

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК: 616-053.2;612.111;612.092;614.876

На правах рукописи

БАДАЛОВА ЗЕБО АБДУЛХАЙРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ПРО - И АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ КРОВИ,
СОСТОЯНИЯ БИОМЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У
НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ, ЖИВУЩИХ В ЗОНЕ
ПОВЫШЕННОГО РАДИАЦИОННОГО ФОНА**

**Диссертация на соискание
учёной степени кандидата медицинских наук**

14.01.08 – Педиатрия

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Додхоев Д.С.

Научный консультант:

доктор биологических наук,

профессор Сабурова А.М.

Душанбе-2021

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	9
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1. Морфофункциональная характеристика и нарушения мембран эритроцитов в норме и патологии	15
1.2. Факторы риска радиационного облучения	23
Глава 2. Материал и методы исследования	40
2.1. Материал исследований	40
2.2. Методы исследований	43
2.2.1. Клиническое обследование	43
2.2.2. Определение уровня активных форм кислорода (АФК)	43
2.2.3. Определение уровня малонового диальдегида (МДА)	43
2.2.4. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД)	44
2.2.5. Определение проницаемости эритроцитарных мембран	44
2.2.6. Определение сорбционной способности эритроцитов	45
2.2.7. Статистические методы анализа	47
Глава 3. Изменение свойств эритроцитарных мембран вследствие нарушения равновесия про- и антиоксидантных систем у детей, проживающих в зоне повышенной радиации	48
3.1. Оценка содержания активных форм кислорода в крови у детей, проживающих в зоне повышенной радиации	48
3.2. Содержание малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД) в крови у детей, проживающих в зоне повышенной радиации	51

3.3.	Изменение свойств биомембран эритроцитов у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона	58
3.4.	Лабораторные показатели эритроцитов у детей основной группы, проживающих, в условиях повышенного радиационного фона	67
Глава 4.	Обсуждение полученных результатов	73
	Заключение	88
	Список литературы	91

Список сокращений и условных обозначений

АОЗ	Антиоксидантная защита
АОС	Антиоксидантная система
АТФ	Аденозинтрифосфат
АФК	Активные формы кислорода
АЭС	Атомная электростанция
Бк	Беккерель
МДА	Малоновый диальдегид
мкЗв	Микрозиверт
МКРЗ	Международная комиссия по радиационной защите
ПМСП	Первичная медико-санитарная помощь
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
ПЭМ	Проницаемость эритроцитарных мембран
СОД	Супероксиддисмутаза
СРО	Свободнорадикальное окисление
ССЭ	Сорбционная способность эритроцитов
ФЛ	Фосфолипиды
ФЭК	Фотоэлектрокалориметр
ЦНС	Центральная нервная система

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Эволюция биологических объектов на нашей планете выдвинула на вершину развития человека. До определённого момента истории развития, человечество также подвергалось влиянию законов естественного отбора. Однако, научно-технический прогресс привёл к тому, что постепенно был нарушен естественный баланс между человеком и окружающей средой. По данным учёных-климатологов на первом месте по мере воздействия на окружающую среду находится солнечная активность, на втором месте – вулканическая активность Земли, и на третьем – антропогенные факторы, т.е. факторы жизнедеятельности человека [Кузнецова В.П., 2018; Рогов Д.Д., 1990].

Земля всегда имела определённый естественный радиационный фон, без которого развитие и существование биологических объектов на Земле было бы невозможным [Феоктистов Л., 2002]. Как отмечают словацкие ученые Ю. Тельдеши и М. Кенда (М., 1979) «Не будь радиации, не было бы многих генетических мутаций, природа во многом утратила бы своё разнообразие. Без них генетический отбор не мог бы сотворить такое богатство органического мира, которое мы наблюдаем» [Шубик В.М., 2011]. Естественный радиационный фон формируется космическим излучением, естественными природными радиационными элементами окружающей среды (радон, некоторые изотопы углерода и т.д.) [Онищенко Г.Г., 2002; Кормановская Т.А., 2007]. Однако в современном мире, вследствие хозяйственной деятельности человека в некоторых районах радиационный фон превышает естественный фон в несколько раз. Так, установлено, что тепловые электростанции при выработке электроэнергии загрязняют окружающую среду радиоактивными выбросами больше чем, атомные электростанции [Шубик В.М., 2006]. Ещё более загрязняют окружающую среду открытые выработки урановых руд и отработанных материалов [Шарипова Н.Ш., 2011; Исупова А.А., 2007.]. При

этом загрязнения происходят не только в местах добычи, переработки или хранения, но в местах, куда роза ветров приносит радиацию. И нередко, такими местами становятся районы компактного проживания людей [Онищенко Г.Г., 2009; Сафаев О.М., 2002]. Влияние радиации осуществляется через ионизирующую способность α - и β -частиц, нейтронов, рентгеновского и γ -излучения [Грейб Р., 1994; Шубик В.М., 2008].

Степень влияния радиации на здоровье человека зависит от вида излучения, времени и частоты. Наиболее подробно изучены процессы взаимодействия радиационного излучения с живым организмом при интенсивном облучении, когда на 1 этапе ионизация приводит к возникновению радиоактивных форм веществ, запускающих загрязнение организма посредством преобразования нормальных компонентов в агрессивные формы [Василенко И.Я., 2006; Банникова Ю.А., 1988]. Прежде всего, повреждаются компоненты клеточных мембран, обеспечивающих трансмембранные функции [Боровская М.К., 2010; Веретяхин В.В., 2006]. В мембранах наиболее чувствительными компонентами являются фосфолипиды. Повреждённые фосфолипиды плазмолеммы (наружная мембрана клетки), становятся токсичными и наносят вред гидроксильными радикалами окружающим нормальным фосфолипидам, что приводит к дальнейшему повреждению клеточных мембран [Funk C.D., 2001; Bouchier-Nayes L., 2005]. Нарушение баланса прооксидантной и антиоксидантной систем вследствие продолжающегося воздействия (образование и накопление в организме радионуклидов) и истощения запасов антиоксидантов, приводит к проявлению повреждения на уровне макроорганизма [Дубинина Е.Е., 2006; Маданова Ю.Б., 2010]. Но наиболее тяжёлые последствия могут наступить, когда разрушается биомембрана ядра, и генетический материал подвергается мутации под воздействием активных форм веществ (радионуклидов) [Михайлова Г.Ф., 2007; Голиков А.П., 2003]. При этом необходимо учесть правило Бергонье-Трибондо (1906) о том, что наиболее чувствительны к радиации малодифференцированные и делящиеся клетки (стволовые клетки,

кроветворные клетки, эпителий кишечника и бронхов, яйцеклетки и сперматозоиды), и более устойчивые клетки паренхиматозных органов, мышц, связок и костей [Глуткин А.В. 2014]. Для изучения свойств мембран в качестве живой биологической модели используют эритроциты и их мембраны, которые наиболее чувствительные к изменению среды [Зинчук В.В., 2001; Морозова В.Т., 2007].

Интенсивные воздействия возможны в эпицентре радиационного заражения. Как правило, в таких местах люди не живут. Но там, где фон повышен выше естественного в следствии розы ветров, могут находиться населённые пункты. И в таких населённых пунктах наиболее чувствительными к ионизирующему излучению могут быть новорождённые и растущие дети, т.к. у них больше стволовых и делящихся клеток, чем в организме взрослых.

Степень изученности научной задачи

В настоящее время остаётся недостаточно изученным влияние ионизирующего излучения на состояние здоровья новорождённых и детей, особенно в зонах небольшого повышения радиации, в связи увеличением числа техногенных катастроф и нарушений правил утилизации радиоактивных отходов. Крайне мало информации относительно возможностей организма матери по защите плода от воздействия ионизирующего излучения. Известно, что действие неблагоприятных факторов окружающей среды могут привести к дисбалансу про- и антиоксидантной системы организма не только взрослых, но и детей. Но насколько данный процесс выражен в организме новорождённых и детей до 5 лет в литературе не отражено в достаточном объёме. Изучение данного вопроса позволит проводить профилактику и/или регуляцию и оптимизацию антирадикальной и антиоксидантной защиты посредством пищевой и фармацевтической коррекции. Много работ посвящено изучению изменения интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной активности (АОА), которые приводят к нарушениям на уровне не только

клеток, но и всего организма в целом. Но как эти процессы отражаются на биологических мембранах, особенно у детей, подвергающимся постоянно малым дозам ионизирующего излучения не изучено.

В литературных источниках много обсуждаются последствия изменений про- и антиоксидантной системы, приводящих к развитию патологических состояний и заболеваний у детей. Однако остаётся актуальным изучение влияния ионизирующего излучения на уровень возможной адаптации в организме новорождённых и детей в возрастном аспекте.

Теоретические и методологические основы исследования

Исследования базируются на изучении свойств мембран эритроцитов и их осмолярной стойкости, которая отражает их текучесть или деформируемость. Известно, что осмолярная стойкость эритроцитов зависит от степени их повреждения. Механизмы повреждения биологических мембран клеток универсальны для всех живых организмов. Их суть заключается в том, что любой повреждающий агент (гипоксия, экзотоксины, эндотоксины и т.д.) активизирует вначале перекисное окисление белков и липидов, снижает активность антиоксидантной системы, что приводит к модификации плазматических мембран. При этом изменяются свойства мембран и трансмембранного обмена. То есть первоначальный процесс «даёт» доступ к протеазам и фосфолипазам до фосфолипидов. Таким образом, запускается процесс, вследствие которого разрушаются митохондрии и образуются бреши в плазматической мембране, что приводит к коллапсу энергетической системы клетки, к нарушению барьерной функции мембран и выключению трансмембранных насосов.

Общая характеристика работы

Цель работы: изучить прооксидантные и антиоксидантные свойства крови, изменение энергетических свойств эритроцитов и текучести мембран эритроцитов у детей, проживающих в местности с повышенным радиационным фоном.

Объект исследования. В процессе работы были обследованы 100 новорождённых и детей в возрасте от 3 до 5 лет, проживающих на территории района Б. Гафурова Согдийской области, где по открытым данным филиала Агентства по ядерной и радиационной безопасности Национальной академии наук Таджикистана (АЯРБ НАНТ) радиационный фон гамма-излучения повышен до $2,28 \text{ мкЗв}\cdot\text{ч}^{-1}$, а по радону – до $275,08 \text{ Бк/м}^3$. В качестве контрольной группы были обследованы также 100 новорождённых и дети от 3 до 5 лет г. Душанбе (ГМЦ № 7, ГЦЗ № 15), где естественный радиационный фон гамма излучения составляет $0,2 \text{ мкЗв}\cdot\text{ч}^{-1}$, а радона – 100 Бк/м^3 . Для проведения исследований критерием исключения было наличие заболеваний. Критериями включения были возраст детей и постоянное проживание на территории с повышенным радиационным фоном.

Предмет исследования. Для исследования брали кровь у новорождённых в момент рождения из пуповинного остатка со стороны плаценты перед третьим периодом родов, с письменного согласия мамы, в объёме 3 мл. У детей в возрасте от 3 до 5 лет забирали кровь из периферической вены в объёме 5 мл в условиях процедурного кабинета Центра здоровья, после письменного разрешения родителей. В качестве антикоагулянта в пробирках использовали гепарин. На момент взятия пробы состояние детей, новорождённых и их матерей было удовлетворительным, клинических признаков болезней не наблюдалось.

Задачи исследования:

1. Изучить прооксидантную активность крови по уровню малонового диальдегида (МДА) и уровню активных форм кислорода (АФК). Также антиоксидантную активность крови по уровню фермента

супероксиддисмутазы (СОД) у здоровых доношенных новорождённых и здоровых детей от 3 до 5 лет из зоны с естественным радиационным фоном, а также из местности с повышенным радиационным фоном и провести сравнение между ними.

2. Изучить энергетическую обеспеченность эритроцитов по сорбционной способности эритроцитов (ССЭ), а также текучесть мембран эритроцитов по проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) у здоровых доношенных новорождённых и здоровых детей от 3 до 5 лет из зоны с естественным радиационным фоном и у новорождённых и детей от 3 до 5 лет из местности с повышенным радиационным фоном и провести сравнительный анализ.
3. Провести анализ полученных данных и на их основании разработать рекомендации для врачей ПМСП, работающих с детьми из местности с повышенным радиационным фоном.

Методы исследования

1. Был проведён отбор новорождённых по «Историям родов» (ф № 096/т-м), и «Истории развития новорождённых» (ф № 022).
2. Отбор детей от 3-5 лет проводили по Истории развития ребёнка (ф112\у и №24) во время планового осмотра.
3. Использованы анамнестические и клинические исследования для отбора по критериям включения и исключения.
4. Были использованы колориметрические и хемилюминесцентные методы определения АФК, МДА, СОД, ПЭМ и ССЭ.
5. Статистический анализ результатов исследования проводили на ПК с помощью прикладных программ «Statistica 10» (Stat Soft Inc., USA) и «IBM SPSS Statistics 21.0» (IBM Corp., USA). Использованы методы описательной, дисперсионной и корреляционной статистики.

Отрасль исследования. Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Этапы исследования. Написание диссертации проводилось поэтапно. На первом этапе нами была изучена литература по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации. Учитывалась состояние новорождённых и детей от 3 до 5 лет на момент исследования. С целью исключения сезонных колебаний исследуемых параметров набор материала проводился летом в период с июня по июль месяцы.

Основная информационная и исследовательская база. В работе была изучена информация (научные статьи журналов, конференций, симпозиумов) о клиническом состоянии новорождённых и детей, живущих в зонах повышенного радиационного фона. Исследования проводились в период с 2013 по 2017 гг. на базах центров здоровья района Б. Гафурова и областного роддома Согдийской области, а также г. Душанбе (ГМЦ № 7, ГЦЗ № 15). Лабораторные исследования были проведены кафедрой биохимии в биохимической лаборатории ЦНИЛ ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Достоверность диссертационных результатов. Подтверждается достоверностью данных, достаточным объёмом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования, нарушений в про- и антиоксидантной системе, изменениями свойств мембран эритроцитов у новорождённых и детей при действии радиации.

Научная новизна исследования. В Таджикистане впервые изучено на примере сорбционной способности эритроцитов и проницаемости эритроцитарных мембран влияние повышенной радиации на состояние биологических мембран у новорождённых и детей младшего возраста. Наряду с этим также изучено состояние компонентов прооксидантной и антиоксидантной систем крови у новорождённых и у детей в возрасте от 3 до 5 лет, развивающихся в зоне повышенного радиационного фона. В последствии доказано, что равновесие между про- и антиоксидантной

системами у новорождённых и детей младшего возраста под действием радиации нарушается, что приводит к пероксидации и дефициту антиоксидантов. В свою очередь нарушение баланса между прооксидантной и антиоксидантной системы вызывает анемизацию организма, в связи с чем, рост и развитие в условиях повышенного радиационного фона необходимо расценивать как преморбидный фон.

Теоретическая ценность исследования. Выявлены критерии изменения АФК, СОД, МДА в крови у новорождённых и детей младшего возраста, проживающих в зоне повышенного радиационного фона.

У новорождённых и детей младшего возраста на основе ПЭМ и ССЭ изучены такие свойства биологических мембран эритроцитов как текучесть или осмолярная стойкость, так и энергетические свойства гликокаликса.

Результаты проведённых исследований у новорождённых выявили отсутствие защитных возможностей организма матери против радиационного излучения во время беременности.

Получены обнадеживающие результаты об адаптационных возможностях организма детей младшего возраста при длительном проживании в условиях повышенного радиационного фона.

Практическая ценность. Результаты исследования позволяют понять механизмы патологических изменений, происходящих в организме под действием повышенной радиации, и дают возможность правильно корректировать и проводить профилактику данных изменений. Поэтому теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в методических рекомендациях для врачей ПМСП, работающих с данным контингентом детей из зон повышенной радиации

Положения, выносимые на защиту.

1. Повышенный радиационный фон является источником дополнительной генерации активных форм кислорода и спусковым механизмом образования цепных реакций ПОЛ у новорождённых и детей,

- проживающих в условиях повышенного радиационного фона по сравнению с новорождёнными и детьми, проживающими в условиях нормального фона.
2. Радиация непосредственно может запускать образование перекисных радикалов жирных кислот, что приводит к избыточному образованию МДА у новорождённых и детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона по сравнению с новорождёнными и детьми, проживающими в условиях нормального фона.
 3. У новорождённых и детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, имеется дефицит антиоксидантной системы, в отличие от новорождённых и детей, проживающих в условиях нормального фона.
 4. У новорождённых и детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, текучесть биологических мембран снижается, что отражается в снижении осмолярной стойкости (ПЭМ) по сравнению с таковыми показателями у новорождённых и детей, проживающих в условиях нормального фона.
 5. Энергетические возможности эритроцитов у новорождённых и детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, снижены, на что указывает повышенное поглощение красителя, свидетельствующее о дефектах плазматической мембраны.

Личный вклад диссертанта. Автором проведён сбор, анализ и обзор литературы по теме диссертации. На основании сбора анамнеза и проведения клинического обследования автор выполнил отбор новорождённых и детей, сформировал группы исследования. Забор материала для проведения лабораторных исследований автор провёл самостоятельно. На основании полученных данных и результатов статистического исследования автором выполнено обсуждение полученных результатов, сформированы выводы и практические рекомендации.

Апробация работы и информация об использовании её результатов.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены в: Материалах 13 научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ (Душанбе, 2018); Материалах IX-го конгресса педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. Формирование здоровья детей в современных условиях здравоохранения» и III форума по питанию (октябрь, 2019); Материалах 68-й годичной международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» (ноябрь, 2020); Материалах украинской научно-практической конференции терапевтов-педиатров с международным участием «Проблемы питания диагностики и лечения детей с соматической патологией» (Харковь, 2020); на заседании кафедры детских болезней № 1 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2021, протокол № 9) и заседании межкафедральной проблемной комиссии по акушерству и детским болезням (Душанбе, 2021, протокол № 55).

Публикации результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 работы опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республике Таджикистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 4 основных глав, обсуждение результатов, заключения, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 12 рисунками. Список литературы включает 340 источников, из них 262 на русском и 78 на английском языках.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Морфофункциональная характеристика и нарушения мембран эритроцитов в норме и патологии

На процессы регуляции постоянства внутренней среды и поддержания происходящих в организме биохимических и физиологических процессов большое влияние оказывает состояние биологических мембран. На сегодняшний день в патогенезе многих заболеваний выделяют расстройства в структуре данных мембран.

Для оценки состояния биологических мембран организма исследуются эритроциты, нарушения мембранной проницаемости в которых может рассматриваться как показатель общей проницаемости клеток и состояния организма в целом [108, 140,173,175].

Между расстройствами в клеточных мембранах организма и изменениями в эритроцитарных мембранах наблюдается наличие связи, при этом для последних характерным является наличие аналогичной структуры и принципов функционирования, как и в других биологических мембранах внутренних органов, а благодаря отсутствию органоидов мембраны эритроцитов могут выступать в роли наиболее благоприятной модели для оценки степени влияния на клетки организма внешних и внутренних факторов [34, 140, 146,158].

Ряд авторов указывают на возможность использования данных о проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ), сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) в клинической практике для выявления ранних стадий патологических процессов и оценки тяжести эндогенной интоксикации [44, 107, 146, 174, 195, 201].

Функционирование мембран эритроцитов в норме зависит от его микровязкостных свойств, формируемых его липидной фазой, регулируемой структурными компонентами мембран, подвижностью внутримембранных

белков, и тем самым, обеспечивающих нормальную проницаемость мембран и функционирование ферментов и рецепторов клетки [109, 166, 319,311].

Известно, что мембрана эритроцитов состоит из двойного слоя липидов, который обеспечивает барьер между внешней средой и цитоплазмой эритроцита. В период развития заболевания происходят нарушения липидного состава эритроцитарных мембран, что приводит к изменению их структуры, расстройству функционирования мембраноассоциированных ферментных систем, ионных каналцев и насосов, с последующим нарушением обменных процессов в клетке и её функциональности [21, 35, 45, 222].

Функциональное состояние эритроцитарных клеток во многом зависит от структурных особенностей плазменной части крови. На функциональные состояния эритроцитов могут оказывать влияние такие факторы, как: белковый состав плазменной крови, состояние рН, концентрация кальция в крови, уровень протеинов коагулирующей системы крови, повышенная активность системы ПОЛ, неблагоприятное воздействие на мембраны различных агентов (патогенов, их токсинов и т.д.).

Под влиянием вышеуказанных факторов происходит конформация белково-фосфолипидного участка эритроцитарных мембран, вследствие чего происходит их уплотнение, нарушается транспортная функция через эти мембраны, и образуется «жёсткая» мембрана. В конечном итоге возникает выраженная деформация мембран с изменением их формы, подавляется сорбционная способность эритроцитарных клеток с нарушением их агрегационных свойств [59, 196, 197].

Липиды в мембранах эритроцитов расположены таким образом, что фосфатидилхолины (ФХ) и сфингомиелины (СФМ) находятся в большом объёме во внешнем слое, а фосфатидилэтаноламины (ФЭА) и фосфатидилсерины (ФС) во внутреннем слое мембраны [35, 256]. Жирнокислотный «хвост» ФЛ биомембран состоит из насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. Постоянство уровня ненасыщенных

жирных кислот обеспечивает основные свойства мембран – проницаемость, вязкость, текучесть [96, 146].

Необходимо отметить, что именно ненасыщенные жирные кислоты подвергаются, в первую очередь, перекисному окислению липидов [151, 256, 257]. Кроме жирных кислот ФЛ большую роль в этих свойствах играет холестерин. При гелевой фазе ФЛ/холестерин «разжижает» мембранный бислой, увеличивая подвижность углеводных цепей, в то время как в жидкокристаллической фазе ФЛ/холестерин вызывает «уплотняющий» эффект [335, 338]. Недостаток холестерина в мембранах выше 30%, приводит к резкому увеличению ее текучести. При повышении количества холестерина в мембране резко повышается их ригидность [314, 336].

Соотношение холестерин/фосфолипиды (ХС/ФЛ) относится к числу наиболее значимых показателей состояния мембраны. Увеличение данного показателя наблюдается при повышении в составе мембран количества холестерина и при уменьшении уровня фосфолипидов.

Состояние микровязкости в липидном бислое мембран во многом зависит от концентрации холестерина в липидном составе мембран и от выраженности процессов свободнорадикального окисления, при этом микровязкость возрастает по мере усугубления патологического процесса. Окислительный стресс приводит в зависимости от степени тяжести патологии к расстройству реологических свойств крови эритроцитарных клеток, о чём свидетельствует увеличение количества окисленного холестерина, мембраноассоциированного гемоглобина, общего числа продуктов процессов гидролиза фосфолипидов, расщепление протеиновых структур с угнетением снижением активности мембраноассоциированных ферментов и защитной способности мембраны [175, 198, 290, 331].

Изменения, которые происходят в биологической мембране, а именно в фосфолипидах, под воздействием перекисных процессов, прежде всего, изменяют их текучесть. Текучесть липидного бислоя определяет деформируемость мембран, которая так необходимо для эритроцитов в

момент прохождения ретикуло-эндотелиальных систем органов [142, 324]. Кроме того, изменённые перекисным окислением фосфолипиды сами становятся «токсичными», т.е. становятся носителями свободных радикалов. При этом в эритроцитарной биомембране появляются бреши, что приводит к снижению барьерной функции мембраны [92, 200, 328]. Изменение свойств мембран, а именно повышение проницаемости, а также изменение сорбционной способности позволяет судить о степени повреждения эритроцитарных мембран [21, 107,140].

Нарушение проницаемости эритроцитарных мембран происходит в результате повышения активности реакций свободнорадикального окисления их белковых структур вследствие подавления антиоксидантной ферментной защиты эритроцитарных клеток. Продукты окислительной деградации липидов оказывают повреждающее воздействие на мембранные фосфолипиды, что негативно отражается на свойствах проницаемости эритроцитарных мембран, способности перемещения ионов и метаболитов и др. Кроме того, нарушение проницаемости эритроцитарных мембран происходит при увеличении активности эндогенной фосфолипазы А₂, что приводит к усилению процессов гидролиза фосфолипидов в эритроцитарных мембранах, кумуляции в них свободных и этерифицированных жирных кислот. Перечисленные выше оба факторы могут привести к повышению проницаемости [22, 146, 195].

При слабом поступлении кислорода к клеткам возникают расстройства со стороны процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, что, в свою очередь, ведёт к снижению энергетического обеспечения клетки и угнетению зависимых от этого процессов, в данном случае, нарушается проницаемость клеточных мембран [41, 94, 154]. При этом происходит усиление активности ферментов и процессов распада различных веществ. Отмечается скопление водородных ионов, закисление клеточных структур, что значительно усугубляет возникающие расстройства водно-электролитного баланса и снижает проницаемость клеточных мембран. В такой ситуации при

уменьшении резистентных свойств эритроцитарных клеток усиливается их гемолиз. От состояния транспортно-сорбционной способности эритроцитарных клеток зависят основные функции кровеносной системы, а именно, питательная, дезинтоксикационная, буферная и процессы метаболизма [91, 140, 274].

Изменения со стороны проницаемости эритроцитарных мембран возникают в виде интенсификации процессов ПОЛ в мембранах, происходящей вследствие подавления антиоксидантной ферментной защиты эритроцитарных клеток. [140, 146, 201].

В настоящее время считается общепринятым положение о физиологическом характере процессов ПОЛ. При нормальном физиологическом состоянии во всех тканях организма человека постоянно происходит незначительное их свободнорадикальное окисление, что считается нормальным вариантом протекающих обменных процессов. Малая концентрация перекисей липидов в живых тканях обусловлена тем, что в организме здорового человека постоянно поддерживается баланс между реакциями формирования перекисей липидов и их расходования за счет наличия взаимосвязанных систем, регулирующих данные процессы. Интенсивность окисления липидов зависит от структурной их организации, которая оказывает влияние на активность этапов начала, пролонгирования и обрыва цепи перекисного окисления.

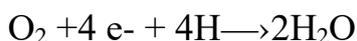
Особенность ПОЛ заключается, в том, что процесс протекает только при наличии ионов металлов переменной валентности (медь, железо, цинк), которые являются катализаторами в этой системе. При уменьшении количества свободных ионов металлов в тканях человека происходит усиление активности процессов ПОЛ в биомембранах. В нормальных условиях при увеличении количества продуктов ПОЛ в мембранах происходит изменение фазового состояния бислоя мембранных липидов, повышается гидратация клеточной поверхности, изменяется транспортная функция мембран в отношении ионов и небольших молекул [21, 46, 242].

Процесс ПОЛ состоит из следующих стадий – инициирование, продолжение и рост цепи ПОЛ, обрыв цепей окисления липидов. Окислению, в первую очередь, подвергаются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) клеточных мембран в связи с легкостью отрыва СР-ом атома водорода у цисметиленовой структуры (-CH₂-) этих кислот [48, 243, 256]. Полиненасыщенные жирные кислоты, к которым относятся линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты, считаются одними из ключевых составляющих фосфолипидов биологических мембран. Следует отметить, что арахидоновая кислота по сравнению с другими ПНЖК содержит наибольшее число двойных связей, а также она быстрее вступает в реакцию с активной формой кислорода. Отщепление атомов водорода при наличии двойной связи наступает легче в α-положении, в результате чего происходит смещение двойной связи с формированием диенового конъюгата [47, 243].

Вследствие возникновения реакции молекулярного кислорода с ПНЖК образуется перекисный радикал (ROO-), который с другой молекулой кислоты образует перекисный и новый радикал (R-), вступающий в реакцию с АФК по цепному механизму. Из сформированных диеновых конъюгатов в ходе обменных процессов образуются МДА и третичные продукты ПОЛ. Возникающие процессы ПОЛ особенно активно протекают с лейкоцитами, тромбоцитами и гепатоцитами [95, 158, 244].

Свободные радикалы (СР) – химически активные частицы с нечётными, неспаренными электронами на внешних орбиталях электронного уровня, которые не участвуют в образовании химической связи. Около 95% потребляемого кислорода клетки восстанавливается в митохондриях до воды в процессе окислительного фосфорилирования. Остальные 5% кислорода – превращается в различные активные формы кислорода (АФК) – супероксидный анион-радикал (O₂*-), гидроксильный радикал (ОН*), перекись водорода (H₂O₂), синглетный кислород [48, 58, 79], которые считаются продуктами нормальных физиологических обменных процессов, протекающих в клетках в присутствии кислорода.

Необходимо отметить, что для полного восстановления молекулярного кислорода до $2\text{H}_2\text{O}$ необходимо присоединение четырех электронов:



При этом, в большинстве случаев, данный процесс в организме человека протекает этапно путём перемещения на каждом из этапов по одному электрону. При добавлении ещё одного электрона образуется H_2O_2 , а при добавлении 3-его электрона формируется молекула воды и гидроксильного радикала OH^\cdot . При присоединении еще одного электрона гидроксильный радикал трансформируется в водную молекулу.

Супероксидный анион способен выступать как в роли окислителя (приём электрона), так и в роли восстановителя (отдача электрона). Кроме того, могут возникать и такие ситуации (реакция дисмутации), когда одна молекула данного вещества может выступать в роли донора электрона, а другая молекула может выступать в роли акцептора электрона:



Пероксид водорода, в свою очередь, может восстанавливаться супероксидом



В реакциях образуется свободный гидроксильный радикал OH^\cdot . Супероксид-радикал, гидроксил-радикал и пероксид-анион являются активными формами кислорода. Первые две формы кислорода относятся к числу свободных радикалов, а пероксид-анион не является таковым, но при этом он способен формировать свободные радикалы. Последние характеризуются своей высокой химической активностью, могут вступать в реакции практически с любой попавшей на их пути молекулой, отщепляя от нее электрон с образованием новых свободных радикалов, формируя, таким образом, цепные реакции. Образовавшиеся свободные радикалы оказывают повреждающее воздействие на структурный состав клеток, включая нуклеиновые кислоты, липидно-белково-углеводные компоненты мембран, при этом может наступить и гибель данных структур.

Среди АФК супероксидному анионрадикалу отводят особую роль, так как считается, что он является родоначальником многих других активных форм кислорода.

При патологических изменениях в организме человека может возникнуть дисбаланс между АФК и антиоксидантами в пользу превышения первых; увеличение образования активированных форм кислорода либо истощение антиоксидантов происходит на фоне повышенной активности процессов ПОЛ.

В результате повышенного перекисного окисления липидов происходит изменение в свойствах биомембран и нарушение клеточных функций, что приводит к деструктивно-дегенеративным изменениям в организме с развитием так называемого «окислительного стресса», который может наблюдаться при многих заболеваниях. В ряде случаев активированные формы кислорода и протекающие с участием АФК окислительные реакции могут явиться основным патогенетическим фактором развития патологии. В связи с этим ряд исследователей предлагают выделить термин - свободно-радикальные патологии, к числу которых относят заболевания, обусловленные лучевыми воздействиями, дефицит витаминов Е и С, реперфузионно-ишемические нарушения, стрессовые и гипоксические состояния, кардиоваскулярные патологии, онкологические заболевания, иммунные и воспалительные заболевания и т.д.

Считается, что ведущим фактором запуска процессов ПОЛ является образование АФК. Было установлено, что при многих патологических состояниях, сопровождающихся клеточной гипоксией, наблюдается увеличение концентрации продуктов ПОЛ в клетке.

1.2. Факторы риска радиационного облучения

Возрастающая роль научно-технического прогресса в цивилизованном обществе и усиление влияния производственной деятельности человека при без разумного применения их достижений могут привести к нарушению естественного баланса между человеком и окружающей средой. По мнению учёных-климатологов, на первом месте по мере воздействия на окружающую среду находится солнечная активность, на втором месте – вулканическая активность Земли, и на третьем – антропогенные факторы, т.е. факторы жизнедеятельности человека [106, 187].

Земля имеет определённый естественный радиационный фон, без которого развитие и существование биологических объектов на Земле было бы невозможным. Как отмечает акад. Феокистов Л. «открытие ядерной энергии – высочайшее достижение мировой науки ...его нужно научиться использовать не во вред, а на пользу человеку ...ядерная энергия будет проникать внутрь цивилизованного общества в виде тепла, электричества, медицинских изотопов и т.п.». Естественный радиационный фон формируется космическим излучением, естественными природными радиационными элементами окружающей среды (радон, некоторые изотопы углерода и т.д.) [3, 103, 167]. Так, благодаря явлению радиоактивности в различных областях медицины, промышленности, включая энергетику, был совершён существенный прорыв. Однако в современном мире, вследствие производственной деятельности человека в некоторых районах радиационный фон превышает естественный фон в несколько раз. Так, установлено, что тепловые электростанции при выработке электроэнергии загрязняют окружающую среду радиоактивными выбросами больше чем, атомные электростанции [101, 154]. Ещё более загрязняют окружающую среду открытые выработки урановых руд и отработанных материалов [97, 252]. При этом загрязнения происходят не только в месте добычи или хранения, но в местах, куда роза ветров приносит радиацию. И нередко, такими местами становятся места компактного проживания людей [167, 194].

Влияния радиации на организм человека в последнее время остаётся острой проблемой. Так, первый ядерный взрыв был осуществлён в августе 1945 года, когда американская авиация применила атомные бомбы при нападении на Хиросиму и Нагасаки. В Советском Союзе подобное оружие появилось в 1949 году. Это способствовало тому, что эквивалентная радиационная доза от радиоактивного загрязнения нашей планеты достигла уровня 7% при расчёте от естественного радиационного фона. К 1980 году жители планеты получили только 12% этой дозы, а оставшиеся 88% люди получают по настоящее время и это будет продолжаться на протяжении ещё миллионов лет [251]. Опасность радиации состоит в ее ионизирующем излучении. При данном виде энергии, во время которой происходит выход квантов, идёт ионизация окружающей среды, что оказывает влияние и на организм человека [17, 43].

Существует два способа облучения для человека, которые могут, обусловить лучевую болезнь это: внешнее – в том случае, когда радиоактивные вещества располагаются во внешней среде с облучающим воздействием на организм человека лишь снаружи; и внутреннее облучение, которое возникает при попадании радиоактивного вещества в организм человека.

Источниками внешнего облучения являются космические лучи, которые попадают на Земную поверхность от Солнца и других элементов Вселенной. Чем выше уровень расположения земной поверхности над уровнем моря, тем выше интенсивность лучевого воздействия. По данным ряда авторов, именно воздействием космических лучей обусловлена повышенная частота наблюдений бесплодия у стюардесс, которые большую часть своей трудовой деятельности проводят на большой высоте над уровнем земли - свыше 10000 метров [213, 299].

При внутреннем варианте облучения человека радиоактивный агент может проникнуть в организм путём его вдыхания, употребления пищи, воды,

а также при его нахождении в помещении с избыточной концентрацией радона.

По данным авторов предельно допустимая доза общего облучения для человека равна 0.3-0.6 мЗв/год [43, 100, 315], приемлемо опасной должна быть дополнительная доза облучения не более чем 0.03 - 0,06 мЗв/год или 0,05 Гр в год. Согласно данным литературы в грибах и лишайниках могут куммулироваться довольно значительные дозы радиоактивных изотопов, прежде всего, от нуклидов урана - 238, например, такие как полоний - 210, свинец - 210, а также калий - 40. Население Крайнего Севера России, Канады и Скандинавии часто употребляют в пищу мясо оленей, которые, в свою очередь, питаются лишайниками [18, 19]. Также нуклиды свинца – 210, полония - 210 могут содержаться в рыбе и моллюсках [19, 99]. Таким образом, у человека, часто питающегося рыбой, дозы внутреннего облучения могут быть несколько повышенными.

Известно, что чем больше степень организации и дифференцировки тканей, тем больше чувствительность к радиации, поэтому она особенно опасна для растущего организма, такого как детский, и последующего развития болезней и осложнений у него [24, 27, 93, 161]. При радиационных атаках развивающихся клеток повреждаются ткани, органы и системы, что может привести к их разрушению, нарушению клеточного состава крови (лейкоз), ожогам, нарушению обмена веществ, злокачественным опухолям, бесплодию, катаракте, болезни сердца, генетическим мутациям и дефектам, и другим тяжёлым последствиям. Так, о мутагенном влиянии ионизирующих лучей впервые в 1925 году сообщили русские исследователи Р.А. Надсон и Р.С. Филиппов, которые проводили своё исследование на дрожжах, затем в 1927 году о подобных результатах сообщил Г.Д. Меллер, который проводил опыты на дрозофиле [90]. Также было установлено, что скорость педиатрического рака в Беларуси в 200 раз превышает норму, хотя эти люди родились спустя много лет [6, 27, 259, 340]. Последние исследования Киевского Института нейрохирургии показали, что среди людей,

участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС, часто встречается "послерациоционная энцефалопатия" [126, 129].

Радиационные воздействия неблагоприятно отражаются и на процессах метаболизма. Разные органы и ткани имеют отличительную чувствительность к радиационному воздействию при одинаковых дозах облучения. Например, облучение половых органов приводит к половым повреждениям, клеточному изменению состава крови и другим показателям кроветворения, концентрации в крови иммуноглобулинов классов М, G, А. Гонады и красный костный мозг отнесены к первой группе критически уязвимых органов.

Нарушения в генетическом аппарате на сегодняшний день наблюдаются у новорождённых в большинстве стран мира. К примеру, среди жительниц регионов, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС, наблюдается повышенная частота случаев самопроизвольного выкидыша, осложнения течения беременности, высокая частота преждевременных родов, увеличение в 2-3 раза числа мертворождённых детей; рождаемость детей с выраженными уродствами. У жительниц Хиросимы и Нагасаки, подвергшихся облучению во время их беременности, отмечалось повышенная частота рождаемости детей с выраженным отставанием в росте, весе, с различными аномалиями развития; отмечалось большое количество гибели новорождённых [264, 307].

Основной причиной снижения продолжительности жизни людей, ставших жертвами атомной бомбардировки, являлось развитие лейкозов и злокачественных опухолей. При этом для лейкозов характерным было наличие латентного периода, достигающего в среднем до 10 лет, а для злокачественных опухолей этот период составлял 15-30 лет. Например, у жительниц Хиросимы и Нагасаки со злокачественным опухолевым поражением молочной железы латентный период заболевания составлял около 18 лет. В соответствии с структурно-метаболической гипотезой, при лучевом старении также, как и при естественном - возникают необратимые нарушения со стороны многих системах организма человека в результате влияния множества факторов [10, 11].

Согласно результатам исследования учёных из Франции, ФРГ, Италии, Японии и США в данных странах около 95% людей проживает в регионах, где средний уровень дозы облучения варьирует в пределах 0,3-0,6 мЗв в год. Данные показатели могут быть использованы в качестве средних значений по миру, так как природные условия в указанных странах отличаются между собой.

В то же время, имеются так называемые «горячие точки», уровень радиации в которых значительно превышает средние значения. Так, в окрестностях бразильского города Посус-ди-Калдас и на пляжных территориях недалеко от города Гуарапари, где проживает 12000 человек, а также каждый год сюда съезжаются на курортный отдых около 30000 людей, средний показатель дозы облучения составляет соответственно 250 и 175 мЗв в год, превышая, таким образом, норму в 500-800 раз. Такой высокий уровень радиоактивности в данной местности, также, как и на юго-западном побережье Индии, связан с большим количеством содержания тория в песках. Указанные регионы Бразилии и Индии были тщательно исследованы в этом плане, однако имеется большое количество и других мест, где уровень радиации в несколько раз превышает допустимую норму, к таковым относятся некоторые территории Франции, Нигерии и острова Мадагаскар, на Памире и т.д.

Среди российских регионов высокий уровень радиации наблюдается как в европейской зоне страны, так и за Уралом, в Западно-Сибирском регионе, Прибайкалье, в Дальневосточном и Камчатском округе, а также в Северо-восточных регионах [19, 20].

Различают следующие виды радиации:

- α излучение - ионизирующее излучение, представляющее собой поток относительно тяжёлых частиц (ядер гелия, состоящих из двух протонов и двух нейтронов), испускаемых при ядерных превращениях. Этот вид излучения характеризуется слабой проникающей способностью. Излучение практически не способно проникнуть через наружный слой кожи, образованный отмершими клетками. Поэтому α -излучение не опасно до тех пор, пока

радиоактивные вещества, испускающие альфа-частицы, не попадут внутрь организма через органы дыхания, пищеварения или через открытые раны и ожоговые поверхности.

- β излучение - поток β -частиц (электронов и позитронов), который может проникать в биологической ткани на глубину в несколько сантиметров. Также опасно, как и α -излучение при попадании β -активных радионуклидов внутрь организма;

- фотонное излучение - рентгеновское и гамма-излучение (γ -излучение). Обладает высокой проникающей способностью. Под его действием происходит облучение всего организма. Оно является основным поражающим фактором при внешнем облучении;

- и нейтронное излучение, которое возникает при делении тяжёлых ядер и в других ядерных реакциях. Проникающая способность нейтронного излучения сравнима с γ -излучением.

Биологическая эффективность видов радиации определяется по коэффициенту качества (КК), который характеризует способность определённого вида радиации повреждать ткани организма. У рентгеновских и γ – лучей КК=1, у тяжёлых ионов и α -частиц он равен 20. Умножив КК на поглощённую дозу, получаем эквивалентную дозу облучения (ЭДО в зивертах).

Для характеристики облучения организма малыми дозами неравномерного облучения применяется величина эффективная эквивалентная доза (ЭЭД). ЭЭД определяется по формуле

$$\text{ЭЭД} = \sum(\text{КК} \cdot \text{ЭДО})_i, \text{ где } i - \text{разные органы.}$$

Естественными источниками облучения организма являются космическое излучение, внешнее облучение от радиоактивных веществ (РВ), находящихся вне организма (почва, строительные конструкции), внутреннее облучение от естественных радионуклидов, попавших внутрь организма с пищей, водой, ингаляционным путём. При попадании радионуклидов в организм беременной женщины угрозой для плода может являться как прямое,

непосредственное радиоактивное воздействие на него, так и опосредованно путём воздействия из организма матери. При этом риск развития аномалий у плода напрямую зависит от величины дозы интранатального облучения. Наиболее уязвимым для плода является первая половина гестационного срока, при этом наибольшая поражаемость наблюдается в сроке гестации до 38 дней. Полученное в этом периоде облучение часто приводит к гибели плода.

Усреднённое значение облучения организма от естественных источников оценивается в $\text{ЭЭД} = 2 \text{ мЗв}$ в год. Примерно половины этой дозы составляет радон и продукты его распада. Естественный радиационный фон может меняться в 2-3 раза в результате суточных, сезонных и солнечных изменений. Средняя фоновая концентрация радона на суше составляет 10 Бк/м³. В атмосфере закрытых помещений содержание радона в разы больше, чем в открытой местности. Имеющиеся в литературе сведения о вредном влиянии повышенных концентраций радона на здоровье противоречивы. Отмечено, что почти половина злокачественных новообразований легких происходит под действием радона и короткоживущих продуктов его распада, что радон вызывает атрофию фолликулов селезёнки, одного из органов системы иммунитета [2, 278]. Однако, применение радоновых ванн при комплексном восстановительном лечении остеохондроза позвоночника привело к повышению в организме уровня сульфгидрильных групп, активности глутатионредуктазы и уменьшению активности процессов ПОЛ [5, 172].

Авторами работ [135, 137, 186, 191] проведены системные исследования о роли эссенциальных микронутриентов в организме в условиях хронического воздействия экологически неблагоприятных факторов в зонах повышенной радиации (Россия, Белоруссия и Украина). Недостаточное их содержания оказывает отрицательное влияние на рост, развитие и состояние здоровья детского организма [186,192], особенно пре- и пубертатном возрасте [135, 191,192].

Рядом исследователей [24, 27, 128] показано, что получение высоких доз облучения в юном возрасте впоследствии приводит к различным отклонениям в организме взрослой женщины. В частности, к нарушению репродуктивных функций организма, изменению иммунного статуса, липидного обмена и функции щитовидной железы [26, 27, 128, 259, 260], частых неблагоприятных пороков развития и исходов беременности [30, 186, 261], увеличению числа врождённых пороков развития ЦНС [24, 26, 214]. Авторами работ [29, 102, 230] установлено, что гинекологическая патология наблюдается у 85% таких пациентов, что в два раза выше, чем у матерей, облучённых в более старшем возрасте. Наиболее худшими показателями здоровья обладают дети, оба родителя которых облучены высокими дозами.

Отмечено, что гибкость и скоростные способности организма детей 11-14 лет, проживающих в зонах повышенной радиации, подчиняются общей закономерности развития и связаны с пубертатным периодом. Дистрофические изменения, связанные с экологическими факторами, могут проявляться в более позднем возрасте [261, 148].

Авторами работы [4, 227] в результате исследований была доказана выраженность дисбактериоза у детей, проживающих на территории Украины с повышенной радиацией, и снижение общей активности антиоксидантов в крови.

Авторами работ [4, 165, 188, 209] показано, что эпителий слизистой оболочки пищеварительного тракта является функционально-морфологическим барьером и очень чувствителен к воздействию радиации, что особенно важно для организма детей. Своевременное выявление патологии в нём, назначение терапии способствует успешному исходу заболевания и предотвращает развитие тяжёлых осложнений. Установлено, что у детей, подвергшихся облучению, преобладают жалобы астеновегетативных проявлений, чем болевые и диспепсические синдромы. Также в результате эндоскопического исследования детей, получивших малые дозы радиации было доказано возникновение склеротических изменений и

атрофии слизистой оболочки желудка и усложнение течения хронического гастрита.

Согласно Рекомендациям МКРЗ (2009) интранатальное облучение плода может привести к его гибели, стать причиной развития аномалий у плода, умственной отсталости ребёнка, повышенной предрасположенности в последующем к развитию злокачественных новообразований, в том числе лейкемии и генетических нарушений (хромосомные и генные мутации).

Результаты исследования японских и других учёных (по результатам аварий на заводах, атомных электростанциях) [24, 26, 93, 264] приводят мало данных о состоянии здоровья детей, которые были облучены во время их внутриутробного развития, о последствиях такого облучения плода в различные периоды его развития.

Установлено, что под действием радиации возрастает вероятность развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей, проживающих на загрязнённых радионуклидами территорий [1, 7, 26, 260, 262].

Анализируя результаты исследования многих исследователей о влиянии малых доз облучения «радиационный гормезис» организма, Иванов В.К. отметил, что положительные воздействия малых доз облучения (антиканцерогенный эффект, выживаемость, плодовитость и продолжительность организма) могут привести к увеличению груза мутаций, к изменению возрастных и половых пропорций в популяции. Радиационный гормезис, как «благоприятное воздействие радиации» или «пользу» при малых дозах облучения является отходом от физиологической нормы [38, 104]. Отличия любого воздействия от нормы на биологические объекты может привести к гипо- или гиперфункциональному ответу соответствующих систем организма, последствия которого имеют сложный и далеко непрогнозируемый характер.

Чесноковой Н.П. на основе собственных исследований и литературных сведений показана роль активации процессов свободнорадикального

окисления в молекулярно–клеточных механизмах структурной и функциональной дезорганизации биологических систем в патогенезе интоксикаций, обусловленных инфицированным поражением возбудителей ботулизма, газовой гангрены, холеры, чумы. Автором было обнаружено, что свободнорадикальная дезорганизация биологических систем наблюдается при таких патологиях, как острый гематогенный остеомиелит, интранатальное инфицирование плода, при ожоговой травме, осложнённом течении беременности, а также при неоплазиях [26, 36, 37, 241].

Немалую долю составляют дети - инвалиды с нервно-психическими отклонениями [24, 26]. В литературе приводятся единичные сообщения о влиянии радиоактивного облучения на состояние ЦНС [61, 76, 214, 252], при этом приводятся результаты изучения генетических последствий и аномалий развития у потомков людей, подвергшихся облучению [25, 28, 105]. У детей, подвергшихся облучению (100-300 мГр) в период интранатального развития, к 17 летнему возрасту отмечается увеличение числа случаев с умственной отсталостью [29, 30, 31]. В тоже время, трудным представляется определение достоверных данных о генетических изменениях у детей, родившихся от родителей, подвергшихся облучению, что связано со многими факторами: особенности радиоактивного влияния в результате взрыва атомной бомбы (физическое воздействие), влияние социального фактора при формировании и наблюдении данной категории детей [25, 31, 230, 261].

Возникшие в результате облучения у родителей системные поражения организма, по данным некоторых учёных, могут стать причиной нежелательных мутаций у их потомства, которые могут способствовать ослаблению соматического статуса и возникновению энцефалопатии органического генеза, которая оказывает значительное влияние на формирование когнитивных функций у ребёнка [31, 160].

В последнее время начали проводиться более глубокие исследования по оценке воздействия на нервно-психическое развитие ребёнка

неблагоприятных факторов окружающей среды в промышленно развитых регионах [252, 253].

При воздействии радиации в первую очередь в организме человека начинают происходить процессы перекисного окисления липидов с образованием в результате токсических веществ. Формирующиеся радиотоксины путём воздействия на мембранные структуры клеток приводят к развитию лучевого поражения, при этом уровень чувствительности тканей к радиоактивному поражению во многом зависит от изначальной концентрации активных продуктов свободнорадикального окисления (СРО).

При обследовании лиц мужского пола, участвовавших в ликвидации катастрофы на ЧАЭС, были выявлены высокие значения гидроперекисей, МДА и низкую активность каталазы у больных получивших лучевую травму в дозе, приближенной к 30 рентг. в первые годы после аварии [72, 164].

Продукты ПОЛ, накапливаясь в большом количестве в клетках подвергнутого облучению человека, начинают выступать в роли своеобразных эндогенных радиосенсибилизаторов. Кроме того, в своём свободнорадикальном состоянии продукты ПОЛ оказывают эффект излучений и первичной радиотоксичности, что становится причиной вторичного токсичного лучевого поражения. В результате этого происходит сбой в регуляции процессов ПОЛ и других механизмов, вследствие чего возникает разрушение и гибель клеток, обуславливая клинические проявления развивающегося в организме патологического процесса.

Биорезистентность мембран к воздействию радиоактивных лучей во многом зависит от состояния систем, принимающих участие в регуляции процессов ПОЛ; уровня ферментов, которые образуют и разрушают свободные радикалы и АФК, а также от уровня и состояния антиоксидантных веществ.

В организме присутствует антиоксидантная система, задачей которой является препятствовать свободнорадикальному разрушению биологических мембран. Свою защитную функцию данная система осуществляет

посредством захвата и нейтрализации свободных радикалов, но не препятствует их образованию [44, 53]. В связи с этим равновесие процессов перекисного окисления и антиоксидантной защиты является динамическим, которое может сдвигаться как в сторону агрессии свободных радикалов, так и в сторону защиты.

В случаях, когда факторы защиты истощаются при длительном воздействии агрессивных факторов внешней среды, происходят изменения биологических мембран. Наиболее сильно подвержены такому воздействию биомембраны компонентов крови, т.к. они наиболее динамичны и напрямую соприкасаются с кислородом, который легко превращается в активную агрессивную форму. Поэтому часто биологическая мембрана эритроцитов используется как живая биологическая модель для исследования [35, 145, 154].

В нормальных условиях превышение уровня образования АФК адекватно нейтрализуется биоантиоксидантами [77, 155, 185]. Защита клеток и тканей организма от токсического влияния активных форм кислорода происходит, в первую очередь, с участием отдельных ферментных веществ – супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, также донатором SH-групп – восстановленного глутатиона. Активными антиоксидантными веществами являются жирорастворимые стероидные гормоны, фосфолипиды, токоферолы, витамины А, К, каротиноиды, убихинон. В роли антагонистов свободных радикалов выступают водорастворимые биоантиоксиданты [15, 40, 244].

При патологических изменениях в организме и повышенной активности формирования активных форм кислорода механизмы антиоксидантной защиты организма становятся несостоятельными. Неблагоприятное воздействие активных форм кислорода обусловлено дезорганизацией биомолекул, в первую очередь липидов, а также протеинов и нуклеиновых кислот [4, 245]. В этом аспекте исследование влияния АФК на состояние белков становится доминирующей. В липидной фазе степень растворимости кислорода значительно выше, чем в воде. В виду отсутствия ионов водорода

заметно снижается окислительная способность, а процесс пероксидации липидов (ПОЛ) протекает с участием свободного кислорода.

Рядом авторов приведены сведения о влиянии радиационного облучения на организм, на активность внутриклеточных антиоксидантных ферментов (СОД, ГПО, ГР, каталазы) в эритроцитах крови людей в возрасте от 20 до 60 и более лет и внеклеточного антиоксидантного фермента церулоплазмينا (ЦП) [63, 223]. Повышенные дозы облучения вызывают интенсификацию ПОЛ. Выраженная стресс-реакция организма сопровождается выбросом в кровь гуморальных факторов регуляции. Содержание ГП и МДА остаётся на контрольном уровне. Степень повышения активности фермента ЦП зависит от степени радиационного поражения организма. ЦП участвует в торможении аутоокисления липидов и перехвата СР.

Некоторые источники [133, 156, 189] для изучения возникающих патологических изменений у детей со склонностью к повышению АД рекомендуют исследовать соотношение прооксидантных веществ и компонентов АОЗ, к которым относятся диеновые конъюгаты (ДГ) и уровнем антиокислительной активности (АОА). Повышение показателя ДГ/АОА свидетельствует об активном участии антиоксидантных веществ в компенсаторно-приспособительных механизмах организма.

Было установлено, что состояние антиоксидантной защиты, уровень продуктов ПОЛ и их соотношения заметно изменяются при развитии патологического процесса в организме человека без клинических его проявлений. Исследование абсолютных значений антиоксидантных и прооксидантных веществ, кроме показателей мочевой кислоты, является недостаточным при изучении возникших патологических нарушений.

Цитогенетические методы исследования широко применяются для биоиндикации радиационного воздействия. Культура лимфоцитов человека является одной из обязательных тест-систем, позволяющая по наблюдаемым типам aberrаций идентифицировать тип мутагенного воздействия. Появление в спектре aberrаций повышенного содержания дицентриков и центральных

колец однозначно указывает о радиационном типе мутагена. Завышенный уровень aberrаций хроматидного типа указывает о химической или вирусной природе мутагена. В работе [148] приведены результаты цитогенетических исследований – уровень и динамику нестабильных хромосомных aberrаций у населения, в том числе у детей, облучившихся в пренатальный и постнатальный периоды развития, проживающих на территориях с повышенным уровнем радиации в результате аварии на ЧАЭС. Установлено превышение (в 2-3 и в 2-5 раза) частоты стабильных и нестабильных хромосомных aberrаций, также дицентриков и центрических колец, соответственно у детей и подростков, проживающих в течение 17 лет на загрязнённых радионуклидами территориях по сравнению с контрольными. У детей, облучившихся внутриутробно, эти отклонения проявлены в ещё большей степени.

В работе [216] показана эффективность применения препарата реамберина на основе янтарной кислоты с антигипоксантами /антиоксидантами и энергопротективными эффектами больным детям с разной степенью кишечных инфекций. Инфузионная среда, состоящая из соли янтарной кислоты и макроэлементов (хлоридов магния, калия, натрия), уменьшает продукцию СР, нейтрализует жирные кислоты и глюкозу в клетках, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови.

Рядом авторов [24, 29, 214, 217, 237, 259] были проведены исследования демографо–эпидемиологической ситуации в регионах, подверженных радионуклидному воздействию (на территориях России, Украины и Белоруссии). В результате было установлено неблагоприятное воздействие радионуклидов на организм ребёнка. Подчёркивается, что отсутствует единое мнение о роли ионизирующей радиации в патогенезе заболеваний щитовидной железы (ЩЗ) [6, 7, 75, 260, 340]. Согласно данным экспертов МКРЗ (1994), при высоком внешнем облучении ЩЗ в дозах более 1003 сГр наблюдается развитие детерминированного заболевания гипотиреоза, а при дозах облучения 50 сГр и выше наблюдается развитие аутоиммунного

тиреоидита (АИТ). Стохастические эффекты (опухолевые патологии, рак щитовидной железы) наблюдаются при хроническом лучевом воздействии небольшими дозами (5-100сЗв).

У детей, чьи родители получили дозу облучения, превышающую допустимую за короткий период времени (производственные аварии), наблюдаются проявления мутаций, способных к ослаблению соматического здоровья, к развитию энцефалопатии органического характера [126, 128, 160]. Было определено, что при внешнем воздействии летальная доза (ЛД 50, 50%-ная вероятность летального исхода среди подвергшихся облучению особей) для человека составляет в среднем 4,5 Гр, для черепахи эта доза составляет 15 Гр, а для простейших эта доза составляет 1000 Гр и выше [249]. При этом необходимо отметить, что наблюдаемые последствия радиоактивного воздействия на эмбрион человека или животного являются практически аналогичными [93, 148].

Адаптационные реакции организма ребёнка при малых дозах облучений, роль иммунологических, цитогенетических, репарационных и метаболических отклонений в патогенезе заболеваний ЩЗ недостаточно изучены [215, 260, 340].

Влияние малых доз облучения на периферическую кровь, основные факторы, влияющие на результаты и особенности анализа гемограммы, приведены в работах [132, 73].

Анализ данных литературы показал, что вопрос о влиянии малых доз ионизирующей радиации на центральную нервную систему недостаточно изучен [26, 76, 193]. На основе показателей ЭЭГ, МРТ, НСГ головного мозга, результатов лабораторных анализов крови и исследования онкомаркеров в крови были разработаны принципы диагностических мероприятий, направленные на коррекцию нервно-психических расстройств у детей, проживающих в загрязнённых регионах Республики Узбекистан [252].

Остаются малоизученными вопросы о влиянии облучения на состояние здоровья детей, рождённых от родителей, подвергшихся данному облучению.

При этом ранее было установлено, что одной из основных причин инвалидизации детей и снижения их качество жизни является развитие нервно-психических патологий [27, 28, 62]. При анализе литературных данных встречаются лишь единичные сообщения о неблагоприятном воздействии радиации на состояние ЦНС [105, 126, 214]. В большей части данных публикаций приводятся данные о генетических последствиях и развитии аномалий у потомков людей, подвергшихся облучению [25, 31, 35].

У детей, подвергшихся облучению (100-300 мГр) в период интранатального развития, к 17-летнему возрасту отмечается увеличение числа случаев с умственной отсталостью [29, 30, 230]. В то же время, трудным представляется определение достоверных данных о генетических изменениях у детей, родившихся от родителей, подвергшихся облучению, что связано со многими факторами: особенности радиоактивного влияния в результате взрыва атомной бомбы (физическое воздействие), влияние социального фактора при формировании и наблюдении данной категории детей [3, 6, 9, 61].

Возникшие в результате облучения у родителей системные поражения организма, по данным некоторых учёных, могут стать причиной нежелательных мутаций у их потомства, которые могут способствовать ослаблению соматического статуса и возникновению энцефалопатии органического генеза, которая оказывает значительное влияние на формирование когнитивных функций у ребёнка [32, 126, 129, 130].

Начиная с 1992 года и по настоящее время на территории трёх государств - Беларуси, России и Украины, подверженных радионуклидному воздействию вследствие крупной катастрофы на ЧАЭС, выполняется исследование состояния психического статуса у детей, получивших облучение вовремя интранатального развития. При этом учёные сообщают об увеличении частоты случаев умственной отсталости среди данных детей и наличия у них эмоционально-поведенческих нарушений, что, по всей видимости, может быть обусловлено не только воздействием облучения на

эмбрион, но и значительным изменением качества жизни беременных женщин после случившейся катастрофы.

Так, А.М. Лягинская и соавт. показали тенденцию к росту числа детей с низкой массой тела при рождении в тех случаях, когда родители имели радиационное облучение гонад. А также Бобковой в Беларуси и на Украине у женщин с облучёнными в репродуктивном возрасте гонадами выявлена тенденция к увеличению числа врождённых пороков развития ЦНС в изолированном так и в сочетании с поражением опорно-двигательного аппарата. В работах Шариповой Н.М. было доказано распространённость и структура нервно-психических расстройств у детей в зависимости от уровня радиации. Так в общей популяции детей нервно–психические нарушения являются одним из основных факторов, приводящих к инвалидизации детей, снижающих качество их жизни [62, 262].

В исследованиях Г.В. Римарчук в соавтор. было доказано влияние малых доз радиации повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у детей, переселённых из районов, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС.

Результаты проведённого анализа литературных данных указывают на целесообразность более полного исследования состояния здоровья у детей, подвергшихся облучению вовремя интранатального развития, и поиска новых лечебно-профилактических методов по сокращению числа случаев отдалённых последствий.

Таким образом, радиоактивное облучение, даже в незначительных дозах, может стать причиной возникновения необратимых процессов в развитии ребёнка вплоть до летального исхода или развития неполноценности.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Материал исследований

Для выполнения поставленных цели и задач были обследованы 50 новорождённых детей, 50 детей 3-х летнего возраста, 50 детей 4-х летнего возраста и 50 детей в возрасте 5 лет.

Дети всех возрастных групп были поделены на 2 группы, контрольную и основную. Группы были образованы исходя из радиационного фона места проживания детей. Контрольная группа состояла из 100 детей (по 25 из каждой возрастной группы), которые проживали в местности с естественным радиационным фоном: по гамма-излучению – $0,2 \text{ мкЗв}\cdot\text{ч}^{-1}$, по радону – $100 \text{ Бк}/\text{м}^3$. Основную группу составили 100 детей (по 25 из каждой возрастной группы), которые проживали в местности с повышенным радиационным фоном: по гамма-излучению – до $2,28 \text{ мкЗв}\cdot\text{ч}^{-1}$ (почти в 11 раз выше естественного фона), по радону – $275,08 \text{ Бк}/\text{м}^3$ (почти в 2,5 раза выше естественного фона).

Таким образом, критериями включения и исключения детей в контрольную группу были возраст, местность проживания с естественным радиационным фоном, отсутствие пренатальных состояний, отсутствие острых и хронических заболеваний; для новорождённых детей – проживание мамы во время беременности в местности с естественным радиационным фоном, отсутствие генитальных и экстрагенитальных заболеваний, протекание беременности без осложнений, физиологические роды через естественные родовые пути, отсутствие гипоксии в родах. Теми же критериями руководствовались при сборе основной группы за исключением радиационного фона. Для включения в основную группу, отбирались дети, постоянно проживавшие в местности с повышенным радиационным фоном. И для новорождённых детей из основной группы основным критерием было проведение беременности матерями в местности с повышенным радиационным фоном.

Данные о радиационном фоне местностей брали из открытых источников и консультировались со специалистами филиала АЯРБ НАНТ (проф. Х.М. Назаровым, д.т.н., директором филиала по Согдийской области). Исходя из данных консультаций, для сбора материала были выбраны медицинские учреждения соответственно в «привязке» детей к местностям с различным радиационным фоном. Детей и новорождённых контрольной группы собирали в родильном доме и поликлинических подразделениях ГМЦ № 7 и ГЦЗ № 15 г. Душанбе, а детей и новорождённых основной группы – в родильном доме ЦРБ, Центрах Здоровья посёлков Гозиён и Чорсу Бободжон Гафуровского района, а также в Областном родильном доме Согдийской области.

Отбор новорождённых детей проводили по Истории родов, Истории развития новорождённого. Кровь забирали сразу после рождения, с письменного согласия мамы (получали заранее до второго периода родов), в объёме 3 мл из вены пуповины со стороны плаценты, до третьего периода родов. Отбор детей 3-5 лет проводили по Истории развития ребёнка во время планового осмотра. У них забирали кровь в объёме 5 мл из кубитальной вены самотёком, в условиях процедурного кабинета Центра здоровья, после письменного разрешения родителей. В качестве антикоагулянта в пробирках использовали гепарин. Вся кровь замораживалась при температуре -20°C , и с помощью сумки-холодильника доставлялась в лабораторию.

Из-за сложности получения разрешения у родильниц и родителей, и ограниченности объёма крови, не удалось провести лабораторные исследования в полном объёме (рисунок 1). Как видно из рисунка, определение активных форм кислорода (АФК) было проведено абсолютно всем 200 детям. В тоже время, уровень супероксиддисмутазы (СОД) определяли у 40 новорождённых и 120 детей 3-5 лет, а малоновый диальдегид (МДА) – только у 20 новорождённых и 60 детей 3-5 лет. Сорбционная способность эритроцитов (ССЭ) была определена у 144 обследованных, а

проницаемость эритроцитарных мембран (ПЭМ) – лишь у 50. Тем не менее, в ходе анализа лабораторных данных, были получены значимые результаты.

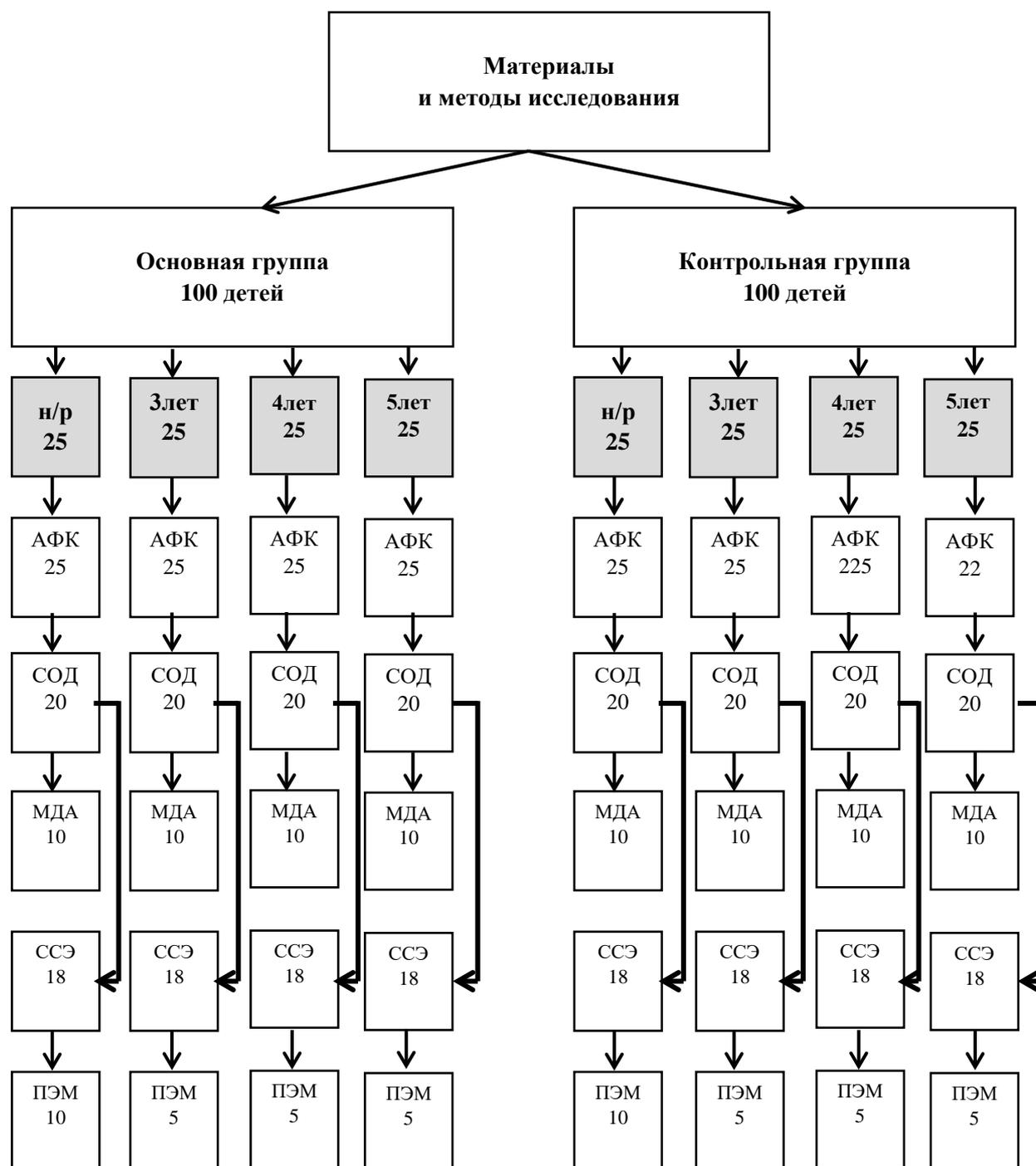


Рисунок 2.1.1. – Блок-схема (flowchart) проведённых лабораторных исследований

2.2. Методы исследований

2.2.1. Клиническое обследование

До обследования новорождённых детей изучали «Историю родов» матерей (форма № 096/т-м), при необходимости проводили опрос родильницы. Новорождённых детей осматривали с неонатологом учреждения в родильном зале через 1,5-2 часа после рождения по стандартной схеме, указанной в «Истории развития новорождённых» (форма № 022).

Детей 3-5 лет осматривали совместно с семейным врачом/участковым педиатром в Центре здоровья во время планового обследования. Анамнез изучали по «Медицинской карте» пациента (форма № 112/у и № 024).

2.2.2. Определение уровня активных форм кислорода (АФК)

Определение уровня АФК в крови проводили колориметрическим методом [M. Freitas et al]. Принцип метода заключается в том, что при взаимодействии соли тетразолия (в работе использован тетразолиевый синий) с АФК, оптические свойства вещества меняются. Реакция АФК с тетразолиевым синим приводит к образованию водонерастворимого соединения формазана, оптическую плотность которого определяют фотоколориметрически при длине волны 560 нм. Таким образом, оптическая плотность указывает на эквивалентное количество АФК, которое представляется в ммоль/мл.

2.2.3. Определение малонового диальдегида (МДА)

Концентрацию малонового диальдегида определяли методом, предложенным И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили. Принцип метода заключается в том, что при высоких температурах одна молекула МДА реагирует с двумя молекулами тиабарбитуровой кислоты. В результате образуется триметиловый комплекс, оптическую плотность которого определяют фотоколориметрически при длине волны 532 нм. Концентрацию МДА рассчитывают по следующей формуле:

$$C \text{ (мкмоль/л)} = \frac{E \times 10^6 \times 3}{1,56 \times 10^5};$$

где E – оптическая плотность полученного триметилового комплекса;

10^6 – коэффициент пересчёта в мкмоль/л;

3 – фактор разведения;

$1,56 \times 10^5$ – молярный коэффициент экстинкции триметилового комплекса.

2.2.4. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД)

Активность фермента супероксиддисмутазы определяли по методу R. Fried (1975). Метод основан на способности СОД ингибировать восстановление нитросинего тетразолия (НСТ) в условиях генерации активных форм кислорода, в результате чего бесцветные тетразолиевые соли превращаются в окрашенные соединения (формазаны). В присутствии СОД процент восстановления НСТ уменьшается. Оптическую плотность полученных соединений определяют при длине волны 540 нм. Расчёт ведут по формуле:

$$T(\%) = \frac{E_0 - E_x}{E_0} \times 100\%;$$

где T – процент блокирования;

E_0 – оптическая плотность соединения при отсутствии СОД;

E_x – оптическая плотность соединения в состоянии равновесия.

$$A (\text{усл. ед./мг}) = \frac{T\%}{100\% - T\%};$$

где A – активность фермента.

2.2.5. Определение проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ)

Проницаемость эритроцитарных мембран определяли по методу, предложенному В.Н. Колмаковым и В.Г. Радченко (1982), т.е. по степени гемолиза эритроцита в изотоническом растворе мочевины. Принцип метода заключается в сопоставлении оптической плотности гемолизированных эритроцитов в различных концентрациях 1,8% изотонического раствора мочевины против оптической плотности раствора со 100% гемолизом.

Для этого готовили взвесь из 0,5 мл эритроцитарной массы и 1,0 мл изотонического раствора хлорида натрия. Эритроцитарную массу получали

путём центрифугирования цельной крови со скоростью 3000 оборотов в минуту в течении 10 минут. Для проведения гемолиза готовили семь различных разведений 1,8% изотонического раствора мочевины. В последней, седьмой пробирке использовался раствор мочевины без разведения, что приводило к 100% гемолизу. В первой пробирке соотношение изотонического раствора мочевины к изотоническому раствору хлорида натрия было 40:60, во второй пробирке – 45:55, в третьей пробирке – 50:50, в четвёртой пробирке – 55:45, в пятой пробирке – 60:40 и в шестой – 65:35. Во все пробирки добавляли взвесь эритроцитарной массы в объёме 100 мкл. После 3 минут инкубации при комнатной температуре, проводили центрифугирование со скоростью 3000 оборотов в минуту в течении 10 минут, после чего отбирали надосадочную жидкость. Оптическую плотность надосадочной жидкости определяли на фотоэлектрокалориметре (ФЭК) при длине волны 540 нм (зелёный фильтр) против оптической плотности дистиллированной воды. ПЭМ высчитывали по следующей формуле:

$$\text{ПЭМ (\%)} = \frac{E_x}{E_{100}} \times 100\%;$$

где E_x – оптическая плотность надосадочной жидкости 1-6 пробирок;

E_{100} – оптическая плотность надосадочной жидкости 7 пробирки (100% гемолиз).

2.2.6. Определение сорбционной способности эритроцитов (ССЭ)

Определение ССЭ проводили по методу, предложенному А.А. Тогайбаевым с соавт. (1988). Принцип метода заключается в способности эритроцитов поглощать различные красители.

С помощью ФЭК при длине волны 670 нм (красный светофильтр) определяли оптическую плотность 3,0 мл 0,025% раствора метиленового синего против оптической плотности дистиллированной воды. После этого в него добавляли 1 мл эритроцитарной массы, полученной путём центрифугирования со скоростью 3000 оборотов в минуту в течении 10 минут. После 3 минут инкубации при комнатной температуре полученную взвесь

центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту в течении 10 минут и отделяли надосадочную жидкость для определения оптической плотности при тех же параметрах ФЭК. Вычисляли количество поглощённого красителя (ССЭ) по формуле:

$$\text{ССЭ (\%)} = 100\% - \frac{E_x}{E_{\text{мс}}} \times 100\%;$$

где E_x – оптическая плотность надосадочной жидкости после инкубации с эритроцитарной массой;

$E_{\text{мс}}$ – оптическая плотность метиленового синего до инкубации с эритроцитарной массой.

Все биохимические исследования проводили в биохимической лаборатории Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) и на кафедре биохимии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» (ст. преподавателем кафедры биохимии Х.Р. Насырджановой). Общий объём лабораторных исследований составил 720 анализов (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1. – Общий объём лабораторных исследований

Лабо- рат. тесты	Основная группа (n =100)				Контрольная группа (n =100)				Всего
	Возраст детей				Возраст детей				
	Н/р	3 лет	4 лет	5 лет	Н/р	3 лет	4 лет	5 лет	
АФК	25	25	25	25	25	25	25	25	200
МДА	10	10	10	10	10	10	10	10	80
СОД	20	20	20	20	20	20	20	20	160
ПЭМ	10	5	5	5	10	5	5	5	50
ССЭ	18	18	18	18	18	18	18	18	144
Нь		13	10	10		1	5	4	43
Эр.		13	10	10		1	5	4	43
Всего	83	104	98	98	83	80	88	86	720

2.2.7. Статистические методы анализа

Статистический анализ результатов исследования проводили на ПК с помощью прикладных программ «Statistica 10» (Stat Soft Inc., США, 2011) и «IBM SPSS Statistics 21.0» (IBM Corporation, США, 2012). Были использованы методы описательной, дисперсионной и корреляционной статистики.

Для описательной статистики вариационные ряды были преобразованы в средние арифметические показатели M (Mean) и для них были высчитаны стандартные ошибки $\pm SE$ (Standard Error).

В виду того, что количество исследований было ограничено в связи с забором крови, был проведён анализ на нормальность распределения вариационных рядов по критерию Шапиро-Вилка с построением гистограмм. Во всех случаях наблюдалось статистически значимое различие от Гауссовой кривой, что свидетельствовало об отсутствии нормального распределения, в связи, с чем дисперсионный анализ проводился непараметрическими методами статистики. Для множественных сравнений независимых выборок применяли H -критерий Крускала-Уоллиса, а для зависимых выборок – критерий Фридмана. Парные сравнения независимых выборок производили по U -критерию Манна-Уитни.

Корреляционный анализ проводили непараметрическим методом Спирмана и для определения взаимосвязи с возрастными категориями (4 категории) – по критерию τ -Кендалла.

Результаты дисперсионного и корреляционного анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Изменение свойств эритроцитарных мембран вследствие нарушения равновесия про- и антиоксидантных систем у детей, проживающих в зоне повышенной радиации

3.1. Оценка содержания активных форм кислорода в крови у детей, проживающих в зоне повышенной радиации

Первой задачей данного исследования было изучение активных форм кислорода (АФК) в организме детей, проживающих в условиях повышенной радиации. Так как АФК постоянно образуется в организме человека (в результате окислительно-восстановительных реакций в клетках организма, иммунных реакций и др.) вначале было изучено содержание АФК в организме здоровых детей, проживающих в условиях нормального радиационного фона (контрольная группа).

Исследования АФК у детей контрольной группы показали, что у новорождённых детей их содержание колебалось на уровне $0,166 \pm 0,002$ ммоль/мл, у детей 3-х лет – $0,169 \pm 0,002$ ммоль/мл, у детей 4-х лет – $0,170 \pm 0,002$ ммоль/мл и у детей 5-и лет – $0,167 \pm 0,002$ ммоль/мл. Дисперсионный анализ полученных данных методом Крускала-Уоллиса показал, что уровни АФК в различном возрасте остаются на одинаковом уровне – $H (df = 3, n = 100) = 2,291738; p = 0,5141$, т.е. $p > 0,05$ (рисунок 3.1.1).

Тем не менее было решено провести корреляционный анализ для выявления зависимости уровня содержания АФК от возраста. Методом τ -Кендалла было выявлено $r = 0,038 (p > 0,05)$, т.е. зависимость отсутствовала. Линейная регрессия также выявила низкую незначимую зависимость на уровне $r = 0,047 (p > 0,05)$, что свидетельствовало об отсутствии изменения уровня АФК в зависимости от возраста.

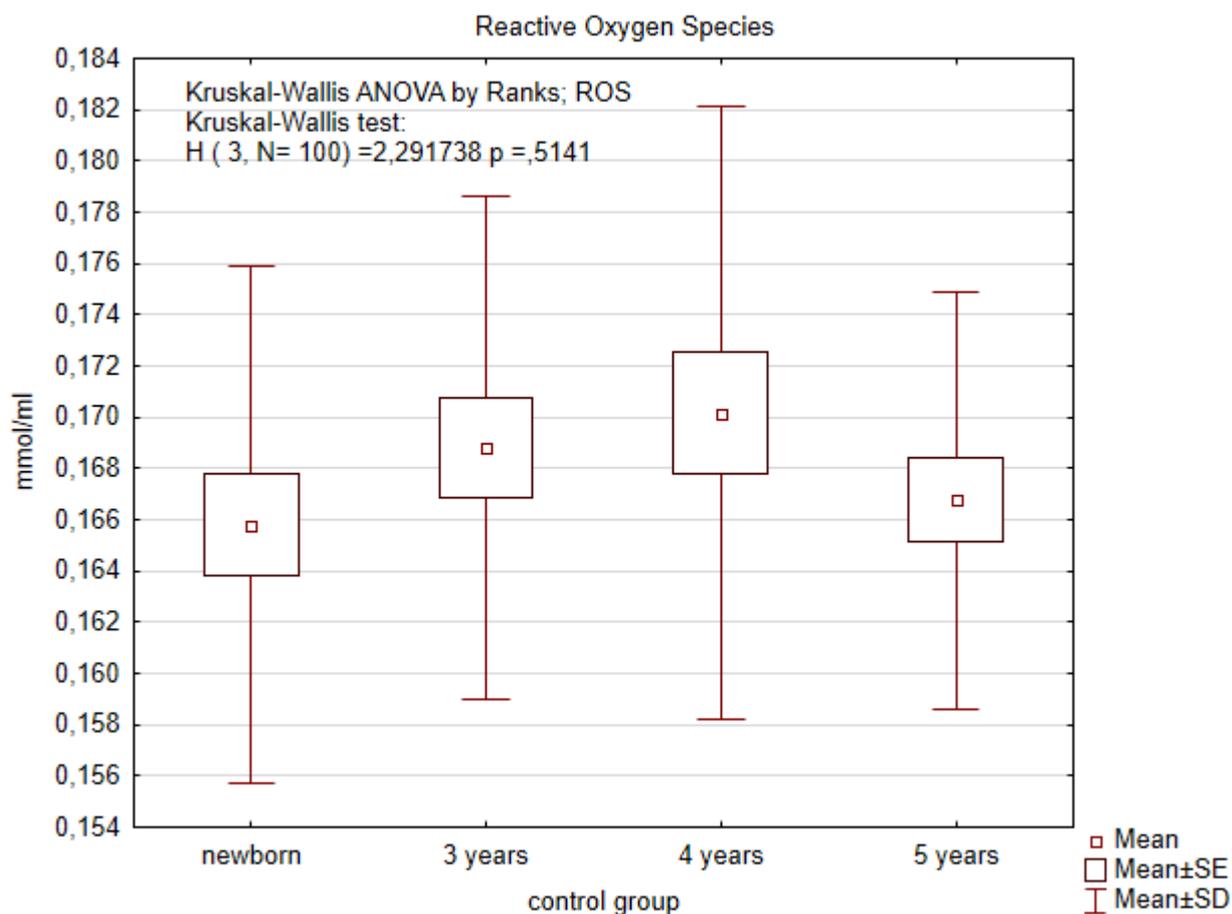


Рисунок 3.1.1. – Содержание АФК в крови у детей контрольной группы

Исследование АФК у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, выявило значительно высокие показатели их образования в организме и содержание в частности в крови, почти в 2 раза выше по каждой возрастной группе (таблица 3.1.1).

Особо хотелось бы отметить, что уже у новорождённых детей, развивавшихся внутриутробно в условиях повышенного радиационного фона, содержание АФК в крови значительно выше, чем у их сверстников, развивавшихся внутриутробно в условиях с нормальным радиационным фоном, что свидетельствует о том, что организм матери во время беременности не является препятствием для радиации. Более того плацента, которая обычно выводит все токсины из организма плода, не выводит активные формы кислорода.

Таблица 3.1.1. – Уровень активных форм кислорода у детей основной группы ($M \pm SE$, ммоль/мл)

Группа	Новорождённые дети	Дети 3 лет	Дети 4 лет	Дети 5 лет
Основная	0,308±0,004 n=25	0,303±0,010 n=25	0,319±0,010 n=25	0,312±0,006 n=25
Контрольная	0,166±0,002 n=25	0,169±0,002 n=25	0,170±0,002 n=25	0,167±0,002 n=25
p	=0,000000 Z =6,0538	=0,000000 Z =6,0537	=0,000000 Z =6,0538	=0,000000 Z =6,0540

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп (по U-критерию Манна-Уитни).

В основной группе также, как и в контрольной дисперсионный анализ методом Крускала-Уоллиса показал, что уровни АФК в различном возрасте изменяются в пределах статистической ошибки – $H (df =3, n =100) =2,479623$; $p =0,4790$, т.е. $p >0,05$ (рисунок 3.1.2).

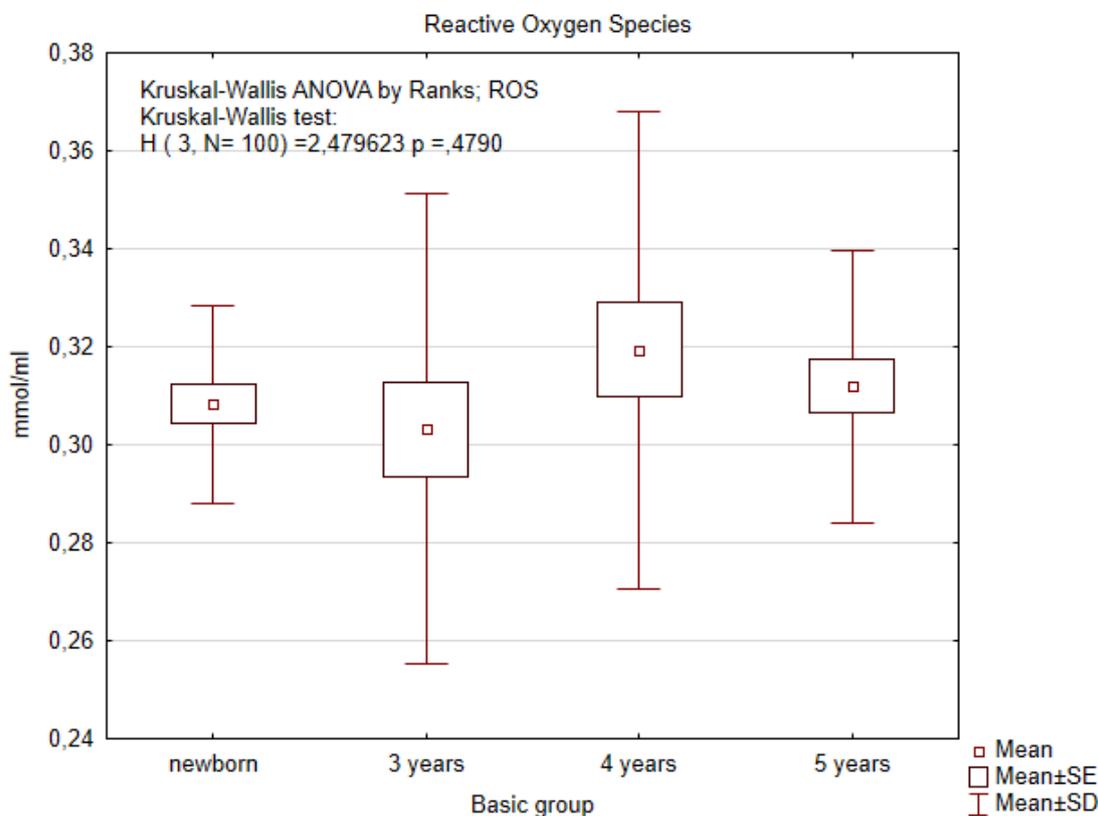


Рисунок 3.1.2. – Содержание АФК в крови у детей основной группы

Корреляционный анализ методом τ -Кендалла выявил уровень $r = 0,068$ ($p > 0,05$). Однако, регрессионный анализ показателей содержания АФК у детей основной группы выявил некоторую динамику уменьшения, что отразилось на значении – $r = -0,56$ ($p < 0,01$). Линейная регрессия показала, что при рассеивании данных наблюдается уменьшение значений содержания АФК кроме максимума в 4-летнем возрасте, благодаря более сниженному разбросу данных, наблюдаемых в 5-летнем возрасте. То есть, можно констатировать, что к 5 летнему возрасту уровень АФК начинает снижаться.

Таким образом, изучение содержания АФК у детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, выявило высокое их образование в организме детей и высокое их содержание в крови в отличие от детей, проживающих в условиях нормального радиационного фона. При этом, у новорождённых детей основной группы также содержание АФК значительно выше, чем у сверстников из контрольной группы. Однако, с возрастом у детей основной группы содержание АФК имеет тенденцию к уменьшению, в то время как у детей контрольной группы возрастной динамики изменений нет.

3.2. Содержание малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД) в крови у детей, проживающих в зоне повышенной радиации

Известно, что при избытке АФК или недостаточности в организме сквенджеров свободных радикалов, запускается каскад деструкций клеточных биомембран посредством процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в результате чего образуются такие токсичные вещества распада как гидроперекиси липидов, малоновый диальдегид (МДА), диеновые и триеновые конъюгаты и диенкетоны. Поэтому следующим этапом исследования было изучение уровня содержания МДА, как маркера процессов ПОЛ в организме детей.

Вначале было изучено содержание МДА у детей контрольной группы, проживающих в условиях с нормальным радиационным фоном.

Исследование показало, что, как и АФК, содержание МДА не имело динамику изменений: у новорождённых детей – $0,993 \pm 0,019$ Ед/мкмоль, у детей 3-х лет – $1,038 \pm 0,088$ Ед/мкмоль, у детей 4-х лет – $0,940 \pm 0,027$ Ед/мкмоль, у детей 5-и лет – $0,927 \pm 0,072$ Ед/мкмоль. Дисперсионный анализ методом Крускала-Уоллиса показал, что уровни МДА в различные возрастные периоды изменяются в пределах статистической ошибки – $H (df = 3, n = 40) = 2,998730$; $p = 0,3918$, т.е. $p > 0,05$ (рисунок 3.2.1).

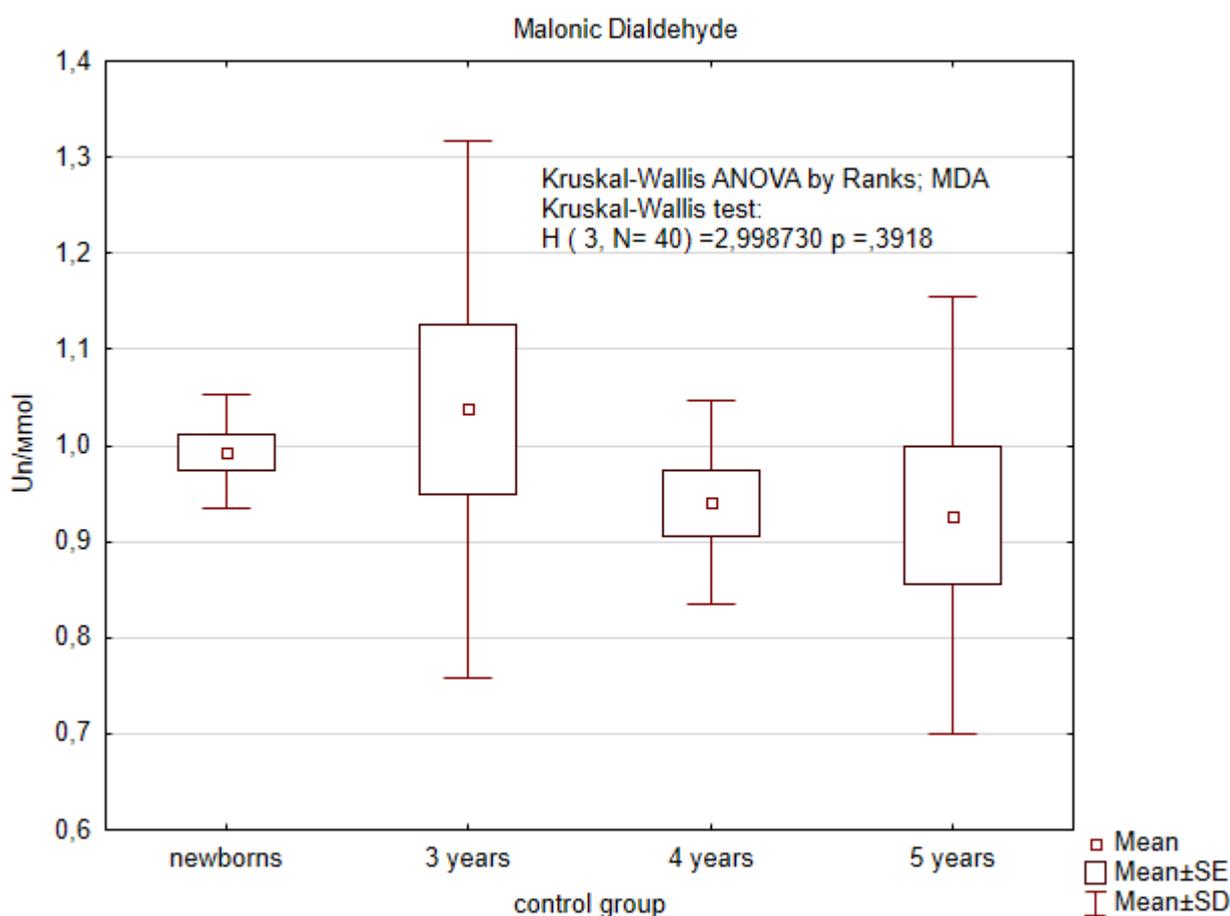


Рисунок 3.2.1. – Содержание МДА в крови у детей контрольной группы

Тем не менее, корреляционный анализ методом τ -Кендалла показал обратную статистически значимую зависимость – $r = -0,22$ ($p < 0,05$), т.е. чем старше ребёнок, тем уровень содержания МДА снижается. Изучение уровня содержания МДА в крови у детей основной группы, проживающих в условиях

повышенного радиационного фона, выявило статистически значимые высокие показатели его содержания (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1. – Уровень малонового диальдегида у детей основной группы ($M \pm SE$, Ед/мкмоль)

Группа	Новорождённые дети	Дети 3 лет	Дети 4 лет	Дети 5 лет
Основная	2,311±0,199 n=10	3,619±0,232 n=10	3,573±0,225 n=10	3,417±0,178 n=10
Контрольная	0,993±0,019 n=10	1,038±0,088 n=10	0,940±0,027 n=10	0,927±0,072 n=10
p	=0,000011 Z =-3,7433	=0,000011 Z =-3,7433	=0,000011 Z =-3,7418	=0,000011 Z =-3,7433

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп (по U-критерию Манна-Уитни).

Данные значения указывают на значительные процессы ПОЛ в организме детей основной группы.

Дисперсионный анализ по H-критерию Крускала-Уоллиса показал, что у новорождённых детей в отличие от детей 3-х, 4-х и 5-и лет, значение содержания МДА на порядок ниже ($p = 0,004413$; $p = 0,007120$; $p = 0,031373$, соответственно), в то время как значения содержания МДА между детьми от 3-х до 5-и лет в пределах статистической ошибки ($p > 0,05$ для всех показателей) (рисунок 3.2.2).

Наряду с дисперсионным анализом, корреляционный анализ методом τ -Кендалла выявил прямую зависимость уровня содержания МДА от возраста ребёнка – $r = 0,30$ ($p < 0,05$), что подтверждает данные дисперсионного анализа. Однако, если не учитывать значения МДА в период новорождённости, в виду того, что часть МДА могла быть выведена плацентой, то имеется статистически незначимая тенденция к снижению МДА в связи с возрастом (τ -Кендалла: $r = -0,12$; $p > 0,05$).

Результаты изучения МДА у детей, проживающих в регионе, с допустимым по санитарно-гигиеническим стандартам повышенным радиационным фоном, свидетельствуют о том, что образование продуктов перекисного окисления липидов (МДА) повышено, что свидетельствует об активном процессе разрушения клеточных биомембран. Более того, с возрастом происходит наслоение процессов гипероксии, что усиливает процессы ПОЛ, в результате чего и наблюдается высокие показатели МДА у старших детей.

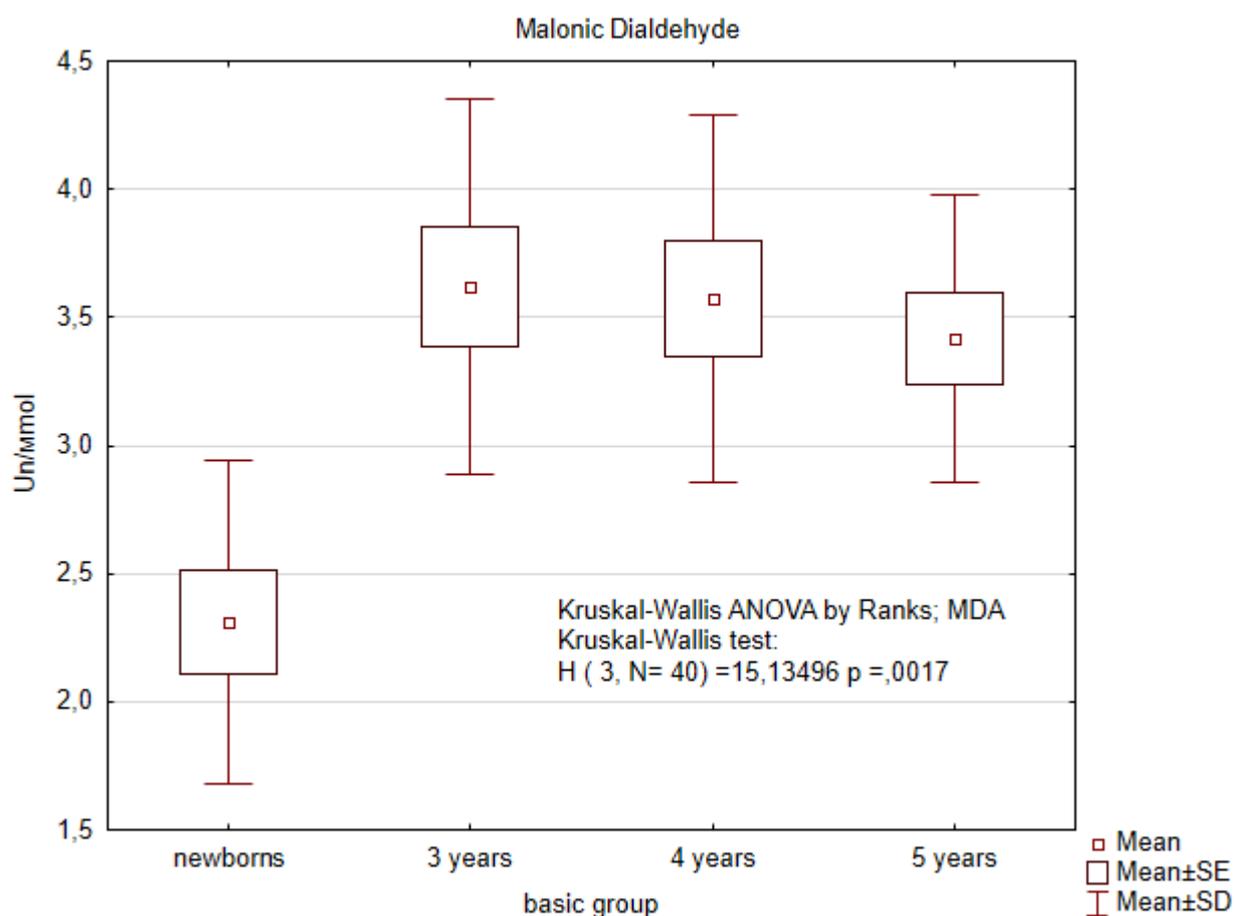


Рисунок 3.2.2. – Содержание МДА в крови у детей основной группы

Наличие высоких показателей содержания МДА в организме детей из условий повышенного радиационного фона также может свидетельствовать о недостаточности систем антиоксидантной защиты. В связи с этим следующим этапом изучения стало исследование наиболее мощного фермента антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД).

Результаты исследования СОД у детей контрольной группы, проживающих в условиях с нормальным радиационным фоном показали устойчивость содержания фермента во все возрастные периоды. Так, у новорождённых детей уровень СОД равнялся $13,34 \pm 0,12$ Ед/мл; у детей 3-х лет – $13,32 \pm 0,11$ Ед/мл; у детей 4-х лет – $13,44 \pm 0,09$ Ед/мл; у детей 5-и лет – $13,19 \pm 0,12$ Ед/мл. По данным дисперсионного анализа методом Крускала-Уоллиса $H (df = 3, n = 80) = 2,728539$; $p = 0,4354$ ($p > 0,05$) для всех возрастных показателей, свидетельствовал об устойчивости выработки фермента (рисунок 3.2.3). Проведённый корреляционный анализ методом τ -Кендалла также подтвердил отсутствие изменений в зависимости от возраста ($r = -0,07$; $p > 0,05$).

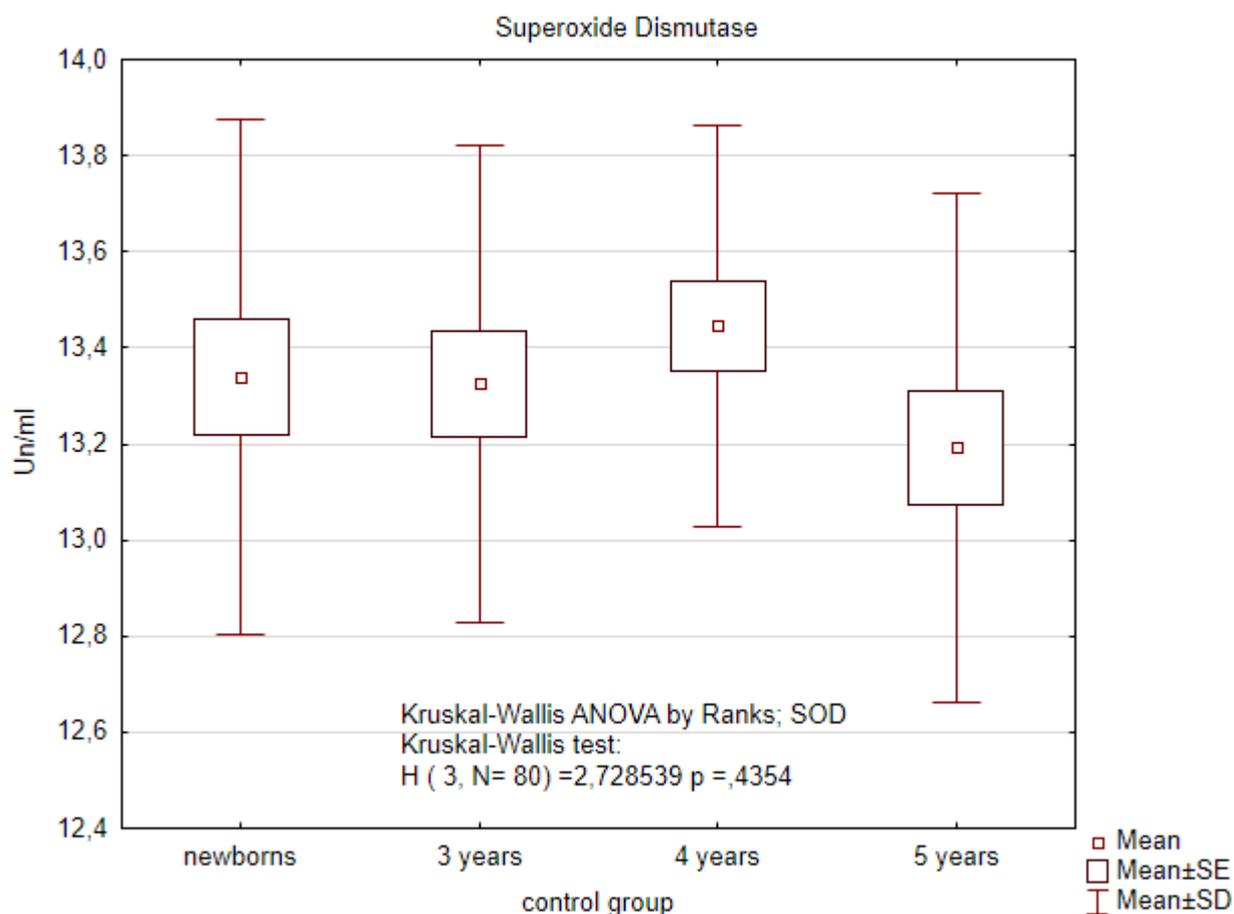


Рисунок 3.2.3. – Содержание супероксиддисмутазы в крови у детей контрольной группы

Исследование СОД у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, выявило значительное снижение уровня фермента в крови (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2. – Уровень супероксиддисмутазы у детей основной группы (M±SE, Ед/мл)

Группа	Новорождённые дети	Дети 3 лет	Дети 4 лет	Дети 5 лет
Основная	10,28±0,04 n=20	10,37±0,09 n=20	10,47±0,08 n=20	10,43±0,07 n=20
Контрольная	13,34±0,12 n=20	13,32±0,11 n=20	13,44±0,09 n=20	13,19±0,12 n=20
p	=0,000000 Z =5,3970	=0,000000 Z =5,3970	=0,000000 Z =5,3965	=0,000000 Z =5,3968

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп (по U-критерию Манна-Уитни).

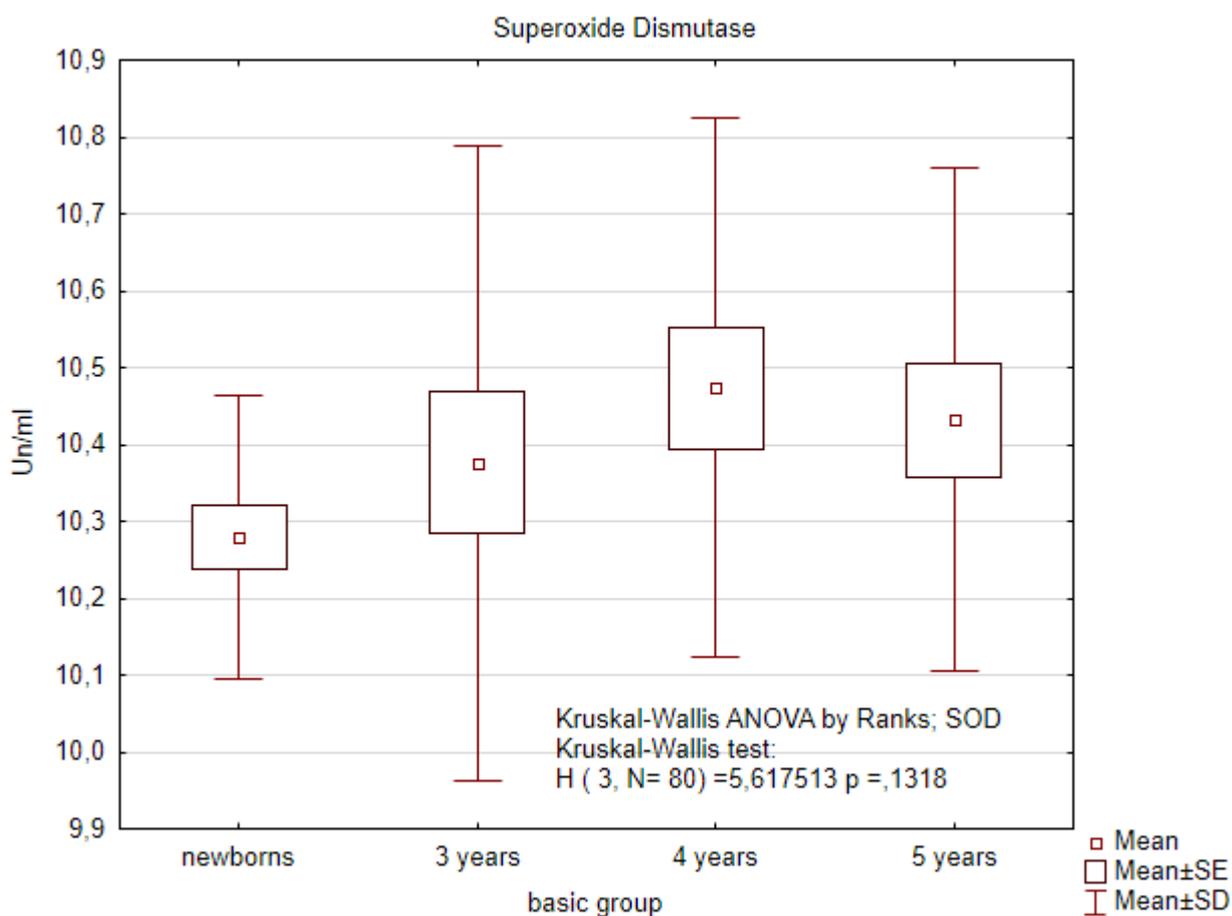


Рисунок 3.2.4. – Содержание СОД в крови у детей основной группы

При этом, в отличие от детей контрольной группы уровень СОД в зависимости от возраста имеет тенденцию к повышению, хотя по данным дисперсионного анализа методом Крускала-Уоллиса H ($df = 3$, $n = 80$) $= 5,617513$; $p = 0,1318$, т.е. $p > 0,05$ – нет статистической значимости (рисунок 3.2.4).

В тоже время корреляционный анализ методом τ -Кендалла подтвердил наличие статистически значимой прямой слабой корреляционной связи между значениями СОД и возрастом у детей основной группы ($r = 0,16$; $p < 0,05$). То есть, с увеличением возраста увеличивается выработка СОД, т.е. начинается компенсация по производству СОД в организме.

Вероятно, именно увеличение продукции СОД в возрастном аспекте могло привести к тенденциям снижения продукции МДА и снижению наличия АФК в организме детей основной группы, проживающих в условиях повышенной радиации. Для выявления связей между показателями АФК, МДА и СОД был проведён корреляционный анализ методом Спирмана (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3. – Корреляционная матрица связи между показателями АФК, МДА и СОД у детей основной группы

АФК			
МДА	-0,20; $p > 0,05$		
СОД	0,80; $p > 0,05$	0,40; $p > 0,05$	
	АФК	МДА	СОД

Примечание: по критерию Спирмана.

Данный анализ не выявил статистически значимых связей, однако показал наличие сильной прямой связи между АФК и СОД, а также – средней прямой связи между МДА и СОД. То есть, чем выше АФК и МДА, тем больше становится СОД, что свидетельствует о компенсаторном механизме

выработки антиоксидантных систем. Но более всего видна реакция СОД именно на наличие и величину АФК.

Таким образом, изучение СОД у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, выявило, что в результате повышенной АФК, в организме увеличиваются процессы ПОЛ, о чём свидетельствует увеличение продукции МДА, и в тоже время наблюдается снижение содержания СОД, что свидетельствует о высоком уровне расхода фермента для нейтрализации свободных радикалов. В тоже время выявлена медленная динамика увеличения содержания СОД в связи со взрослением.

3.3. Изменение свойств биомембран эритроцитов у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона

Как ранее было показано, даже в нормальных условиях в организме формируются активные формы кислорода, которые запускают процессы ПОЛ в биомембранах. В здоровом организме при нормальных условиях обитания данные процессы происходят непрерывно и связаны, прежде всего, с окислительно-восстановительными реакциями, с процессами метаболизма и катаболизма, а также с иммунными процессами. Этим процессам в организме противостоят системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Именно равновесие между ПОЛ и АОЗ обеспечивают постоянство (гомеостаз). Превалирование ПОЛ или недостаток АОЗ приводят к повреждениям мембран клеток тканей, к формированию местной воспалительной реакции и манифестации симптомов.

Однако, не смотря на равновесие систем, на биомембранах посредством ПОЛ происходят процессы, ведущие к их старению. Самым важным показателем старения мембран является снижение их текучести (эластичности). Наиболее быстро такие процессы происходят на мембранах эритроцитов, поэтому эритроциты имеют короткий период жизни. Именно в виду снижения эластичности мембран эритроцитов, происходит их разрушение в ретикуло-эндотелиальной системе (РЭС) селезёнки. Молодые

эритроциты с эластичными мембранами «проскакивают» РЭС селезёнки, в то время как старые эритроциты с ригидными мембранами «раскалываются» в кристах РЭС селезёнки, где осмолярность более высокая, чем в целом по крови. В связи с этим эритроцитарные биомембраны служат эталоном для исследований свойств клеточных мембран организма.

В данной работе для изучения свойств мембран эритроцитов были выбраны исследования сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) и проницаемость эритроцитарных мембран (ПЭМ). ССЭ показывает кумулятивный эффект от возможных дефектов мембран эритроцитов, в то время как ПЭМ является маркёром увеличения преждевременно стареющих эритроцитов вследствие потери эластичности мембран.

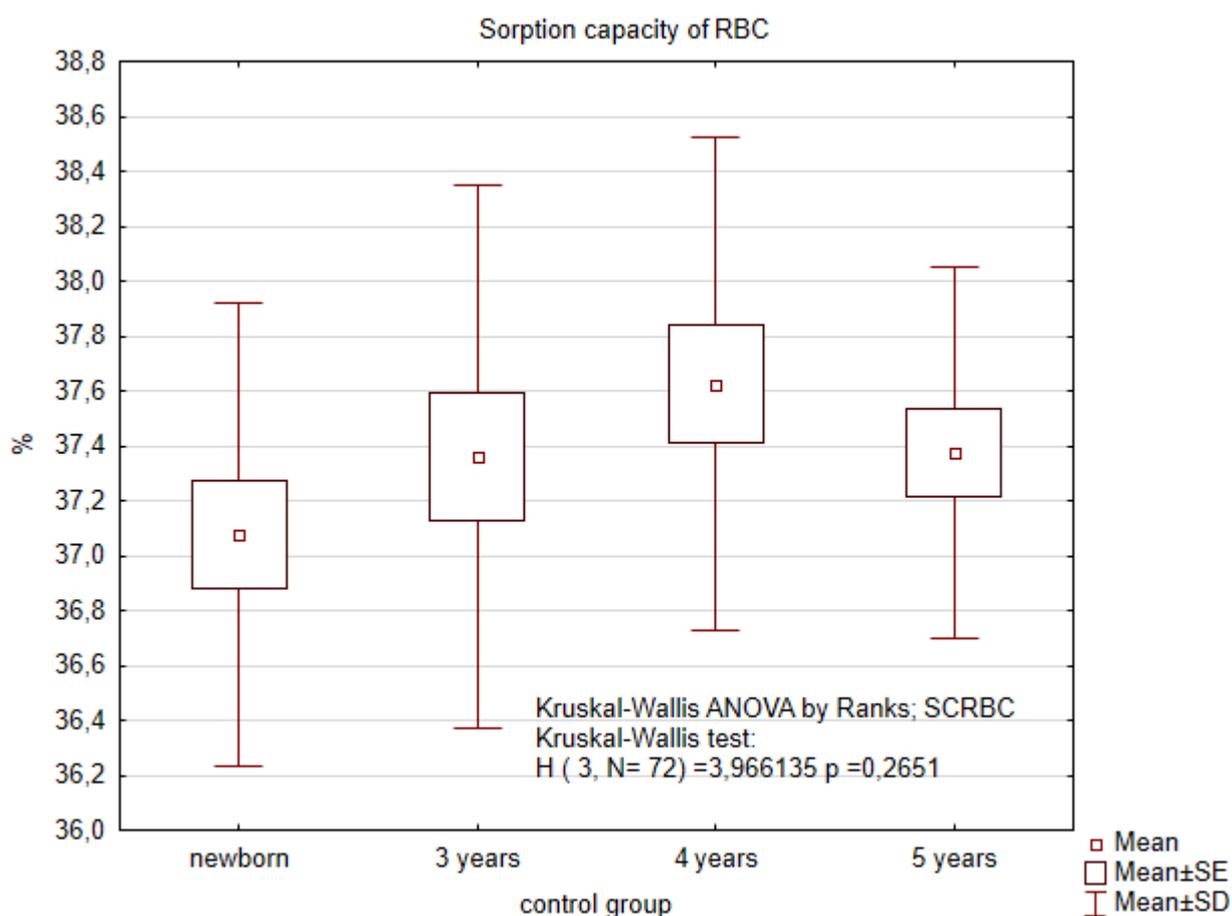


Рисунок 3.3.1. – Сорбционная способность эритроцитов у детей контрольной группы

Результаты исследования ССЭ у детей контрольной группы, показали его устойчивость среди детей, проживающих в условиях нормального радиационного фона не зависимо от возраста (у новорождённых – $37,1 \pm 0,2\%$, у детей 3-х лет – $37,4 \pm 0,2\%$, у детей 4 лет – $37,6 \pm 0,2\%$, у детей 5 лет – $37,4 \pm 0,2\%$), что свидетельствовало об отсутствии факторов, влияющих на изменение биологических мембран (рисунок 3.3.1).

Дисперсионный анализ методом Крускала-Уоллиса подтвердил, что ССЭ в различные возрастные периоды изменяются в пределах статистической ошибки – $H(df = 3, n = 72) = 3,966135; p = 0,2651$, т.е. $p > 0,05$.

Исследование сорбционной способности эритроцитов у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, показало значительное увеличение поглощения красителя (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1. – Значения ССЭ в исследуемых группах ($M \pm SE$, %)

Группа	Новорождённые дети	Дети 3 лет	Дети 4 лет	Дети 5 лет
Основная	$58,8 \pm 0,2$ n = 18	$59,1 \pm 0,3$ n = 18	$59,2 \pm 0,2$ n = 18	$59,0 \pm 0,3$ n = 18
Контрольная	$37,1 \pm 0,2$ n = 18	$37,4 \pm 0,2$ n = 18	$37,6 \pm 0,2$ n = 18	$37,4 \pm 0,2$ n = 18
p	$=0,000000$ $Z = -5,1100$	$=0,000000$ $Z = -5,1096$	$=0,000000$ $Z = -5,1096$	$=0,000000$ $Z = -5,1103$

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп (по U-критерию Манна-Уитни).

Из таблицы видно, что в основной группе, как и в контрольной группе, динамики изменений показателей ССЭ в зависимости от возраста не было – $H(df = 3, n = 72) = 1,368410, p = 0,7130$ (по критерию Крускала-Уоллиса), т.е. $p > 0,05$ (рисунок 3.3.2). Значение корреляционной связи по τ -Кендалла составило: $r = 0,08$ ($p > 0,05$).

Причина отсутствия динамики, которая была выявлена при изучении активности прооксидантных систем и антиоксидантных систем организма

связана с повреждением мембран, его гликокаликса, утратой зарядов на мембранах, следовательно, с быстрой гибелью эритроцитов. Свидетельством этого явилось выявленное высокое поглощение красителя, обусловленное дефектами мембраны, через которые краситель стал присоединяться к внутренним компонентам эритроцитов.

Для подтверждения изменений биомембран эритроцитов, далее была изучена их проницаемость. В любом случае все мембраны имеют проницаемость, т.к. через них осуществляется трансмембранный переход, как газов, так и питательных веществ с водой. Однако нормальная проницаемость может снижаться или повышаться, что зависит от состояния мембраны и окружающих жидкостей.

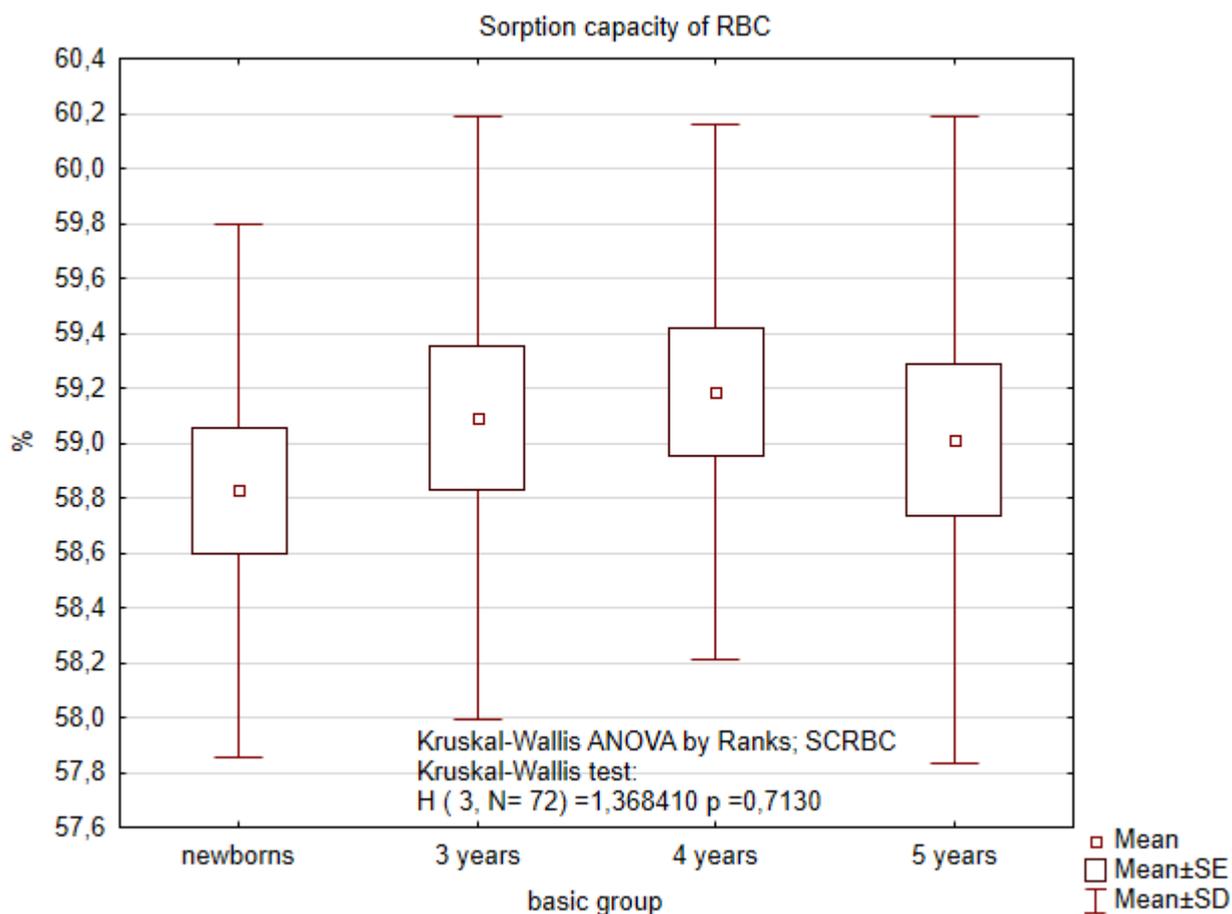


Рисунок 3.3.2. – Сорбционная способность эритроцитов у детей основной группы

Для разработки критериев нормы проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в изучаемых возрастных периодах, данный параметр был изучен у детей контрольной группы, проживающих в условиях нормального радиационного фона (таблица 3.3.2).

Между возрастными группами различия были выявлены только в первом разведении и в четвёртом. При этом парный анализ по U-критерию Манна-Уитни в первом разведении выявил разницу между детьми 3-х и 4-х лет ($p = 0,023953$; $Z = 2,88$) и в четвертом разведении между детьми 3 лет и новорождёнными ($p = 0,030360$; $Z = 2,80$).

Таблица 3.3.2. – Динамика изменения ПЭМ в зависимости от концентрации мочевины и возраста у детей контрольной группы ($M \pm SE$, %)

Разведение мочевины	Н/р (n =10)	Дети 3 лет (n =5)	Дети 4 лет (n =5)	Дети 5 лет (n =5)	p
I (40/60)	5,6±0,5	3,4±0,6 $p_1 > 0,05$	8,2±1,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	7,5±2,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	$= 0,0358$ $H = 8,56$
II (45/55)	10,5±0,3	8,6±0,9	9,9±1,0	10,7±1,7	$= 0,3485$ $H = 3,29$
III (50/50)	12,7±0,3	13,9±0,9	11,4±1,0	13,6±1,6	$= 0,3791$ $H = 3,08$
IV (55/45)	15,7±0,2	19,9±1,3 $p_1 < 0,05$	16,4±1,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	16,5±1,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	$= 0,0442$ $H = 8,09$
V (60/40)	18,0±0,3	21,4±1,7	20,9±2,1	20,6±2,6	$= 0,1006$ $H = 6,24$
VI (65/35)	20,1±0,3	23,4±1,6	25,2±3,0	22,5±2,5	$= 0,1025$ $H = 6,20$
p*	$= 0,00000$ $\chi^2 = 50,0$	$= 0,00014$ $\chi^2 = 25,0$	$= 0,00014$ $\chi^2 = 25,0$	$= 0,00014$ $\chi^2 = 25,0$	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми возрастными группами по H-критерию Крускала-Уоллиса. p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с новорождёнными; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с детьми 3-х лет; p_3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с детьми 4-х лет (p_1 - p_3 – по U-критерию Манна-Уитни); p* – статистическая значимость различий показателей между всеми разведениями мочевины (по критерию Фридмана).

Как видно из таблицы, повышение концентрации мочевины в различных разведениях в растворе приводит к меньшей устойчивости эритроцитов и повышенному их разрушению, при этом динамика увеличения статистически значима для каждой возрастной группы.

Изучение проницаемости эритроцитарных мембран у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, в сравнении с детьми контрольной группы показало значительное увеличение ПЭМ. Чаще всего по большинству разведений ПЭМ у детей основной группы была увеличена почти в 2 раза, но именно по IV разведению повышение было почти в 3 раза (таблицы 3.3.3-3.3.6).

Таблица 3.3.3. – Значения ПЭМ у новорождённых детей ($M \pm SE$, %)

Разв. мочев.	I	II	III	IV	V	VI
Н/р (по 10)	(40/60)	(45/55)	(50/50)	(55/45)	(60/40)	(65/35)
Основная	10,3±0,2	14,9±0,9	28,4±1,5	43,1±2,1	56,4±1,4	59,3±0,9
Контрольная	5,6±0,5	10,5±0,3	12,7±0,3	15,7±0,2	18,0±0,3	20,1±0,3
p	0,000011	0,000325	0,000011	0,000011	0,000011	0,000011
	Z =3,74	Z =3,29	Z =3,74	Z =3,74	Z =3,74	Z =3,74

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп (по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 3.3.4. – Значения ПЭМ у детей 3-х лет ($M \pm SE$, %)

Разв. мочев.	I	II	III	IV	V	VI
3 лет (по 5)	(40/60)	(45/55)	(50/50)	(55/45)	(60/40)	(65/35)
Основная	10,3±0,7	17,6±1,0	27,6±1,1	35,7±1,7	45,6±1,7	56,8±1,9
Контрольная	3,4±0,6	8,6±0,9	13,9±0,9	19,9±1,3	21,4±1,7	23,4±1,6
p	0,007937	0,007937	0,007937	0,007937	0,007937	0,007937
	Z =2,51					

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп (по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 3.3.5. – Значения ПЭМ у детей 4-х лет (M±SE, %)

Разв. мочеv.	I	II	III	IV	V	VI
4 лет (по 5)	(40/60)	(45/55)	(50/50)	(55/45)	(60/40)	(65/35)
Основная	24,1±4,7	28,0±4,4	36,7±2,6	45,4±1,0	53,8±1,3	59,0±0,9
Контрольная	8,2±1,2	9,9±1,0	11,4±1,0	16,4±1,4	20,9±2,1	25,2±3,0
p	0,015973	0,007937	0,007937	0,007937	0,007937	0,007937
	Z =2,30	Z =2,51				

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп (по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 3.3.6. – Значения ПЭМ у детей 5-и лет (M±SE, %)

Разв. мочеv.	I	II	III	IV	V	VI
5 лет (по 5)	(40/60)	(45/55)	(50/50)	(55/45)	(60/40)	(65/35)
Основная	22,7±3,3	30,8±3,1	35,5±3,3	45,3±3,2	50,8±2,5	55,5±2,1
Контрольная	7,5±2,2	10,7±1,7	13,6±1,6	16,5±1,6	20,6±2,6	22,5±2,5
p	0,007937	0,007937	0,007937	0,007937	0,007937	0,007937
	Z =2,51					

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп (по U-критерию Манна-Уитни).

Обращает на себя внимание неоднородность полученных данных, что свидетельствует о наличии различий ПЭМ в основной группе в зависимости от возраста детей. Для этого был проведён множественный дисперсионный анализ показателей в основной группе (таблица 3.3.7).

Результаты анализа показали, что по первому разведению имелось статистически значимое повышение ПЭМ у детей 5-и лет в отличие от новорождённых и детей 3-х лет. При этом у детей 4-х лет, не смотря на максимальное значение, различия не были выявлены, т.к. имелся очень

большой разброс данных, о чём свидетельствовала стандартная ошибка средней величины.

Таблица 3.3.7. – Динамика ПЭМ в зависимости от концентрации мочевины у детей основной группы и их возраста ($M \pm SE$, %)

Разведение мочевины	Н/р (n =10)	Дети 3 лет (n =5)	Дети 4 лет (n =5)	Дети 5 лет (n =5)	р
I (40/60)	10,3±0,2	10,3±0,7 $p_1 > 0,05$	24,1±4,7 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	22,7±3,3 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	=0,0042 H =13,2
II (45/55)	14,9±0,9	17,6±1,0 $p_1 > 0,05$	28,0±4,4 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	30,8±3,1 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	=0,0028 H =14,1
III (50/50)	28,4±1,5	27,6±1,1 $p_1 > 0,05$	36,7±2,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	35,5±3,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	=0,0453 H =8,03
IV (55/45)	43,1±2,1	35,7±1,7 $p_1 > 0,05$	45,4±1,0 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	45,3±3,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	=0,0224 H =9,59
V (60/40)	56,4±1,4	45,6±1,7 $p_1 < 0,01$	53,8±1,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	50,8±2,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	=0,0095 H =11,5
VI (65/35)	59,3±0,9	56,8±1,9	59,0±0,9	55,5±2,1	=0,3478 H =3,30
p*	=0,00000 $\chi^2 = 50,0$	=0,00014 $\chi^2 = 25,0$	=0,00014 $\chi^2 = 25,0$	=0,00014 $\chi^2 = 25,0$	

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей между всеми возрастными группами по H-критерию Крускала-Уоллиса. p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с новорождёнными; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с детьми 3-х лет; p_3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с детьми 4-х лет (p_1 - p_3 – по U-критерию Манна-Уитни); p^* – статистическая значимость различий показателей между всеми разведениями мочевины (по критерию Фридмана).

Во втором разведении мочевины у детей 4-х и 5-и лет значения ПЭМ были значительно выше, чем у новорождённых.

В третьем разведении, несмотря на то, что анализ Крускала-Уоллиса выявил статистическую значимость различий показателей в различных возрастных группах, попарное сравнение в разрезе не дало значимых различий, и поэтому эти данные можно отнести к одной категории.

В четвёртом разведении значения, практически равны, однако имелось различие значений ПЭМ между детьми 3-х и 4-х лет.

И в пятом разведении наименьшее значение было у детей 3-х лет, а максимальное значение у новорождённых.

В последнем шестом разведении различия значений ПЭМ нивелировались и ими можно пренебречь.

Графическое сравнение основной и контрольной групп показало, насколько высока скученность показателей различных возрастных категорий в одних и тех же разведениях в контрольной группе, и насколько имелся большой разброс между возрастными категориями в основной группе (рисунок 3.3.3).

При этом обращало на себя внимание то, что чем выше была концентрация мочевины, тем больше было различие между кривыми контрольной и основной групп: минимум в первом разведении и максимум в последнем шестом разведении мочевины.

Таким образом, можно констатировать, что высокая проницаемость эритроцитарных мембран у детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, обусловлена быстрым старением и повышенной разрушаемостью эритроцитов в следствии высокой частоты образования дефектов, но также из-за дефектов мембраны теряют поверхностный заряд, что приводит к сладжу эритроцитов. Потеря зарядов мембранами и наличие дефектов является причиной высокого поглощения красителя, с чем связана высокая сорбционная способность эритроцитов. У детей контрольной группы из условий с нормальным радиационным фоном наличие повышенной

проницаемости эритроцитов свидетельствует о естественном старении эритроцитарных мембран, а сорбционная способность показывает энергетическую ёмкость гликокаликса.

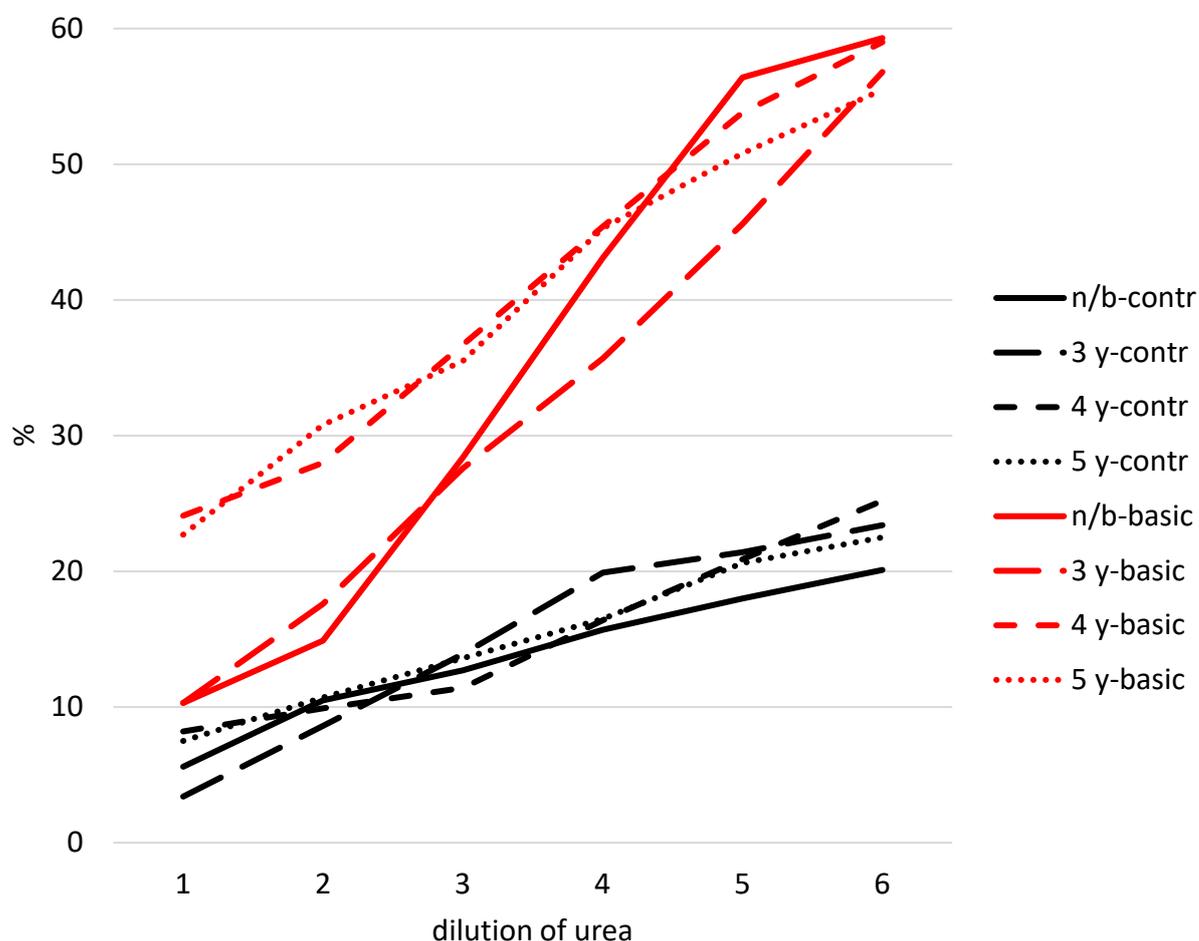


Рисунок 3.3.3. – Динамика изменений ПЭМ в зависимости от концентрации мочевины и возраста в основной (красные линии) и контрольной (чёрные линии) группах

3.4. Лабораторные показатели эритроцитов у детей основной группы, проживающих, в условиях повышенного радиационного фона

Анализ проницаемости эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов показал, что у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, имеется

быстрое старение и разрушение эритроцитарных мембран. Следовательно, должны быть изменения в показателях красной крови.

На этом этапе исследований возникли трудности в виду отказа родителей сдавать клинический анализ крови, особенно в контрольной группе и среди новорождённых детей обеих групп (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1. – Количество детей, участвовавших в исследованиях клинического анализа крови

Возраст	Основная группа	Контрольная группа
Новорождённые	–	–
Дети 3-х лет	13	1
Дети 4-х лет	10	5
Дети 5-и лет	10	4

Тем не менее, с помощью непараметрических методов попробовали провести анализ полученных результатов. Исследования уровня гемоглобина и количества эритроцитов у детей контрольной группы, проживающих в условиях нормального радиационного фона, показали, что данные по гемоглобину и эритроцитам среди детей 4 и 5 лет статистически значимо не отличаются ($p > 0,05$ для обоих показателей) (таблица 3.4.2).

Таблица 3.4.2. – Уровень гемоглобина и количество эритроцитов у детей контрольной группы ($M \pm SE$)

Возраст	Гемоглобин (г/л)	Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)
Норма [ВОЗ]	$>100,0$	$4,09 \pm 0,60$
Дети 4-х лет (n =5)	$114,6 \pm 4,6$	$3,80 \pm 0,22$
Дети 5-и лет (n =4)	$117,5 \pm 1,5$	$4,05 \pm 0,12$
P	$=1,000000$ (Z =0,00)	$=0,619797$ (Z =-0,50)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между возрастными группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Как видно из таблицы 3.4.2 показатели уровня гемоглобина и количества эритроцитов у детей контрольной группы, проживающих в условиях нормального радиационного фона, находились в пределах нормальных значений. Нормальный уровень гемоглобина и количество эритроцитов для исследуемых возрастных групп определяли по рекомендациям ВОЗ [300], в которых определены критерии нормы для всех возрастных групп.

Исследования уровня гемоглобина и количества эритроцитов у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, показали наличие умеренной анемии (таблица 3.4.3).

Таблица 3.4.3. – Уровень гемоглобина и количество эритроцитов у детей основной группы (M±SE)

Возраст	Дети 3-х лет (n =13)	Дети 4-х лет (n =10)	Дети 5-и лет (n =10)	p
Hb (г/л)	92,3±2,0	82,3±2,0 $p_1 < 0,05$	90,7±2,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	=0,0105 (H =9,12)
Er ($\times 10^{12}/л$)	3,08±0,07	2,85±0,08	2,99±0,08	=0,1132 (H =4,36)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми возрастными группами по H-критерию Крускала-Уоллиса (ANOVA). p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с детьми 3-х лет; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с детьми 4-х лет (p_1-p_2 – по U-критерию Манна-Уитни).

Согласно всем предыдущим исследованиям, высокие значения активных форм кислорода, повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов, высокое потребление антиоксидантных систем защиты и их низкое содержание у детей основной группы, привело к быстрому старению и дефектам эритроцитарных мембран, что должно было отразиться на показателях гемоглобина и эритроцитов. Сравнение данных показателей детей

основной и контрольной групп подтвердили результаты прежних исследований (таблица 3.4.4).

Таблица 3.4.4. – Сравнение уровней гемоглобина и количества эритроцитов в обеих группах (M±SE)

Группа	Дети 4-х лет		Дети 5-и лет	
	Hb (г/л)	Er ($\times 10^{12}/л$)	Hb (г/л)	Er ($\times 10^{12}/л$)
Основная	82,3±2,0	2,85±0,08	90,7±2,4	2,99±0,08
Контрольная	114,6±4,6	3,80±0,22	117,5±1,5	4,05±0,12
p	=0,000666 (Z =3,01)	=0,002664 (Z =2,74)	=0,001998 (Z =2,77)	=0,001998 (Z =2,77)

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп (по U-критерию Манна-Уитни).

Дисперсионный анализ показал статистически значимое снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, по сравнению с таковыми показателями у детей контрольной группы, проживающих в условиях нормального радиационного фона.

Учитывая влияние окислительного стресса и возможности антиоксидантной защиты, был проведён корреляционный анализ между уровнем гемоглобина, количеством эритроцитов, уровнем АФК и содержанием СОД у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона (таблица 3.4.5).

Как видно из таблицы, хотя статистически значимых связей нет, тем не менее в наличие имеются сильные обратные корреляции между гемоглобином с эритроцитами с одной стороны и АФК с СОД, с другой стороны. То есть чем выше содержание АФК и СОД, тем ниже уровень гемоглобина и количество эритроцитов и наоборот, чем ниже содержание АФК и СОД, тем выше уровень гемоглобина и количество эритроцитов. При этом закономерно, что между уровнем гемоглобина и количеством эритроцитов имеется сильная прямая корреляционная связь.

Таблица 3.4.5. – Корреляционная матрица связи между показателями АФК, СОД, гемоглобина и эритроцитов у детей основной группы

АФК				
СОД	0,80; $p > 0,05$			
Нь	-1,00; $p > 0,05$	-1,00; $p > 0,05$		
Эритроциты	-1,00; $p > 0,05$	-1,00; $p > 0,05$	1,00; $p > 0,05$	
	АФК	СОД	Нь	Эритроциты

Примечание: по критерию Спирмана.

В виду наличия корреляционных связей, были выстроены кривые динамик изменений показателей по возрасту (рисунок 3.4.1).

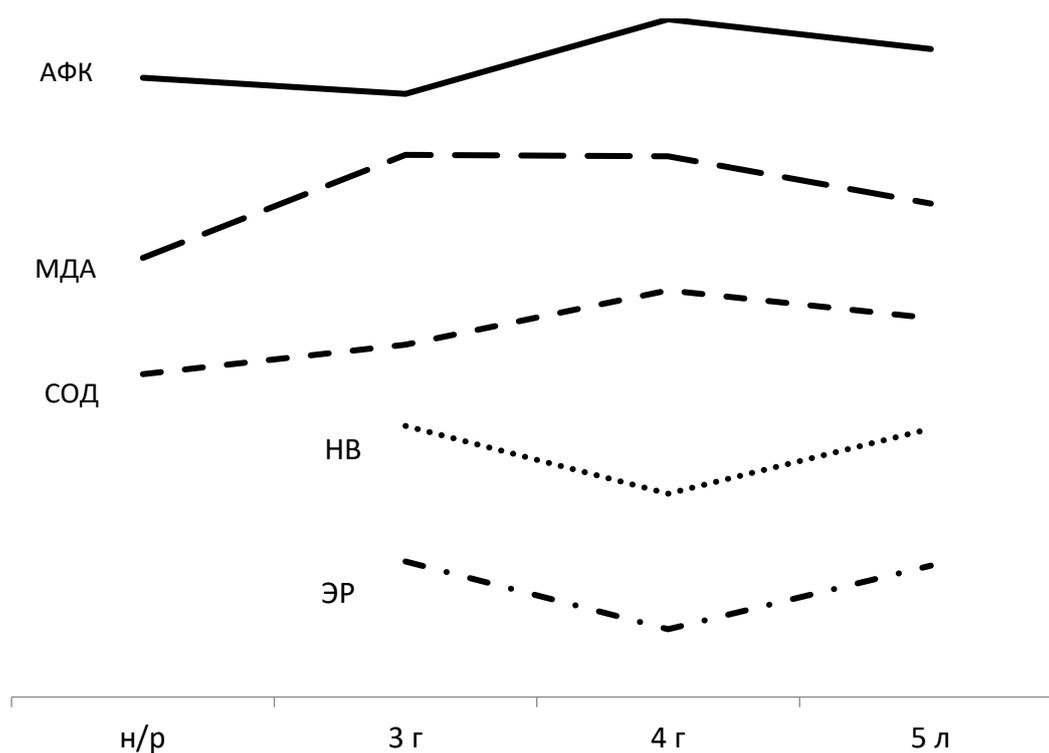


Рисунок 3.4.1. – Динамика исследованных показателей по возрасту у детей основной группы

Данный рисунок показал аккумуляцию активных форм кислорода к 4 годам. При этом уровень малонового диальдегида достигал своего максимума

к 3 годам, а к 4 оставался на том же уровне. В то же время уровень СОД как и АФК достигал своего максимума к 4 годам. Не смотря на активность антиоксидантных систем, АФК приводил к уменьшению количества эритроцитов и уровня гемоглобина к 4 годам. Далее уровень гемоглобина и количество эритроцитов начинали увеличиваться, при этом отмечалось понижение как уровня АФК, так и уровня СОД. То есть к 5 годам наблюдалась динамика, которую можно интерпритировать как возможную адаптацию к условиям повышенного радиационного фона.

Таким образом, у детей основной группы, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, в организме выявлялся высокий уровень активной формы кислорода, что приводило к увеличению концентрации малонового диальдегида, который является следствием усиления перекисного окисления липидов. Усиление процессов перекисного окисления липидов стимулировало ответную компенсаторную реакцию, направленную на увеличение выработки супероксиддисмутазы, что свидетельствовало о усилении антиоксидантной защиты организма. Не смотря на компенсаторные механизмы антиоксидантной системы, происходило повреждение биологических мембран в первую очередь мембран эритроцитов, у которых повысились проницаемость и сорбционную способность. Как следствие повышенного окислительного стресса, снизилось количество эритроцитов и гемоглобина. Наличие возрастной динамики показало то, что не смотря на внутриутробное развитие, организм мамы недостаточно защищал от радиационного фона, при этом максимальный уровень все процессы повреждения достигали к 3-4 годам, но уже далее происходила адаптация к данным условиям среды.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Наши исследования показали, что у детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, выявило высокое содержание АФК в крови в отличие от детей, проживающих в условиях нормального радиационного фона. При этом, у новорождённых детей основной группы также содержание АФК значительно выше, чем у сверстников из контрольной группы. Однако, с возрастом у детей основной группы содержание АФК имеет тенденцию к уменьшению, в то время как у детей контрольной группы возрастной динамики изменений нет. То есть, можно констатировать, что с возрастом у детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона происходят адаптационные изменения, приводящие к снижению содержания АФК в крови. При этом наличие высокого содержания АФК у новорождённых свидетельствует о том, что организм мамы не защищает плод от воздействия радиации или защищает, но недостаточно. При этом и плацента не выводит избыточные молекулы синглетного кислорода (АФК).

Данные литературных источников свидетельствуют о том, что в организме здорового человека всегда присутствуют активные формы кислорода [46, 77, 111, 155, 185], которые играют важную роль в регуляции основных функций клеток, таких как регуляция метаболизма [8, 169, 241].

Активные формы кислорода в здоровом организме часто образуются в результате окислительно-восстановительных реакций, при обмене железа, при тканевом дыхании (в митохондриях) [79, 95, 228, 145]. Следовательно, активные формы кислорода в здоровом организме являются обязательным компонентом, регулирующим физико-химические свойства внутриклеточных и внеклеточных сред организма [133, 202, 238, 243]. Кроме того, именно постоянная генерация активных форм кислорода, запускающих оксидативный стресс, является фактором старения организма [112, 220, 234, 270]. Этот фактор, в норме может регулироваться внешними факторами среды, такими как жара, мороз, солнечная радиация, процесс ионизации окружающей среды,

микронутриенты, электрические и магнитные поля. Часть из этих факторов ускоряет генерацию, а часть замедляет [156, 291, 315, 322].

Также необходимо учитывать, что интенсивность генерации активных форм кислорода клетками и их концентрация в различных органах имеет большую разницу и всецело зависит от ферментативной активности клеток. [77, 302, 323].

При этом в зависимости от концентрации активных форм кислорода и чувствительности структур клеток к их воздействию, реакции могут протекать по типу активации адаптационных процессов или наоборот, по типу активации процессов апоптоза [154, 181, 283, 296]. Большую роль в направленности процессов играют другие регуляторные факторы и сигнальные молекулы клетки [288, 295, 317]. То есть активные формы кислорода могут являться как маркёрами стресса, приводящего к адаптации, так и как маркёрами дистресса, приводящего к разрушению. В нашем исследовании у здоровых детей из условий нормального радиационного фона выявлялись активные формы кислорода, которые можно расценить как маркёры стресса, усиливающие адаптационные возможности. Поэтому, полученные значения активных форм кислорода, нами были использованы как критерий нормы для дальнейших исследований.

Высокие значения активных форм кислорода у детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, свидетельствовали, что в их организме наряду с физиологическими процессами образования АФК, были дополнительные источники генерации. Из литературы известно, что ионизирующее излучение в первую очередь взаимодействует с водой организма, в результате чего, энергия излучения передаётся внешним электронам [33, 50, 240, 254]. В результате активации электронов, происходит его «сход» из орбиты одной молекулы в орбиту другой молекулы и образуются молекулярные ионы воды с положительным и отрицательным зарядом:



Данные ионы воды очень неустойчивы, и из них образуются радикалы:



Но самый мощный радикал, возникающий в результате облучения в присутствии кислорода – гидропероксид:



Этот процесс называется кислородным эффектом при облучении [64, 113, 116]. Но гидропероксид может образовываться и из радикалов, образовавшихся из ионов воды:



Именно гидропероксид и является генератором активных форм кислорода:



Полученные радикалы из воды и кислорода являются первичными радикальными продуктами в организме [50, 155, 185]. Особенно устойчивым является гидропероксид, генерирующий активные формы кислорода [51, 155, 185, 329]. Данные радикалы начинают взаимодействовать с различными соединениями организма, запуская процесс образования вторичных радикальных продуктов [111, 139, 185, 246]. Чаще происходит реакция с жирными кислотами фосфолипидов биологических мембран и с аминокислотами [35, 52, 221]. То есть запускаются механизмы перекисного окисления липидов и белков.

Высокая продукция активных форм кислорода обусловлена не только ионизирующим облучением, но и рядом токсических веществ, образующихся в организме при различных формах патологии [53, 65, 71, 141, 147]. Так могут проходить патологические реакции адаптации, при которых происходит приспособление обмена веществ к патологическим условиям, возникающим в организме вследствие нарушения гомеостаза, вызванного как внутренними факторами, так и внешними [53, 156]. При этом концентрация активных форм

кислорода так высока, что чаще даже адаптационные процессы вызывают апоптоз части клеток [55, 69, 77, 80, 203].

В случае неинфекционных болезней таких как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, метаболический синдром, сахарный диабет, онкологические заболевания, бронхиальная астма и другие, локальные повреждения нарушают ход тканевого дыхания и процессы окислительно-восстановительных реакций, которые приводят к избыточному образованию активных форм кислорода [66, 114, 134, 157, 207]. В этом случае избыточное образование активных форм кислорода запускает вначале адаптационные процессы как антиоксидантную активность, то уже через некоторое время при истощении антиоксидантной активности посредством ряда перекисных реакций запускаются процессы эндоинтоксикации, которые в итоге могут привести к полиорганной недостаточности [146, 207, 209, 210].

В случае инфекционных и аутоиммунных патологий, процессы избыточного образования активных форм кислорода активируются как факторами агрессии возбудителей (токсины), так и факторами защиты иммунной системы организма (протеолитические ферменты макрофагов, цитокины иммунных клеток, НАДФ система комплимента, цитохромы) [56, 157, 176, 246, 255]. При этом НАДФ система комплимента непосредственно генерирует активные формы кислорода для уничтожения комплекса антиген-антитело, в особенности – вирусов.

В любом случае, при избытке активных форм кислорода в связи с апоптозом клеток, попавших в зону влияния активного процесса, развивается локальное воспаление, которое и манифестирует в виде симптомов и синдромов на уровне организма [55, 80, 144, 158, 272]. В наших исследованиях при наборе основной группы мы ориентировались только на воздействие внешних факторов, а именно на повышенный радиационный фон. И как следствие, у данной категории детей мы обнаружили повышенную генерацию активных форм кислорода. Но при этом, с взрослением генерация несколько снижается. Поэтому, хотя, гипотетически, было ожидаемо обнаружить

процессы разрушения, но, полученные данные, также свидетельствуют об адаптационных изменениях, которые очень медленны, т.к. происходят на протяжении ряда лет.

О такой возможности свидетельствуют исследования в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС [4, 9, 24, 28, 162, 188]. Исследователи отмечают в первую очередь, разросшуюся флору, и так же проживающих там животных [33, 65, 111, 181]. При этом нужно учесть, что дозы радиации в данной зоне значительно выше, чем в исследуемом нами районе. Вероятно, можно предположить, что большая доза активных форм кислорода может параллельно вести как процесс деструкции, так и процесс адаптации. И со временем процессы адаптации начинают превалировать над процессами деструкции и происходит привыкание организма к постоянно действующему внешнему фактору, в нашем случае к повышенному радиационному фону. Данное свойство адаптационных возможностей очень широко используется в медицине. Увеличение генерации активных форм кислорода в плазме индуцируют УФО или лазерным облучением крови, а для максимальной индукции во всём организме используются методы гипербарической оксигенации [37, 113, 133, 156, 201].

Естественно, чтобы развились адаптационные или деструктивные процессы только активных форм кислорода недостаточно. Активные формы кислорода являются спусковым механизмом для активации оксидативных повреждений посредством перекисного окисления липидов и белков. Но и активация антиоксидантной системы, которая защищает структуры клетки, также запускаются активными формами кислорода. Поэтому следующим этапом наших исследований было изучение прооксидантной и антиоксидантной активности в организме детей. В качестве маркера прооксидации мы изучали наличие и концентрацию малонового диальдегида в плазме крови, а в качестве маркера антиоксидантной системы наличие и концентрацию супероксиддисмутазы – фермента антиоксидантной системы.

Наши исследования показали, что у детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, вследствие высокой генерации активных форм кислорода увеличилось процессы перекисного окисления липидов, о чём свидетельствовало увеличение образования малонового диальдегида, и снизилось содержание супероксиддисмутазы, что свидетельствовало о высокой скорости расходования фермента для нейтрализации свободных радикалов. Кроме того, параллельно со снижением генерации активных форм кислорода к 5 годам, наблюдалось повышение содержание супероксиддисмутазы.

При идеальных условиях конечными продуктами метаболизма являются углекислый газ и вода [34, 48, 79, 151]. Но так как живой организм не является идеальной закрытой системой, то даже в норме, у здоровых людей образуются метаболиты фосфолипидов [45, 49, 126, 149]. Наиболее часто образуются малоновый диальдегид, диеновые и триеновые конъюгаты и диенкетоны [32, 49, 131, 161]. Однако, их содержание невелико [48, 156, 185]. Наши исследование малонового диальдегида у здоровых детей из условий нормального радиационного фона подтвердили эти данные. Таким образом, можно констатировать, что перекисное окисление липидов является нормальным метаболическим процессом для нашего организма [52, 53, 59, 66]. Наряду с этим, исследователи указывают на то, что низкий уровень образования малонового диальдегида, диеновых и триеновых конъюгат и диенкетонов характерно для органов с интенсивным метаболизмом, таких как головной мозг, кардиомиоциты, костный мозг и очень велико их содержание в печени, где метаболизм медленный [22, 67, 151, 157].

По данным некоторых авторов минимальные значения ПОЛ в сыворотке крови у людей наблюдаются в среднем возрасте, максимум в молодом и старческом возрасте, а также у женщин по сравнению с мужчинами [115, 258, 275]. При этом в молодом возрасте процессы регенерации тканей находятся на очень высоком уровне, в то время как в среднем возрасте интенсивность

регенерационно-репарационных процессов снижается, а в старческом возрасте и вовсе стремятся к нулю [10, 77, 81, 258]. Кроме того, выше уже было упомянуто, что прооксидантные системы участвуют в процессах старения организма. Так исследования команды В.Х. Хавинсона выявила при старении интенсификацию перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности.

Процессы перекисного окисления липидов и белков и антиоксидантная защита, наблюдаемые при старении, являются моделью патологических процессов в организме лишь с той разницей, что процессы старения занимают несколько десятков лет, тогда как при патологии эти процессы проходят очень интенсивно в промежутках активности патологического процесса [10, 77, 143, 151, 258]. Кроме того, не всегда болезнь может ярко проявляться. Очень часто практические врачи сталкиваются со стёртыми проявлениями, а порой и бессимптомными течениями заболеваний. В некоторых случаях, начавшийся процесс вообще не вызывает никаких изменений в организме и в самочувствии человека. Причиной всему этому является активность антиоксидантной системы [34, 42, 116, 246, 247].

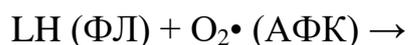
Так как человек является открытой системой, существующей в достаточно химически агрессивной среде (кислород в атмосфере, фоновая радиация, магнитные поля, солнечная инсоляция), а также широко использует для жизнедеятельности окислительные процессы, эволюционно в организме сформировалась многоуровневая система защиты от оксидации [116, 117, 161, 171]. В первую очередь с активными формами кислорода в реакцию восстановления вступают аскорбиновая кислота и токоферолы [40, 153, 184, 185]. Следующим уровнем нейтрализации процессов перекисного окисления липидов в тканях организма является выработка целых ферментативных комплексов, таких как глутатион, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза, церулоплазмин и другие [59, 131, 208, 229, 289]. Для синтеза данных ферментов организму необходимы микронутриенты такие как медь, цинк, магний, селен и другие [16, 124, 125, 183]. Последним рубежом

антиоксидантной защиты является мелатонин [15, 87, 88, 178, 236]. Его уровень достигает больших значений в тёмное время суток, когда активна шишковидная железа, и наименьшее его количество в дневное время суток обеспечивает диффузная нейроиммуноэндокринная система (APUD-система) [15, 87, 88, 236].

У здоровых людей, системы прооксидантной и антиоксидантной активности находятся в равновесии [81, 116, 235, 247]. Нарушение данного баланса в сторону превалирования прооксидантной системы над антиоксидантной и/или недостаточность (дефицит) антиоксидантной системы можно трактовать как заболевание [9, 14, 66, 308, 312].

И действительно, перекисное окисление липидов, неконтролируемое антиоксидантной системой, приводит к повреждениям на уровне мембран митохондрий, ядер, плазматических мембран, что манифестирует в виде локального воспаления, запуская тем самым весь каскад воспалительных реакций [36, 139, 155, 316]. Проявления заболеваний будет зависеть от повреждённых тканей, органов и систем [45, 126, 179, 209]. Это хорошо видно по многочисленным исследованиям обеих систем при различных патологиях, практически всего организма [81, 138, 208, 210, 316].

В случае наших исследований, происходила повышенная продукция активных форм кислорода (радикального кислорода) и других первичных радикалов, которые взаимодействуя с жирными кислотами фосфолипидов и аминокислотами, приводили к образованию вторичных радикалов. Особенно к данному взаимодействию чувствительны фосфолипиды (ФЛ) с ненасыщенными жирными кислотами:



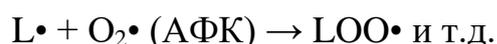
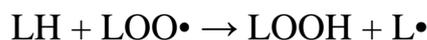
Это реакция инициации цепи, то есть спусковой механизм [32, 46]. Данная реакция показывает, что у нас образуется не только радикальный

фосфолипид, но и новая группа гидропероксида, которая будет генерировать молекулы радикального кислорода [46, 51, 78, 91].

Далее реакция протекает с образованием токсических фосфолипидов:



Токсические формы фосфолипидов начинают вовлекать в процесс рядом находящиеся нормальные фосфолипиды:

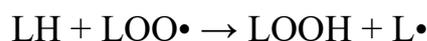


Данная цепная реакция и является перекисным окислением липидов [52, 59, 153, 223].

Однако хотелось бы отметить, что при ионизирующем излучении перекисное окисление активируется не только при помощи активных форм кислорода, но и напрямую. Активация электронов, на внешних оболочках фосфолипидов приводит к образованию фосфолипидных радикалов точно также, как и в воде (реакция инициации):



Далее начинаются цепные реакции с фосфолипидами:



В итоге наблюдается преобладание процессов перекисного окисления. Последствия преобладания ПОЛ на мембранном уровне влекут за собой электрическую нестабильность липидного бислоя, что особенно значимо для клеток мозга и кардиомиоцитов, т.к. генерируемые на них потенциалы могут приводить к электрическому пробояю [89, 225, 280, 284, 304].

Кроме того, ПОЛ затрагивает и мембранные белки, особенно тиоловые группы мембранных белков, что приводит к появлению дефектов в мембране как самих клеток, так и митохондрий [51, 59, 158, 232].

Сам по себе процесс перекисного окисления липидов запускает цепную реакцию окисления ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран, с образованием так называемых «токсичных» лизофосфолипидов (лизофосфатидилхолин – ЛФХ, лизофосфатидилинозит – ЛФИ, лизофосфатидилэтаноламин – ЛФЭ), которые продолжают процесс дальше [8, 52, 59]. Благодаря им, мембрана клеток становится проницаемой для ионов водорода и кальция [21, 41, 49, 51]. А ионы кальция активируют фосфолипазу А2 и таким образом разрушают мембрану и в первую очередь мембраны митохондрий, которые перестают вырабатывать АТФ [50, 54, 58], в связи с чем перестают функционировать мембранные насосы [35, 53, 190].

Следствием «выключения» насосов становится накопления ионов кальция, натрия и калия внутриклеточно, что приводит к осмотическому набуханию клетки и растяжению мембран, и даже к их разрушению [50, 54, 123, 182, 213].

Все выше описанные механизмы в итоге приводят к нарушению барьерных функций биологических мембран клеток [34, 35, 51, 59, 92]. В нашем исследовании, чтобы доказать нарушение барьерных функций мембран, мы исследовали сорбционную способность и проницаемость мембран. В качестве живой модели были использованы эритроциты.

Наши исследования показали, что в группе детей из условий повышенного радиационного фона сорбционная способность эритроцитов и проницаемость эритроцитарных мембран значительно выше, чем у детей из условий с нормальным радиационным фоном.

В нормальных условиях, биологические мембраны эритроцитов у здоровых детей, а особенно у новорождённых, отличаются высоким содержанием белковых компонентов и полиненасыщенных жирных кислот [86, 96, 257]. Именно к белковым компонентам мембраны крепится гликокаликс клетки, который обладает высоким электрическим зарядом [53, 245]. Гликокаликс выполняет маркерные (эритроциты), рецепторные, транспортные (избирательный транспорт) и другие функции [145, 154, 246].

Именно им обусловлена сорбционная способность эритроцитов [21, 107, 136, 140]. В основу реакции сорбционной способности эритроцитов заложен механизм притягивания красителя в основном гликокаликсом. Краситель притягивается моносахаридами, олигосахаридами, гликолипидами и гликопротеинами из которых и состоит гликокаликс [85, 110].

При дефектах биологических мембран, которые имеют место у детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, краситель притягивается не только гликокаликсом, но и начинает поглощаться ещё и внутренними компонентами клетки [4, 35, 69]. Поэтому сорбционная способность эритроцитов возрастает, что мы наблюдали в наших исследованиях.

Подобная ситуация чаще всего наблюдается при различных патологических состояниях [107, 109, 120, 175, 211], таких как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания почек, заболевания печени, ожоги, шоковые состояния и другие. В организме развиваются различные степени эндоинтоксикации, которые также приводят к снижению барьерной функции плазматических мембран [12, 22, 95, 123, 177, 195].

Другими методами проверки барьерной функции мембран эритроцитов являются методы осмотической устойчивости [108, 113, 154, 182]. Методы основываются на применении перекиси водорода и мочевины [13, 123]. Мы выбрали мочевины, т.к. она является естественным продуктом организма, и в этом случае наше моделирование оказывается максимально приближено к естественным условиям.

У детей всех возрастных категорий из условий с нормальным радиационным фоном кривая проницаемости эритроцитарных мембран смещена больше вправо, в сторону высоких концентраций мочевины, тогда как кривая проницаемости эритроцитарных мембран у детей всех возрастов из условий с повышенным радиационным фоном больше смещена влево, в сторону низких концентраций мочевины. То есть, не смотря на то что дети были здоровы и проживали в условиях нормального радиационного фона, в

организме есть определённый объём эритроцитов, который мало устойчив к осмотическому разрушению, т.е. их мембраны ригидные.

Это обусловлено неравномерным старением эритроцитов, в основе которого лежат процессы ПОЛ, которые в первую очередь затрагивают полиненасыщенные жирные кислоты [151, 171, 256]. Уровень старения мембран обратно пропорционально количеству полиненасыщенных жирных кислот, т.е. чем больше полиненасыщенных жирных кислот, тем более моложе мембрана, и чем меньше полиненасыщенных жирных кислот, тем более старее мембрана. Данная концепция была сформулирована S.J. Singer и G.L. Nicolson в 1972 году, когда они описали мозаичную, жидкокристаллическую модель строения мембраны. Она объясняет противоречивые свойства биологических мембран, такие как эластичность (гибкость) и ригидность (хрупкость), текучесть и вязкость при сохранённой упорядоченности [221, 239].

Также существуют преждевременно стареющие эритроциты, связанные с какими-либо отклонениями по типу ферментопатий и мембранопатий, которые могут образовываться в естественных условиях [59, 150, 212].

У детей из условий повышенной радиации повышенное разрушение эритроцитов на малых разведениях мочевины свидетельствует об уже имеющемся осмотическом набухании клеток и осмотическом растяжении мембран, что является одним из следствий перекисного окисления мембран [38, 41, 162, 223, 244]. То есть у этой категории детей, из-за радиационной нагрузки у большого количества эритроцитов мембраны оказываются ригидными, что и обуславливает массивное преждевременное старение эритроцитов. Изменение ПЭМ свидетельствует об изменении функциональных свойств мембран эритроцитов. С одной стороны, это приводит к преждевременной гибели эритроцитов, с другой стороны ригидные эритроциты не полностью выполняют свою роль, формируя аноксию тканей и повреждают эндотелий сосудов [22, 44, 84, 175].

Исходя из того, что наши исследования показали изменения свойств биологических мембран эритроцитов, то можно эти же данные

экстраполировать на любые органы и системы организма, так как их биологические мембраны в большей степени универсальны и имеют незначительные отличия [59, 120, 149].

Подобные реакции повышения проницаемости эритроцитарных мембран описаны у новорождённых, родившихся с острой интранатальной гипоксией [39, 172, 174, 179]. Также есть исследования, которые указывают на повышение ПЭМ у пациентов при тонзиллитах [308,72].

Комбинацию тестов по ПЭМ и ССЭ многие исследователи применяют для оценки общего состояния как здоровых, так и больных [140, 142, 176, 197], но в большей части работ – для определения уровня эндоинтоксикации при различных патологиях, включая заболевания лёгких, сердечно-сосудистой системы, заболеваний печени и почек и др. [12, 39, 109, 122, 144].

Так как показатели проницаемости эритроцитарных мембран и сорбционной способности эритроцитов в наших исследованиях выявили нарушение барьерных функций мембран, то, следовательно, преждевременное старение эритроцитов должно приводить к изменению их количества в кровотоке. Поэтому детям были проведены клинические анализы крови для оценки общего уровня эритроцитов и гемоглобина.

Количество эритроцитов и уровень гемоглобина у детей 4-х и 5-и лет из условий с нормальным радиационным фоном соответствовали возрастной норме [300], в то время как у детей из условий повышенного радиационного фона количество эритроцитов и уровень гемоглобина были значительно ниже и соответствовали умеренной анемии.

Наличие умеренной анемии у детей основной группы, проживавших в условиях повышенного радиационного фона, свидетельствует о наличие преморбидного фона. Следовательно, проживание в местности с повышенным радиационным фоном можно приравнять к наличию преморбидного фона и учитывать данный фактор для проведения профилактических мер.

Таким образом, повышенный радиационный фон приводит к увеличению генерации активных форм кислорода в организме. Активные

формы кислорода наряду с самим ионизирующим облучением запускают процессы перекисного окисления липидов и белков, что вызывает компенсаторную реакцию в виде реакции антиоксидантной системы, которая при избыточном постоянно действующим перекисным окислением липидов, может истощаться. Из-за недостатка антиоксидантной системы и превалирования перекисного окисления липидов нарушаются барьерные функции биологических мембран, о чём свидетельствуют увеличение сорбционной способности эритроцитов и повышение проницаемости эритроцитарных мембран. Нарушение барьерных свойств эритроцитов является маркёром преждевременного и массивного старения эритроцитов, что приводит к анемизации организма. Анемизация в свою очередь приводит к гипоксии тканей. Гипоксия также, как и ионизирующее излучение является иницирующим механизмом развития перекисного окисления липидов [170, 306, 312, 317]. То есть формируется патологический круг (рисунок 4.1).

Исходя из выше изложенного, можно утверждать, что проживание детей в условиях повышенного радиационного фона запускает каскад изменений, связанных с биологическими мембранами организма. Изменения на мембранах снижают их функциональные свойства, что ведёт к напряжению и снижению адаптивных возможностей организма. То есть формируется преморбидное состояние. Любое дополнительное патологическое воздействие на организм приведёт к незначительному компенсаторному ответу или даже к его отсутствию. Следовательно, мы предполагаем, что такие дети легко восприимчивы к патологии, и, вероятно, в зоне с повышенным радиационным фоном заболеваемость детей выше.

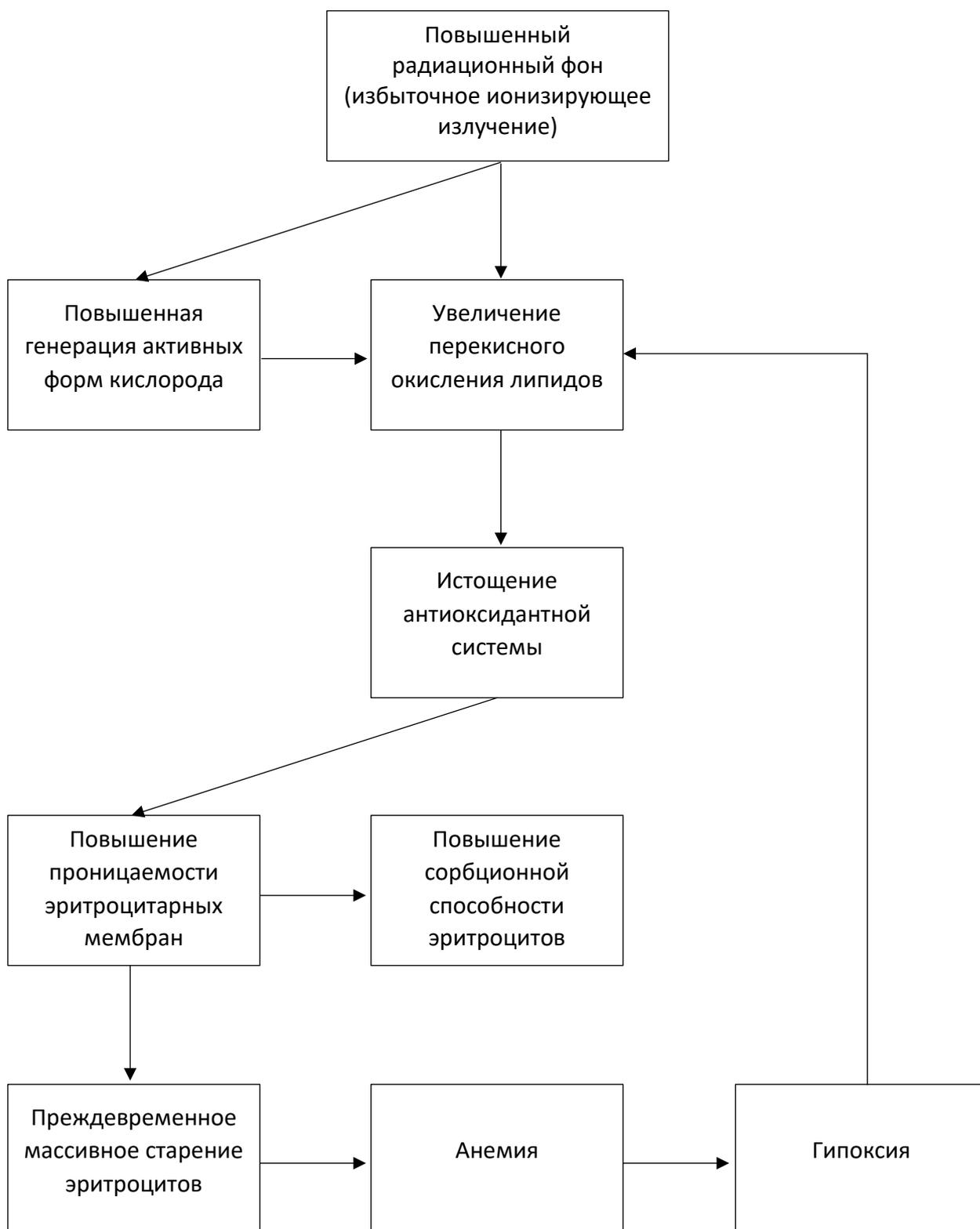


Рисунок 4.1. – Схема патологических изменений и формирования преморбидного фона у детей из условий повышенного радиационного фона

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Матери, проживающие в условиях повышенного радиационного фона, родили новорождённых детей с высоким уровнем активных форм кислорода (АФК) в крови, что свидетельствует о том, что организм мам не защищает плод от радиационного излучения, и более того, плацента не выводит из организма плода избыток молекул активных форм кислорода. При этом количество малонового диальдегида (МДА) у новорождённых снижен, что свидетельствует о нормальной работе плаценты. Сниженное содержание супероксиддисмутазы (СОД) по сравнению с таковыми данными у новорождённых детей, родившихся от матерей, проживающих в условиях с нормальным радиационным фоном, свидетельствует об избыточном её расходе уже с периода внутриутробного развития [1-А, 2-А, 3-А, 5-А, 8-А].
2. У детей 3-5 лет, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, также показатели АФК и МДА были высокими, а уровень СОД был снижен по сравнению с таковыми показателями у детей 3-5 лет, проживающих в условиях с нормальным радиационным фоном. При этом у детей, проживающих в условиях повышенного радиационного фона, к 5 годам появилась тенденция к снижению уровня АФК и МДА и увеличению уровня СОД, что может свидетельствовать о начале адаптационных процессов к повышенному уровню радиации [1-А, 2-А, 3-А, 5-А, 8-А].
3. Сорбционная способность эритроцитов (ССЭ) у детей из условий повышенного радиационного фона значительно превышало таковые показатели у детей из условий с нормальным радиационным фоном. Высокие показатели ССЭ свидетельствуют о наличии дефектов в цитоплазматической мембране эритроцитов, а, следовательно, и о потере заряда на поверхности клеток [4-А, 6-А, 7-А].

4. Проницаемость эритроцитарной мембраны (ПЭМ) у детей из условий повышенного радиационного фона значительно превышало таковые показатели у детей из условий с нормальным радиационным фоном. Это свидетельствовало об осмотической неустойчивости эритроцитов (хрупкости) в силу потери эластичности (текучести) мембран [4-А,6-А, 7-А].
5. Все выявленные изменения у детей из условий повышенного радиационного фона привели к развитию у них умеренной анемии в виду чего проживание в подобных условиях необходимо расценивать как преморбидный фон и проводить его профилактику [4-А,5-А, 6-А,7-А, 8-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В виду того, что для новорождённых естественным и наиболее полезным является грудное молоко, необходимо проводить коррекцию питания с усилением уровня антиоксидантов и микронутриентов беременным и кормящим женщинам, постоянно проживающим в условиях повышенного радиационного фона с помощью стандартных витаминно-минеральных комплексов для беременных и кормящих.
2. Детям, проживающим в условиях повышенного радиационного фона, для нейтрализации АФК и прерывания цепных реакций ПОЛ необходимо обогатить рацион продуктами, богатыми витаминами Е и С. Продукты богатые витамином Е: зелень (в том числе листья салата, шпинат), свежие яблоки, облепиха, яичный желток, овсяная каша. Продукты богатые витамином С: отвар шиповника, петрушка, сельдерей, сладкий перец, курага, чернослив, облепиха.
3. Кроме того, для синтеза ферментативных антиоксидантов организма необходимы продукты, богатые такими микронутриентами как селен (для глутатионпероксидазы), цинк (для супероксиддисмутазы), медь

(для цитохромоксидазы, супероксиддисмутазы и церулоплазмина). Продукты богатые селеном: фисташки, семечки подсолнечника, чеснок, куриная грудка. Продукты богатые цинком: зародыши пшеницы (суманак), кунжут, льняное масло (зигирное), овсяная каша, тыквенные семечки. Продукты богатые медью: какао, говяжья печень, арахис, горох, чечевица, фисташки, овсяная каша.

4. Детям, проживающим в условиях повышенного радиационного фона, для восстановления целостности мембраны клеток и для улучшения её текучести и осмотической стойкости необходимо обогатить рацион продуктами, содержащими полиненасыщенные жирные кислоты. К таким продуктам относятся: рыбий жир (омега-3 и омега-6), льняное масло (зигирное), оливковое масло, подсолнечное масло, куриные яйца, орехи.
5. В виду того, что у детей из условий повышенного радиационного фона развивается анемия, для профилактики железодефицитных состояний рекомендуется питание, обогащённое железом. Продукты, содержащие железо: шиповник, курага, говяжья печень, яичный желток, мясо.

Список литературы

Список использованных источников

- [1] Аклеев А.В. Радиационный риск злокачественных новообразований у жителей прибрежных сел реки Теча. /А.В. Аклеев, Л.Ю. Крестинина [и др.]//. Мед. радиол. и радиац. безопас. 2008.- Т.53, №4. С.13-37.
- [2] Аверкина И А. Проблема канцерогенного влияния радона на организм человека (обзор литературы). /И.А. Аверкина//. Мед. труда и пром. экология. 1996. №9. С.32-34.
- [3] Адеишвили Т.Г. О влиянии естественной радиоактивности на здоровье человека. /Т.Г. Адеишвили, Л.В. Хвелидзе, И.Т. Маманеншвили//. Int. J. Immunol. 1998. №8. P.174.
- [4] Антипкин Ю.Г. и др. Состояние антиоксидантной системы крови у детей с дисбактериозом кишечника, проживающих в районах радиационного контроля. /Ю.Г. Антипкин [и др.]//. Тезисы докладов Международного рабочего совещания "Экологический статус загрязненных радионуклидами территорий". 1995. С.10.
- [5] Абрамович С.Г. Радоновые ванны. /С.Г. Абрамович, В.В. Адилов, П.В. Антипенко [и др.]//. Под ред проф. Г.Н. Пономаренко. Физиотерапия: национальное руководство. ГЭОТАР - Медиа, 2009. 864 с.
- [6] Астахова Л.Н. Состояние здоровья детей и подростков Белоруссии, подвергавшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС. /Л.Н. Астахова, Е.П. Демидчик, Е.В. Давыдова, А.Н. Аринчин [и др.]//. Вестн. АМН СССР. - 1991. - №11. - С.25-27.
- [7] Абросимов А. Ю. Рак щитовидной железы у детей и подростков России после аварии на Чернобыльской АЭС (проблемы диагностики и верификации диагноза, морфологическая характеристика): Дис....д-ра мед. наук. - Обнинск, 2004. 317с.
- [8] Андреев А. Ю. Митохондриальный метаболизм активных форм кислорода: десять лет спустя. /А. Ю. Андреев, Ю.Е. Кушнарера, А.Н. Мерфи, А.А. Старков//. Биохимия. 2015. Т. 80, вып. 5. С. 612–630.

- [9] Агарков В.И. Закономерности и особенности морфофункциональных показателей здоровья подростков, постоянно проживающих в социально-экологических условиях Донбасса. /В.И. Агарков//. Ж. Здоровье ребенка. — 2007. №6 (9). С. 82-87.
- [10] Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. /В.Н. Анисимов//. - СПб.: Наука, 2008. Т.1. С.481; Т.2. С. 434.
- [11] Алтухова Н.А. Анализ биологического возраста и причины ускорения темпов старения участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. /Н.А. Алтухова, Л.Б. Дрыгина, Н.М. Калинина, Н.Н. Зыбина [и др.]//. Мед. радиол. и радиац. безоп. 2007. 52, №5. С.26-34.
- [12] Амиров Н.Б. Динамика мембранной проницаемости эритроцитов при лазеротерапии пневмонии. /Н.Б. Амиров//. Пульмонология. 2003. №4. С.44-48.
- [13] Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. /А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина//. Метод.реком. СПб.: ИКФ * Фолиант», 2000. 104 с.
- [14] Асранкулова Д.Б. Состояние про- и антиоксидантной системы крови и тромбоцитов у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки. /Д.Б. Асранкулова, Н.М. Ахмедова, Ш.Б. Нуриддинова//. Re-health journal 1(5) 2020. С.1-3.
- [15] Айламазян Э.К. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета. /Э.К. Айламазян, И.И. Евсюкова, М.И. Ярмолинская//. Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67. № 1. С. 85-91.
- [16] Ахмеджанова З.И. Макро- и микроэлементы в жизнедеятельности организма и их взаимосвязь с иммунной системой (обзор литературы). /З.И. Ахмеджанова, Г.К. Жиемуратова, Е.А. Данилова, Д.М. Урунова [и др.]//. Журнал теоретической и клинической медицины. №1, 2020. С.16-21.
- [17] Банникова Ю.А. Радиация. Дозы, эффекты, риск. /Пер. с англ. Ю.А. Банникова. – М.: Мир, 1990. 79 с.

- [18] Брук Г.Я. Шутов В.Н. и другие. Роль грибов и ягод в формировании дозы внутр. облучения. Чернобыль 10 лет спустя. /Г.Я. Брук, В.Н. Шутов [и др.]//. Брянск, 1996. С.55.
- [19] Бекман И.Н. Радон: враг, врач и помощник. /И.Н. Бекман// М.: МГУ, 2000. 205с.
- [20] Булдаков Л.А. Медицинские последствия радиационной авария на Южном Урале. /Л.А. Булдаков. С.Н. Демин, М.М. Косенко [и др.] // . Мед. радиология. 1990. №12. С.11-15.
- [21] Боровская М.К. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. /М.К. Боровская, Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, Л.Б. Корякина, [и др.]//. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2010, 3(73). С.334-354.
- [22] Бадалян К.Р. Биофизические свойства эритроцитов периферической крови у больных с хронической ишемией мозга./К.Р. Бадалян, И.А. Василенко, А.И. Федин//. Ж.Лечебное дело 1. 2015. С.84-90.
- [23] Боташев А.А. Состояние мембран эритроцитов при экспериментальном желчном перитоните. /А.А. Боташев, О.А. Терещенко, В.В. Иванов, А.М. Лайпонов [и др.]//. Кубанский научный медицинский вестник №3–4 (117–118) 2010. С.36-39.
- [24] Бондаренко Н.А. Особенности формирования здоровья детей, подвергшихся воздействию радиации, на различных сроках гестации. /Н.А. Бондаренко//. Вопросы современной педиатрии. 2005.Т4, №1. С.46-49.
- [25] Бобкова Л.Н. К вопросу о врожденных пороках развития в условиях постоянного воздействия малых доз радиации. Матер. I Конгр. Морфологов Беларуси. Минск. 1996. №2. С.15.
- [26] Балева Е.В. Воздействие радиации на иммунитет детей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами. /Е.В. Балева, Е.Н. Басова, М.А. Капелько [и др.]//. 3-й съезд по радиационным исследованиям. Москва, 1997; Тез.докл.Т.1. С.197-198.

- [27] Балева Л.С. и др. Здоровье детей, чьи родители подверглись в подростковом возрасте воздействию малых доз радиации. /Л.С. Балева [и др.]//. Вопросы современной педиатрии. 2003.Т2, №6. С.7-9.
- [28] Балева Л.С. Состояние здоровья детского населения России, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. /Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан//. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60(4): С.6-10.
- [29] Балева Л.С. Интеллектуальное развитие детей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации. /Л.С. Балева, И.Н. Яковлева, А.С. Герасимова, С.А. Зотова//. Радиационная радиобиология. Радиозкология. 2005.Т.45 -№6. С.694-699.
- [30] Балева Л.С. Смертность детей, облученных пренатально, от врожденных пороков развития. /Л.С. Балева, И.Н. Яковлева, Е.А. Николаева, Н.С. Демикова, С.А. Зотова//. Материалы II Российск.конгр. «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М, 2003. С.309.
- [31] Балева Л.С. Причины инвалидности у детей, подвергшихся воздействию радиации, и принципы их медико-социальной реабилитации. /Л.С. Балева, Л.Г. Соха, Е.Б. Лаврентьева [и др.]//. Пособие для врачей. М, Медиа Сфера, 2001.14с.
- [32] Бурлакова Е.Б. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты. /Е.Б. Бурлакова, Н.Г. Храпова//. Усп. хим., 54:9,1985. С.1540–1558.
- [33] Баранников А.А. Ионизирующее излучение. Разоблачение мифов. /А.А. Баранников, О.С. Толмачёва, С.А. Донецкова, А.И. Шкарубо//. Ж: Химия высоких энергий. Современные прикладные исследования. Материалы четвертой национальной научно-практической конференции. Новочеркасск, 2020, С.282-293.

- [34] Болдырев А.А. Биомембранология. /А.А. Болдырев, Е.И. Кяйвярйнен, В.А. Илюха//Учебное пособие. – Петрозаводск: Изд-во Кар НЦ РАН, 2006, 226 с.
- [35] Болдырев А.А. Биологические мембраны и транспорт ионов. /А.А. Болдырев//. -М.: МГУ 1986. 167с.
- [36] Борукаев А.М. Реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с применением интервальной нормобарической гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии. /А.М. Борукаев, И.Х. Борукаева//. Ж: Врач-аспирант. Т: 75, № 2: 2016. С. 30-36.
- [37] Байбородов Б.Д. Влияние гипербарической оксигенации на проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционную способность эритроцитов у новорожденных, перенесших гипоксию при рождении. /Б.Д. Байбородов, Д.С. Додхоев//. Анестезиология и реаниматология. 2003. №2. С. 55-57.
- [38] Бандажевский Ю.И. Радиоцезий и сердце (патофизиологические аспекты). Мн.: «Белрад» 2001. - 64 с.
- [39] Блума Р.К. Биологические мембраны. 1992. Т 9. вып 5. С.453.
- [40] Бичкаева Ф.А. Содержание токоферола и жирных кислот в крови у детей и подростков севера. /Ф.А. Бичкаева, Т.В. Третьякова, О.С. Власова, А.В. Горелов [и др.]//. Экология человека. 2010. С.44-47.
- [41] Безрукова Г.А. Влияние молекулярного кислорода и ионов кальция на мембранную проницаемость эритроцитов /Г.А. Безрукова, О.М. Анисимова, В.И. Рубин//. Лаб. дело. 1991. № 9. С. 39-41.
- [42] Бельская Л.В. Антиоксидантная активность смешанной слюны человека в норме. /Л.В.Бельская, Е.А. Сарф, В.К. Косенок, Ж. Массард//. Медицинская экология. Экология человека. 2017.06. С.36-41.
- [43] Василенко И.Я. Радиация. Малые дозы. /И.Я. Василенко, О.И.Василенко//. Совр. проблемы обеспечения радиац. безопасности населения. Сб. докл. и тезисов науч.-практич. конф, СПб. 2006. С.191-192.

- [44] Веретяхин В.В. Регуляция проницаемости мембраны эритроцитов и ее биологическое значение /В.В. Веретяхин, А.Р. Зарицкий, Г.А. Зарицкая [и др.]//. Научная сессия МИФИ – 2006: сб. науч. трудов. М., 2006. С.165–166.
- [45] Вязова А.В. Фосфолипиды мембран эритроцитов у больных хроническим бронхитом сочетанным с уролипазом. /А.В. Вязова//. Ж.Патол.физиол. и экспер. терапии. 2006. С.12-15.
- [46] Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии. /Ю.А. Владимиров//. Биохимия. 2004. Т. 69. Вып. 1. С.5-7.
- [47] Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. /Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина//. Успехи биологической химии. 2009. Т.49. С.341–349.
- [48] Владимиров Ю.А. Свободные радикалы как участники регуляторных и патологических процессов. /Ю.А. Владимиров, А.И. Григорьев//. Биофизические медицинские технологии. January 2015. (pp.38-72).
- [49] Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах. /Ю.А. Владимиров//. Соросовский образовательный журнал. 2000. Т6, №12. С.13-19.
- [50] Владимиров Ю.А. Физико-химические основы патологии клеток. /Ю.А. Владимиров//. Биоэнергетические функции митохондрий. Москва, МГУ, РГМУ, 1998. С.1-7.
- [51] Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и патологии клетки. /Ю.А.Владимиров//. Природа. - 1987, №3. С.36-48.
- [52] Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. /Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков//. М.: Наука, 1972. 252 с.
- [53] Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов. /Ю.А. Владимиров//. Патологическая физиология. 1989. №4. С.7-19.
- [54] Верещагин А.Л. Влияние ряда дикарбоновых кислот в сверхмалых концентрациях на барьерную функцию мембраны изолированной вакуоли.

- /А.Л. Верещагин, В.Н. Нурминский [и др.]//. Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология» 2013. Т.6, №2. С.3–7.
- [55] Вострикова С.М. Активные формы кислорода и антиоксиданты в канцерогенезе и терапии опухолей. /С.М. Вострикова, А.Б. Гринев, В.Г. Гогвадзе//. Ж.Биохимия. 2020. Т 85, № 10; С. 1474-1488.
- [56] Волобуева О.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ветряной оспой. /О. В. Волобуева, Н. Ф. Шустваль, Т. И. Лядова, Д. А. Волобуев//. Міжнародний Медичний Журнал. 2019. № 2. С.70-75.
- [57] Васильева Е.М. Биохимические особенности эритроцитов. Влияние патологии. /Е.М. Васильева//. Биомедицинская химия. 2005. Т51, В.2. С.118-125.
- [58] Гривенникова В.Г. Генерация активных форм кислорода митохондриями. /В.Г. Гривенникова, А.Д. Виноградов//. Успехи Биологической Химии. 2013.Т. 53, С. 245–296.
- [59] Гаврилова О.А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей. /О.А. Гаврилова//. Acta biomedica scientifica, 2017. 2(4). С.15-22.
- [60] Глуткин А.В. Нарушения прооксидантно-антиоксидантного равновесия при термических ожогах кожи у детей младшего возраста. /А.В.Глуткин, В.В. Зинчук, П.В. Бондарева//. Кислород и свободные радикалы. Материалы Республиканской научно-практической конференции. Гродно ГрГМУ. 2014, С.39.
- [61] Гуськова А.К. Основные источники ошибок в оценке пожизненного риска для здоровья у лиц, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения. /А.К. Гуськова//. Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 3. С.26–31.

- [62] Гуськова А.К. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение (обзор). /А.К. Гуськова, И.Н. Шакирова//. Невропатология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89. № 2. С.138–142.
- [63] Гудзь Т.И. Ингибирование активности супероксиддисмутаза гидроперекисью линоленовой кислоты /Т.И. Гудзь, Е.Г. Пешкова, Е.Н. Гончаренко//. Радиобиология. 1982. Т. 22. № 5. С. 674-677.
- [64] Гундарова О.П. Кариометрическая оценка радиационного поражения головного мозга в измененной газовой среде. /О.П. Гундарова, А.Г. Кварацхелия, Н.В. Маслов, В.П. Федоров//. Ж:Медицина Кыргызстана. 2018. №2. С.68-72.
- [65] Гудков С.В. Долгоживущие радикалы белка, индуцируемые рентгеновским облучением, являются источником активных форм кислорода в водной среде. /С.В. Гудков, С.А. Гармаш, И.Н. Штаркман, А.В. Черников [и др.]//. Ж: Доклады академии наук. 2010.Т.430, №1. С.123-126.
- [66] Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. /Э. Г. Горожанская//. Клин.лабор. диагн. 2010. №6. С.28–41.
- [67] Гурьянова В.А. Перекисное окисление липидов при поражении печени ионизирующей радиацией. /В.А. Гурьянова, Н.Б. Тарасова//. Учёные записки Казанской гос. мед. академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2013. 213: С.76-80.
- [68] Голиков А.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. /А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин, В.Ю. Полумиксов//. Лечащий врач. 2003. №4. С.35-37.
- [69] Гармаза Ю.М. Маркеры окислительного стресса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных. /Ю.М. Гармаза, Н.М. Козлова, М.В. Артюшевская, В.А. Петрович [и др]//. Медицинский академический журнал. 2013. Т13, №4. С.71- 76.

- [70] Галкина Л.А. Современные подходы к лечению острого гнойного тонзилита у детей. /Л.А. Галкина//. Ж:Детская оториноларингология. 2019. №3. С.24-28.
- [71] Гармаш С.А. Образование активных форм кислорода при совместном действии низких концентраций ионов уранила и ряда физических факторов. /С.А. Гармаш//. Фундаментальные исследования. 2012. №9. С.961-964.
- [72] Галстян И.А. Состояние здоровья пострадавших в отдаленные сроки после перенесенной острой лучевой болезни. М. Дисс... докт. мед. наук. 2011. 418 с.
- [73] Гришина Л.В. Распространенность иммунопатологических синдромов и характеристика иммунной системы у лиц, подвергшихся влиянию малых доз радиации. Автореф. дисс... канд.биол.наук.-Новосибирск, 2004.с.24
- [74] Грейб Р. Эффект Петко: влияние малых доз радиации на людей, животных и деревья /Пер. с англ. М.: Движение Москва– Семипалатинск. 1994. 183 с.
- [75] Дедов И.И. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы. /И.И. Дедов, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина [и др]//. Пробл. эндокринологии. 2000. Т. 46, №2. С.22-30.
- [76] Давыдов Б.И. Радиационное повреждение головного мозга. /Б.И. Давыдов, И.Б. Ушаков, В.Г. Федоров//. М.: Энергоатомиздат.1991; 237с.
- [77] Донцов В.И. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. /В.И. Донцов, В.Н. Крутько, Б.М. Мрикаев, С.В. Уханов//. Труды ИСА РАН 2006. Т.19. С.50-69.
- [78] Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона. /Е.Е. Дубинина, С.В. Гавронская, Е.В. Кузьмин//. Биохимия. 2002. Т.67. № 3. С.413-421.
- [79] Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение).

Физиологические и клинико-биохимические аспекты [Текст]. /Е.Е. Дубинина. - СПб.: Издательство «Медицинская пресса», 2006. 400 с.

[80] Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса. /Е.Е. Дубинина // Вопр. мед.химии. 2001.Т.47, №6. С.561–581.

[81] Даренская М.А. Закономерности изменений показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы. /М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, Т.П. Бардымова, В.А. Петрова, М.И. Долгих, С.В. Тюменцева, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина, Л.В.Натяганова//. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006. №1. С.119–122.

[82] Долина А.Б. Особенности иммунитета, перекисного окисления липидов и лейкоцитарно-тромбоцитарно-эритроцитарных взаимоотношений при вторичном инфекционном эндокардите у детей. Автореф. дисс...канд. мед.наук. Чита, 2010. с.23.

[83] Дерюгина А.В. Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na/K-АТФазы эритроцитов после черепно-мозговой травмы. /А.В. Дерюгина, А.В. Шумилова//. Ж; Неврологии и Психиатрии. 11, 2017. С.51-56.

[84] Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований. /А.С. Дзасохов//. Вестник новых медицинских технологий. 2015. №1. Публикация 3-7.

[85] Данилова Л.А. Справочник по лабораторным методам исследования. /под ред. проф. Л.А. Даниловой//. Изд-во «Питер», СПб, Спутник врача, 2003г, 736 с.

[86] Даваа Я.Н. Связь структурно-функционального состояния мембран эритроцитов новорожденных с параметрами их физического развития. /Я. Х. Даваа, М.В. Шубина, С.Ю. Терещенко//. Ж:Сибирское медицинское обозрение. 2011.С.1-10.

- [87] Дейнего В.Н. Влияние света и физических полей на риск дисгармонизации синтеза мелатонина в шишковидной железе. /В.Н. Дейнего, В.А. Капцов, А.И. Сорока//. Ж:Анализ риска здоровью. 2014. С.30-41.
- [88] Евсюкова И.И. Роль отсутствия циркадного ритма материнского мелатонина в генезе раннего скачка роста у детей. /И.И. Евсюкова, Э.К. Айламазян//. Ж. акушерства и женских болезней. 2020.Т. 69, №1. С.87-94.
- [89] Желтухина М.Е. Изменение показателей свободно-радикального окисления липидов при остром коронарном синдроме на фоне традиционного лечения и на фоне применения мезодиэнцефальной модуляции. Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т.ХIV, №1. С.82-83.
- [90] Жимулев И.Ф. Транскрипционная активность политенных хромосом *Drosophila melanogaster*. /И.Ф. Жимулев//. Автореф. дис...канд...биол.наук. Москва-1975. с.29.
- [91] Зинчук В.В. Внутриэритроцитарная система регуляция кислородсвязующих свойств крови как часть краткосрочных механизмов адаптации. /В.В. Зинчук//. Кислород и свободные радикалы: материалы респ. науч.-практ. конф. М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед. ун-т"; под. ред. В. В. Зинчука. Гродно, 2014. С.73-76.
- [92] Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. /В.В. Зинчук // . Успехи физиологических наук. 2001. Т. 32, №3. С.66-78.
- [93] Зотова С.А. Роль радиационного фактора в формировании нервно-психических нарушений у детей, родившихся в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС и обоснование тактики диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Автореферат дисс...канд. мед.наук. Москва – 2007. с.28.
- [94] Зоров Д.Б. Перспективы митохондриальной медицины. /Д.Б. Зоров, Н.К. Исаев, Е.Ю. Плотников, Д.Н. Силачев//. Биохимия. 2013. Т.78, №9. С.1251–1264.

- [95] Звягинцева Т.Д. Хронические заболевания печени и оксидативный стресс. /Т.Д. Звягинцева//. Медицинская газета «Здоровье Украины». Травень 2015. №2 (36). С.42-43.
- [96] Иштутина Н.А. Влияние состава полиненасыщенных жирных кислот на микровязкость мембраны эритроцитов пуповинной крови при герпетической инфекции. /Н.А. Иштутина//. Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т.12. №3. С.37–40.
- [97] Исупова А.А. Этиопатогенетические особенности изменений иммунитета и микробиологического профиля кожных покровов у лиц, проживающих вблизи урановых хвостохранилищ в горных условиях: дисс... канд.мед.наук.-Бишкек, 2007.с.141.
- [98] Иванов В.К. Чернобыльский форум: медицинские последствия Чернобыльской аварии (комментарии российских ученых). /В.К. Иванов//. ЦНИИАтоминформ Бюллетень по атомной энергии. 2006. №4. С.19-23.
- [99] Кадука М.В. Содержание ^{210}Po и ^{210}Pb в некоторых видах пищевых продуктов. Оптимизация метода определения. /М.В. Кадука, Л.Н. Басалаева, Т.А. Бекяшева, С.А. Иванов С.А. [и др.]. Радиационная гигиена. 2020. 13(2). С.65-74.
- [100] Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). /Ю.Б. Кудряшов//. под ред. В.К. Мазурика, М.Ф. Ломанова. Москва: Физматлит, 2004. 448 с.
- [101] Крышев И.И. Экологическая безопасность ядерно-энергетического комплекса. /И.И. Крышев, Е.П. Рязанцев//. М.: Издат, 2000. 382с.
- [102] Куценко И.Г. К вопросу о влиянии ионизирующего излучения на репродуктивную систему женщин. /И.Г. Куценко, А.Б. Карпов, И.Д. Евтушенко, Р.М. Тахауов//. Здравоохранение Российской Федерации. 2006. 4. С.47–51.
- [103] Кормановская Т.А. Гигиеническая оценка уровней облучения населения Российской Федерации природными источниками ионизирующего излучения. Автореф. дисс...канд. биол. наук. СПб, 2007. С.28.

- [104] Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.:Наука, 1995. 157с.
- [105] Куцев С.И. Современные достижения и перспективы цитогенетических исследований при хромосомных болезнях. /С.И. Куцев, В.Н. Чернышов, Е.В. Дегтярева, А.А. Сависько [и др.]//. Сборник научных трудов «Современные достижения генетических исследований клинические аспекты». 2004. Выпуск 2. С.91-92.
- [106] Кузнецова В.П. /Влияние изменения климата на здоровье и реализация европейских программ по адаптации населения//. Изучение взаимосвязи окружающей среды и здоровья человека с использованием опыта Европейского союза. Материалы научно-практического семинара. Нижневартовск: Издательский центр «Наука и практика». 2018. С.16-24.
- [107] Калинин О.Г. Нарушение сорбционной способности и проницаемости мембран эритроцитов у пострадавших с повреждениями таза. /О.Г. Калинин, Г.В. Лобанов, Д.И. Иванюк, Е.И. Гридасова, А.О. Калинин, В.Н.Кузь//. Ж:Травма. Оригинальные достижения. 2012.13(3) С.33-35.
- [108] Кравчук Д.А. Экспериментальные исследования оптоакустического воздействия на модель эритроцитов в присутствии углеродных наночастиц. /Д.А. Кравчук, Д.В. Орда-Жигулина//. Biomedical Photonics. 2019. 8(3). С.11-18.
- [109] Кузнецова Э.Э. Структурно-функциональные нарушения клеточной мембраны эритроцита при болезни Крона. /Э.Э.Кузнецова//. Эксперим.и клинич.гастроэнтерология. 2009. С.21-27.
- [110] Кузнецова Э.Э. Некоторые аспекты оценки структурно-функциональных изменений в мембране эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии. /Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, Л.Б. Корякина, И.В. Бабушкина//. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012, №4(86). Ч1. С.236-240.
- [111] Колупаев Ю.Е. Активные формы кислорода и стрессовый сигналинг у растений. /Ю. Е. Колупаев, Ю. В. Карпец//. ISSN 0201 — 8470. Ukr. Biochem. J., 2014, Vol. 86, N 4, С.18-35

- [112] Козак М.В. Возрастные изменения осмотической резистентности эритроцитов /М.В. Козак//. Вестник Нижегородского университета. 2010. №2. С.648.
- [113] Книгавко В.Г. Математическое моделирование кислородного эффекта при облучении клеток рентгеновским или гамма излучением. /В. Г. Книгавко, С.В. Трофименко, Н.С. Пономаренко, О.В. Зайцева, М.А. Бондаренко//. European Applied Sciences. 2017. №1. С.7–9.
- [114] Камбачокова З.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных рецидивирующим генитальным герпесом. Журнал инфектологии. 2011; 3(2). С.63-67.
- [115] Колесникова Л.И. Антиоксидантный потенциал крови у мужчин с обструктивными нарушениями дыхания во время сна. /Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семенова, Б.Я. Власов//. Бюлл. эксперимент.биологии и медицины. 2012. №12. С.695.
- [116] Колесникова Л.И. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин. /Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина, М.И. Долгих и др.//. Вестник российской военно-медицинской академии. 2012. 3(39). С.134-137.
- [117] Косенко В.К. Изменение показателей перекисного окисления липидов под влиянием ультрафиолетового облучения крови у больных с бактериальным абсцессом печени в послеоперационном периоде. /В.К. Косенко//. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. 2011. Т12, №4, С.109-113.
- [118] Коляченко Е.С. Современные представления об этиологии, факторах риска, патогенезе ВУИ плода. Сооб. II. Значение недостаточности иммунных механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности матери и плода в патогенезе ВУИ плода /Е.С. Коляченко, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова // . Успехи соврем.естествознания. 2003. М. № 10. С.18-23.
- [119] Курникова В.В. Патогенетическое обоснование новых принципов медикаментозной коррекции системных метаболических сдвигов при

железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия /В.В. Курникова, И.А. Салов, Н.П. Чеснокова//. Современные пути решения актуальных проблем акушерства и гинекологии: Тез.докл. X Поволжской научно-практич. конференции. Саратов, 2005. С. 206-208.

[120] Конопля А.А. Структурно-функциональные свойства эритроцитов при аденомиозе. /А.А. Конопля, О.Ю. Иванова, О.В. Телегина, А.И. Конопля//. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18(3). С.4-8.

[121] Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭО ТАР-Медиа, 2007. 800 с.

[122] Колмаков В.Н. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран в диагностике хронических заболеваний печени. /В.Н. Колмаков, В.Г. Радченко//. Тер. архив. 1982, Т. LIV, №2, С. 59-62

[123] Кивва А.А. Экспериментальная оценка осмотической резистентности эритроцитов и концентрации свободного гемоглобина при болезни гишпрунга. /А.А. Кивва//. С.151-152.

[124] Камилова Н.М. Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека. /Н.М. Камилова, Н.М. Садыхов, Ч.С.Алиев//. Биомедицина. №4. 2016. С.71-77.

[125] Кудрявцева Т.В. Влияние минерального состава ротовой жидкости на стоматологическое и соматическое здоровье. /Т.В. Кудрявцева, Н.Р. Чеминава//. Пародонтология. №4(81) 2016. С.17-23.

[126] Лескова Г.Ф. Фосфолипиды синаптических мембран в патогенезе энцефалопатии при геморрагическом шоке (обзор). /Г.Ф. Лескова//. Общая реаниматология. 2019. 15(2). С.99-114.

[127] Лунева С.Н. Перекисное окисление липидов у пожилых больных при лечении переломов с применением гипербарической оксигенации. /С.Н. Лунева, М.В. Стогов, Т.Н. Ерофеева, Е.В. Николайчук, С.А. Романенко//. Ж; Клиническая геронтология. 2006. С.27-30.

[128] Лягинская А.М. Состояние функции воспроизводства у женщин, работающих на Смоленской АЭС в цехах с вредными условиями труда. /А.М.

Лягинская, В.А. Осипов, Т.И. Бугрова//. Мед.радиол. и радиац. безопасность. 2001. №4. С.12-18.

[129] Лягинская А.М. Функция воспроизводства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и здоровье детей. /А.М. Лягинская, В.А. Осипов, О.В. Смирнова [и др.]//. Мед.радиол. и радиац. безопасность. 2002. №1. С.5-10.

[130] Лягинская А.М. Влияние ионизирующего излучения на щитовидную железу. /А.М. Лягинская, Н.И. Миханькова, Н.Я. Терещенко//. Сб. Научных трудов института биофизики. М. 1989. С.119-139

[131] Логашова О.С. Содержание малонового диальдегида и церулоплазмينا в сыворотке крови мужчин и женщин разного возраста. /О.С. Логашова, И.В. Лопатин, Т.Г. Анищенко//. Журнал Успехи современного естествознания. – 2004. № 10. С. 39-40.

[132] Лория С.С. Клинико-гематологические критерии воздействия малых доз радиации на организм ребенка. Автореф. дисс... докт.мед.наук. -М-1995. 50 с.

[133] Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. /Л.Д. Лукьянова//. Пат.физиол. и эксперим. терапия. 2011. №1. С.3-19.

[134] Ланкин В. В. Свободнорадикальные процессы при сердечно-сосудистых заболеваниях. /В.В. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.А. Беленков//. Кардиология. 2000. №7. С.48–51.

[135] Ляликов С.А. Антогинзм и синергизм витаминов. /С.А. Ляликов, Т.И. Ровбуть//. Здравоохранение. 2005. № 9. С.37–41.

[136] Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. /М.Я. Малахова//. Эфферентная терапия. 2000. Т.6, № 4. С.3-14.

[137] Мойсеенок А.Г. Экологическая витамининология: приоритетные задачи в решении актуальных проблем гигиены и токсикологии. А.Г. Мойсеенок, Т.Н. Галяс, Т.И. Ровбуть//. Здоровье и окружающая среда: сб. науч. трудов к

75-летию НИИ санитарии и гигиены. /НИИ санитарии и гигиены; под ред. С.М. Соколова. Минск, 2002. Т.1. С. 597–598.

[138] Мойсеенок А.Г. Показатели оксидантно-антиоксидантного баланса плазмы крови у детей, проживающих в регионе с высокой плотностью радиоактивного загрязнения. /А.Г. Мойсеенко, Т.И. Ровбуть, А.С. Мальцев//. Эколого-профилактические проблемы здоровья населения: материалы Международ. научн.-практ.конф., Гродно,/ Гродненский гос.мед.ун-т: редкол. М.С. Омелянчик [и др]. Гродно, 2002. С. 228-230.

[139] Митюкова Т.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантный статус пациентов, прооперированных по поводу карциномы щитовидной железы. /Т.А. Митюкова, Т.А. Леонова, Т.Ю. Платонова, Т.М. Юраго [и др.]//. Кислород и свободные радикалы. Материалы Республиканской научно-практической конференции. Гродно ГрГМУ. 2014 с.143. 2014. С.152-154.

[140] Мойсеенко В.А. Показатель проницаемости эритроцитарных мембран в оценке функционального состояния организма /В.А.Мойсеенко [и др.]//. Крымский терапевтический журнал. 2007. №2,Т.2. С.103-108.

[141] Мадонова Ю.Б. Цитогенетические нарушения и состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у человека при хроническом воздействии ионизирующей радиации в малых дозах. Автореф.дис. ...канд.биол.наук. Саранск, 2010.-23 с.

[142] Мышкин В.А. Влияние актопротекторов на перекисное окисление липидов и состояние мембран эритроцитов у крыс при отравлении карбофосом. /В.А. Мышкин//. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2004. №3. С.10-12.

[143] Мещанинов, В.Н. Состояние перекисного окисления липидов системы крови в процессах возрастной инволюции организма и в условиях воздействия экстремальных факторов: дис...докт.мед.наук: -Екатеринбург, 1999. -286с.

[144] Морозова О.Л. Характер системных метаболических сдвигов у детей с острым гематогенным остеомиелитом. /О.Л. Морозова, Н.П. Чеснокова, Д.А. Морозов, Ю.В. Филиппов//. Детская хирургия. 2006. №5. С.29-45.

- [145] Морозова В.Т. Эритроциты: структура, функции, клинико-диагностическое значения. /В.Т. Морозова, С.А. Луговская, М.Е. Почтарь//. Клиническая лабораторная диагностика. 2007. N10. С.21–35
- [146] Михайлович В.Е. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации./В.Е. Михайлович, А.Б. Марусанов, А.Б. Бичун, И.А. Доманская//. Анестезиология и реаниматология. 1993. №5. С.66-69.
- [147] Мартусевич А.К. Состояние про- и антиоксидантных систем плазмы крови при различных вариантах локального воздействия биорадикалов. /А.К. Мартусевич, Е.В. Иванникова, А.Г. Соловьева, С.П. Перетягин, Г.А. Бояринов//. Кислород и свободные радикалы. Материалы Республиканской научно-практической конференции. Гродно ГрГМУ. 2014. С.143.
- [148] Михайлова Г.Ф. Анализ результатов цитогенетических исследований населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях после Чернобыльской аварии. Автор. дис...канд мед.наук. Обнинск – 2007. с.25
- [149] Мухомедзянова С.В. Липиды биологических мембран в норме и патологии. /С.В. Мухомедзянова, Ю.И. Пивоваров, О.В. Богданова, Л.А. Дмитриева, А.А. Шулунов//. Acta biomedica scientifica, 2017, Том2, №5.Ч.1. С.43-49.
- [150] Меркулова И.П. Патофизиология системы крови:учеб.-метод. пособие. /И.П. Меркулова//. 2-е изд. Минск: МГЭУ им. А.Д. Сахарова. 2012. 120с.
- [151] Мишарина Т.А. Изменения в составе жирных кислот мозга и печени при возрастных изменениях у мышей высококорактовой линии акр и влияние приема эфирного масла чабера на лейкозный процесс. /Т.А. Мишарина, Е.Б. Бурлакова, Л.Д. Фаткуллина [и др.]//. Биомедицинская химия, 2011. Т.57, вып. 6, С.604-614.
- [152] Матейкович П.А. Особенности молекулярной структуры мембран эритроцитов. /П.А. Матейкович//. Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Биологические Науки. 2016. 6(27), С.77-79.

- [153] Маханова Р.С. К вопросу изучения перекисного окисления липидов. /Р.С. Маханова//. Известия. Биологические науки. С.231-234
- [154] Никонова Р.А. Защита окружающей среды при эксплуатации ТЭС. /Р.А. Никонова, Д.Р. Дрягина//. Современные инновации. 2018, № 3(25). С.12-15
- [155] Новиков В.Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. /В.Е. Новиков, О. С. Левченкова, 185//. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т12. 4. С.13-22.
- [156] Новикова В.Е. Митохондральные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии. /В.Е. Новикова, О.С. Левченкова//. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014.Т.12. №2. С.28-35.
- [157] Нагоев, Б.С. Клеточные механизмы патогенеза ВИЧ инфекции /Б.С. Нагоев [и др.]//. Нальчик: Полиграфсервис Т, 2010. 280с.
- [158] Новицкий В.В. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. /В.В. Новицкий [и др.]//. Бюллетень сибирской медицины. 2006. №2. С.62-69.
- [159] Нетюхайло Л.Г. Состояние антиоксидантной системы внутренних органов крыс при ожоговой болезни. / Л.Г.Нетюхайло, Т.А. Сухомлин Т.А, Я.А. Басараб, В.В. Бондаренко, С.В. Харченко//. Бюллетень сибирской медицины: 2014.Т-13. №3. С.51-55.
- [160] Нягу А.И. Внутриутробное поражение мозга в результате Чернобыльской катастрофы. /А.И. Нягу, К.Н. Логановский, Т.К. Логановская//. Здоровья детей и радиация:актуальные проблемы и решения. Под. ред. Л.С. Балевой, А.Д. Церегородцева. М,:Медиа сфера, 2001; С. 97-98.
- [161] Нагорная Н.В. Антиоксидантный статус у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, и возможности его коррекции. /Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик, А.В. Дубовая, А.А Федорова, И.Ю. Муравская//. Донецкий Журнал «Здоровье ребенка». 2010. 1(22). С.1-6.

- [162] Нагорная Н.В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки. /Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик//. Здоровье ребенка. 2010. 2(23). С.28-34.
- [163] Новгородцева Т.П. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. /Т.П Новгородцева, Э.А. Эндакова, В.И. Янькова//. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та. 2003. -79 с.
- [164] Надежина Н.М. Медицинская реабилитация больных, перенесших острую лучевую болезнь в результате различных радиационных аварий. /Н.М. Надежина, И.А. Галстян//. Вестник восстановительной медицины. 2005. № 4. С.5–17.
- [165] Обросов Л.И. Гастродуоденальная патология у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС. /Л.И. Обросов, В.А.Сурнов, А.П. Обросова//. Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения. М. 2001. С.185.
- [166] Овсянников М.В. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов в патогенезе опийной наркомании. /С.Л. Масловский, Н.П. Милютина // . Биологич. мембраны. 2005. №4. С.322-326.
- [167] Онищенко Г.Г. Радиационно-гигиенические последствия аварии на Чернобыльской АЭС и задачи по их минимизации. /Г.Г. Онищенко//. Обеспечение радиационной безопасности населения территорий, пострадавших в результате аварий на ЧАЭС: Сб. тез. Международ. Научно-практич.конференции. Брянск, 2009. С.3-6.
- [168] Онищенко Г.Г. Хим. и биол. Безопасность. /Г.Г.Онищенко//. 2002, №3. С.3-7.
- [169] Овсепян Л.М. Роль активных форм кислорода в митохондриях. /Л.М. Овсепян, Г.С. Казарян, Г.В. Захарян // . Иститут молекулярной биологии НАН РА. 2009.Т.49:2. С.3-10.
- [170] Орадова А.Ш. Изменение проницаемости мембран эритроцитов при гипоксии. /А.Ш. Орадова, Р.К. Касенова, Б.К. Дюсембаев//. Ж:Вестник хирургии Казахстана. 2010. №4. С.70-71.

- [171] Осипенко А.Н. Влияние теплового воздействия на уровень жирных альдегидов эритроцитов и плазмы крови. /А.Н. Осипенко, Н.В. Акулич//. Матер.конфр. Фундаментальные и прикладные проблемы стресса. 2010. С.49-51.
- [172] Панов С.В. Практическая радонотерапия: монография. Ульяновск: УлГУ, 2014. 172 с.
- [173] Пахомова Р.А. Атомно-силовая микроскопия эритроцита при разной степени тяжести механической желтухи (экспериментальное исследование). /Р.А. Пахомова, Ю.С. Винник, Л.В. Кочетова, Е.А. Воронова Е.А., Ю.С. Нагорнов//. Анналы хирургической гепатологии. 2017. 22(1). С.82-87.
- [174] Петросян Э.А. Диагностическая ценность оценки проницаемости мембран эритроцитов в качестве критерия интоксикационного синдрома. /Э.А. Петросян, Н.А. Неделько, А.Х. Каде [и др.]//. Клин.лаб. диагностика. 2001. №8. С.5-8.
- [175] Парахонский А.П. Исследование сорбционной ёмкости мембран эритроцитов для оценки характера эндогенной интоксикации при дерматозах. /А.П. Парахонский, С.С. Цыганок//. Успехи современного естествознания. 2006. №10. С.86-87.
- [176] Пинегин Б.В. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врождённого иммунитета. /Б.В. Пинегин, Н.В. Воробьёва, М.В. Пащенко, Б.В. Черняк//. Immunology. 2018; 39(4) С.221-229
- [177] Перепелица С.А, Влияние перинатальной гипоксии на морфологию эритроцитов у новорожденных. /С.А. Перепелица, В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова//. General Reanimatology. 2017.13; 2. С.14- 23.
- [178] Пикалова Л.В. Генопротективные эффекты мелатонина при химических и радиационных воздействиях: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.01.01/ Лидия Васильевна Пикалова. – СПб., 2012. 23 с.
- [179] Полякова Ю.В. Перекисное окисление липидов и белков у детей и подростков, больных туберкулезом легких. /Ю.В. Полякова//. Ж:«Здоровье ребенка». 6(66) 2015. С.115-118.

- [180] Панахова Э.С. Перекисное окисление липидов у детей с ожоговой болезнью, осложненной гастродуоденальным кровотечением. /Э.С. Панахова, Г. О. Азизбеков//. Ж: Биомедицина. 2005. 4. С.46-48.
- [181] Пьянзина Т.А. Влияние активных форм кислорода на гибель клеток меристемы *allium fistulosum*. /Т.А.Пьянзина, В.А. Трофимов//. Успехи современного естествознания. 2006. №12. С.74-75.
- [182] Потапенко А.Я. Осмотическая устойчивость эритроцитов. /А.Я. Потапенко, А.А. Кягова, А.М. Тихомиров//. Учебное пособие ГРМУ. 2006. С.16.
- [183] Пилипович А.А. Роль биометаллов в патогенезе и лечении болезни Паркинсона (обзор). /А.А. Пилипович, В.Л. Голубев, А.Б. Данилов, Р.Р. Тютин//. Медицинский алфавит. 2020. №1. Неврология и психиатрия. С.21-27.
- [184] Полунина О.С. Коллоидная фитоформула каскадных антиоксидантов в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких у пожилых. /О.С. Полунина//. Успехи современного естествознания. 2005. №3. С.115-116.
- [185] Пожилова Е.В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. /Е.В. Пожилова, В.Е. Новиков, О.С. Левченкова//. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015.Т.14 №2. С.13-22.
- [186] Парамонова Н.С. Состояние здоровья детей, длительно проживающих в экологически неблагоприятных условиях. /Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов, С.Г. Обухов, С.И. Байгот [и др.]//. Экологическая антропология: ежегодник. Минск, 2004. С.116-119.
- [187] Рогов Д.Д. Солнечная энергетика и тепловое загрязнение атмосферы. /Д.Д. Рогов//. Природа. 1990, №2. С.13-18.
- [188] Римарчук Г.В. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей, пострадавших от радиации. /Г.В. Римарчук, Т.К. Тюрина, А.В. Новикова, Л.Н. Горчакова, Л.Я. Абакумова//. II.Основные проблемы педиатрии и детских инфекций. С.216-228.

- [189] Рычкова Л.В. Использование комплексной оценки перекисного окисления липидов при изучении компенсаторно-адаптационных механизмов организма детей с тенденцией к повышению артериального давления. /Л.В. Рычкова, Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Е.В. Осипова, В.А. Петрова//. Бюллетень СО РАМН, 2004, №1(111). С.18-21.
- [190] Рыжкова Г.Ф. Транспорт веществ через биологические мембраны. /Г.Ф. Рыжкова, В.В. Мосягин//. Роль и место инновации в сфере агропромышленного комплекса. Матер. Всероссий. научно-практ. конф. Курская государственная сельскохозяйственная академия им. И.И. Иванова, 2020. С.61-69.
- [191] Ровбуть Т.И. Показатели витаминной обеспеченности и окислительного стресса у детей Гродненской и Гомельской областей беларуси. Автор. дис...канд.мед.наук. Минск-2007. с.25
- [192] Ровбуть Т.И. Эффективность коррекции витаминной недостаточности у детей, подвергшихся хроническому воздействию различных доз радиоактивного облучения. /Т.И. Ровбуть//. Достижения медицинской науки Беларуси: научн.-практ. ежегодник. Минск, 2003.С.142.
- [193] Румянцева Г.М. Структура и динамика посттравматического стрессового расстройства у участников ликвидации антропогенной катастрофы./ Г.М. Румянцева, А.Л. Степанов//. Труды III научно-практической конференции «Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде». Москва. 2004. С.154–159.
- [194] Сафаев О.М. Проблемы радиоактивных отходов атомных станций./ О.М. Сафаев//. Радиационная безопасность обращения с РАО и ОЯТ: Материалы 5-й международной конф., СПб, 2002. С.8-9.
- [195] Субботина Т.Н. Перекисное окисление липидов и проницаемость мембран эритроцитов у детей и подростков с сахарным диабетом типа I. /Т.Н.Субботина, Н.М. Титова, А.А. Савченко, В.Н. Панфилова и др//. Клини.лаб. диагностика. 2004. №5. С.33-35.

- [196] Сунайкина О.А. Белково-липидный состав мембраны и метаболизм эритроцитов при хроническом эндометрите. /О.А. Сунайкина, Н.А. Конопля, С.Л. Сергеева, А.А. Барсук//. Ж.В мире научных открытий, Т9, №2, 2017. С.24-40.
- [197] Сумин С.А Структурно-функциональные свойства эритроцитов при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии у больных с желчнокаменной болезнью /С.А. Сумин, Н.Н. Авдеева, Н.А. Быстрова, А.И. Конопля [и др.]//. Анестезиология и реаниматология. 2016. Т.61, №4. С.296–300.
- [198] Сейкина А.И. Влияние гипоксии на конформацию и перераспределение гемоглобина в эритроцитах человека. /А.И.Сейкина, Н.В. Громова, Э.С. Ревина, В.В. Ревин, К.В. Просникова, М.И. Мартынова, Т.А. Столбова//. Журнал: Огарёв, 2016. С.1-5.
- [199] Соловьева Э.Ю. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга. /Э.Ю. Соловьев, К.И. Фаррахова, А.Н. Карнеев, Д.Т. Чипова//. Ж; Неврологии и психиатрии. 1, 2016. С.104-112.
- [200] Стародубцева М.Н. Механические свойства мембран эритроцитов человека при действии пероксинитрита. /М.Н. Стародубцева, Т.Г. Кузнецова, С.Н. Черенкевич//. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. №2. С.227–230.
- [201] Срубиллин Д.В. Липидный состав мембран эритроцитов при длительном поступлении дихлорэтана и на фоне применения низкоинтенсивного лазерного излучения./ Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин, И.Д. Исаков//. Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т.9, №5, С.162-164.
- [202] Скулачев В.П. Снижение внутриклеточной концентрации O₂ как особая функция дыхательных систем клетки. /В.П.Скулачев//. Биохимия, 1994. Т.59, вып.11, С.1910-1912.
- [203] Скулачев В.П. Биоэнергетика. Мембранные преобразователи энергии /В.П. Скулачев//. М.: Высшая школа, 1989. - 283 с.

- [204] Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. /В.П. Скулачев// Соросовский Образовательный Журнал, Т7, №6, 2001. С.4-10.
- [205] Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород. /В.П. Скулачев// Соросовский Образовательный Журнал, 1999. №9. С.1-7.
- [206] Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты: сборник современные методы в биохимии /И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили// под ред. В. Н. Ореховича. - М.: Медицина, 1977. С.66.
- [207] Сыровая А.О. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний /А.О. Сыровая, Ф.С. Леонтьева, И.В. Новикова и др. // Международный медицинский журнал. 2012. №3. С.98-104.
- [208] Скоробогатова Е.В. Состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов при хронических гастродуоденитах у детей. /Е.В. Скоробогатова// Автореф. дис...мед.наук. Москва -2008. 21с.
- [209] Смирнова О.В. Состояние системы перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты при хронических гастритах, ассоциированных с *Helicobacter pylori* – инфекцией у мужчин среднего возраста. /О.В. Смирнова, А.А. Синяков, Н.М. Титова// Ж; Инфекция и иммунитет. 2020. Т.10, №4. С.741-
- [210] Сиренко И.А. Состояние перекисного окисления липидов у детей и подростков с активным туберкулезом органов дыхания. /И.А. Сиренко, С.А. Шматько // Укр. пульмонол. журнал. 2020;10(4):741-746.
- [211] Сапотницкий А.В. Изменение структурно-функционального состояния мембран эритроцитов у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. /А.В. Сапотницкий, Ю.М. Гармаза, Е.И. Белевич// Известия НАН Беларуси. Приложение. 2010. Ч. 5. С.426–429.
- [212] Соколова Т.А. Генетические аспекты наследственных гемолитических анемий (энзимопатий). /Т.А. Соколова// Успехи Современного Естествознания. №10, 2012. С.34-42.

- [213] Смолин Ю.Н. Влияние ионной силы среды на осмотические свойства эритроцитов /Ю.Н. Смолин, В.И. Сарбаш, А.В. Команов и др.// Биофизика. 1980. Т.25. вып.2. С.343-344.
- [214] Сависько Д.А. Характеристика нервно-психического развития детей, рожденных в семьях ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. /Д.А. Сависько//. Ж: «Фундаментальные исследования». 2006. №6. С. 44-46.
- [215] Сипягина А.Е. Принципы профилактики и терапии метаболических нарушений у детей, подвергшихся радиационному фактору. /А.Е. Сипягина, Л.С. Балева, Е.Б. Лаврентьева, Р.Н. Тарлецкая [и др.]//. Вопросы педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2006.Т 3. №4. С.59-64.
- [216] Тихомирова О.В. Коррекция нарушений антиоксидантной системы у детей с острыми кишечными инфекциями. /О.В. Тихомирова, М.Г. Романцов, Е.В. Михайлова, Л.В. Говорова//. Ж:"Экспериментальная и клиническая фармакология". 2010. Т 73, №9. С.28-33.
- [217] Терлецкая Р.Н. Хронические заболевания легких у детей, длительно проживающих в условиях постоянного действия малых доз радиации. /Р.Н. Терлецкая// Рос.Вестн.перин.и педиатрии. 2003.Т.48, №4. С.22-28.
- [218] Терлецкая Р.Н. Мониторинг демографо-эпидемиологической ситуации в территориях Российской Федерации, подвергшихся радиационному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС. /Р.Н. Терлецкая, Р.Н.Балева, Л.М. Цымлякова//. Соврем.пробл.обеспечения радиац.безопасности населения: Сб.докл. и тез.науч.- практич.конф., СПб, 2006. С.211-213.
- [219] Тогайбаев А.А. Способности диагностики эндогенной интоксикации. /А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин, И.В. Рикун, Р.М. Карибжанова//. Лаб. дело. 1988, №9. С.22-24.
- [220] Титова Н.М. Большой практикум: Учебно-методическое пособие по самостоятельной работе. Раздел «Свободнорадикальные процессы в биологических системах». /Н.М. Титова, Т.Н. Субботина//. Красноярск: Сиб. федер. ун-т, 2012. 20с.

- [221] Ткачук В. А. и др. //Биол. мембраны. 2012. Т.29, №1–2. С.21–37.
- [222] Убайдуллаев С.А. Роль мембранных нарушений в развитии бронхиальной гиперреактивности. /С.А. Убайдуллаев, С.И. Арифханов, С.С. Мирзахмедова//. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. №2 С.31-33.
- [223] Утешев А.Б. Влияние малых доз облучения на показатели перекисного окисления липидов. /А.Б. Утешев, А.К. Мукушев, Г.А. Недостаева//. «Радиоэкология, охрана окружающей среды». 2001. вып.3. С.85-88.
- [224] Ушаков И.Б Модификация радиocereбральных эффектов измененной газовой средой. /И.Б. Ушаков, В.П. Фёдоров//. Ж: Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т.58 №2 С.126-145.
- [225] Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. /М.Г. Узбеков//. Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т.25 №4. С.92-95.
- [226] Феоктистов Л. Энергетика в XXI веке. Спад в атомной энергетике-это реакция общества на чернобыльскую аварию. /Л. Феоктистов//. Бюллетень по атомной энергии. 2002. №2. С.8-13.
- [227] Фитин А. Неустановленный диагноз, или чем болеют дети Чернобыля? /А.Фитин//. Экол. и право. 2006. №2. С.24-27.
- [228] Федотчева Т.А. Влияние стероидных гормонов на продукцию активных форм кислорода в митохондриях. /Т.А. Федотчева, А.Г. Круглов, В.В. Теплова, Н.И. Федотчева [и др.]//. Ж: Биофизика. 2012 Т:57-60. С.1014-1019.
- [229] Фассен М.В. Состояние антиоксидантной системы крови у пациентов с акромегалией. /М.В. Фассен, М.С. Панкратова, Н.Н. Молитвослова, А.А. Байжуманов [и др.]//. Проблемы Эндокринологии. Ж.Клиническая эндокринология. 2015. №2. С.8-11.
- [230] Федорова М.В. Механизм воздействия радионуклидов на плод. В сб. репродуктивное здоровье женщин и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением (последствия аварии на ЧАЭС). М.: Медицина, 1997. С.240-246.
- [231] Федорковская Б.О. Отдельные показатели окислительно-антиоксидантного гомеостаза у детей, рожденных в семьях ликвидаторов

последствий аварии на ЧАЭС. /Б.О. Федорковська, Л.Г. Кирилова//. Український вісник психоневрології. 2012. Т.20, вип. 1(70). С.24-26.

[232] Федотова Г.Г. Митохондрии как инициаторное патогенетическое звено дистрофического процесса. /Г.Г. Федотова, Р.Е. Киселева//. Современные наукоемкие технологии. Матер.конф. 2005. №7. С.59-60.

[233] Хавинсон, В.Х. Регуляторные пептиды и гомеостаз. /В.Х. Хавинсон, Т.В. Кветная//. Ж: Российского хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2005. Т.49, №1. С.112–117.

[234] Хавинсон В.Х. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб, 2003. 125 с.

[235] Химова Ю.А. Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у здоровых детей Смоленской области. /Ю.А. Химова, Е.М. Плешкова//. Врач-аспирант. 2013.Т.57. №2.1. С.181-184.

[236] Хоменко В.Г. Мелатонин-как продукт шишковидной железы в регуляции физиологических функций организма. /В.Г. Хоменко//. The journal of scientific articles “Health & education millennium” (series Medicine), 2013, tom 15. С.1-4.

[237] Чернышев В.Н. Клинико-эпидемиологический мониторинг состояния здоровья детей, рожденных в семьях участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. /В.Н. Чернышев, А.А. Сависько, Л.И. Тупицына//. Монографический сборник «Здоровье детей и радиация актуальные проблемы и решения». Москва, 2001, С.142-144.

[238] Черенкевич С.Н. Редокс-регуляция клеточной активности: концепции и механизмы. /С.Н. Черенкевич, Г.Г. Мартинович, И.В. Мартинович, И.В. Горудко [и др.]//. Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер.біял. навук. 2013. №1. С.92-108.

[239] Черенкевич С.Н. Биологические мембраны: учеб. пособие для студентов физ.,биол.,биохим.,биотехн.специальностей. /С.Н. Черенкевич, Г.Г. Мартинович, А.И. Хмельницкий//. Минск: БГУ, 2009. 184 с.

- [240] Чабак А.Ф. Развитие и применение технологий насыщения воды водородом для регулирования процессов в теплоносителях энергетических установок и растворах биологических систем. /А.Ф. Чабак, Д.А. Чабак//. Ж: Водочистка. Водоподготовка. Водоснабжение. 2018. №11 (131). С.18-23.
- [241] Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах. /Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова//. Успехи современного естествознания. 2006. №7. С.29-36.
- [242] Чеснокова Н.П. Механизмы структурной и функциональной дезорганизации биосистем под влиянием свободных радикалов. /Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова//. Российская Академия Естествознания. Ж: "Фундаментальные исследования". 2007, №4. С.11-22.
- [243] Чеснокова Н.П. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине. /Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова, Г.В. Афанасьева//. Успехи современного естествознания. 2006. №8. С.18-25.
- [244] Чеснокова Н.П. О роли активации свободнорадикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии. /Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Е.В. Понукалина [и др.]//. Ж: Успехи современного естествознания. 2008, №3. С.3.
- [245] Чеснокова Н.П. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы. /Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова//. Современные наукоемкие технологии. 2006 №6. С.28-34.
- [246] Чеснокова Н.П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем. /Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова//. Успехи современного естествознания. 2006. №7. С.37-41.

- [247] Чанчаева Е.А. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. /Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман, А.Д. Герасев//. Экология человека. 2013. С.50-59.
- [248] Черниченко И.И. Акушерские аспекты, физическое развитие и заболеваемость детей при проживаний в условиях повышенного радиационного фона. /И.И.Черниченко//. Акушерство и гинекология. 1999. №2. С.53-55.
- [249] Шубик В.М. Влияние атомных электростанций на здоровье населения.- СПб; Санкт-Петербургский НИИ радиац.гигиены, 2006.-214 с.
- [250] Шубик В.М. ядерный апокалипсис: миф или реальность. (Библия и наука). Смоленск. Смоленский ЦИТИ, 2008. 159с.
- [251] Шубик В.М. Мирный атом: польза-вред. /В.М. Шубик.-СПб.: НИИ РГ, 2011.- 212с.- (Жизнь с радиацией; кн.1).
- [252] Шарипова Н.Ш. Роль экологического (радиация) неблагополучия в формировании нервно-психических нарушений у детей. /Н.Ш. Шарипова//. Автореф дис...канд. мед. наук. Ташкент-2011. 29 с.
- [253] Шамансуров Ш.Ш. Нервно-психическое состояние детей до 3 лет в районах экологического неблагополучия. /Ш.Ш. Шамансуров, Н.Ш. Шарипова. Н.А. Мирсаидова//. Врач-аспирант. 2010. Т.6.2, №43. С.334-340.
- [254] Шевкунов С.В. Высокий энергетический барьер рекомбинации зарядов в ионизированных парах воды. /С.В.Шевкунов//. 2009.Т.43. №5 С.395-403.
- [255] Шустваль М.Ф. Стан перекисного окислення ліпідів та оксидантної системи у хворих на інфекційний мононуклеоз /М. Ф. Шустваль, Т. І. Лядова, О. В. Волобуєва [та ін.]//. Вісн. Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2018. В.11. С.33–40.
- [256] Шишкина Л.Н. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность. /Л.Н. Шишкина, О.Г. Шевченко//. Ж:Успехи современной биологии. 2010. Т130, №6. С.587-602.
- [257] Ших Е.В. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω -3 в профилактике заболеваний у взрослых и детей: Взгляд

клинического фармаколога. /Е.В. Ших, А.А. Махова//. Вопр. питания. 2019. Т.88, №2. С.91–100.

[258] Ястребов А.П. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. /А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов//. Екатеринбург:Урал.следопыт, 2005. 220 с.

[259] Яковлева И.Н. Заболевания щитовидной железы у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. /И.Н. Яковлева, Д.Е. Шилин, Л.С. Балева, Н.М. Карахан//. Матер. III Российск.конгресса «Современ.технологии в педиатрии и детской хирургии»-М, 2004. С. 400-401.

[260] Яковлева И.Н. Клинико-морфологические особенности рака ЩЖ у детей, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии ЧАЭС. /И.Н. Яковлева, Р.Р. Шишков, В.Г. Поляков//. Вопросы онкологии. 2008.№3. С.315-320.

[261] Яковлева И.Н. Клиническая и иммунологическая оценка состояния здоровья беременных, родильниц и новорожденных, проживающих в различных зонах радиоактивного загрязнения. /И.Н. Яковлева, М.В. Федорова, Т.М. Реброва [и др.]//. Рос. вест. перинатол. и педиатрии. 1994. Т.39, №2. С.6-7.

[262] Яковлева И.Н. Особенности иммунитета у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации в детском возрасте. /И.Н. Яковлева, Л.С. Балева//. Вопросы гематологии и онкологии иммунопатологии в педиатрии. 2006. Т.5. №1. С.22-31.

[263] Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *Neurosci Res J.* 2003; 73:308-315.

[264] Akiba S., Lubin Y., Ezaki Hetal. Thyroid cancer incidence among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. 1958-1979. *Technikul* 3-91. Hiroshima, 1991.

[265] Arpit Bhargava, Shivani Tamrakar, Aniket Aglawe, Harsha Lad, Rupesh Kumar Srivastava, Dinesh Kumar Mishra, Rajnarayan Tiwari, Koel Chaudhury, Irina Yu Goryacheva, Pradyumna Kumar Mishra. Ultrafine particulate matter

impairs mitochondrial redox homeostasis and activates phosphatidylinositol 3-kinase mediated DNA damage responses in lymphocytes *Environ Pollut.* 2018 Mar; 234:406-419. doi: 10.1016/j.envpol.2017.11.09.

[266] Amireault, P. Serotonin is a key factor for mouse red blood cell survival / P. Amireault, E. Bayard, J.M. Launay // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8, № 12. – P.e83010.

[267] Bergonie J. and Tribondeau L. (1906). De quelques resultats de la radiotherapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences.* 143, 983—985.

[268] Bouchier-Hayes L., Lartigue L., Newmeyer D.D. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death // *Journal Clin. Invest.* 2005. Vol. 115, N 10. P. 2640–2647.

[269] Battal, D. Possible role of selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on oxidative stress responses / D. Battal, S. Yalin, E.D. Eker // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2014. – Vol.18, № 4. – P.477–484.

[270] Brand M. D. // *Exp. Gerontol.* 2010. Vol. 45. P. 466–72.

[271] Blann, A. Blood tests and age-related changes in older people / A. Blann // *Nurs. Times.* – 2014. – Vol.110, № 7. – P.22–23.

[272] Brazhe NA, Baizhumanov AA, Parshina EY, et al. Studies of the blood antioxidant system and oxygen-transporting properties of human erythrocytes during 105-day isolation. *Human Physiology.* 2014;40(7):804-809. doi: 10.1134/s0362119714070020.

[273] Baihot S. Weasciwosci odzywiania i C-witaminne zaopatrzenie. /S. Baihot, T. Rovbut//. III Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Zywienia Dzieci. Krakow, 2004. S.65-66.

[274] Carlos H.Villa, Aaron C.Anselmo, Samir Mitragotri, Vladimir Muzykantov. Red blood cells: Supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.02.007>.

- [275] Calles-Escandyn, J. Basal fat oxidation decreases with aging in women / J. Calles-Escandyn, P. J. Arciero, A. W. Gardner et al. // *J. Appl. Physiol.* – 1995. – Vol.78, № 1. – P. 266.
- [276] Cumhuri Aydemir I, Dilek Dilli, Nurdan Uras, Hulya Ozkan Ulu, Serife Suna Oguz, Omer Erdeve, Ugur Dilmen. Total oxidant status and oxidative stress are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2011 Nov;46(11):2096-100. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.06.032.
- [277] Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018; 39(6):990-1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
- [278] Darby. S., Hill D., Deo. H. et al. 2006. Residential radon and lung cancer – detailed results 1099 of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 1100 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiological studies in Europe. *Scand. J. 1101 Work Environ. Health* 32 (Suppl. 1), 1-84.
- [279] De Souza CA, Gallo CC, de Camargo LS, et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery. *J Pineal Res.* 2019;66(2):e12549. <https://doi.org/10.1111/jpi.12549>.
- [280] Fluery C., Mignotte B., Vayssiere J. L. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling // *Biochimie.* — 2002. — Vol. 84, N 2–3. — P. 131–141.
- [281] Freitas M, J.L. Lima, E. Fernandes, Optical probes for detection and quantification of neutrophils' oxidative burst. A review, *Anal.Chim.Acta.* 649 (2009) 8-23.
- [282] Fried R. Enzymatic & non-enzymatic assay of superoxidedismutase // *Biochem.* - 1975.-57, №5.-P.657-660]. 2007. 66-68
- [283] Friberg H., Wieloch T. Mitochondrial permeability transition in acute neurodegeneration. *Biochim.*, 2002, v.84, p.241-250.
- [284] Frank J Kelly, Julia C Fussell. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution. *Free Radic Biol Med.* 2017 Sep; 110:345-367. doi: 10.1016/j.freeradbiomed. 2017.06.019.

- [285] Floyd RA. Translational Research Involving Oxidative Stress and Diseases of Aging. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(5): 931–41.
- [286] Funk C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, 2001, vol. 294, no. 5548, pp. 1871–875.
- [287] Gamze Demirel, Nurdan Uras, Istemi H Celik, Hatice T Aksoy, Serife S Oguz, Omer Erdeve, Ozcan Erel, Ugur Dilmen. Comparison of total oxidant/antioxidant status in unconjugated hyperbilirubinemia of newborn before and after conventional and LED phototherapy: A prospective randomized controlled trial. *Clin Invest Med*. 2010 Oct 1;33(5): E335-41. doi: 10.25011/cim. v33i5.14359.
- [288] Gupta, Rakesh Kumar, Patel, Amit Kumar, Shah, Niranjana, Choudhary, Arun Kumar, Jha, Uday Kant, Yadav, Uday Chandra, Pakuwa. Oxidative Stress and Antioxidants in Disease and Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Pages. 4405-4409. 2014. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.11.4405>.
- [289] Guaragnella N., Antonacci L., Giannattasio S. et al., Catalase and Cu, Zn-superoxide dismutase in the acetic acid-induced programmed cell death in *Saccharomyces cerevisiae*, *FEBS Lett.*, 2008, v.582, p. 210-214
- [290] Joy G. Mohanty, Erika Nagababu, Joseph M. Rifkind. *Front. Physiol.*, Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. 28 February 2014 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00084>.
- [291] Joanna Drzeżdżon, Dagmara Jacewicz, Lech Chmurzyński. The impact of environmental contamination on the generation of reactive oxygen and nitrogen species – Consequences for plants and humans. *Environment International*. Volume 119, October 2018, Pages 133-151. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.019>.
- [292] Juliano B Farinha, Thiago R Ramis, Alexandra F Vieira, Rodrigo C O Macedo, Josianne Rodrigues-Krause, Francesco P Boeno, Helena T Schroeder, Carlos Henrique Müller, Winston Boff, Maurício Krause, Paulo Ivo H De Bittencourt Jr, Alvaro Reischak-Oliveira. Glycemic, inflammatory and oxidative stress responses to different high-intensity training protocols in type 1 diabetes: A

- randomized clinical trial. *J Diabetes Complications*. 2018 Dec;32(12):1124-1132. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.09.008.
- [293] Jeannette König, Christiane Ott, Martín Hugo, Tobias Jung, Anne-Laure Bulteau. Mitochondrial contribution to lipofuscin formation // *Redox Biology*. — 2017-01-25. — T.11. — C.673–681. — ISSN 2213-2317. doi:10.1016/j.redox.2017.01.017
- [294] Kuo M. T. Redox regulation of multidrug resistance in cancer chemotherapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal*. — 2009. — Vol. 11, N 1. — P. 99–133.
- [295] Kalimuthu, S.; Se-Kwon, K. Cell Survival and Apoptosis Signaling as Therapeutic Target for Cancer: Marine Bioactive Compounds. *Int. J. Mol. Sci*. 2013, 14(2), 2334-2354; <https://doi.org/10.3390/ijms14022334>.
- [296] Karin M., Lin A. NF- κ B at the crossroads of life and death. *Nature Immunol.*, 2002, v.3, p. 221-227.
- [297] Lood C., Blanco L.P., Purmalek M.M., Carmona-Rivera C., De Ravin S.S., Smith C.K. et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupuslike disease. *Nat. Med*. 2016; 22: 146-53.4.
- [298] Lackner M., Naschberger V., Grässle D., Lass-Flörl C., Binder U., Birch M., Beckmann N., Law D., Warn P, Gould dihydroorotate dehydrogenase inhibitor olorofim exhibits promising activity against all clinically relevant species within *aspergillus section terrei*. *J. Tom*: 73-11. r 2018 c: 3068-3073
- [299] Lauria L, Ballard TJ, Caldora M, Mazzanti C, Verdecchia A. Reproductive disorders and pregnancy outcomes among female flight attendants. *Aviat Space Environ Med* 2006; 77:533–539.
- [300] Lopez A, Cacoub P, I.C Macdougall, L.Peyrin-Biroulet. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):907-16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.

- [301] Mittler R., Vanderauwera S., Suzuki N., Miller G., Tognetti V.B., Vandepoele K., Gollery M., Shulaev V., Van Breusegem F. (2011) ROS signaling: the new wave? // *Trends Plant Sci.* V. 16. P. 300-309.
- [302] Marianne Ullestad Huun, Håvard T. Garberg, Javier Escobar, Consuelo Chafer, Maximo Vento, Ingar M. Holme, Ola Didrik Saugstad and Rønnaug Solberg. DHA reduces oxidative stress following hypoxia-ischemia in newborn piglets: a study of lipid peroxidation products in urine and plasma. *De Gruyter* | 2018.DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0334>
- [303] Mills E.L., Kelly B., O'Neill L.A. Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat. Immunol.* 2017; 18: 488-98.
- [304] Mark R Miller. Oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Free Radic Biol Med.* 2020 May 1;151:69-87. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.004.
- [305] Mistra H. P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and simple assay for superoxidt dismutase. // *J. boil. Chem.* – 1972. – Vol. 247. – P. 3170 -3175.
- [306] Muriel Abbaci, M. Barberi-Heyob, W. Blondel, F. Guillemin, J. Didelon. Advantages and limitations of commonly used methods to assay the molecular permeability of gap junctional intercellular communication. *Biotechniques.* vol. 45, No. 1. 2018<https://doi.org/10.2144/000112810>
- [307] Nakano M., Awa A.A. Nagasaki igakkai zasshi. *Nagasaki Med. J.*, 1980. 55p.753-755.
- [308] Nazifi S, S.M. Razavi, P. Kianiamin E. Rakhshandehroo. Evaluation of erythrocyte antioxidant mechanisms: antioxidant enzymes, lipid peroxidation, and serum trace elements associated with progressive anemia in ovine malignant theileriosis. *Parasitology Research* volume 109, pages 275–281(2011)
- [309] Natalia D Magnani, T. Marchini, V. Calabró, S. Alvarez, P. Evelson. Role of Mitochondria in the Redox Signaling Network and Its Outcomes in High Impact Inflammatory Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Sep 23;11:568305. doi: 10.3389/fendo.2020.568305.

- [310] Nouri-Sorkhabi M.H., Chapman B.E., Sullivan D.R., Kuchel P.W. Cholesterol effects on nonelectrolyte membrane transport in human erythrocyte: NMR magnetization transfer studies// *Magn. Reson. Med.* 1994. Vol. 32, №4. P. 505-510.
- [311] Özgül Bulut, Saadettin Dürüyen. Impacts of phototherapy on DNA damage and total oxidant/ antioxidant status in jaundiced newborns. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):697-703. doi: 10.24953/turkjpmed.2019.05.008.
- [312] Oscar D Rangel-Huerta, Concepcion M Aguilera, Maria V Martin, Maria J Soto, Maria C Rico, Fernando Vallejo, Francisco Tomas-Barberan, Antonio J Perez-de-la-Cruz, Angel Gil, Maria D Mesa. Antioxidant Activity, Blood Pressure, and Body Weight in Obese or Overweight Adults. *J. Nutr.* 2015 Aug;145(8):1808-16. doi: 10.3945/jn.115.213660.
- [313] Oztas Er Yesim, Sabuncuoglu Suna, Unal Selma, Ozgunes Hilal & Ozgunes Nuriman. Hypocholesterolemia is associated negatively with hemolysate lipid peroxidation in sickle cell anemia patients. *Clinical and Experimental Medicine* volume 11, pages195–198(2011).
- [314] Peters W. The effects of small doses of radiation // *Atom.* 1989. №391. P. 16-17.
- [315] P. Chedraui & F. R. Pérez-López Nutrition and health during mid-life: searching for solutions and meeting challenges for the aging population. Pages 85-95. Published online: 07 May 2013.
- [316] Pucciariello C., Banti V., Perata P. ROS signaling as common element in low oxygen and heat stresses // *Plant Physiol. Biochem.* – 2012. – 59. – P. 3–10.
- [317] Ru-Rong Ji, Alexander Chamessian, Yu-Qiu Zhang. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science* 04 Nov 2016: Vol. 354, Issue 6312, pp.572-577. DOI:10.1126/science.aaf 8924.
- [318] Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*, 24, 981-90. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>.

- [319] Roberta Cazzola, Mariangela Rondanelli, Samantha Russo-Volpe, Ettore Ferrari, Benvenuto Cestaro. Decreased membrane fluidity and altered susceptibility to peroxidation and lipid composition in overweight and obese female erythrocytes. October 2004, Pages 1846-1851. <https://doi.org/10.1194/jlr.M300509-JLR 200>).
- [320] Roopesh Singh Gangwar, Graham H Bevan, Rengasamy Palanivel, Lopa Das, Sanjay Rajagopalan. Oxidative stress pathways of air pollution mediated toxicity: Redox Biol. 2020 Jul;34:101545. doi: 10.1016/j.redox.2020.101545.
- [321] Rania A El-Farrash, Mohammed S El-Shimy, Sameh Tawfik, Ahmed S Nada, Dalia A D Salem, Mohammed S M Gallo, Ehab W Abd-Elmohsen. Effect of phototherapy on oxidant/antioxidant status: a randomized controlled trial. Free Radic Res. 2019 Feb;53(2):179-186. doi:10.1080/10715762.2018.1549364.
- [322] Swati Sachdev, Shamim Akhtar Ansari, Mohammad Israil Ansari, Masayuki Fujita, Mirza Hasanuzzaman. Abiotic Stress and Reactive Oxygen Species: Generation, Signaling, and Defense Mechanisms Antioxidants. 2021, 10(2), 277; <https://doi.org/10.3390/antiox10020277>.
- [323] Seema Kumari, Anil Kumar Badana, Murali Mohan G. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. First Published February 6, 2018 Review Article. <https://doi.org/10.1177/1177271918755391>
- [324] Sultanova G.G. About of Mechanisms of Change in the Activity of Erythrocyte Ache-basics by Some Pesticides and Antioxidants. Journal of Integrated OMICS, Vol 10, No 1 (2020). DOI: 10.5584/jiomics.v10i1.287
- [325] Shailesh Kumar, Jiajie Yan, Jia-fei Poon, Dr. Vijay P. Singh, Dr. Xi Lu, Dr. Marjam Karlsson Ott, Prof. Dr. Lars Engman, Prof. Dr. Sangit Kumar. Multifunctional Antioxidants: Regenerable Radical-Trapping and Hydroperoxide-Decomposing Ebselenols. J. Angewandte. Int. Edition. 16 February 2016. <https://doi.org/10.1002/anie.201510947>.
- [326] S. Perrone, M. Tei, M. Longini, A. Santacroce, G. Turrisi, F. Proietti, C. Felici, A. Picardi, F. Bazzini, P. Vasarri, G. Buonocore. Lipid and protein oxidation in newborn infants after lutein administration. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014:781454. doi: 10.1155/2014/781454.

- [327] Sandhir R., Halder A., Sunkaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response. *Biochim.Biophys.Acta.* 2017; 1863: 1090-97.
- [328] Tomohito Higashi, Torey R. Arnold, Rachel E. Stephenson, Kayla M. Dinshaw, Ann L. Miller. Maintenance of the Epithelial Barrier and Remodeling of Cell-Cell Junctions during Cytokinesis. 25 July 2016, Pages 1829-1842. *Journal Current Biology.* <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.05.036>.
- [329] Takayuki Mokudai, Keisuke Nakamura, Taro Kanno, Yoshimi Niwano. Presence of Hydrogen Peroxide, a Source of Hydroxyl Radicals, in Acid Electrolyzed Water. September 28, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.004639>
- [330] Vazquez C., Horner S.M. MAVS Coordination of Antiviral Innate Immunity. *J. Virol.* 2015; 89: 6974-7.1
- [331] Victor V. Revin, Natalia V. Gromova, Elvira S. Revina, Anastasia Yu. Samonova, Alexander Yu. Tychkov, Svetlana S. Bochkareva, Alexander A. Moskovkin, Tatyana P. Kuzmenko, "The Influence of Oxidative Stress and Natural Antioxidants on Morphometric Parameters of Red Blood Cells, the Hemoglobin Oxygen Binding Capacity, and the Activity of Antioxidant Enzymes", *BioMed Research International*, vol. 2019, Article ID 2109269, 12 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2109269>.
- [332] Valacchi, Natalia Magnani, Brittany Woodby, Sandra María Ferreira, Pablo Evelson. Particulate Matter Induces Tissue OxInflammation: From Mechanism to Damage Giuseppe. *Antioxid Redox Signal.* 2020 Aug 1;33(4):308-326. doi: 10.1089/ars.2019.8015.
- [333] Wheeler M.L., Defranco A.L. Prolonged production of reactive oxygen species in response to B cell receptor stimulation promotes B cell activation and proliferation. *J. Immunol.* 2012; 189: 4405-16.3.
- [334] Wesam A Mokhtar, Laila M Sherief, Hany Elsayed, Mohamed M Shehab, Sherief M El Gebaly, Atef M M Khalil, Mohamed Sobhy, Naglaa M Kamal. Conventional intensive versus LED intensive phototherapy oxidative stress burden

in neonatal hyperbilirubinaemia of haemolytic origin. *Paediatr Int Child Health*. 2020 Feb;40(1):30-34. doi: 10.1080/20469047.2019.1586185.

[335] Waldeck A.R., Nouri-Sorkhabi M.H., Sullivan D.R., Kuchel P.W. Effects of cholesterol on transmembrane water diffusion in human erythrocytes measured using pulsed field gradient NMR// *Biophys. Chem*. 1995. Vol. 55, №3. P.197-208.

[336] Xiaoquan Rao, Jixin Zhong, Robert D Brook, Sanjay Rajagopalan. Effect of Particulate Matter Air Pollution on Cardiovascular Oxidative Stress. *Pathways Antioxid Redox Signal*. 2018 Mar 20;28(9):797-818. doi: 10.1089/ars.2017.7394.

[337] Xueting Jin, Emilios K. Dimitriadis, Ying Liu, Christian A. Combs, Janet Chang, Neta Varsano, Erin Stempinski, Rhonda Flores, Shelley N. Jackson, Ludovic Muller, Amina S. Woods, Lia Addadi, Howard S. Kruth. Macrophages Shed Excess Cholesterol in Unique Extracellular Structures Containing Cholesterol Microdomains. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Jul; 38(7): 1504–1518. Published online 2018 Apr 5. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311269.

[338] Yusuf Kale, Ozge Aydemir, Ülker Celik, Sumru Kavurt, Semra Isikoglu, Ahmet Yagmur Bas, Nihal Demirel *Early Hum Dev*. Effects of phototherapy using different light sources on oxidant and antioxidant status of neonates with jaundice.2013 Dec;89(12):957-60. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.09.013.

[339] Zhijing Lin, Renjie Chen, Yixuan Jiang, Yongjie Xia, Yue Niu, Cuiping Wang, Cong Liu, Chen Chen, Yihui Ge, Weidong Wang, Guanjin Yin, Jing Cai, Viviane Clement, Xiaohui Xu, Bo Chen, Honglei Chen, Haidong Kan. Cardiovascular Benefits of Fish-Oil Supplementation Against Fine Particulate Air Pollution in China. *J. Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 30;73(16):2076-2085. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.093.

[340] Zablotska L.B., Nadyrov E.A., Rozhko A.V., Gong Z., Polyanskaya O.N., McConnell R.J., O’Kane P., Brenner A.V., Little M.P., Ostroumova E., et al. Analysis of thyroid malignant pathologic findings identified during 3 rounds of screening (1997–2008) of a cohort of children and adolescents from belarus exposed to radioiodines after the Chernobyl accident. *Cancer*. 2015;121:457–466. doi: 10.1002/cncr.29073.

Список публикации

соискателя учёной степени кандидата медицинских наук

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Бадалова З.А. Уровень активных форм кислорода у детей до 5 лет, проживающих в зоне повышенного радиационного фона / З.А. Бадалова, Д.С. Додхоев, Х.Р. Насырджанова // Вестник Авиценны. – 2017. – №. 4. – С. 492-496.

[2-А] Бадалова З.А. Уровень МДА и СОД у детей из зоны повышенного радиационного фона / З.А. Бадалова, Д.С. Додхоев, А.М. Сабурова // Вестник Авиценны. – 2019. – Том 21, № 1. – С. 71-75.

[3-А] Бадалова З.А. Таъсири радиатсия ба холати саломатии кудакон / З.А. Бадалова // Авҷи зуҳал. – 2019. – № 4. – С. 151-155.

[4-А] Бадалова З.А. Показатели сорбционной способности и проницаемости эритроцитарных мембран у детей и новорождённых, проживающих в зоне повышенного радиационного фона / З.А. Бадалова, Д.С. Додхоев // Вестник Авиценны. – 2019. – Том 24, № 4. – С. 597-602.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

[5-А] Бадалова З.А. Влияние ионизирующего излучения на уровень активных форм кислорода и малонового диальдегида у детей / З.А. Бадалова, М.М. Махмудова // Материалы украинской научно-практической конференции терапевтов-педиатров с международным участием: «Проблемы питания диагностики и лечения детей с соматической патологией». Харьков, 2020. – С. 23-24.

[6-А] Бадалова З.А. Изменение про- и антиоксидантной системы, состояние биомембран эритроцитов у детей дошкольного возраста при действии радиации // Материалы международной научно-практической конференции (68 – годовщина) ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященная годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021). Душанбе, 27 ноября, 2020. – Т. 1. – С. 307.

[7-А] Бадалова З.А. Факторы риска, приводящие к формированию врожденных пороков сердца в регионах с повышенной радиацией // Материалы IX-го конгресса педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. Формирование здоровья детей в современных условиях здравоохранения» и III форум по питанию. – Душанбе, 2019. – С. 62.

[8-А] Бадалова З.А. Определение активных форм кислорода у детей, развивающихся на территории с повышенным радиационным фоном / З.А. Бадалова, Х.Р. Насырджанова // Материалы 13 научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Душанбе, 2018. – С. 316.