. Topol H, Demirkoparan H, Pence TJ. On collagen fiber morphoelasticity and homeostatic remodeling tone. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021;113:104154. doi: [10.1016/j.jmbbm.2020.104154](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104154)
191. Tudor M, Gilbert A, Lepleux C, Temelie M, Hem S, Armengaud J, et al. A proteomic study suggests stress granules as new potential actors in radiation-induced bystander effects. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7957. doi: [10.3390/ijms22157957](https://doi.org/10.3390/ijms22157957).
192. Tuieng RJ, Disney C, Cartmell SH, Kirwan CC, Eckersley A, Newham E, et al. Impact of therapeutic X-ray exposure on collagen I and associated proteins. *Acta Biomater.* 2025;10:112–23. doi: [10.1016/j.actbio.2025.03.004](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.03.004).
193. Tvaroška I. Glycosylation modulates the structure and functions of collagen: a review. *Molecules.* 2024 Mar 22;29(7):1417. doi: [10.3390/molecules29071417](https://doi.org/10.3390/molecules29071417). PMID: 38611696; PMCID: PMC11012932.
194. Undi RB, Filiberti A, Ali N, Huycke MM. Cellular carcinogenesis: role of polarized macrophages in cancer initiation. *Cancers (Basel).* 2022;14:2811. doi: [10.3390/cancers14112811](https://doi.org/10.3390/cancers14112811).

195. Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltés L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem.* 2009;16(14):1718-45. doi:10.2174/092986709788186163.
196. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci.* 2007;96(12):3168-80. doi:10.1002/jps.20991.
197. Wang Y, Song F, Zhang B, Zhang L, Xu J, Kuang D, et al. The 3D Genome Browser: a web-based browser for visualizing 3D genome organization and long-range chromatin interactions. *Genome Biol.* 2018;19:151. doi: 10.1186/s13059-018-1519-9.
198. Weigel C, Schmezer P, Plass C, Popanda O. Epigenetics in radiation-induced fibrosis. *Oncogene.* 2015;34. doi: [10.1038/onc.2014.145](https://doi.org/10.1038/onc.2014.145)
199. Werner E, Alter A, Deng Q, Dammer EB, Wang Y, Yu DS, et al. Ionizing radiation induction of cholesterol biosynthesis in lung tissue. *Sci Rep.* 2019;9:12546. doi: [10.1038/s41598-019-48972-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48972-x)
200. Wesp V, Scholz L, Ziermann-Canabarro JM, Schuster S, Stark H. Constructing networks for comparison of collagen types. *J Integr Bioinform.* 2024 Jul 15;21(3):20240020. doi: 10.1515/jib-2024-0020. PMID: 38997817; PMCID: PMC11602231.
201. Wojtas M, Konieczny J, Ziebowicz D, et al. Glycosaminoglycans accelerate biomimetic collagen mineralization in ligament models. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(32):19158-67. doi:10.1073/pnas.1914899117.
202. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2191–4. doi:10.1001/jama.2013.281053.
203. Xu Y, Zheng H, Nilcham P, Bucur O, Vogt FJ, Slabu I, et al. Vitamin C regulates the profibrotic activity of fibroblasts in in-vitro replica settings of myocardial infarction. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8379. PMID: 37176085. doi: [10.3390/ijms24098379](https://doi.org/10.3390/ijms24098379)

204. Yang F, Chang Y, Zhang C, Xiong Y, Wang X, Ma X, et al. UUO induces lung fibrosis with macrophage-myofibroblast transition in rats. *Int Immunopharmacol.* 2021;93:107396. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107396
205. Yao Y, Wang Y, Zhang Z, He L, Zhu J, Zhang M, et al. Chop deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by attenuating M2 macrophage production. *Mol Ther.* 2016;24:915–25. doi: 10.1038/mt.2016.36.
206. Ye W, Liu X, Zhou L, et al. Intergenerational effects of ionizing radiation. *Front Oncol.* 2024;14:1332714. doi:10.3389/fonc.2024.1332714.
207. Yin J, Ding N, Yu N, Wang Z, Fu L, Li Y, et al. Systematic analysis of DNA methylation-mediated TF dysregulation on lncRNAs reveals critical roles in tumor immunity. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2023;34:102058. doi: 10.1016/j.omtn.2023.102058.
208. Youk AO, Asakura Y, Shiba Y, et al. Paternal gamma radiation exposures at 1 Gy show limited impact on offspring somatic mutation rates and fertility in mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2024;895–896:503669. doi:10.1016/j.mrgentox.2024.503669.
209. Yu Z, Wu W, Tian H, et al. Tissue fibrosis induced by radiotherapy: mechanisms, outcomes, and role of inflammation. *J Transl Med.* 2023;21:499. doi:10.1186/s12967-023-04490-7.
210. Yu Z, Xu C, Song B, Zhang S, Chen C, Li C, et al. Tissue fibrosis induced by radiotherapy: current understanding of the molecular mechanisms, diagnosis and therapeutic advances. *J Transl Med.* 2023;21:708. doi: 10.1186/s12967-023-04554-0.
211. Yuan B, Chen Y, Wu Z, Zhang L, Zhuang Y, Zhao X, et al. Proteomic profiling of human hepatic stellate cell line LX2 responses to irradiation and TGF- β 1. *J Proteome Res.* 2019;18:508–21. doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00814.
212. Zareh M, et al. Pericellular matrix in tissue injury and repair. *Curr Opin Biomed Eng.* 2024;32:100459. doi:10.1016/j.cobme.2024.100459.

213. Zhang N, He J, Wang J, Chen X, Jiang Y. Isolation and characterisation of acid-soluble collagens from starfish (*Asterias amurensis*): structural, physicochemical, antioxidant and antibacterial properties. *Foods*. 2025;14(6):1370. doi:10.3390/foods14061370.
214. Zhang SM, Wei CY, Wang Q, Wang L, Lu L, Qi FZ. M2-polarized macrophages mediate wound healing by regulating connective tissue growth factor via AKT, ERK1/2, and STAT3 signaling pathways. *Mol Biol Rep*. 2021;48:6443–56. doi: 10.1007/s11033-021-06646-w.
215. Zheng Y, Huang S, Zhang J, Wang R. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and immunotherapy. *Immunology*. 2024;173(4):e13788. doi:10.1111/imm.13788.
216. Zhou Y, Liu L, Tao S, Yao Y, Wang Y, Wei Q, et al. Parthanatos and its associated components: promising therapeutic targets for cancer. *Pharmacol Res*. 2021;163:105299. doi: [10.1016/j.phrs.2020.105299](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105299)
217. Zhou Y, Wang Y. Mechanisms of radiation-induced tissue damage and response. *MedComm*. 2023;4(5):e725. doi: 10.1002/mco2.725.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. A. O. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. Odesa Medical Journal. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>. (Категорія А, SCOPUS, Q4). *(Особистий внесок здобувача – здійснила підбір та опрацювання літературних джерел за темою, брала участь у постановці мети та завдань дослідження, безпосередньо проводила експериментальні дослідження на лабораторних тваринах, здійснила статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготувала первинний текст статті та брала участь у його доопрацюванні).*
2. Громадченко АО. Роль ферментативного колагенолізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. Вісник морської медицини. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>. (Категорія В).
3. Громадченко АО. Патофізіологічні механізми дестабілізації колагенового матриксу у нащадків тварин, опромінених різними дозами. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. 2025;(4):23-27. doi:10.32689/2663-0672-2025-4-3. (Категорія В).
4. Громадченко А.О., Степанов Г.Ф. Патофізіологічні механізми ремоделювання сполучної тканини у нащадків опромінених різними дозах щурів. Перспективи та інновації науки. 2026;1(59):2253-2266. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2253-2266](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2253-2266). (Категорія В). *(Особистий внесок здобувача – здійснила підбір та опрацювання літературних джерел за темою, брала участь у постановці мети та завдань дослідження, безпосередньо проводила експериментальні дослідження на лабораторних тваринах, здійснила*

статистичну обробку результатів та їх інтерпретацію, підготувала первинний текст статті та брала участь у його доопрацюванні).

5. Громадченко АО. Вміст фракцій оксипроліну у сироватці крові щурят, народжених від інтактних та опромінених у дозі 1 Гр статевозрілих тварин. У: XXI Міжнародна конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 18–19 квітня. 2024; Харків, Україна. Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; 2024. с. 83 – 84.
6. Громадченко АО. Комплексні зміни гіалуронової кислоти та ферментів її метаболізму у нащадків опромінених дозою 3,0 Гр тварин. У: Scientific Collection “InterConf”. (270): матеріали 10-ї Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific Community: Interdisciplinary Research»; 2025 листопада 6–8; Hamburg, Germany. Упоряд. LLC SPC “InterConf”. Hamburg: Busse Verlag GmbH; 2025. С. 242–246. ISBN 978-3-512-31217-5 (series). DOI: 10.51582/interconf.2025.270.
7. Громадченко АО. Вітамін С як неспецифічний фактор впливу на синтез колагену. У: XXII Міжнародна конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 10–11 квітня. 2025; Харків, Україна. Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; 2025. с. 75–76.
8. Громадченко АО. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.
9. Громадченко АО. Вміст фракцій колагену як маркери ранньої відповіді тканин на радіаційне ураження. У: Svoboda A, редактор. XV Міжнародна науково-практична конференція «Міжнародний форум: проблеми та наукові рішення». Scientific Collection «InterConf». 2025 серп 6-8;

- Мельбурн, Австралія. Мельбурн: SPC «InterConf», Видавництво CSIRO; 2025. с. 115-118. DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.2024.258>.
10. Громадченко АО. Зміни глікозаміногліканів у тканинах як ранній біоіндикатор дії іонізуючого випромінювання. У: Svoboda A, редактор. VI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні напрямки і течії в науці». Scientific Collection «InterConf». 2025 серпень 16-18; Люксембург, Велике Герцогство Люксембург. Люксембург: SPC «InterConf», Видавництво “Прогрес”; 2025. с. 126-128. DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.2024.259>.
11. Громадченко АО. Вікові відмінності обміну колагену та глікозаміногліканів у щурів: показники розчинних і нерозчинних фракцій та колагенолітичної активності. В: Матеріали III Міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях»; 24 жовтня 2025 р.; Одеса, Україна. Одеса; 2025. с. 88–90.
12. Громадченко АО. Порівняльний аналіз вмісту оксипроліну та аскорбату у інтактних статевозрілих щурів та їх нащадків. У: Modernization of Today’s Science: Experience and Trends. матеріали 9-ї міжнародної наукової та теоретичної конференції; 2025 листопада 28; Glasgow, Scotland, UK. Упоряд. International Center of Scientific Research “SCIENTIA”. Glasgow: Scientia; 2025. С. 572–574. ISBN 979-8-89660-283-5 (series). DOI: [10.36074/scientia-28.11.2025](https://doi.org/10.36074/scientia-28.11.2025).

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. XXI Міжнародна конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 18–19 квітня. 2024; Харків, Україна. Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна (форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
2. XXII Міжнародна конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 10–11 квітня. 2025; Харків, Україна. Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна (форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
3. XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського (форма участі – публікація тез, усна доповідь, нагорода - диплом III ступеня).
4. XV Міжнародна науково-практична конференція «Міжнародний форум: проблеми та наукові рішення». 6-8 серпня. 2025. Мельбурн, Австралія (форма участі – публікація тез).
5. VI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні напрямки і течії в науці». 16-18 серпня 2025. Люксембург, Велике Герцогство Люксембург (форма участі – публікація тез).
6. III Міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях»; 24 жовтня 2025 р.; Одеса, Україна. Одеса (форма участі – публікація тез, усна доповідь).
7. X Міжнародна науково-практична конференція «Scientific Community: Interdisciplinary Research»; 6–8 листопада 2025. Hamburg, Germany (форма участі – публікація тез).

8. IX Міжнародна наукова та теоретична конференція «Modernization of Today's Science: Experience and Trends»; 28 листопада 2025. Glasgow, Scotland, UK (форма участі – публікація тез).

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор Одеського національного
медичного університету МОЗ України

« 14 » 11
2025 р.

Валерій ЗАПІРОЖАН

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.
 - 2. Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.
 - 3. Джерело інформації:**
 1. Hromadchenko A.O., Stepanov G.F., Kotiuzhynska S.H. Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. Odesa Medical Journal. 2025; 2(193); 23-26. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.
 2. Громадченко А.О. Роль ферментативного колагенлізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. Вісник морської медицини. 2025; 2(107): 169-176. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>. (Категорія В).
 3. Громадченко А.О. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. С. 119–120.
 - 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра загальної і клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького
 - 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів патофізіологія сполучної тканини та екстрацелюлярного матриксу, типові патологічні процеси ушкодження, запалення та репарація, реактивність і резистентність організму, патофізіологія променевих уражень.
 - 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів променевого ушкодження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.
 - 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, протокол №2 від 14 листопада 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького МОЗ України,
Заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи закладу вищої освіти
Івано-Франківського національного медичного
університету МОЗ України
д.мед.н., професор

Наталія КОЗАНЬ
« 30 » грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.
 - 2. Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.
 - 3. Джерело інформації:**
 1. А. О. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. Odesa Medical Journal. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.
 2. Громадченко А.О. Роль ферментативного колагенлізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве uszkodження. Вісник морської медицини. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>.
 3. Громадченко А.О. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.
 - 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
 - 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів патофізіології сполучної тканини та екстрацелюлярного матриксу, типові патологічні процеси uszkodження, запалення та репарація, реактивність і резистентність організму, патофізіологія променевих уражень.
 - 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів променевого uszkodження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.
 - 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету, протокол №6 від «29» грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патофізіології
Івано-Франківського національного медичного
університету МОЗ України,
Заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор



Любомир ЗАЯЦЬ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи
закладу вищої освіти Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова МОЗ України
д.мед.н., професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

« _____ » _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.
 - 2. Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.
 - 3. Джерело інформації:**
 1. А. О. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. Odesa Medical Journal. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.
 2. Громадченко АО. Роль ферментативного колагенолізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. Вісник морської медицини. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>.
 3. Громадченко АО. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.
 - 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
 - 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів патофізіологія сполучної тканини та екстрацелюлярного матриксу, типові патологічні процеси ушкодження, запалення та репарація, реактивність і резистентність організму, патофізіологія променевих уражень.
 - 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань: патогенна дія факторів зовнішнього середовища, патофізіологічні механізми променевого ушкодження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.
 - 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, протокол № 9 від «19» січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри патологічної фізіології
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
к.мед.н., доцент

Вікторія ПІЛПОНОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
« 28 » 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Патофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.
- 3. Джерела інформації:**
 1. А. О. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. Odesa Medical Journal. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.
 2. Громадченко АО. Роль ферментативного колагенолізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. Вісник морської медицини. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>.
 3. Громадченко АО. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.
- 4. Впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
- 5. Термін впровадження:** 2025 -2026 н.р.
- 6. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів патофізіологія сполучної тканини та екстрацелюлярного матриксу, типові патологічні процеси ушкодження, запалення та репарація, реактивність і резистентність організму, патофізіологія променевих уражень.
- 7. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів променевого ушкодження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Буковинського державного медичного
університету,
д.мед.н., професор



Юрій РОГОВИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та кафедри вищої освіти
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д.б.н., професор



Іван КЛІЩ

« 8 » січня

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Патофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.
 3. **Джерело інформації:**
 1. А. О. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. *Odesa Medical Journal*. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.
 2. Громадченко А.О. Роль ферментативного колагенлізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. *Вісник морської медицини*. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>.
 3. Громадченко А.О. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.
 4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
 5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів патофізіологія сполучної тканини та екстрацелюлярного матриксу, типові патологічні процеси ушкодження, запалення та репарація, реактивність і резистентність організму, патофізіологія променевих уражень.
 6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів променевого ушкодження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.
 7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, протокол № 1 від « 8 » січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
д.мед.н., професор

Ольга ДЕНЕФІЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи Запорізького
державного медико-фармацевтичного університету,

д.мед.н., професор

Вадим ВІЗІР



2026 р.

*АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Патолофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.
 3. **Джерело інформації:**
 1. Hromadchenko A.O., Stepanov G.F., Kotiuzhynska S.H. Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. *Odesa Medical Journal*. 2025; 2(193); 23-26. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.
 2. Громадченко А.О. Роль ферментативного колагенолізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. *Вісник морської медицини*. 2025; 2(107): 169-176. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>. (Категорія В).
 3. Громадченко А.О. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. С. 119–120.
 4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
 5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів патолофізіологія сполучної тканини та екстрацелюлярного матриксу, типові патологічні процеси ушкодження, запалення та репарація, реактивність і резистентність організму, патолофізіологія променевих уражень.
 6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патолофізіологічних механізмів променевого ушкодження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.
 7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол № 10 від «05» лютого 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, д.мед.н., професор

Ольга ГАНЧЕВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та навчальної роботи
закладу вищої освіти Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця МОЗ України
д.мед.н., професор

Олег ВЛАСЕНКО
« _____ » _____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.

3. Джерело інформації:

1. А. О. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. Odesa Medical Journal. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.

2. Громадченко А.О. Роль ферментативного колагенолізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. Вісник морської медицини. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>.

3. Громадченко А.О. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів патофізіологія сполучної тканини та екстрацелюлярного матриксу, типові патологічні процеси ушкодження, запалення та репарація, реактивність і резистентність організму, патофізіологія променевих уражень.

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів променевого ушкодження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 18 від « 03 » 02 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
д.мед.н., професор



Сергій ЗЯБЛИЦЕВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з наукової роботи закладу вищої освіти
Полтавського державного медичного університету
МОЗ України, доктор медичних наук, професор



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патолофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.

3. Джерело інформації:

1. Hromadchenko A.O., Stepanov G.F., Kotiuzhynska S.H. Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. *Odesa Medical Journal*. 2025; 2(193); 23-26. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.

2. Громадченко А.О. Роль ферментативного колагенлізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. *Вісник морської медицини*. 2025; 2(107): 169-176. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>. (Категорія В).

3. Громадченко А.О. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. С. 119–120.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патолофізіології Полтавського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні теми «Патолофізіологія клітини».

6. Термін впровадження: вересень-листопад 2025 р.

7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патолофізіологічних механізмів променевого ушкодження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.

8. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету, протокол №11 від 20 січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патолофізіології

Полтавського державного


медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Віталій КОСТЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи закладу вищої освіти
Харківського національного медичного
університету МОЗ України
д.мед.н., професор



Оксана НАКОНЕЧНА

« _____ » 20 _____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.

3. Джерело інформації:

1. А. О. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. *Odesa Medical Journal*. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.

2. Громадченко А.О. Роль ферментативного колагенлізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве ушкодження. *Вісник морської медицини*. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>.

3. Громадченко А.О. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів патофізіологія сполучної тканини та екстрацелюлярного матриксу, типові патологічні процеси ушкодження, запалення та репарація, реактивність і резистентність організму, патофізіологія променевих уражень.

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів променевого ушкодження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, протокол № _____ від « _____ » _____ 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної
фізіології імені Д.О. Альперна
Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
д.мед.н., професор



Михайло МИРОШНИЧЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи закладу вищої освіти
ВПНЗ «Львівський медичний університет»
д.мед.н., професор

« _____ »



Юрій ФЕДОРОВ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патофізіологічні механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини за умов дії іонізуючого випромінювання.

2. Установа, її адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, Громадченко Анастасія Олександрівна.

3. Джерело інформації:

1. А. О. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. Odesa Medical Journal. 2025; 2(193); 23-26 DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>.

2. Громадченко АО. Роль ферментативного колагенолізу та глікозаміногліканів у ранній відповіді тканин на променеве uszkodження. Вісник морської медицини. 2025;2(107):169-76. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855875>.

3. Громадченко АО. Зміни в колагеновому матриксі сполучної тканини тварин, які були піддані радіаційному опроміненню. У: XXI Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»; 9–11 квітня. 2025; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2025. с. 119–120.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії, фізіології та патології ВПНЗ «Львівський медичний університет».

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділів патофізіологія сполучної тканини та екстрацелюлярного матриксу, типові патологічні процеси uszkodження, запалення та репарація, реактивність і резистентність організму, патофізіологія променевих уражень.

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів променевого uszkodження тканин і ремоделювання екстрацелюлярного, формування системного розуміння порушень колагенового обміну та змін глікозаміногліканів, удосконалення навичок інтерпретації експериментальних і лабораторних показників, що характеризують стан сполучної тканини.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії, фізіології та патології ВПНЗ «Львівський медичний університет», протокол № _____ від « _____ » _____ 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анатомії, фізіології та патології
ВПНЗ «Львівський медичний університет»,
к.мед.н., професор

Ольга РЯБУХА