

**Н. Є. Узленкова**

*Державна установа “Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор’єва НАМН України”,  
61024 Харків*

## **СИСТЕМНИЙ ХАРАКТЕР ПОРУШЕНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ОРГАНІВ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ**

У досліджах на щурах-самцях досліджували вплив одноразового ікс-опромінення — тотального дозами 4,0 і 6,2 Гр або локального (стегна) дозами 25, 35 й 40 Гр — на зміни компонентів сполучної тканини, про які судили за змінами сумарної кількості колагену, фракцій розчинного (РК) та нерозчинного (НК) колагену, колагенолітичної активності (КЛА) крові, металозалежної та метало-незалежної КЛА у легенях і шкірі на 3, 7, 14, 30, 90 і 180 добу після тотального та на 30, 90 і 180 добу після локального опромінення. Показано, що на ранніх етапах після радіаційного впливу в основі системних порушень сполучної тканини лежать механізми активації металозалежної і металоне-залежної КЛА та посилення протеолізу сполучнотканинних білків, що поєднуються зі зростанням кількості РК і гіалуронової кислоти у тканині. Водночас, в основі реалізації віддалених ефектів лежить посилення синтезу колагену та сульфатованих глікозаміногліканів (зокрема, хондрої-тинсульфату А і С і дерматансульфату) й гепарансульфату, що створює сприятливі умови для аку-муляції колагену та НК у сполучнотканинному матриксі та призводить до розростання сполучної тканини в органах опромінених тварин. Встановлені зміни сполучної тканини у віддалені строки після опромінення свідчать про її роль у патогенезі пізніх радіаційно-індукованих ускладнень, зокрема, радіаційних фіброзів життєво важливих органів.

**Ключові слова:** іонізуюче опромінення, легені, шкіра, сполучнотканинний матрикс, колаген, глікозаміноглікани.

Сполучна тканина є однієї з важливих інтеграль-них систем організму, яка завдяки своїй розпов-сюженості та особливостям структури має широ-кий спектр біологічних функцій, відіграє важливу роль у підтримці нормальних паренхімно-стро-мальних співвідношень, будує архітектоніку поза-клітинного матриксу та здійснює короткодистан-ційну регуляцію активності клітин, формуючи їх мікрооточення у тканинах [2].

За традиційними уявленнями сполучна тка-нина вважалася радіорезистентною системою, але останнім часом було показано, що потенційними мішенями при дії іонізуючої радіації можуть бути як саме фібробласти, так і біополімери сполучно-тканинного матриксу, зокрема колагенові структу-ри [24, 31, 32]. За даними ряду досліджень, дове-дено роль структурної перебудови колагену у роз-витку радіаційних паренхіматозних дистрофій ле-гень та нирок [11, 12, 17, 28, 30], атрофії шкірі [34], радіаційних перикардитів та пневмофіброзів [15,

20, 27, 29]. Незважаючи на особливий інтерес до цієї проблеми, радіобіологічні аспекти сполучної тканини на теперішній час розроблені недостат-ньо. Більшість експериментальних робіт у цьому напрямку виконано на морфологічному рівні та присвячено локальному впливу іонізуючого ви-промінювання [10, 21]. Недостатнє число повідом-лень стосовно змін найважливіших компонентів сполучної тканини за умов дії тотального опромі-нювання не дозволяє створити єдиних уявлень про закономірності формування її радіаційної відпо-віді.

Виходячи з цього, метою даної роботи було проведення комплексних досліджень основних компонентів сполучної тканини в органах щурів під час одноразової дії різних доз тотального або локального зовнішнього ікс-опромінення.

**Матеріал та методи.** Дослідження було прове-дено на 178 білих нелінійних щурах-самцях масою

160–180 г, яких утримували у стандартних умовах на звичайному раціоні віварію.

Тварин було розподілено на відповідні контрольну і піддослідні групи (по 10-15 тварин). Контрольну групу тварин використовували на кожен термін досліджень, що давало змогу врахувати їх вікові зміни в умовах тривалого експерименту.

Одноразове тотальне ікс-опромінення тварин із поглинутими дозами по м'яким тканинам 4,0 і 6,2 Гр здійснювали на установці РУМ-17 за стандартних технічних умов: напруга 200 кВ, сила струму 10 мА, фільтри 0,5 мм Cu й 1 мм Al, тубус F-40, потужність дози 0,64 Гр/хв, ефективна енергія = 80,3 кеВ. Показники реєстрували на 3, 7, 14, 30, 90 і 180 добу після опромінення.

Локальне опромінення стегна щурів з поглинутими дозами у шкірі 25, 35 й 40 Гр проводили на апараті ТУР-60 при напрузі на трубіці 50 кВ, силі струму 3 мА, фільтри 0,6 мм Al, вихідному вікні тубуса 10 мм, ефективною енергією 18,0 кеВ з потужністю дози у повітрі 17,3 Гр/хв. Тварин контрольної групи піддавали псевдоопроміненню. Показники реєстрували на 30, 90 і 180 добу після опромінення.

При проведенні експериментів дотримувались рекомендацій щодо медико-біологічних досліджень відповідно до міжнародних принципів Європейської конвенції "Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1998) та норм біомедичної етики, згідно із Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (21.02.2006) під контролем комітету з медичної етики ДУ "ІМР ім. С. П. Григор'єва НАМН України".

Про зміни компонентів сполучної тканини в органах щурів судили за визначенням сумарної кількості колагену (СКК), фракцій розчинного колагену (РК) та нерозчинного колагену (НК), колагенолітичної активності крові, металозалежної та металонезалежної колагенолітичної активності у легенях і шкірі, як описано у роботі [5]. Зразки крові, легень та шкіри щурів для дослідження готували як описано раніше [7]. Для виділення глікозаміногліканів (ГАГ) тканини гідролізували колагеназою *Clostridium histolyticum* (600 од.) і осаджували 2 % розчином хлориду цетилпіридинію. ГАГ фракціонували іонообмінною хроматографією, як описано у роботі [4].

Отримані дані обробляли статистично з використанням непараметричного критерію Віллкосона — Манна — Уїтні, а також *t*-критерію Стьюдента. Для оцінки кореляційних залежностей розраховували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

**Результати та їх обговорення.** Закономірні зміни складу колагену та співвідношення його окремих фракцій у сполучній тканині спостерігалися вже у гострий період, на 3 і 7 добу, після одноразового тотального зовнішнього ікс-опромінення у дозах 4,0 і 6,2 Гр та характеризувалися достовірним зростанням фракцій РК в органах опромінених щурів (табл. 1). Встановлені зміни рівня РК мали однакову спрямованість незалежно від дози опромінення, але відрізнялися деякими тканинними особливостями, що у легенях відзначалося переважним зростанням фракції I РК в 1,7 рази і в 1,9 рази та у шкірі — фракції II РК в 1,4 рази і в 1,6 рази. Відомо, що метаболічна гете-

Таблиця 1

Рівень розчинного і нерозчинного колагену в органах щурів у різні строки після одноразового тотального зовнішнього ікс-опромінення у дозах 4,0 і 6,2 Гр, мкмоль гідроксипроліну/г тканини ( $M \pm m$ )

Показник	Група	3 доба	7 доба	14 доба	30 доба	90 доба	180 доба
<b>Легені</b>							
Розчинний колаген (фракція I)	Контроль	19,1 ± 1,3	18,1 ± 1,2	18,6 ± 1,0	19,4 ± 1,2	19,2 ± 1,3	17,4 ± 1,1
	4,0 Гр	25,6 ± 1,9**	23,2 ± 1,5*	19,7 ± 1,2	21,5 ± 1,3	20,0 ± 1,3 <sup>#</sup>	19,8 ± 1,3 <sup>#</sup>
	6,2 Гр	27,1 ± 2,1**	25,8 ± 2,0**	22,3 ± 1,5*	22,8 ± 1,5	22,1 ± 1,4 <sup>#</sup>	19,6 ± 1,5 <sup>#α</sup>
Нерозчинний колаген	Контроль	42,6 ± 3,1	41,1 ± 3,0	43,5 ± 3,2	49,1 ± 3,9	55,3 ± 4,3 <sup>#αβ</sup>	57,2 ± 4,6 <sup>#αβ</sup>
	4,0 Гр	43,3 ± 3,2	46,8 ± 3,5	50,0 ± 4,0	58,3 ± 4,2 <sup>#αα</sup>	69,6 ± 4,8 <sup>#ααβ</sup>	75,2 ± 5,8 <sup>#ααβγ</sup>
	6,2 Гр	41,1 ± 3,5	48,8 ± 3,7	52,3 ± 3,8 <sup>#</sup>	61,6 ± 4,7 <sup>#αα</sup>	72,3 ± 5,6 <sup>#ααβ</sup>	78,1 ± 6,1 <sup>#ααβγ</sup>
<b>Шкіра</b>							
Розчинний колаген (фракція II)	Контроль	18,2 ± 1,2	20,1 ± 1,5	19,7 ± 1,3	18,8 ± 1,3	24,2 ± 1,8 <sup>#βγ</sup>	25,7 ± 1,8 <sup>#αβγ</sup>
	4,0 Гр	25,2 ± 2,1**	28,2 ± 2,2**	25,9 ± 2,2*	22,2 ± 2,1 <sup>α</sup>	25,7 ± 2,1	29,3 ± 2,4
	6,2 Гр	25,0 ± 2,4*	27,6 ± 2,5*	29,9 ± 2,7**	21,9 ± 1,9 <sup>αβ</sup>	23,1 ± 2,2 <sup>β</sup>	31,9 ± 2,6 <sup>γδ</sup>
Нерозчинний колаген	Контроль	178,4 ± 13,8	182,6 ± 14,1	184,9 ± 14,5	207,2 ± 15,6	257,3 ± 17,3 <sup>#αβγ</sup>	262,5 ± 21,9 <sup>#αβγ</sup>
	4,0 Гр	173,4 ± 12,9	196,4 ± 14,4	217,9 ± 15,5 <sup>#</sup>	257,3 ± 16,9 <sup>#ααβ</sup>	315,5 ± 20,7 <sup>#ααβγ</sup>	354,5 ± 31,8 <sup>#ααβγ</sup>
	6,2 Гр	195,9 ± 14,7	191,1 ± 15,1	221,2 ± 15,6*	278,5 ± 17,1 <sup>#αααβ</sup>	321,7 ± 21,0 <sup>#ααβ</sup>	363,7 ± 33,7 <sup>#ααβγ</sup>

Примітки (тут і у табл. 2, 3): \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$ , \*\*\* —  $P < 0,001$  порівняно з контролем даного терміну дослідження; <sup>#</sup> —  $P < 0,05$ , <sup>#</sup> —  $P < 0,01$  порівняно з опроміненням у даній дозі на 3 добу; <sup>α</sup> —  $P < 0,05$  порівняно з опроміненням у даній дозі на 7 добу, <sup>β</sup> —  $P < 0,05$  порівняно з опроміненням у даній дозі на 14 добу, <sup>γ</sup> —  $P < 0,05$  порівняно з опроміненням у даній дозі на 30 добу; <sup>δ</sup> —  $P < 0,05$  порівняно з опроміненням у даній дозі на 90 добу.

рогенність фракцій РК, значна частина яких найбільш легко екстрагується з тканин та представляє собою суміш різних форм незрілих колагенових білків, які за своїм первинним амінокислотним складом не відрізняються між собою, зумовлена різними агрегаційними властивостями на етапах формування колагенового волокна [1, 25]. Вважається, що фракція I РК є справжнім метаболічним попередником зрілого колагену, вона складається лише з  $\alpha$  ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ )-поліпептидних ланцюгів й може перетворюватися у НК без стадії кислото розчинності, тоді як фракція II РК складається з  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -компонентів і має надмірну кількість інтрамолекулярних зв'язків [18, 32].

За нашими даними, кількісні зміни фракцій РК у легенях і шкірі на початкових етапах після радіаційного впливу значною мірою були пов'язані зі змінами активності ферментів, що беруть участь у процесах руйнування колагенових білків. Так, безпосередньо у гострий період (на 3 добу) відзначено підвищення рівня загальної колагенолітичної активності (КЛА) крові у 2,0 рази і 2,2 рази і, відповідно, підвищення у крові та органах опромінених шурів концентрації метаболітів колагену (вільний та пептиднозв'язаний гідроксипролін), які не включалися у процеси утворення колагенового волокна [3].

Відомо, що ферментативний розпад молекул колагену здійснюється у кілька стадій за участю металозалежних та металонезалежних колагенолітичних систем, що функціонують у сполучній тканині. До металозалежних систем відносять сімейство матричних металопротеїназ, які гідролізують молекули колагену з утворенням N- і C-кінцевих трипептидів по строго фіксованим пептидним зв'язкам Глі-Лей або Глі-Лей без порушення їх спіральної структури, а далі процеси деструкції колагену підтримуються ендопептидазами серинового й цистеїнового типу, що складають металонезалежну колагенолітичну систему [23, 25].

Металозалежна КЛА у легенях на 3 добу перевищувала контрольний рівень відповідно в 1,5 рази й 2,0 рази та на 7 добу залишалася вірогідно підвищеною в 1,6 рази при дозі 6,2 Гр. Рівень металонезалежної КЛА у легенях також був вірогідно збільшеним при дозі 6,2 Гр на 3 добу — в 1,9 рази й на 7 добу — в 1,3 рази.

Зміни металозалежної КЛА у шкірі були менш виражені, ніж у легенях, але на 7 добу відбувалося достовірне її підвищення пропорційно дозі опромінення в 1,5 рази й в 1,7 рази. Відповідно, металонезалежна КЛА у шкірі на 3 добу зростала в 1,3 і 1,7 рази, а на 7 добу — в 1,4 і 2,2 рази та залишалася підвищеною майже у 2 рази на 14 добу при дозі 6,2 Гр, що пояснюється тканеспецифічністю

шкіри, в якій більш високу активність мають металонезалежні протеїназні системи [19, 39].

У свою чергу, у віддаленому періоді, починаючи від 30 доби, активність обох колагенолітичних систем в органах шурів знижувалася практично до рівня контрольних величин й відбувалося зростання рівня СКК пропорційно дозі опромінення з переважним накопичуванням його нерозчинних форм. Так, наприкінці періоду спостереження (на 180 добу) фракція НК у легенях опромінених тварин збільшувалася, відповідно, в 1,3 рази і 1,4 рази, а у шкірі — в 1,2 рази і 1,3 рази відносно контролю (див. табл. 1). При цьому одночасно посилювалося утворення нерозчинних комплексів колагену з неколагеновими білками та іншими компонентами сполучнотканинного матриксу.

Разом із колагеном найбільш значущими функціональними компонентами сполучної тканини, як відомо, є ГАГ. Біополімери ГАГ утворюють надмолекулярні нековалентні комплекси з колагеновими білками та центрами зв'язування клітин з міжклітинним матриксом, регулюють процеси фібрилогенезу, формують архітекtonіку та зумовлюють органну специфічність й функціональні властивості сполучнотканинного матриксу [14, 16, 34-36]. Вивчення фракційного складу індивідуальних типів ГАГ встановило їх безпосередню роль у забезпеченні радіаційної відповіді сполучної тканини на дію іонізуючого випромінювання. Так, уже в ранні строки (3 і 7 доби) після одноразового впливу тотального ікс-опромінення сумарна кількість ГАГ достовірно збільшувалася залежно від дози опромінювання у легенях — в 1,3 та в 1,4 рази, а у шкірі — в 1,2 і 1,3 рази (табл. 2), що безпосередньо пов'язувалося з істотним зростанням фракції гіалуронової кислоти (ГУК) у легенях — в 1,4 рази і в 1,7 рази та на 7 добу у шкірі — в 1,4 рази і в 1,5 рази (табл. 3). При цьому на більш пізніх етапах після опромінення встановлені зміни характеризувалися зростанням кількості сульфатованих ГАГ (сГАГ) та порушеннями співвідношень їх окремих фракцій, що призводило до зростання у легенях фракції хондротинсульфату A і C ( $XC_{A,C}$ ) на 90 добу в 1,5 рази і в 1,7 рази й на 180 добу — в 1,6 рази і в 1,7 рази та у шкірі — фракції  $XC_B$  (дерматансульфату), відповідно, в 1,4 рази і в 1,5 рази та в 1,5 рази і 1,6 рази. Характерною особливістю для віддаленого періоду було накопичення фракції гепарансульфату (ГПС) у сполучній тканині обох органів залежно від дози опромінення: на 90 добу в легенях — в 1,3 рази і в 1,5 рази та у шкірі — в 1,4 і в 1,5 рази й на 180 добу, відповідно, в 1,4 рази і в 1,6 рази й в 1,4 рази і в 1,7 рази (див. табл. 3).

Результати проведеного кореляційного аналізу дозволили охарактеризувати інтегративні взаємодії у

Таблиця 2

Рівень сумарних та сульфатованих глікозаміногліканів (ГАГ) в органах щурів у різні строки після одноразового тотального зовнішнього ікс-опромінення у дозах 4,0 і 6,2 Гр, мкмоль ГУК/мг тканини ( $M \pm t$ )

Показник	Група	3 доба	7 доба	14 доба	30 доба	90 доба	180 доба
<b>Легені</b>							
Сумарні ГАГ	Контроль	664,8 ± 36,0	684,6 ± 37,8	659,8 ± 37,1	683,1 ± 36,2	681,9 ± 36,8	687,1 ± 37,8
	4,0 Гр	827,8 ± 47,9**	883,1 ± 49,1**	798,9 ± 43,3*	751,1 ± 44,8	782,3 ± 44,1	784,7 ± 46,2
	6,2 Гр	849,3 ± 45,8**	878,4 ± 47,7**	828,1 ± 48,6**	803,1 ± 45,1*	827,8 ± 48,1*	857,8 ± 49,4**
Сульфатовані ГАГ	Контроль	424,4 ± 21,7	437,5 ± 24,8	439,8 ± 22,3	449,0 ± 28,6	429,5 ± 29,4	432,8 ± 32,6
	4,0 Гр	468,9 ± 26,5	425,6 ± 27,9	427,1 ± 28,2	539,3 ± 31,1*	568,7 ± 36,0*β	557,4 ± 38,3*αβ
	6,2 Гр	418,2 ± 22,9	410,4 ± 27,7	479,3 ± 31,0	551,4 ± 33,0*#α	623,9 ± 40,1**#αα	591,8 ± 37,9**#αβ
<b>Шкіра</b>							
Сумарні ГАГ	Контроль	467,2 ± 28,2	473,7 ± 29,7	467,0 ± 27,8	457,8 ± 26,0	450,7 ± 25,4	462,3 ± 27,8
	4,0 Гр	557,3 ± 31,3*	581,8 ± 33,1*	527,5 ± 31,2	536,8 ± 29,1*	552,5 ± 29,2*	561,6 ± 31,5*
	6,2 Гр	582,8 ± 32,0*	579,3 ± 32,9*	542,8 ± 33,3	579,1 ± 31,4**	581,8 ± 32,8**	595,7 ± 35,7**
Сульфатовані ГАГ	Контроль	345,2 ± 22,4	337,8 ± 23,0	326,9 ± 21,0	314,2 ± 21,5	329,7 ± 23,4	361,8 ± 23,9 <sup>γ</sup>
	4,0 Гр	313,1 ± 23,6	357,8 ± 24,2	360,7 ± 23,4	379,3 ± 23,9*	428,2 ± 29,7*αβ	456,3 ± 28,7**#αβγ
	6,2 Гр	324,8 ± 22,7	376,5 ± 26,6	388,6 ± 25,2*	402,6 ± 27,8*	472,8 ± 35,4**β	497,1 ± 37,2**#αβγ

сполучній тканині на ранніх і віддалених етапах після тотального радіаційного впливу. Було показано, що формування радіаційних ефектів у сполучній тканині у початковий період після опромінення проявляється перш за все зростанням рівня РК і ГУК, що пов'язано з системною активацією колагенолітичних систем й посиленням процесів протеолізу сполучно-тканинних та інших розчинних білків, що є проявом

однієї з універсальних ранніх відповідей організму на дію іонізуючого опромінювання.

Встановлене посилення процесів розпаду колагену було найбільш виражено у легенях, де радіаційні зміни характеризувалися наявністю 14 пар статистично значущих кореляцій (середнє значення коефіцієнтів кореляції 0,82). При цьому ця кількість кореляцій не залежала від дози опромінення,

Таблиця 3

Фракційний склад глікозаміногліканів (ГАГ) в органах щурів у різні строки після одноразового тотального зовнішнього ікс-опромінення у дозах 4,0 і 6,0 Гр, мкмоль ГУК/мг тканини ( $M \pm t$ )

Показник	Група	3 доба	7 доба	14 доба	30 доба	90 доба	180 доба
<b>Легені</b>							
Гіалуронова кислота	Контроль	259,1 ± 22,8	256,7 ± 29,4	252,8 ± 27,3	233,1 ± 24,1	227,4 ± 22,3	221,3 ± 21,8
	4,0 Гр	363,2 ± 33,4*	373,6 ± 35,6*	319,6 ± 29,4	294,5 ± 24,6#	247,9 ± 23,6*α	230,6 ± 22,3*αβγ
	6,2 Гр	443,4 ± 39,1**	426,3 ± 42,1**	340,2 ± 31,1*	317,8 ± 29,1**#α	251,2 ± 24,3**#αβγ	225,2 ± 23,4**#αβγ
Хондроїтинсульфат А і Си	Контроль	189,8 ± 15,7	172,4 ± 19,6	189,3 ± 16,7	187,6 ± 15,9	176,2 ± 19,3	172,9 ± 18,2
	4,0 Гр	189,3 ± 17,8	185,3 ± 18,4	192,7 ± 18,8	268,2 ± 23,0*#αβ	271,8 ± 24,8*#αβ	278,2 ± 21,1**#αβ
	6,2 Гр	185,8 ± 15,1	178,9 ± 15,7	210,6 ± 14,7	316,8 ± 21,0*#αβ	292,4 ± 26,1**#αβ	297,2 ± 29,0*#α
Хондроїтинсульфат В	Контроль	66,1 ± 5,8	60,6 ± 4,8	61,4 ± 4,2	59,7 ± 4,8	58,2 ± 4,6	59,8 ± 4,2
	4,0 Гр	64,9 ± 6,2	64,3 ± 5,9	63,1 ± 5,5	58,4 ± 5,2	53,9 ± 3,9	51,7 ± 5,0
	6,2 Гр	65,0 ± 6,1	65,1 ± 4,7	65,7 ± 4,9	55,4 ± 3,9	57,7 ± 4,1	52,6 ± 4,9
Гепарансульфат	Контроль	156,5 ± 12,1	158,7 ± 12,8	159,1 ± 12,2	162,0 ± 13,6	153,8 ± 12,8	154,1 ± 12,2
	4,0 Гр	150,3 ± 14,8	154,2 ± 14,5	157,4 ± 13,7	172,4 ± 12,9	219,7 ± 15,2**#βγ	207,2 ± 16,8**#αβγ
	6,2 Гр	149,4 ± 12,8	159,1 ± 12,9	160,8 ± 13,2	195,7 ± 14,2*αβ	192,4 ± 13,7*#αβ	238,2 ± 17,4**#αβγδ
<b>Шкіра</b>							
Гіалуронова кислота	Контроль	141,5 ± 9,8	142,5 ± 10,4	140,1 ± 9,1	141,1 ± 10,8	145,4 ± 13,8	144,2 ± 10,1
	4,0 Гр	194,8 ± 13,5**	192,2 ± 15,2*	170,9 ± 14,7	159,3 ± 13,6#	161,9 ± 14,3#	127,2 ± 15,8*αβ
	6,2 Гр	201,9 ± 15,4**	238,4 ± 19,2**	183,3 ± 15,1*	167,9 ± 15,9	152,2 ± 17,8 <sup>α</sup>	126,6 ± 16,1*αβγ
Хондроїтинсульфат А і С	Контроль	148,2 ± 9,2	150,3 ± 11,8	151,5 ± 12,8	149,4 ± 9,2	148,3 ± 10,4	148,1 ± 10,8
	4,0 Гр	115,3 ± 9,7*	103,5 ± 12,2*	102,2 ± 13,4**	145,8 ± 11,8*αβ	156,4 ± 13,6*αβ	124,5 ± 13,1 <sup>δ</sup>
	6,2 Гр	113,2 ± 13,3	100,1 ± 13,1**	102,8 ± 13,2**	178,5 ± 12,4*αβ	167,2 ± 12,8*αβ	136,4 ± 13,3*αβγ
Хондроїтинсульфат В	Контроль	82,6 ± 7,5	79,1 ± 6,7	78,4 ± 7,4	78,1 ± 8,2	89,7 ± 10,2	91,4 ± 10,9
	4,0 Гр	98,3 ± 9,0	105,5 ± 11,1	121,3 ± 13,1*#	128,3 ± 13,1**#	154,4 ± 17,1**#α	135,8 ± 15,3**#α
	6,2 Гр	112,4 ± 10,4	98,4 ± 10,9	113,4 ± 12,9*	132,4 ± 15,3**#α	135,1 ± 13,3**#α	141,9 ± 13,1**#αα
Гепарансульфат	Контроль	89,1 ± 7,2	81,8 ± 6,4	86,4 ± 7,0	87,1 ± 9,0	90,1 ± 10,2	92,4 ± 9,1
	4,0 Гр	72,0 ± 7,8	71,6 ± 9,0	70,7 ± 9,4	113,3 ± 10,9*αβ	123,9 ± 11,8**#αβ	127,8 ± 13,2**#αβ
	6,2 Гр	79,6 ± 8,1	75,4 ± 7,8	74,3 ± 9,2	127,4 ± 11,3**#αβ	140,8 ± 12,1**#αβ	153,2 ± 14,8**#αβ

але зі збільшенням дози опромінення зростала сила встановлених кореляційних залежностей. Максимальне значення кореляційних зв'язків у легенях у гострий період було визначено для параметра РК (фракція I), який вірогідно корелював із рівнем КЛА у крові ( $r_{4,0} = 0,81$ ,  $P = 0,03$  і  $r_{6,2} = 0,89$ ,  $P = 0,03$ ) та з продуктами метаболізму колагену у крові за показниками концентрації фракцій гідроксипроліну: вільної —  $r_{4,0} = 0,82$ ,  $P = 0,04$  і  $r_{6,2} = 0,89$ ,  $P = 0,04$  та пептиднозв'язаної —  $r_{4,0} = 0,72$ ,  $P = 0,05$  і  $r_{6,2} = 0,79$ ,  $P = 0,05$ . Було виявлено високовірогідний рівень кореляції між значеннями металозалежної КЛА і параметрами інтенсивності розпаду колагену у легенях —  $r_{4,0} = 0,71$ ,  $P = 0,02$ ,  $r_{6,2} = 0,81$ ,  $P = 0,02$  [3]. Встановлено той же характер взаємодій у шкірі при наявності 9 пар вірогідних зв'язків (середнє значення коефіцієнтів кореляції 0,71). У гострий період кореляція РК (фракція II) з рівнем КЛА у крові становила  $r_{4,0} = 0,71$ ,  $P = 0,05$  і  $r_{6,2} = 0,77$ ,  $P = 0,05$ , а з концентрацією вільної фракції гідроксипроліну у крові  $r_{4,0} = 0,71$ ,  $P = 0,05$  і  $r_{6,2} = 0,80$ ,  $P = 0,05$  й у шкірі  $r_{4,0} = 0,76$ ,  $P = 0,04$ ,  $r_{6,2} = 0,76$ ,  $P = 0,04$ , а також з інтенсивністю гідролізу колагену у шкірі  $r_{4,0} = 0,72$ ,  $P = 0,04$  і  $r_{6,2} = 0,77$ ,  $P = 0,02$ . Виявлений у цей період рівень кореляційних залежностей між кількістю ГАГ та концентрацією ГУК становив у легенях —  $r_{4,0} = 0,71$ ,  $P = 0,03$  й  $r_{6,2} = 0,77$ ,  $P = 0,02$  та у шкірі  $r_{4,0} = 0,72$ ,  $P = 0,05$  й  $r_{6,2} = 0,73$ ,  $P = 0,04$ .

У віддаленому періоді у системних взаємодіях у сполучній тканині знижувалася КЛА та зростали процеси утворення колагену та накопичення його нерозчинних форм, чому сприяв саме радіаційний

фактор. У ці строки коефіцієнти кореляції між рівнем СКК і фракцією НК дорівнювали у легенях  $r_{4,0} = 0,80$ ,  $P = 0,05$  й  $r_{6,2} = 0,88$ ,  $P = 0,03$  та у шкірі  $r_{4,0} = 0,80$ ,  $P = 0,02$  й  $r_{6,2} = 0,81$ ,  $P = 0,03$ . Водночас, закономірна для віддаленого періоду акумуляція СКК обумовлювалася посиленням синтезу сГАГ, зокрема їх окремих фракцій. Так, коефіцієнти кореляції між рівнем сГАГ і фракцією ХС<sub>A,C</sub> наприкінці дослідів дорівнювали у легенях —  $r_{4,0} = 0,73$ ,  $P = 0,04$  й  $r_{6,2} = 0,80$ ,  $P = 0,04$  та фракції ХС<sub>B</sub> у шкірі —  $r_{4,0} = 0,72$ ,  $P = 0,03$  й  $r_{6,2} = 0,77$ ,  $P = 0,03$ , також для ГПС у легенях  $r_{4,0} = 0,70$ ,  $P = 0,04$  й  $r_{6,2} = 0,71$ ,  $P = 0,04$  та у шкірі —  $r_{4,0} = 0,68$ ,  $P = 0,05$  й  $r_{6,2} = 0,67$ ,  $P = 0,05$ . Отже, за даними кореляційного аналізу, кількісні зміни колагену й ГАГ в органах опромінених щурів у комбінації із порушеннями в їх фракційному складі служили відображенням системних радіаційних змін у сполучній тканині під час опромінення. Виявлені зміни за ступенем вираженості пов'язувалися з дозою опромінення, мали тривалий прогресуючий характер та відзначалися часом, що минув після опромінення.

Встановлений пролонгований характер формування радіаційної відповіді сполучної тканини на дію іонізуючого опромінювання виявлявся також у дослідях з локальним ікс-опромінюванням стегна щурів у дозах 25, 35 і 40 Гр. На 30 добу та у наступні 90 і 180 добу спостережень у шкірі локально опромінених щурів відзначалося прогресуюче зростання кількості СК залежно від дози опромінення, відповідно, в 1,3 рази, в 1,5 рази і в 1,6 рази та посилювалося утворення нерозчинних комплексів колагену у сполучнотканинному матриксі

Таблиця 4

Показники сполучної тканини у шкірі щурів у різні строки після одноразового локального ікс-опромінення у дозах 25, 35 і 40 Гр,  $M \pm m$ 

Показник	Група	30 доба	90 доба	180 доба
СК, мкмоль гідроксипроліну/г тканини	Контроль	358,4 ± 23,8	372,3 ± 31,4	382,6 ± 31,9
	25 Гр	412,2 ± 31,3	481,7 ± 39,4*	503,8 ± 41,1* <sup>α</sup>
	35 Гр	428,8 ± 37,6*	523,1 ± 40,1** <sup>α</sup>	562,2 ± 43,8** <sup>α</sup>
	40 Гр	456,3 ± 39,4*	544,9 ± 42,3**	598,3 ± 52,8** <sup>α</sup>
НК, мкмоль гідроксипроліну/г тканини	Контроль	227,1 ± 29,1	256,4 ± 37,8	279,1 ± 33,4
	25 Гр	254,8 ± 27,4	348,2 ± 34,2* <sup>α</sup>	371,9 ± 33,1* <sup>α</sup>
	35 Гр	278,5 ± 33,8	395,4 ± 43,4* <sup>α</sup>	448,7 ± 45,1** <sup>α</sup>
	40 Гр	314,8 ± 31,1*	446,8 ± 49,1** <sup>α</sup>	521,7 ± 47,9** <sup>α</sup>
ГАГ, мкмоль ГУК/мг тканини	Контроль	512,2 ± 33,4	527,4 ± 35,1	562,4 ± 37,8
	25 Гр	541,3 ± 37,1	563,8 ± 35,4	597,4 ± 38,1
	35 Гр	552,1 ± 37,4	598,4 ± 36,2	651,1 ± 39,1* <sup>α</sup>
	40 Гр	568,4 ± 36,1	621,6 ± 35,6*	672,3 ± 40,2* <sup>α</sup>
сГАГ, мкмоль ГУК/мг тканини	Контроль	332,4 ± 29,1	341,2 ± 31,0	408,2 ± 32,6 <sup>α</sup>
	25 Гр	347,8 ± 30,0	398,3 ± 33,9	497,9 ± 34,3* <sup>αβ</sup>
	35 Гр	394,8 ± 31,1	442,4 ± 35,1*	578,9 ± 41,4* <sup>αβ</sup>
	40 Гр	402,4 ± 32,0*	458,1 ± 37,4*	619,1 ± 45,1** <sup>α</sup>

Примітки (тут і у табл. 5): \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$  порівняно з контролем даного терміну дослідів; <sup>α</sup> —  $P < 0,05$  порівняно з опроміненням у дозі 25 Гр; <sup>β</sup> —  $P < 0,05$  порівняно з опроміненням у даній дозі на 30 добу; <sup>γ</sup> —  $P < 0,05$  порівняно з опроміненням у даній дозі на 90 добу.

Таблиця 5

Рівень фракцій глікозаміногліканів (ГАГ) у шкірі щурів у різні строки після одноразового локального ікс-опромінення у дозах 25, 35 і 40 Гр, мкмоль ГУК/г тканини ( $M \pm m$ )

Показник	Група	30 доба	90 доба	180 доба
Гіалуронова кислота	Контроль	124,1 ± 10,1	127,5 ± 9,4	128,2 ± 10,2
	25 Гр	127,8 ± 9,7	123,9 ± 10,0	106,9 ± 9,2
	35 Гр	135,8 ± 10,3	127,3 ± 9,8	97,6 ± 7,5* <sup>αβ</sup>
	40 Гр	135,1 ± 10,8	135,0 ± 10,2	96,9 ± 7,8* <sup>αβ</sup>
Хондроїтин А і С	Контроль	132,1 ± 9,5	137,8 ± 10,8	143,1 ± 10,1
	25 Гр	129,4 ± 9,7	121,1 ± 9,9	120,7 ± 8,8*
	35 Гр	130,1 ± 9,8	125,3 ± 8,9	115,9 ± 8,1*
	40 Гр	149,8 ± 10,4	127,8 ± 9,1	98,7 ± 7,9* <sup>αβ</sup>
Гепарансульфат	Контроль	78,1 ± 7,2	79,4 ± 7,0	82,6 ± 7,5
	25 Гр	98,7 ± 9,1	118,0 ± 12,1**	121,4 ± 13,8*
	35 Гр	105,8 ± 10,2*	121,6 ± 14,8*	128,7 ± 14,2**
	40 Гр	114,5 ± 12,8*	140,2 ± 15,9**	142,8 ± 15,7**
Дерматансульфат	Контроль	117,5 ± 10,2	121,4 ± 10,8	128,2 ± 10,8
	25 Гр	121,3 ± 10,7	128,1 ± 12,6	137,4 ± 13,1
	35 Гр	142,8 ± 13,6	157,3 ± 14,1* <sup>#</sup>	164,3 ± 13,8*
	40 Гр	157,1 ± 13,9* <sup>2</sup>	171,4 ± 16,1* <sup>#</sup>	172,1 ± 18,0*

(табл. 4). Наприкінці дослідів рівень фракції НК у шкірі опромінених тварин був збільшеним відносно контролю: при дозі 25 Гр — в 1,3 рази, при дозі 35 Гр — в 1,6 рази та при дозі 40 Гр — в 1,8 рази. Разом із цим, спостерігалось підвищення сумарного рівня ГАГ з переважним зростанням загальної кількості сГАГ та порушенням у співвідношенні їх окремих фракцій. Встановлені зміни у фракційному складі сГАГ у віддалені строки після локального опромінення характеризувалися вірогідним збільшенням фракцій ХС<sub>В</sub> пропорційно дозі опромінення, відповідно, в 1,5 рази, в 1,6 рази і в 1,7 рази та ГПС — в 1,1 рази, в 1,2 рази і в 1,3 рази з одночасним зниженням фракцій ГУК та ХС<sub>А,С</sub> (табл. 5).

Таким чином, отримані дані показали, що порушення кількісних співвідношень колагену і ГАГ у шкірі щурів при локальному опроміненні за своїм характером були близькі тим, що відзначалися при тотальному радіаційному впливі та виникали як прояви системних змін у сполучній тканині при дії іонізуючої радіації. За ступенем радіаційного ураження шкіри виявлені зміни основних компонентів сполучнотканинного матриксу пов'язувалися із дозою опромінення та мали найбільшу вираженість у групі щурів, опромінених дозою 40 Гр. Зважаючи на системний характер порушень сполучної тканини, можна стверджувати, що кількісні зміни навіть окремого з основних компонентів необоротно викликають зміни функціонування системи у цілому, що позначається на властивостях сполучнотканинного матриксу. Так, встановлене підвищення рівня РК і ГУК у гострий період після опромінення може значно підвищувати судинну проникність, викликати набряки та сприяти розвитку запальних реакцій, у

тому числі у легенях [9]. Накопичення сГАГ (зокрема, ГПС) також є специфічним мітогенним стимулом для фібробластів, що було показано у досліджах *in vitro* [13]. За даними цих досліджень, акумулювання ГПС у культурі опромінених фібробластів спричиняло скорочення їх життєвого циклу та прискорювало їх диференціювання до стадії зрілих фіброцитів, що активно синтезують компоненти сполучнотканинного матриксу. Крім того, доведено важливу роль ХС<sub>А,С</sub> у стимуляції процесів фібрилогенезу та утворенні надмолекулярних комплексів колагену у сполучній тканині [37, 38]. За результатами проведених нами раніше морфометричних досліджень, на віддалених етапах після тотального ікс-опромінення у дозі 6,2 Гр у легенях опромінених тварин спостерігалися виражені клітинні реакції фібробластів, розростання сполучнотканинного матриксу та формування фіброзних змін різного ступеня тяжкості [6].

Отже, проведеними дослідженнями встановлено прогресуючий характер системної відповіді сполучної тканини на дію іонізуючого опромінення, який відзначається дозою опромінення та часом, що минув після опромінення. Показано, що на ранніх етапах після радіаційного впливу в основі системних порушень у сполучній тканині лежать механізми активації металозалежної і металонезалежної КЛА та посилення протеолізу сполучнотканинних білків, що поєднується зі зростанням кількості РК і ГУК у тканині. Водночас, в основі реалізації віддалених ефектів лежить посилення синтезу колагену та сГАГ (зокрема, ХС<sub>А,С</sub> і ХС<sub>В</sub>) й ГПС, що створює сприятливі умови для акумуляції СК і НК у сполучнотканинному матриксі та призводить до розростання сполучної тканини в органах опромінених тварин. Отже, вста-

новлені пролонговані зміни у сполучній тканині після опромінення пояснюють її особливу роль у патогенетичних механізмах розвитку віддалених

радіаційно-індукованих ускладнень, зокрема радіаційних фіброзів у життєво важливих органах організму.

### Список використаної літератури

1. *Никитин В. Н., Перский Е. Э., Утевская Л. А.* Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур. — Киев: Наук. думка, 1977. — 394 с.
2. *Серов В. В., Шехтер А. Б.* Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
3. *Узленкова Н. Є.* Особливості змін колагену в органах щурів за умов одноразової дії зовнішнього ікс-опромінення // Укр. радіол. журн. — 2008. — **16**, вип. 1. — С. 46-53.
4. *Узленкова Н. Є.* Фракційний склад глікозаміногліканів у органах щурів за умов одноразової дії зовнішнього ікс-опромінення // Укр. радіол. журн. — 2010. — **18**, вип. 1. — С. 83-88
5. *Узленкова Н. Є., Мамотюк Є. М., Гусакова В. А., Кононенко О. К.* Біохімічні та морфологічні зміни у тканині легень під впливом зовнішнього іонізуючого випромінювання // Укр. радіол. журн. — 2006. — **14**, вип. 4. — С. 432-438.
6. *Узленкова Н. Є., Мамотюк Є. М., Кононенко О. К., Гусакова В. А.* Динаміка експериментальних пневмофіброзів у щурів під впливом рентгенівського випромінювання // Укр. радіол. журн. — 2007. — **15**, вип. 1. — С. 60-65.
7. *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.
8. *Ashhurst D. E., Ashton B. A., Owen M. E.* The collagen and glycosaminoglycans of the extracellular matrices secreted by bone marrow stromal cell cultured *in vivo* in diffusion chambers // J. Orthop. Res. — 1990. — **8**, № 5. — P. 741-749.
9. *Chapman H. A.* Disordex of lung matrix remodeling // J. Clin. Invest. — 2004. — **113**. — P. 148-157.
10. *Classen J., Paulsen F., Hehr T.* et al. Effect of gemcitabine on acute and late radiation toxicity of skin and underlying soft tissue to single-dose irradiation in a nude mice model // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2002. — **53**, № 1. — P. 197-205.
11. *Cohen E. P., Robbins M. E.* Radiation nephropathy // Semin. Nephrol. — 2003. — **23**. — P. 486-499.
12. *Dian-ge L., Tie-min W.* Role of connective tissue growth factor in experimental radiation nephropathy in rats // Clin. Med. J. — 2008. — **121**, № 19. — P. 1925-1931.
13. *Faham S., Hileman R. E., Fromm J. R.* et al. Heparin structure and interactions with basic fibroblast growth factor // Science. — 1993. — **271**. — P. 1116-1120.
14. *Hardigham T. E., Fosang A. S.* Proteoglycans: many forms and many functions // FASEB J. — 1992. — **6**. — P. 861-870.
15. *Hill R. P.* Radiation effects on the respiratory system // BJR. — 2005. — **27**, Suppl. — P. 75-81.
16. *Jackson R. L., Busch S. T., Cavdin A. D.* Glycosaminoglycans: molecular properties, protein interactions and physiological processes // Physiol. Rev. — 1991. — **71**. — P. 481-539.
17. *Jaggi J. S., Seshan S. V., Mc. Devitt M. R.* et al. Mitigation of radiation nephropathy after internal alpha-particle irradiation of kidneys // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006. — **64**. — P. 1503-1512.
18. *Jamauchi M., London R. E., Guenat C.* et al. Structure and formation of a stable histidino-based trifunctional cross-link in skin collagen // J. Biol. Chem. — 2001. — **276**. — P. 11428-11434.
19. *Kähäri V.-M., Saarialho-Kere U.* Matrix metalloproteinase in skin // Exp. Dermatol. — 1997. — **6**. — P. 199-213.
20. *Kong F. M., Ten Haken R., Eisbruch A., Lawrence T. S.* Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis // Semin. Oncol. — 2005. — **32**. — P. 42-54.
21. *Kumar S., Kolozsvary A., Kohl R.* et al. Radiation-include skin injury in the animal model of scleroderma: implication for post-radiotherapy fibrosis // Radiat. Oncology. — 2008. — **40**, № 3. — P. 1-7.
22. *Martin M., Voremin M. C., Gault N.* et al. Coactivation of Ap-1 activity and TGF- $\beta$ 1 gene expression in the stress response of normal skin cells to ionizing radiation // Oncogene. — 2007. — **25**. — P. 987-998.
23. *Matrisian L. M.* Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling // Trends Genet. — 1990. — **6**, № 4. — P. 121-125.
24. *Mayr N. A., Riggs S. E., Jr., Saag K. G.* et al. Mixed connective tissue disease and radiation toxicity // Cancer. — 2001. — **81**. — P. 617-628.
25. *Mechanic G. L., Gatz E. P., Hemni M.* et al. Locus of a histidino-based, stable trifunctional, helix to helix collagen cross-link: stereospecific collagen structure of type I skin fibrils // Biochemistry. — 2002. — **31**. — P. 3553-3562.
26. *Mignati P., Rifkin D. B., Welgus H. G., Parks W. C.* Proteinases and tissue remodeling // The molecular and cellular biology of wound repair. — New York: Plenum Press, 1996. — P. 427-474.
27. *Morgan G. W., Breit S. N.* Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2005. — **41**. — P. 361-369.
28. *Moulder J. E., Cohen E. P.* Radiation-include multi-organ involvement and failure: the contribution of radiation effects to the renal system // BJR. — 2005. — **27**, Suppl. — P. 82-88.
29. *Movsas B., Raffin T. A., Epstein A. H., Link C. J., Jr.* Pulmonary radiation injury // Chest. — 2007. — **121**. — P. 1061-1076.
30. *O'Donoghue J.* Relevance of external beam dose-response relationships to kidney toxicity associated with radionuclide therapy // Cancer Biother. Radiopharm. — 2004. — **19**. — P. 378-387.
31. *Ricard-Blum S., Esterre P., Grimaud J. A.* Collagen cross-linking by pyridinoline occurs in non-reversible skin fibrosis // Cell. Mol. Biol. — 2003. — **49**. — P. 727-739.
32. *Rieki R., Jukkola A., Sassi M. L.* et al. Modulation of skin collagen metabolism by irradiation: collagen synthesis is increased in irradiated human skin // Br. J. Dermatol. — 2000. — **142**. — P. 874-880.

33. *Ruoslahti E.* Structure and biology of proteoglycans // *Annu. Rev. Cell Biol.* — 1988. — 4. — P. 229-255.
34. *Sassi M.-L., Jukkola A., Riekkilä R.* et al. Type I collagen turnover and cross-linking are increased in irradiated skin of breast cancer patients // *Radiother. Oncol.* — 2001. — 58. — P. 317-323.
35. *Scott J. E.* Proteoglycan — fibrillar collagen interaction // *Biochem. J.* — 1980. — 252. — P. 313-323.
36. *The Biochemistry of glycoproteins and proteoglycans* / Ed. W. J. Lennarz. — New York: Plenum Press, 1980. — 298 p.
37. *Verlag G. F.* Glycosaminoglycan and collagen fibrillar interactions in the mouse corneal stroma // *Matrix Biology.* — 1994. — 14. — P. 283-286.
38. *Wegrowski J., Remy J., Martin M., Lafuma C.* Fibronectin and Glycosaminoglycan synthesis by fibrotic pig fibroblasts in primary culture // *Connective Tissue Res.* — 1989. — 23, № 4. — P. 237-249.
39. *Woessner J. F.* Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling // *FASEB J.* — 1991. — 5, № 8. — P. 2145-2154.

Одержано 13.12.2013

## СИСТЕМНИЙ ХАРАКТЕР НАРУШЕНЬ СОЕДИНИТЕЛЬНОЇ ТКАНИ ОРГАНІВ КРИС ПРИ ДЕЙСТВІ ІОНІЗУЮЩОГО ІЗЛУЧЕННЯ

Н. Е. Узленкова

Государственное учреждение “Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины”, 61024 Харьков

В опытах на крысах-самцах исследовали влияние одноразового икс-облучения — тотального дозами 4,0 и 6,2 Гр или локального (бедренного) дозами 25, 35 и 40 Гр — на изменения компонентов соединительной ткани, о которых судили по изменениям суммарного количества коллагена, фракций растворимого (РК) и нерастворимого (НК) коллагена, коллагенолитической активности (КЛА) крови, металлозависимой и металлонеозависимой КЛА в легких и коже на 3, 7, 14, 30, 90 и 180 сут после тотального и на 30, 90 и 180 сут после локального облучения. Показано, что на ранних этапах после радиационного влияния в основе системных нарушений соединительной ткани лежат механизмы активации металлозависимой и металлонеозависимой КЛА и усиление протеолиза соединительнотканых белков, что сопровождается ростом количества РК и гиалуроновой кислоты в ткани. Вместе с тем, в основе реализации отдаленных эффектов лежит усиление синтеза коллагена и сульфитированных гликозаминогликанов (в частности хондроитинсульфата А и С и дерматансульфата) и гепарансульфата, что создает благоприятные условия для аккумуляции коллагена и НК в соединительнотканном матриксе и приводит к разрастанию соединительной ткани в органах облученных животных. Установленные изменения соединительной ткани в отдаленные сроки после облучения свидетельствуют о ее роли в патогенезе поздних радиационно-индуцированных осложнений, в частности радиационных фиброзов жизненно важных органов.

## THE SYSTEMIC PATTERN OF DISTURBANCES OF THE CONNECTIVE TISSUE OF RAT'S ORGANS AT IONIZING RADIATION

N. E. Uzlenkova

State Institution “S. P. Grigoriev Institute for Medical Radiology NAMS Ukraine”, 61024 Kharkov

The experiments on male rats were performed to study the effects of single x-radiation — total (4.0 and 6.2 Gy) or local (huckle, 25, 35 and 40 Gy) — on changes in the components of connective tissue matrix: total collagen, soluble (SC) and insoluble collagen (IC) fractions, blood collagenolytic activity (CLA), metal-dependent and metal-independent CLA in lungs and skin on days 3, 7, 14, 30, 90 and 180 after total radiation and on days 30, 90 and 180 after local x-radiation. The results obtained revealed the mechanisms of activation of metal-dependent and metal-independent CLA and activation of proteolysis of connective tissue proteins that underlie systemic disturbances of connective tissue at early stages after exposure to radiation. They are accompanied by the rise of content of SC and hyaluronic acid in the tissue. Still, the realization of remote effects is underlain by the synthesis of collagen and sulfated glucosamine glucans (particularly chondroitin sulphate A and C and dermatan sulphate) and heparan sulphate, thus creating favorable conditions for accumulation of collagen and IC in the connective tissue matrix and leading to excrescence of the connective tissue in the irradiated animal organs. The changes revealed in the connective tissue within remote periods after irradiation testify to its role in pathogenesis of late radiation-induced complications, particularly radiation fibroses of vital organs.