

Получена: 28 июня 2022 / Принята: 04 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.018

УДК 539.16.04:504.054

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ И ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТАТУС В ОРГАНАХ ИММУНОГЕНЕЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Галия Т. Нурмадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Айнур Ш. Кыдырмолдина², <https://orcid.org/0000-0002-0903-1546>

Гульмира М. Токешева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5812-8088>

Айжан Е. Мусаханова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7274-2079>

Айнур С. Крыкпаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Ерсін Т. Амралинов¹, <https://orcid.org/0009-0004-2645-733X>

Анэль К. Кармен¹, <https://orcid.org/0009-0005-8850-846X>

Бекболат А. Жетписбаев³, <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Назарбаев интеллектуальная школа физико-математического направления, г. Семей, Республика Казахстан;

³ Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, г. Астана, Республика Казахстан.

Влияние ионизирующего излучения и тяжелых металлов на состояние органов иммуногенеза остается малоизученным. Одним из негативных эффектов может быть активация свободнорадикальных процессов и повреждение иммунокомпетентных клеток, а также нарушения их функции.

Цель исследования: Определение показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты при раздельном и сочетанном воздействии на организм малой дозы гамма-излучения и окиси свинца, в том числе при коррекции фитокомпозицией.

Материалы и методы: Дизайн исследования – экспериментальное исследование «опыт-контроль» на животных. Исследования проведены на 300 белых беспородных половозрелых крысах, распределенных на 5 категорий «опыт-контроль» по 30 особей. Осуществлены воздействия гамма-излучения в дозе 0,2 Гр, заправка PbO₂ и K₂Cr₂O₇ в течение 14 суток и сочетание облучения с заправкой, а также применения в течение 14 суток фитокомпозиции для профилактики и коррекции негативных эффектов. Исследовано содержание в тканях тимуса и селезенки первичных и вторичных продуктов липопероксидации, а также активность ферментов антиоксидантной системы: глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и каталазы.

Результаты исследования. Определено повышение содержания продуктов липопероксидации во всех экспериментальных группах на фоне разнонаправленной динамики активности ферментов. Длительное воздействие вызывало более выраженные нарушения по всем исследованным параметрам. Наибольший эффект активации липопероксидации и угнетения антиоксидантных механизмов выявлен при сочетанном воздействии. Имелись особенности содержания продуктов и активности ферментов в зависимости от исследованных тканей. Применение фитокомпозиции не привело к полной нормализации изученных показателей, но обеспечило частичную компенсацию при сочетанном воздействии ионизирующего излучения и тяжелых металлов.

Выводы: 1. Раздельное и сочетанное воздействие на организм ионизирующего излучения и металлов с переменной валентностью обуславливает активацию липопероксидации и разнонаправленные процессы в ферментативном звене антиоксидантной системы в органах иммуногенеза.

2. Сочетанное воздействие приводит к резкому усилению нарушений всех исследованных параметров.

3. Применение фитокомпозиции при сочетанном воздействии ионизирующего излучения и металлов переменной валентности обеспечивает существенную профилактику нарушений липопероксидации и антиоксидантной защиты в органах иммуногенеза.

Ключевые слова: малые дозы облучения; металлы переменной валентности; органы иммуногенеза; липопероксидация; антиоксидантная защита.

Abstract

THE COMBINED EFFECT OF LOW-DOSE RADIATION AND HEAVY METALS ON THE OXIDATIVE STATUS IN THE ORGANS OF IMMUNOGENESIS AND ITS CORRECTION IN THE EXPERIMENT

Galiya T. Nurmadiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Ainur Sh. Kydyrmodalina², <https://orcid.org/0000-0002-0903-1546>

Gulmira M. Tokesheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5812-8088>

Aizhan E. Musakhanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7274-2079>

Ainur S. Krykpayeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Yersin T. Amralinov¹, <https://orcid.org/0009-0004-2645-733X>

Anel K. Karmen¹, <https://orcid.org/0009-0005-8850-846X>

Bekbolat A. Zhetpisbaev³, <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan;

² Nazarbayev Intellectual School of Physics and Mathematics, Semey c., Republic of Kazakhstan;

³ L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Republic of Kazakhstan.

The influence of ionizing radiation and heavy metals on the state of the organs of immunogenesis remains poorly understood. One of the negative effects may be the activation of free radical processes and damage to immunocompetent cells, as well as violations of their function.

Purpose of the study: Determination of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection under separate and combined effects on the body of a low dose of gamma radiation and lead oxide, including when corrected by a phytocomposition.

Materials and methods: Study design is experimental study "experiment-control" on animals. The studies were carried out on 300 white outbred mature rats, divided into 5 categories "experiment-control", 30 individuals each. The effects of gamma radiation at a dose of 0.2 Gy, PbO₂ and K₂Cr₂O₇ seeding for 14 days and a combination of irradiation with seeding, as well as the use of a phytocomposition for the prevention and correction of negative effects for 14 days, were carried out. The content of primary and secondary lipid peroxidation products in thymus and spleen tissues, as well as the activity of enzymes of the antioxidant system: glutathione peroxidase, glutathione reductase, and catalase, were studied.

Research results. An increase in the content of lipid peroxidation products was determined in all experimental groups against the background of multidirectional dynamics of enzyme activity. Long-term exposure caused more pronounced disturbances in all studied parameters. The greatest effect of activation of lipid peroxidation and inhibition of antioxidant mechanisms was found with combined exposure. There were features of the content of products and activity of enzymes depending on the studied tissues. The use of the phytocomposition did not lead to a complete normalization of the studied parameters, but provided partial compensation for the combined effects of ionizing radiation and heavy metals.

Conclusions:

1. Separate and combined effects on the body of ionizing radiation and metals with variable valence cause the activation of lipid peroxidation and multidirectional processes in the enzymatic link of the antioxidant system in the organs of immunogenesis.

2. The combined effect leads to a sharp increase in violations of all the studied parameters.

3. The use of the phytocomposition under the combined effect of ionizing radiation and metals of variable valence provides a significant prevention of lipid peroxidation disorders and antioxidant protection in the organs of immunogenesis.

Key words: low doses of radiation; metals of variable valency; organs of immunogenesis; lipid peroxidation; antioxidant protection.

Түйіндеме

ШАҒЫН ДОЗАЛЫ СӘУЛЕЛЕНУДІҢ ЖӘНЕ АУЫР МЕТАЛДАРДЫҢ ИММУНОГЕНЕЗ АҒЗАЛАРЫНДАҒЫ АЛМАСУ ҮРДІСІНЕ БІРЛЕСКЕН ӘСЕРІ ЖӘНЕ ОНЫ ЭКСПЕРИМЕНТТІК ТҮЗЕТУ

Галия Т. Нурмадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Айнур Ш. Кыдырмолдина², <https://orcid.org/0000-0002-0903-1546>

Гульмира М. Токешева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5812-8088>

Айжан Е. Мусаханова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7274-2079>

Айнур С. Крыкпаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Ерсін Т. Амралинов¹, <https://orcid.org/0009-0004-2645-733X>

Анэль К. Кармен¹, <https://orcid.org/0009-0005-8850-846X>

Бекболат А. Жетписбаев³, <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

¹ КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Физика-математика бағытындағы Назарбаев Зияткерлік Мектебі,
Семей қ. Қазақстан Республикасы;

³ Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Иондаушы сәулеленудің және ауыр металдардың иммуногенез ағзаларының күйіне әсері әлі де аз зерттелген. Жағымсыз әсерлердің бірі бос радикалдық үрдістердің белсендірілуі және иммунокомпетентті жасушалардың зақымдануы, сондай-ақ олардың қызметінің бұзылуы болуы мүмкін.

Зерттеу мақсаты: Фитокомпозициямен түзетілген гамма-сәулеленудің және қорғасын оксидінің шағын дозасының организмге жеке және бірлескен әсер етуі кезінде липидтердің асқын тотығу және антиоксиданттық қорғаныс көрсеткіштерін анықтау.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу дизайны – жануарларға эксперименттік «эксперимент-бақылау» зерттеуі. Зерттеулер 5 «эксперимент-бақылау» категориясына бөлінген 300 ақ тұқымды жетілген егеуқұйрықтарға жүргізілді, әрқайсысы 30 адам. 0,2 Гр, PbO₂ және K₂Cr₂O₇ дозасында гамма-сәулеленудің әсері 14 күн бойы және сәулелендірумен бірге ауыр металдармен қоректендіру, сондай-ақ 14 күн бойы жағымсыз әсерлердің алдын алу және түзету үшін фитокомпозицияны қолдану жүргізілді. Тимус пен көкбауыр тіндеріндегі біріншілік және қайталама липидтердің асқын тотығу өнімдерінің құрамы, сонымен қатар антиоксиданттық жүйенің ферменттерінің белсенділігі: глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза және каталаза зерттелді.

Зерттеу нәтижелері. Барлық эксперименттік топтарда фермент белсенділігінің көп бағытты динамикасының аясында липидтердің асқын тотығу өнімдерінің құрамының жоғарылауы анықталды. Ұзақ мерзімді экспозиция барлық зерттелген параметрлерде неғұрлым айқын бұзылуларды тудырды. Липидтердің асқын тотығуын белсендірудің және антиоксиданттық механизмдерді тежеудің ең үлкен әсері біріктірілген әсерде табылды. Зерттелетін ұлпаларға байланысты өнімдердің құрамы мен ферменттердің белсенділігінің ерекшеліктері болды. Фитокомпозицияны пайдалану зерттелетін параметрлердің толық нормалануына әкелмеді, бірақ иондаушы сәулеленудің және ауыр металдардың бірлескен әсерін ішінара өтеуді қамтамасыз етті.

Қорытындылар:

1. Иондаушы сәулеленудің және валенттілігі өзгермелі металдардың организмге жеке және біріккен әсері иммуногенез органдарындағы антиоксиданттық жүйенің ферментативті буынындағы липидтердің асқын тотығуы мен көп бағытты үрдістердің белсендірілуін тудырады.

2. Біріктірілген әсер барлық зерттелген параметрлердің бұзылуының күрт өсуіне әкеледі.

3. Иондаушы сәулеленудің және валенттілігі өзгермелі металдардың біріккен әсеріндегі фитокомпозицияны қолдану иммуногенез органдарында липидтердің асқын тотығуының бұзылуының және антиоксиданттық қорғаныстың айтарлықтай алдын алуды қамтамасыз етеді.

Түйінді сөздер: сәулеленудің төмен дозалары, ауыспалы валентті металдар, иммуногенез мүшелері, липидтердің асқын тотығуы, антиоксидантты қорғау.

Библиографическая ссылка:

Нурмадиева Г.Т., Кыдырмолдина А.Ш., Токешева Г.М., Мусаханова А.Е., Крякпаева А.С., Амралинов Е.Т., Кармен А.К., Жетписбаев Б.А. Сочетанное влияние облучения в малых дозах и тяжелых металлов на оксидативный статус в органах иммуногенеза и его коррекция в эксперименте // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 140-151. doi 10.34689/SH.2023.25.1.018

Nurmadiyeva G.T., Kydyrmoldina A.Sh., Tokesheva G.M., Musakhanova A.E., Krykpayeva A.S., Amralinov Y.T., Karmen A.K., Zhetpisbaev B.A. The combined effect of low-dose radiation and heavy metals on the oxidative status in the organs of immunogenesis and its correction in the experiment // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 140-151. doi 10.34689/SH.2023.25.1.018

Нурмадиева Г.Т., Кыдырмолдина А.Ш., Токешева Г.М., Мусаханова А.Е., Крякпаева А.С., Амралинов Е.Т., Кармен А.К., Жетписбаев Б.А. Шағын дозалы сәулеленудің және ауыр металдардың иммуногенез ағзаларындағы алмасу үрдісіне бірлескен әсері және оны эксперименттік түзету // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1(Т.25). Б. 140-151. doi 10.34689/SH.2023.25.1.018

Актуальность

Сочетанные воздействия негативных факторов внешней среды на человека гораздо более распространены в современном мире, чем изолированные. Большинство населения в развитых странах проживает в урбанистических условиях, для которых характерно множество химических и физических неблагоприятных воздействий [12,24,25].

Особым по значимости антропогенным фактором риска является повышение содержания тяжелых металлов в окружающей среде [19]. Использование человеком металлов переменной валентности (главным образом, свинца) насчитывает уже более двух тысячелетий [9].

Другим, не менее опасным, но в историческом плане возникшим гораздо позже, антропогенным фактором является ионизирующее излучение [7].

Внешнее облучение и/или повышенное поступление радионуклидов в организм зачастую может сочетаться с другими негативными воздействиями внешней среды, что следует учитывать при анализе потенциальных последствий и разработке подходов к профилактике и коррекции.

Одной из основных «мишеней» различных негативных факторов внешней среды является иммунная система и, в частности, органы иммуногенеза [2,20].

Цель работы: Определение показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты при раздельном и сочетанном воздействии на организм малой дозы гамма-излучения и окиси свинца, в том числе при коррекции фитокомпозицией.

Материалы и методы

Дизайн исследования – экспериментальное исследование «опыт-контроль» на животных.

Исследования осуществлены с использованием 300 белых беспородных половозрелых крыс-самцов, с массой тела от 180 до 270 г.

Все процедуры на животных осуществлялись в соответствии с директивой Европейского парламента и Совета по защите животных и согласованы с Комитетом по этике Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (протокол №11 от 27.09.2017).

В ходе исследования крысы находились в виварии НАО «Медицинский университет Семей», соответствующем международным правилам и «Правилам проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан» [13].

Экспериментальные животные были распределены на группы (по 30 в каждой) по принципу «опыт-контроль», которые были сформированы методом случайной выборки.

- 1) γ -облучение в дозе 0,2 Гр + контроль;
- 2) заправка оксидом свинца (IV) перорально в течение 14 дней по 15 мг на 1 кг массы тела + контроль;
- 3) заправка бихроматом калия перорально в течение 14 дней по 1 мг на 1 кг массы тела + контроль;
- 4) сочетание заправки оксидом свинца и γ -облучения + контроль;
- 5) сочетание заправки оксидом свинца и γ -облучения с коррекцией фитокомпозицией + контроль.

Облучение животных проводилось в отделении радиологии Центра ядерной медицины и онкологии города Семей, Восточно-Казахстанской области на радиотерапевтической установке «Teragam» с предварительной топометрическо-дозиметрической подготовкой на рентгенсимуляторе «Terasix» в специальной клетке (сконструированная камера из органического стекла с изолированными ячейками для отдельных животных).

Доза облучения 0,2 Гр однократно: SSD – 97,2 см, SAD – 100,0 см, площадь 40x40 см, t = 11 с.

У животных групп сочетанного воздействия облучение проводили по вышеуказанной схеме в день завершения заправки тяжелыми металлами.

В качестве средства для профилактики и коррекции нарушений, развивающихся вследствие воздействия излучения и металлов переменной валентности, использована фитокомпозиция, состоящая из тимьяна ползучего, березы повислой и девясила высокого в соотношении 1:2:2, на курс по 2,5 мл/кг массы *per os* в течение 14 дней (на фоне заправки и за 12 дней до облучения) в группе, подвергнувшейся сочетанному воздействию.

Забой экспериментальных животных и исследования проводили на 3 сутки после облучения. Во время эксперимента все травматические манипуляции у животных проводились под эфирным наркозом.

Методы исследования включали определение показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты в органах иммуногенеза животных – тимусе и селезенке. Для этого предварительно приготавливались гомогенаты тканей.

Определение первичных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов (ДК) проводили по Гаврилову В.Б., Мишкорудной М.И. [5], вторичных продуктов – малонового диальдегида (МДА) – по Рогожину В.В. и соавт. [16].

В качестве компонентов ферментативного звена антиоксидантной системы определяли активность глутатионредуктазы (ГР) [26], глутатионпероксидазы (ГПО) [11] и каталазы (КАТ) [23].

Статистический анализ

Сравнение величин показателей в парных группах осуществлялось путем расчета U-критерия Манна-Уитни, сравнение множественных групп – с помощью дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. В качестве граничного критерия статистической значимости принимали $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования

Воздействие ряда физических и химических факторов на организм неизбежно приводит к развитию целостной его реакции, затрагивающей все или большинство систем на разных уровнях организации. К таковым воздействиям, в частности, относится ионизирующее излучение и наличие в тканях повышенного содержания металлов переменной валентности [8,18]. С участием различных механизмов они вызывают повреждение, проявляющееся в том числе активацией свободно-радикальных процессов и реакцией системы антиоксидантной защиты.

Определение направленности и степени изменений в данном комплексе при различных воздействиях и их сочетании проведено в нашем эксперименте, результаты которого отражены в таблицах 1-5.

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что в тканях двух исследованных органов иммуногенеза наблюдалась активация свободно-радикальных процессов, что выражалось в повышении содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ. При этом одновременно прослеживалась динамика к повышению активности всех исследованных ферментов антиоксидантной системы – также в обоих органах.

Однако степень этих изменений была различной. Повышение концентрации продуктов липопероксидации в тимусе оказалось более значительным, а реакция антиоксидантной системы – менее выраженной, чем в селезенке. Так, если содержание ДК в первом из названных органов после воздействия превысило контрольное на 27,2%, а МДА – на 60,0%, то во втором – на 13,7% и 14,3% соответственно. При этом различия содержания МДА в селезенке между группами не имели статистической значимости.

Напротив, повышение активности ферментов антиоксидантной системы было более выраженным в селезенке. По ГПО различия между группами составляли соответственно 49,3% и 63,2%, по ГР – 17,6% и 54,5% и по КАТ – 5,8% и 21,5%. Значимые различия в тканях тимуса были определены только по активности ГПО, селезенки – по всем исследованным ферментам.

Таблица 1. Действие малой дозы облучения на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 1. The effect of a low dose of radiation on the indicators of LPO and AOP)

Показатели	Контроль, n=30			γ-облучение, 0,2 Гр, n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	1,93	2,06	2,25	2,27	2,62	2,95	0,017
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,04	0,05	0,06	0,06	0,08	0,09	0,014
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,32	1,58	1,77	2,05	2,36	2,57	0,023
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,44	0,51	0,58	0,49	0,60	0,70	0,078
КАТ, ЕА	23,9	27,7	30,5	26,9	29,3	34,2	0,155
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,31	2,77	3,03	2,85	3,15	3,50	0,047
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,04	0,07	0,08	0,05	0,08	0,10	0,082
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,86	2,12	2,41	3,20	3,46	3,69	0,008
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,58	0,66	0,71	0,63	1,02	1,25	0,011
КАТ, ЕА	26,2	28,9	31,7	28,8	35,1	40,3	0,030

Таблица 2. Действие оксида свинца на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 2. The effect of lead oxide on the indicators of LPO and AOP)

Показатели	Контроль, n=30			PbO ₂ , n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	1,79	2,02	2,18	2,93	3,41	3,89	0,003
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,03	0,05	0,06	0,08	0,10	0,12	0,007
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,41	1,61	1,79	1,75	1,99	2,25	0,021
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,46	0,52	0,60	0,43	0,53	0,61	0,438
КАТ, ЕА	23,3	27,5	30,1	24,7	30,0	36,5	0,093
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,37	2,81	3,10	4,11	4,99	5,70	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,05	0,07	0,08	0,09	0,12	0,16	0,003
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,79	2,07	2,39	1,45	2,18	2,94	0,103
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,56	0,63	0,70	0,47	0,52	0,59	0,042
КАТ, ЕА	25,9	28,6	31,4	20,8	24,6	30,5	0,215

При затравке животных оксидом свинца (IV) также было выявлено повышение активности липопероксидации, однако в отношении состояния антиоксидантной системы динамика была не столь однозначной.

Превышение содержания ДК в экспериментальных группах над контрольными оказалось практически одинаковым в тимусе (68,9%) и селезенке (75,5%). МДА составило соответственно 100% и 71,4%, т.е. было несколько меньшим в тканях селезенки.

По активности ГПО в обоих органах наблюдалась тенденция к повышению, однако в тимусе была выявлена значимость различий с контрольной группой (23,6%), а в селезенке – нет (5,3%). Активность ГР практически не различалась между группами в тимусе и оказалась сниженной после воздействия в сравнении с контролем – в селезенке (17,5%). Наконец, активность КАТ имела незначимую тенденцию к превышению над контролем в тимусе и к снижению – в селезенке.

Таблица 3. Действие бихромата калия на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 3. Effect of potassium dichromate on LPO and AOD)

Показатели	Контроль, n=30			K ₂ Cr ₂ O ₇ , n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	1,66	1,98	2,15	3,17	3,86	4,45	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,04	0,06	0,08	0,09	0,11	0,14	0,001
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,47	1,69	1,83	1,37	1,49	1,62	0,088
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,51	0,55	0,62	0,53	0,56	0,65	0,137
КАТ, ЕА	25,9	33,6	34,2	23,1	25,7	28,4	0,034
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,42	2,85	3,19	5,03	5,87	6,49	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,05	0,08	0,10	0,10	0,14	0,19	0,001
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,85	2,15	2,40	1,13	1,25	1,48	0,015
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,58	0,65	0,74	0,47	0,53	0,60	0,033
КАТ, ЕА	23,7	28,0	30,7	20,1	25,6	29,4	0,106

Затравка бихроматом калия сопровождалась выраженной динамикой к активации липопероксидации на фоне угнетения функции ферментативного звена антиоксидантной системы.

Так, превышение содержания ДК над показателем контрольной группы в тимусе составило 94,9%, МДА – 83,8%. В селезенке соответствующие различия составили 106,0% и 137,5%. Т.е., в данном случае активация липопероксидации в селезенке оказалась более выраженной, чем в тимусе.

Показатели антиоксидантной системы в целом снижались в обоих исследованных органах. По активности ГПО различия с контролем в тканях тимуса составили 11,8%, селезенки – 41,9%, ГР в тимусе не различалась, в селезенке была снижена на 18,5% в опытной группе, КАТ – снижена на 23,5% и 8,6%.

Таким образом, более выраженные нарушения при данном воздействии в целом были характерны для селезенки.

Таблица 4. Действие сочетания гамма-облучения и оксида свинца на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 4. The effect of a combination of gamma irradiation and lead oxide on LPO and AOD).

Показатели	Контроль, n=30			PbO ₂ + γ-облучение, n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	1,85	2,13	2,46	6,20	6,89	7,41	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,04	0,06	0,07	0,21	0,26	0,30	0,001
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,36	1,58	1,69	1,04	1,15	1,21	0,033
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,49	0,55	0,60	0,42	0,46	0,51	0,049
КАТ, ЕА	20,8	23,8	26,2	15,5	16,4	17,6	0,028
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,48	2,74	3,01	7,57	8,79	10,84	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,07	0,08	0,09	0,18	0,22	0,26	0,001
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,98	2,15	2,32	0,76	0,84	0,93	0,001
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,56	0,61	0,68	0,29	0,35	0,40	0,009
КАТ, ЕА	25,4	27,5	28,9	11,3	12,0	12,8	0,001

При действии сочетания гамма-облучения и оксида свинца были выявлены значимые нарушения в обоих компонентах системы по всем исследованным показателям.

Так, в отношении липопероксидации превышение содержания ДК в тимусе над контрольной группой составило 223,5%, в селезенке – 220,8%. Аналогичные различия по содержанию МДА достигали 333,3% и 175% (p<0,001 во всех случаях).

Снижение активности ГПО составило в вышеуказанных органах 27,2% и 60,9%, ГР – 16,4% и 42,6% и КАТ – 31,1% и 56,3%.

Таким образом, при сходном уровне или превышении повышения содержания продуктов ПОЛ в тимусе при данном варианте воздействия отмечается более выраженное угнетение ферментативного звена антиоксидантной системы в селезенке.

Таблица 5. Коррекция фитокомпозицией эффектов сочетания гамма-облучения и оксида свинца на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 5. Phytocomposition correction of the effects of a combination of gamma irradiation and lead oxide on the indicators of LPO and AOD).

Показатели	Контроль, n=30			PbO ₂ + γ-облучение + фитокомпозиция, n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	2,15	2,25	2,32	3,99	4,31	4,77	0,002
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,05	0,07	0,08	0,12	0,15	0,17	0,007
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,48	1,64	1,81	1,95	2,12	2,41	0,023
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,54	0,58	0,63	0,58	0,64	0,71	0,061
КАТ, ЕА	21,7	24,0	26,1	19,9	22,7	25,7	0,252
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,06	2,29	2,89	2,75	3,78	4,41	0,011
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,05	0,07	0,09	0,12	0,14	0,19	0,003
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,65	1,91	2,34	1,38	1,85	2,40	0,354
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,69	0,72	0,78	0,67	0,71	0,73	0,816
КАТ, ЕА	22,6	25,7	28,9	24,2	29,5	31,8	0,065

При сравнении групп, как и во всех предшествующих сериях экспериментов, было выявлено повышение содержания в тканях исследованных органов продуктов липопероксидации.

Концентрация ДК превышала показатель контрольной группы после проведения сочетанного

воздействия в тимусе на 91,5% и в селезенке на 65,0%. По содержанию МДА в тимусе различия составили 114,3%, в селезенке превышение показателя в опытной группе было двукратным.

Активность ферментов антиоксидантной системы в целом умеренно различалась между опытной и

контрольной группами. Значимое превышение было выявлено только по показателю ГПО в тимусе (29,3%). В этом же органе активность ГР имела лишь тенденцию к превышению, а КАТ – тенденцию к снижению. В

селезенке, напротив, были определены тенденции к снижению активности ГПО и ГР и повышению – КАТ.

Данные сравнительного анализа показателей ПОЛ и АОС в зависимости от воздействия представлены на рисунках 1-5.

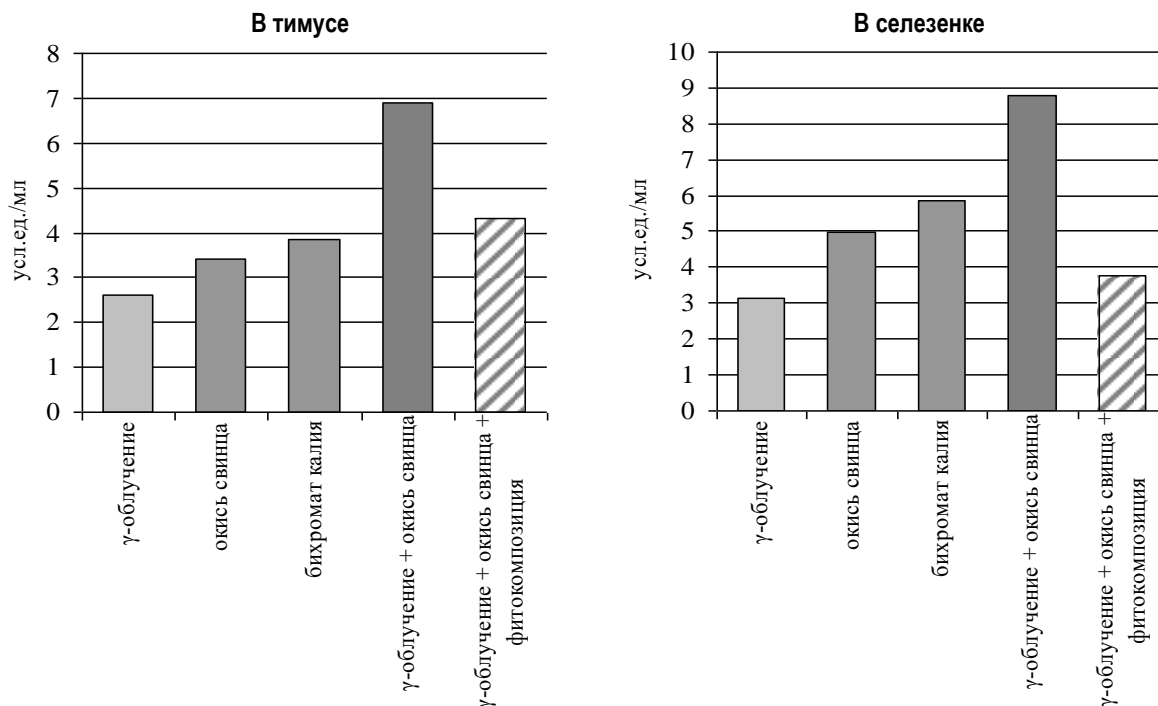


Рисунок 1. Особенности содержания ДК в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 1. Features of DC content in thymus and spleen tissues depending on the group)

Как видно на рисунке, наиболее высокие значения содержания первичных продуктов липопероксидации в тканях обоих органов были характерны при сочетанном воздействии негативных факторов. В этой группе было определено значимое ($p < 0,05$) превышение показателя не только над контролем, но и над всеми остальными –

при исследовании тканей тимуса и над воздействием γ-облучения и группой коррекции – тканей селезенки.

Применение фитокомпозиции при исследовании тимуса показало относительное снижение содержания ДК примерно до уровня заправки тяжелыми металлами, а селезенки – до уровня γ-облучения в малой дозе.

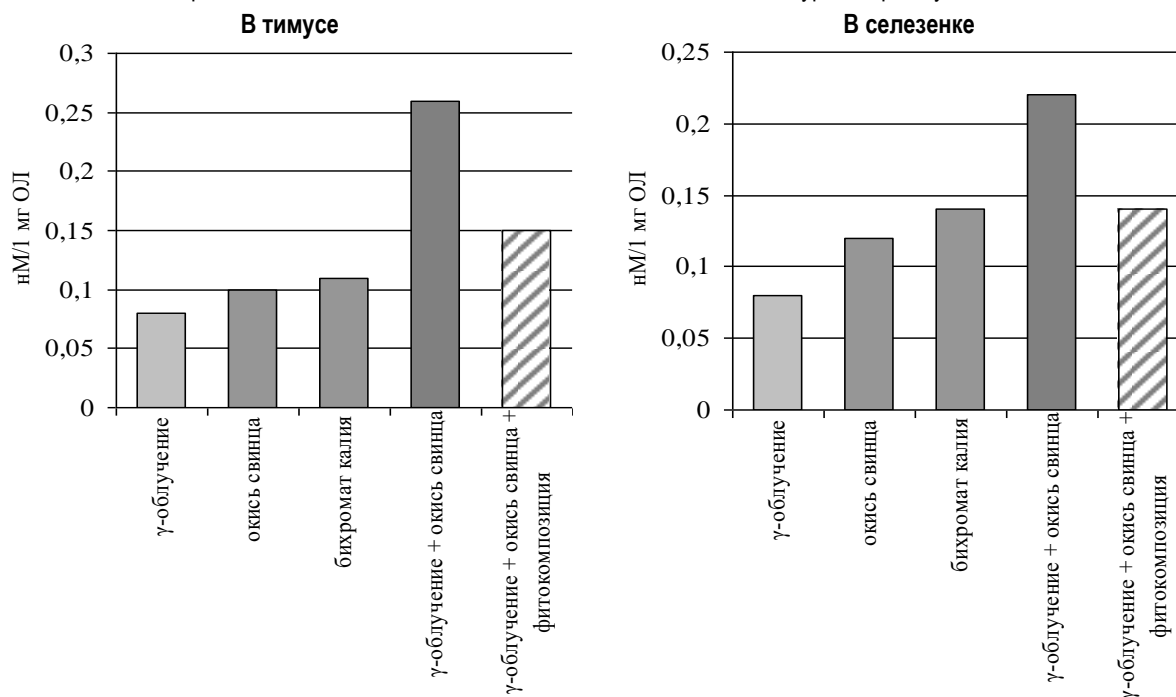


Рисунок 2. Особенности содержания МДА в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 2. Features of MDA content in thymus and spleen tissues depending on the group).

Аналогично, концентрация МДА в гомогенатах тканей была наиболее высокой при сочетанном влиянии γ -облучения и окиси свинца. Также определялись значимые различия со всеми остальными группами в тимусе ($p < 0,01$) и с группами γ -облучения и заправки окисью свинца – в

селезенке ($p < 0,01$), а также сочетания с фитокомпозицией ($p < 0,05$). Применение фитокомпозиции позволило снизить показатель на 42,3% в сравнении с сочетанным воздействием негативных факторов в тканях тимуса и на 36,4% - в тканях селезенки.

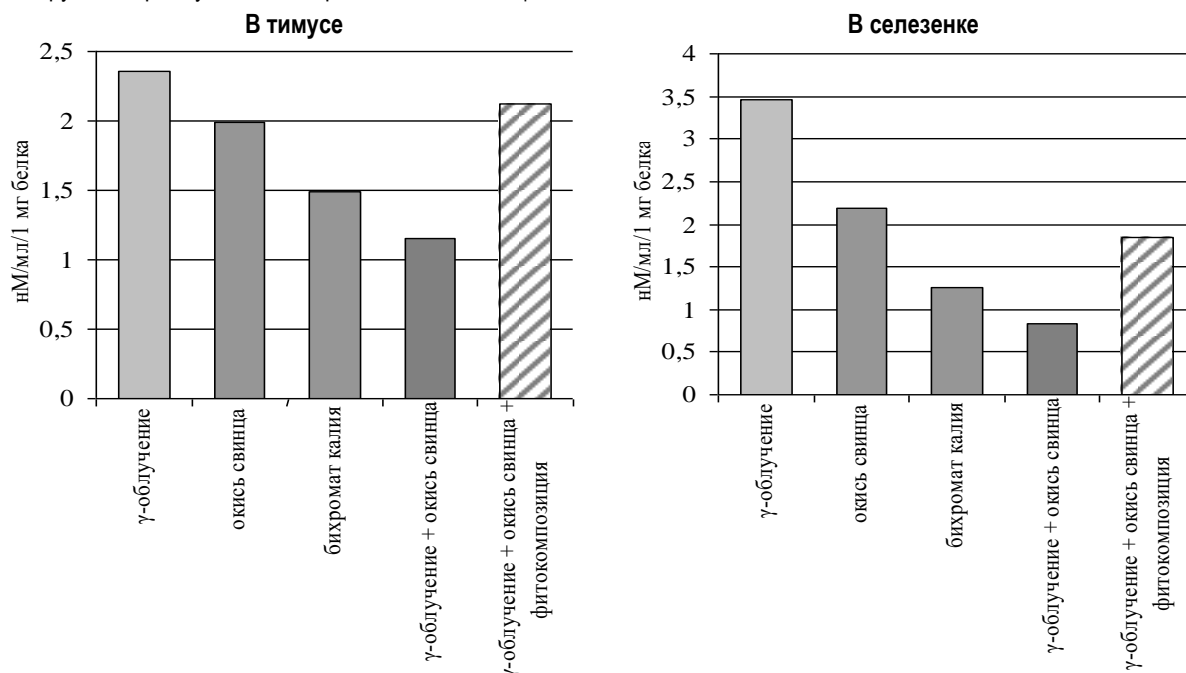


Рисунок 3. Особенности активности ГПО в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 3. Features of GPO activity in thymus and spleen tissues depending on the group.)

Активность ГПО в тимусе оказалась наиболее высокой в двух группах - γ -облучения и коррекции его сочетанного воздействия с окисью свинца фитокомпозицией. Соответственно, самые низкие значения наблюдались в группе сочетанного воздействия без фитокомпозиции.

В селезенке также наблюдалось последовательное снижение активности ГПО в ряду γ -облучение – тяжелые металлы – сочетанное воздействие. Использование фитокомпозиции давало большую степень коррекции в сравнении с тимусом (84,3% и 120,2%, $p < 0,01$ в обоих случаях).

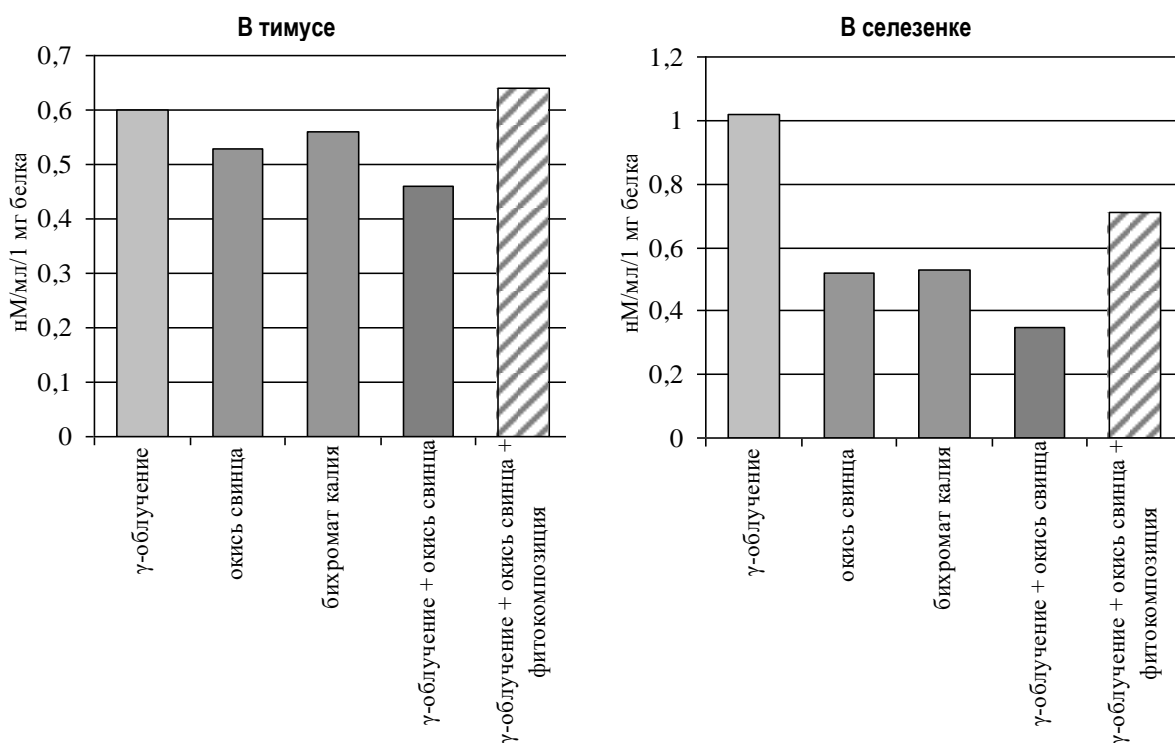
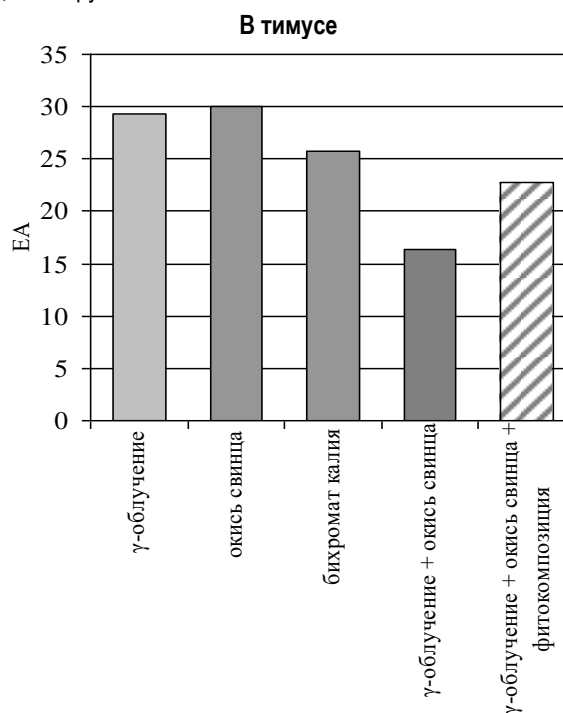


Рисунок 4. Особенности активности ГР в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 4. Peculiarities of GR activity in thymus and spleen tissues depending on the group.)

В тканях тимуса по сериям экспериментов наблюдался значительно меньший разброс активности ГР в сравнении с остальными исследованными показателями. Различия между группами не достигали степени статистической значимости. Заметное превышение над уровнем сочетанного воздействия было определено только при применении фитокомпозиции, при этом показатель в данной группе был наиболее высоким.



Напротив, в тканях селезенки было выявлено резкое угнетение активности фермента при введении тяжелых металлов и особенно при сочетанном воздействии γ-облучения и оксида свинца. Было выявлено значимое превышение показателя при применении фитокомпозиции (102,9%, $p < 0,01$).

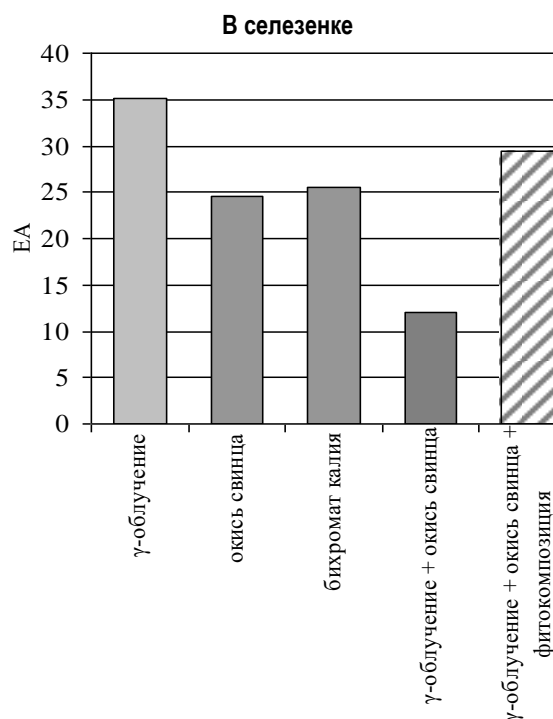


Рисунок 5. Особенности активности КАТ в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 5. Features of CAT activity in thymus and spleen tissues depending on the group).

При сравнении активности КАТ в исследованных органах было определено наиболее выраженное снижение также в серии экспериментов с сочетанием γ-облучения и оксида свинца. В тканях тимуса использование фитокомпозиции обеспечило определенную коррекцию показателя, однако, уровень его оказался ниже, чем в трех экспериментальных группах с изолированными воздействиями.

В тканях селезенки степень снижения активности фермента при сочетанном негативном воздействии была гораздо более высокой, также как и степень коррекции. Различия между группами без применения и с применением фитокомпозиции составили 145,8% от уровня группы без коррекции ($p < 0,01$).

Обсуждение результатов исследования

Оценка влияния негативных факторов окружающей среды, особенно антропогенных (или техногенных) на состояние организма человека и животных, создание и апробация различных способов профилактики и коррекции патогенных эффектов остается важным направлением в медицине и биологии [14,21].

В настоящее время еще сохраняются малоизученные аспекты этой области, к числу которых относится влияние сочетаний одновременно или последовательно воздействующих факторов различной природы на отдельные процессы, ткани, органы и организм в целом. Нами избран один из таких аспектов, а именно – влияние физических и химических факторов

на иммунную систему и органы иммуногенеза. Среди последних исследованы тимус и селезенка, представляющие различные этапы функционирования иммунной системы – дифференцировку лимфоцитов и лимфопоз [22]. Учитывая другие функции селезенки, лимфоциты в этих органах находятся в весьма различных условиях [10].

Общим компонентом действия многих факторов внешней среды на ткани на физическом и биофизическом уровне является образование свободных радикалов. Данный механизм – ведущий для ионизирующего излучения и характерный для тяжелых металлов [4,16,18]. Поэтому свободнорадикальное окисление и состояние антиоксидантной системы было избрано направлением нашей работы.

При обсуждении результатов следует, прежде всего, указать на практическую однонаправленность процессов в обоих органах и во всех опытных группах в отношении содержания продуктов липопероксидации – оно увеличивалось. Это является естественным результатом воздействия. Различия по уровню определенных изменений связаны с интенсивностью, продолжительностью и наличием сочетаний патогенных факторов. Так, при введении в организм соединений двух тяжелых металлов – свинца и хрома – существенной разницы исследованных показателей не было. Поэтому при дальнейшем анализе сочетанного воздействия мы ограничились одним из них.

Изменения состояния ферментативного звена антиоксидантной системы были неоднозначными. В ряде опытных групп показатели активности отдельных ферментов превышали контрольные, в других – имели тенденции к снижению или были значимо ниже. Данный результат связан с особенностями регуляции антиоксидантной системы [3]. Повышение содержания в тканях (клетках) субстрата антиоксидантных ферментов потенцируют их синтез и активацию. Однако при длительном воздействии или превышении его «мощности» над компенсаторными возможностями ткани развивается вторичное угнетение ферментативного звена. Наиболее отчетливо это видно по группе сочетанного воздействия, где наблюдался наиболее выраженный рост содержания продуктов ПОЛ и однозначное угнетение ферментативного звена АОС.

Имелись определенные различия между исследованными органами, вероятно, связанные с особенностями их физиологии. Так, при однократном воздействии умеренной силы (облучение в малой дозе) наблюдалась более выраженная активация липопероксидации и угнетение антиоксидантной системы в тимусе и активация последней в селезенке. Ткани тимуса имеют значительно меньшую метаболическую активность, чем селезенки [1,15], что определяет и меньшую активность антиоксидантных механизмов в условиях обычной жизнедеятельности. Однако при длительной загрузке и сочетанном воздействии наблюдалась иная картина, с преобладанием угнетения АОС в тканях селезенки. Вероятно, на фоне мощного окислительного потенциала процессов, происходящих в этом органе постоянно, длительное дополнительное воздействие с большей вероятностью приводит к срыву.

Наконец, применение фитокомпозиции, обладающей антиоксидантной активностью, обеспечило значительную степень коррекции нарушений. Хотя изучаемые параметры не находились в пределах нормы, в обоих органах удалось предотвратить резкие нарушения, характерные для сочетанного воздействия.

Выводы:

1. Раздельное и сочетанное воздействие на организм ионизирующего излучения и металлов с переменной валентностью обуславливает активацию липопероксидации и разнонаправленные процессы в ферментативном звене антиоксидантной системы в органах иммуногенеза.

2. Сочетанное воздействие приводит к резкому усилению нарушений всех исследованных параметров.

3. Применение фитокомпозиции при сочетанном воздействии ионизирующего излучения и металлов переменной валентности обеспечивает существенную профилактику нарушений липопероксидации и антиоксидантной защиты в органах иммуногенеза.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, все авторы имели равноценный вклад при подготовке данного материала.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в

открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Абдулкадер А. Характеристика митохондриального окисления селезенки крыс // Проблемы здоровья и экологии. 2007. 4. С.78-81.
2. Аклеев А.А., Долгушин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. 27(2): 23-29.
3. Бакуев М.М., Магомедов К.К., Шахбанов Р.К., Магомедов М.А. Состояние антиоксидантных систем при различных патологических состояниях организма // Известия Дагестанского государственного педагогического университета // Естественные и точные науки. 2012. №6. С.28-43.
4. Воронина Е.В., Дулов Е.Н., Иванова А.Г., Бикчантаев М.М. Физические основы дозиметрии. Радиационная безопасность. Учебное пособие к общему физическому практикуму, раздел ядерной физики, для обучающихся по направлениям естественнонаучного профиля. – Казань, 2017. – 24 с.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. №3. С.33-35.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
7. Дворник А.М., Аверин В.С., Гулаков А.В. Безопасность жизнедеятельности человека. Радиационная безопасность. Гомель, 2016: 83 с.
8. Журавская А.Н. Биологические эффекты малых доз ионизирующих излучений (обзор) // Наука и образование. 2016. 2. С.94-102.
9. Ильин А.А., Горощенкова О.А. Свинец: история и современность // Молодежный вестник ИРГТУ. 2022. 12(3): 539-547.
10. Кашкин К.П. Иммунная система: морфофункциональная организация периферических лимфоидных органов // Мед.иммунология. 2009. Т.1,№1-2. С.11-16.
11. Моин В.И. Простой и чувствительный метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. №12. С.724-727.
12. Омарова М.Н., Оракбай Л.Ж., Черепанова Л.Ю., Глубоковских Л.К. современные аспекты комплексной оценки медико-экологической ситуации в мегаполисе (аналитический обзор) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 12-5. С. 830-837.
13. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 июля 2007 года №442. «Об утверждении Правил проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан». https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30121754. (Дата обращения: 14.06.2022)
14. Ракитский В.Н., Кузьмин С.В., Авалиани С.Л., Шашина Т.А., Додина Н.С., Кислицин В.А. Оценка и управление рисками здоровью: современные вызовы и пути решения. Анализ риска здоровью – 2020 совместно

с Международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2020 и круглым столом по безопасности питания. Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Пермь, 13-15 мая 2020 г.). Том 1. – С.15-20.

15. Робинсон Н.В., Труфакин В.А. Метаболическое обеспечение процессов пролиферации, миграции, апоптоза, дифференцировки лимфоцитов // Метаболические механизмы иммунореактивности: тезисы докл. науч.-практ. конференции. Красноярск, 2004. С. 92–94.

16. Рогожин В.В., Курилюк Т.Т., Кершенгольц Б.М. Способ определения концентрации маломолекулярной диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Патент Российской Федерации № 2112241. 1998.

17. Рысбекова Н.Н., Нурмухамбетов А.Н., Аскарлова А.Е., Аканов А.А. Роль тяжелых металлов в развитии анемий (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. 2013. №3. С.46-51.

18. Скугорева С.Г., Ашихмина Т.Я., Фокина А.И., Ляпина Е.И. Химические основы токсического действия тяжелых металлов (обзор) // Теоретическая и прикладная экология. 2016. 1. С.4-13.

19. Теплая Г.А. Тяжелые металлы как фактор загрязнения окружающей среды (обзор литературы) // Астраханский вестник экологического образования. 2013. 4: 182-192.

20. Узбеков Д.Е., Кайрханова Ы.О., Хоши М.М., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Албасова С.А., Толегенов М.М., Рахымбеков Т.К. Влияние радиационного излучения на иммунную систему // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. 8(4): 538-541.

21. Ушаков И.Б., Володин А.С., Чикова С.С., Зуева Т.В. Защита здоровья населения от вредного воздействия факторов экологической обстановки // Экология человека. 2006. 8. С.3-8.

22. Черешнев В.А. Иммунофизиология. Екатеринбург, 2017. – 260 с.

23. Шиманов В.Г., Мукимов Т.Х., Кучинский С.Ю., Аслидинов С.Д., Халиков Р.А. Способ определения активности каталазы в биологических объектах. Патент Российской Федерации №2027171. – 1995.

24. Schraufnagel D.E., Balmes J.R., Cowl C.T. et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. Chest. 2019 Feb. 155(2):417-426. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.041.

25. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. Int J Mol Sci. 2018 Nov 1;19(11):3425. doi: 10.3390/ijms19113425.

26. Wendell P.Z. Distribution of glutathione reductase and detection of glutathionecystine transhydrogenase in rat tissues // Biochim. Biophys. Acta. 1968. Vol.159, №1. P.179-181.

References: [1-23]

1. Abdulkader A. Kharakteristika mitokhondrial'nogo okisleniya selezenki krysa [Characteristics of mitochondrial oxidation of the rat spleen]. *Problems of health and ecology*

[Problems of health and ecology]. 2007. 4. pp.78-81. [in Russian]

2. Akleev A.A., Dolgushin I.I. Osobennosti immunnogo statusa u lyudey, perenesshikh khronicheskiy luchevoyy sindrom, v otdalonnyye sroki [Features of the immune status in people who have undergone chronic radiation syndrome in the long term]. *Radiatsiya i risk. Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra* [Radiation and Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register. 2018. 27(2): 23-29. [in Russian]

3. Bakuev M.M., Magomedov K.K., Shakhbanov R.K., Magomedov M.A. Sostoyaniye antioksidantnykh sistem pri razlichnykh patologicheskikh sostoyaniyakh organizma. Estestvennyye i tochnyye nauki [The state of antioxidant systems in various pathological conditions Of the body]. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta* [Proceedings of the Dagestan State Pedagogical University 2012. No. 6. P.28-43. [in Russian]

4. Voronina E.V., Dulov E.N., Ivanova A.G., Bikhantaev M.M. Fizicheskiye osnovy dozimetrii. Radiatsionnaya bezopasnost' [Basis of dosimetry. Radiation safety]. *Uchebnoye posobie k obshchemu fizicheskomu praktikumu, razdel yadernoy fiziki, dlya obuchayushchikhsya po napravleniyam estestvennonauchnogo profilya* [Textbook for the general physical workshop, section of nuclear physics, for students in the areas of natural sciences]. Kazan, 2017. - 24 p. [in Russian]

5. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoye opredeleniye soderzhaniya gidroperekisei lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in blood plasma]. *Laboratornoye delo*. [laboratory business]. 1983. No.3. P.33-35. [in Russian]

6. Glantz S. Medico-biologicheskaya statistika. [Medico-biological statistics]. Transl. from English. - M., Practice, 1998. - 459 p. [in Russian]

7. Dvornik A.M., Averin V.S., Gulakov A.V. Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti cheloveka. Radiatsionnaya bezopasnost'. [Human life safety. Radiation safety]. Gomel, 2016: P.83. [in Russian]

8. Zhuravskaya A.N. Biologicheskkiye efekty malyykh doz ioniziruyushchikh izlucheniyy (obzor). [Biological effects of low doses of ionizing radiation (review)]. *Nauka i obrazovaniye* [Science and education]. 2016. 2. P.94-102. [in Russian]

9. Ilyin A.A., Goroshenova O.A. Svinets: istoriya i sovremennost'. [Lead: history and modernity]. *Molodezhnyy vestnik IRGTU* [Youth Bulletin of ISTU]. 2022. 12(3): 539-547. [in Russian]

10. Kashkin K.P. Immunnaya sistema: morfofunktsional'naya organizatsiya perifericheskikh limfoidnykh organov. [Immune system: morphofunctional organization of peripheral lymphoid organs]. *Med.immunologiya*. [Medical Immunology]. 2009. V.1, No. 1-2. - P.11-16. [in Russian]

11. Moin V.I. Prostoy i chuvstvitel'nyy metod opredeleniya glutationperoksidazy v eritrotsitakh [A simple and sensitive method for the determination of glutathione peroxidase in erythrocytes]. *Laboratornoye delo*. [laboratory business]. 1986. No.12. P.724-727. [in Russian]

12. Omarova M.N., Orakbai L.Zh., Cherepanova L.Yu., Glubokovskikh L.K. Sovremennyye aspekty kompleksnoi otsenki mediko-ekologicheskoi situatsii v megapolise (analiticheskii obzor) [Modern aspects of a comprehensive assessment of the medical and environmental situation in a metropolis (analytical review)]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2015. No. 12-5. P. 830-837. [in Russian]

13. Prikaz Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 25 iyulya 2007 goda. [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated July 25, 2007] No. 442. «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya doklinicheskikh issledovaniy, mediko-biologicheskikh eksperimentov i klinicheskikh ispytaniy v Respublike Kazakhstan» [On approval of the Rules for conducting preclinical studies, biomedical experiments and clinical trials in the Republic of Kazakhstan]. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30121754. (accessed: 14.06.2022) [in Russian]

14. Rakitsky V.N., Kuzmin S.V., Avaliani S.L., Shashina T.A., Dodina N.S., Kislitsin V.A. Otsenka i upravleniye riskami zdorov'yu: sovremennyye vyzovy i puti resheniya. [Assessment and management of health risks: modern challenges and solutions]. *Analiz riska zdorov'yu – 2020 sovместno s Mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu RISE-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya*. [Health Risk Analysis 2020 in conjunction with the International Meeting on Environment and Health RISE-2020 and the Food Safety Roundtable]. *Materialy X Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Materials of the X All-Russian scientific and practical]. Perm', 13-15 maya 2020 g. [Perm, May 13-15, 2020] Tom 1. – P.15-20. [in Russian].

15. Robinson N.V., Trufakin V.A. Metabolicheskoye obespecheniye protsessov proliferatsii, migratsii, apoptoza, differentsirovki limfotsitov. [Metabolic support of the processes of proliferation, migration, apoptosis, differentiation of lymphocytes]. *Metabolicheskie mekhanizmy immunoreaktivnosti: tezisy dokl. nauch.-prakt. konferentsii*. Krasnoyarsk. [Metabolic mechanisms of immunoreactivity: abstracts of reports. scientific-practical conferences]. Krasnoyarsk, 2004. P. 92–94. [in Russian]

16. Rogozhin V.V., Kurilyuk T.T., Kershengolts B.M. *Sposob opredeleniya kontsentratsii malonovogo dial'degida*

s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty. [Method for determining the concentration of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. Patent Rossiiskoi Federatsii № 2112241. [Patent of the Russian Federation]. №2112241. - 1998. [in Russian]

17. Ryspekova N.N., Nurmukhambetov A.N., Askarova A.E., Akanov A.A. Rol' tyazhelykh metallov v razvitiy anemiy (obzor literatury). [The role of heavy metals in the development of anemia (literature review)]. *Vestnik KazNMU*. [Bulletin of KazNMU]. 2013. №3. P.46-51. [in Russian]

18. Skugoreva S.G., Ashikhmina T.Ya., Fokina A.I., Lyalina E.I. Khimicheskiye osnovy toksicheskogo deystviya tyazhelykh metallov (obzor). [Chemical bases of toxic action of heavy metals (review)]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya* [Theoretical and applied ecology]. 2016. 1. P.4-13. [in Russian]

19. Teplaya G.A. Tyazhelye metally kak faktor zagryazneniya okruzhayushchey sredy (obzor literatury). [Heavy metals as a factor in environmental pollution (literature review)]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. [Astrakhan Bulletin of Ecological Education]. 2013. 4:182-192. [in Russian]

20. Uzbekov D.E., Kairkhanova Y.O., Hoshi M.M., Chaizhunusova N.Zh., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Apbasova S.A., Rakhypbekov T.K. Vliyaniye radiatsionnogo izlucheniya na immunnuyu sistemu. [Effect of radiation on the immune system]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Basic Research]. 2016. 8(4): 538-541. [in Russian]

21. Ushakov I.B., Volodin A.S., Chikova S.S., Zueva T.V. Zashchita zdorov'ya naseleniya ot vrednogo vozdeystviya faktorov ekologicheskoy obstanovki [Protection of public health from the harmful effects of environmental factors]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2006. 8. P.3-8. [in Russian]

22. Chereshev V.A. *Immunofiziologiya* [Immunophysiology]. Ekaterinburg [Ekaterinburg]. 2017. P.260.

23. Shimanov V.G., Mukimov T.Kh., Kuchinsky S.Yu., Aslidinov S.D., Khalikov R.A. Sposob opredeleniya aktivnosti katalazy v biologicheskikh ob'yektakh. [Method for determining catalase activity in biological objects]. *Patent Rossiiskoi Federatsii №2027171* [Patent of the Russian Federation No. 2027171]. 1995. [in Russian]

Контактная информация:

Нурмадиева Галия Турсынгазыевна – заместитель декана ШОЗСФСД, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103

e-mail: amralinova_1988@mail.ru

Телефон: +7 771 975 42 85