

Некоторые стороны патогенеза легочных осложнений при ионизирующем облучении и в стадии развития признаков лейкемии

С.С. Дагбашян

Гематологический центр МЗ РА, кафедра гематологии ЕРГМУ им. М.Гераци

375014, Ереван, ул. Нерсисяна, 7

Ключевые слова: легкие, ионизирующее облучение, мембранные фосфолипиды, адениловые нуклеотиды, Na^+/K^+ -АТФ-аза

Республика Армения относится к числу стран, для которых проблемы ядерной и радиационной безопасности имеют особенно актуальное значение в связи с реконсервацией в 1994 г. АЭС. Определенное значение имеет также широкое применение радиоактивных веществ и источников ионизирующих излучений в различных областях науки, техники и, особенно, в медицине, что, как известно, составляет большую часть дозы облучения населения, получаемую от техногенных источников радиации [18].

Как известно, радиоактивные вещества поступают в организм главным образом через легкие при вдыхании воздуха, загрязненного газообразными радиоактивными продуктами или радиоактивной пылью. Хотя попавшие в легкие радиоактивные элементы довольно быстро резорбируются и поступают в организм, в самой ткани легких может создаваться более высокая, чем в других органах, концентрация радиоактивных продуктов, вследствие чего легкие могут подвергаться более интенсивному облучению. В свою очередь макрофаги легких, фагоцитируя пылевые частицы, создают небольшие центры излучения с более значительной плотностью ионизации [2, 13, 19].

Установлено [5, 13, 19, 21, 23, 27, 30], что часть радионуклидов после аварии на Чернобыльской АЭС до сих пор обнаруживается в ткани легких облученных лиц в виде включений в альвеолярные макрофаги, являющиеся клетками-мишенями при этой пылевой нагрузке. Такая клетка становится источником повреждения легочных структур, являясь очагом высвобождения свободных радикалов, фактором некроза опухолей, других биологически активных субстанций.

Анализ показателей распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, в динамике с 1989 по 1995 гг. выявил их рост почти по всем нозологическим формам. Среди них, в частности, распространенность ЗНО органов дыхания составила в 1995 г. 17,6% от числа солидных опухолей и 15,9 % от общего числа всех ЗНО, выявленных у ликвидаторов-аварии. Почти 60% из них приходилось

на ЗНО легких, трахеи и бронхов. Показатель распространенности ЗНО органов дыхания в 1995 г. в 5,6 раза превысил уровень 1989 г. [8, 13, 23].

Приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что лучевое поражение организма представляет собой комплекс нарушенных биохимических процессов и избирательное поражение отдельных органов и систем организма. Избирательность действия обусловливается химическими особенностями первичных радиохимических реакций, протекающих в различных мембранных структурах. В зависимости от дозы радиации и времени после облучения, характер лучевого поражения организма определяется отказом той или иной клеточной функции, принадлежащей пораженным радиочувствительным клеткам, и включением компенсаторных механизмов в непораженных радиоустойчивых органах.

Механизмы, обуславливающие молекулярные изменения метаболизма легких при ионизирующем облучении и в стадии развития признаков лейкемии, мало изучены.

Учитывая большую теоретическую и практическую значимость и актуальность затронутых вопросов, важное значение приобретает изучение патогенетических нарушений легких и разработка методов коррекции нарушенных метаболических процессов при ионизирующем облучении. Экспериментальное исследование обменных процессов в легких может способствовать выявлению конкретных участков нарушения метаболизма, лежащих в основе радиационных поражений, и разработке методов целенаправленной коррекции этих повреждений.

Материал и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах линии Вистар массой 160–180г. Животных облучали в Научном центре радиационной медицины и ожогов на аппарате РУМ-17 в дозе 3 Гр, силе тока – 18 мА, напряжении – 187кВ, мощности дозы – 0,26 Гр/мин,

кожно-фокусном расстоянии – 60 см. В опытах были использованы гомогенаты, экстракты, супернатант и микросомальные фракции эритроцитов и клеток легочной ткани. Митохондрии, микросомы и растворимую фракцию получали общепринятым методом дифференциального центрифугирования.

Фракционирование индивидуальных ФЛ осуществляли методом тонкослойной хроматографии [24] в модификации Казаряна П.А. [9] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк (ЧССР). Для разделения ФЛ использовали систему растворителей хлороформ-метанол-вода (65:25:4). Липидный фосфор определяли по Светашеву В.И. [20]. Содержание ФЛ выражали в процентах от суммы и в мкг липидного фосфора на 1 г ткани.

Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях определяли по выходу малонового диальдегида (МДА) в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [14], оптическую плотность измеряли при 535 нм. Содержание липидных перекисей рассчитывали по коэффициенту экстинкции МДА [4] и выражали в усл. ед. или в мкм МДА на 1 г ткани.

Определение активности фосфолипазы A_2 проводили в эритроцитах крови и супернатанте ткани легкого спектрофотометрическим методом [32] в модификации Казаряна П.А. [9] на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 578 нм. При определении активности фермента в качестве субстрата использовали постоянные количества ФЛ (раствор фосфатидилхолина), выделенных из яичного желтка. Результаты выражали в условных единицах (поглощение при 578 нм $\times 100$).

Активность глицерокиназы, L- α -глицерофосфатдегидрогеназы (ГФД) (реакция окисления L- α -глицерофосфата) и L- α -глицерофосфата в тканях определяли по методу Kennedy [35].

Определение активности ГФД (в реакции восстановления диоксиацетонфосфата (ДАОФ)) проводили по методу Beisenherz et al. [29]. Оптическую плотность измеряли спектрофотометрически при длине волны 340 нм, активность ферментов выражали в мкм НАДН₂ на 1 г свежей ткани.

Фракционирование адениловых нуклеотидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии [24] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк (ЧССР). Идентификацию нуклеотидов производили с помощью свидетелей (стандартов), а затем в каждой фракции определяли количество неорганического фосфора [20]. Оптическую плотность измеряли спектрофотометрически на СФ-46 при 815 нм. Количество нуклеотидов рассчитывали по формуле с использованием коэффициентов молярных экстинкций. Рассчитывали соотношение АТФ/АДФ [26]. Для оценки соотношений активности энергосинтезирующих и энергоутилизирующих систем клеток использовали показатели энергетического заряда (ЭЗ) [28].

Определение активности АТФ-аз проводили по модифицированному методу Фиске и Суббароу [7], основанному на регистрации прироста неорганического фосфора в среде в ходе АТФ-азной реакции. Среда определения Na^+/K^+ -АТФ-азы, помимо необходимых катионов, содержала 0,1 мМ убаин. Реакцию начинали добавлением в пробы раствора АТФ нужной концентрации, прекращали с помощью 5 % раствора ТХУ.

Активность Na^+/K^+ -АТФ-азы изучали по разности между общей АТФ-азной активностью и активностью Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы. Активность ферментов выражали в мкг неорганического фосфора на 1 мг белка. Оптическую плотность измеряли на СФ-46 при длине волны 700 нм.

Статистическую обработку данных производили с учетом критерия достоверности по Фишеру-Стьюденту.

Результаты и обсуждение

В первой части работы мы изучали изменения показателей фосфолипидного обмена при ионизирующем облучении. В результате проведенных исследований установлено, что облучение в дозе 3 Гр характеризуется существенным нарушением метаболизма мембранных ФЛ в ткани легкого, что проявляется значительным снижением относительного содержания фосфоинозитидов (ФИ), сфингомиелинов (СФМ) и фосфатидилхолинов (ФХ) с одновременным увеличением уровня фосфатидилэтаноламинов (ФЭ), дифосфатидилглицеринов (ДФГ) и фосфатидилглицеринов (ФГ) на 5-е сутки после облучения (рис.1). При этом отмечается резкое (почти восьмикратное) повышение уровня цитотоксичных лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) и более чем двукратное увеличение фосфатидных кислот (ФК) – промежуточных продуктов фосфатидогенеза.

После облучения отмечается также снижение абсолютного содержания ФЭ, тогда как их относительное содержание в этих условиях заметно увеличивается.

Картина несколько меняется и на 10-й день исследования (рис.1). Наблюдается значительное усиление процессов расщепления мембранных глицерофосфолипидов, в частности превращения диацильных ненасыщенных ФХ в моноацильные насыщенные цитотоксичные ЛФХ. При этом уровень последних возрастает в 16 раз. Образующиеся в результате расщепления ФЛ значительные количества ненасыщенных жирных кислот и лизоФЛ оказывают токсическое и мембранолитическое действие с подавлением в них деятельности липидзависимых мембраносвязанных ферментных систем.

В этих условиях наблюдается также статистически достоверное повышение уровня ФК и ФГ (33,8 и

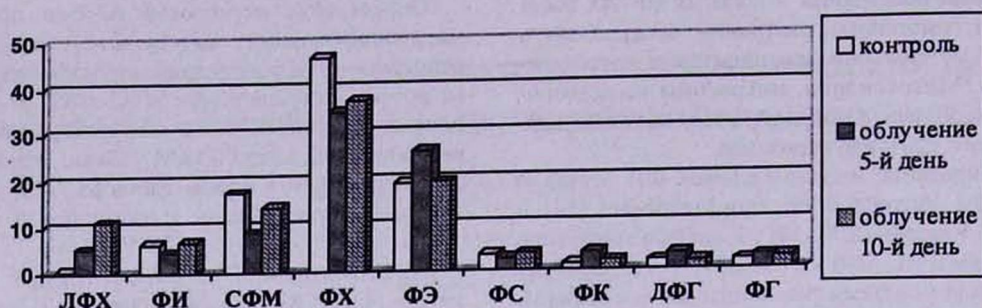


Рис. 1. Изменения отношений содержания фосфолипидов легких на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения (в % от суммы)

27,2% соответственно) на фоне снижения СФМ и ДФГ. Относительное содержание остальных фракций ФЛ колеблется в пределах нормальных величин.

Однако обнаруженная картина существенно меняется при изучении абсолютного содержания фосфатидов-глицеридов легочной ткани на 10-е сутки облуче-

ния (рис.2). Статистически достоверное снижение уровня большинства фракций ФЛ ткани легких приводит к резкому снижению суммарных ФЛ в этом органе (с $615,66 \pm 47,74$ до $389,18 \pm 24,79$ мкг липидного фосфора на 1 г ткани).

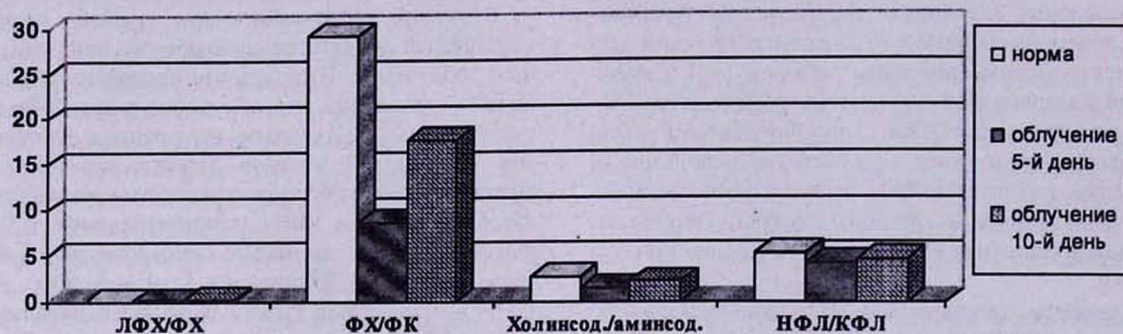


Рис. 2. Изменения абсолютного содержания индивидуальных фосфолипидов легочной ткани на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения (в мкг липидного фосфора на 1 г свежей ткани)

Таким образом, ионизирующее облучение характеризуется существенными количественными и качественными изменениями индивидуальных ФЛ легочной ткани.

Для интерпретации возможных молекулярных механизмов действия облучения на мембранные структуры клеток прежде всего следует иметь в виду асимметрию в локализации отдельных представителей ФЛ в биомембранах. Установлена [11, 12, 25] преимущественная локализация ФХ и СФМ в наружном слое мембран, в то время, как фосфатидилсерин (ФС) и ФЭ располагаются во внутреннем слое. По нашим данным, воздействию облучения в большей степени подвергаются фосфатиды поверхностного слоя мембран. Как на 5-е, так и на 10-е сутки наблюдения отмечается значительное снижение уровня ФХ и СФМ. При этом изменения ФЭ и ФС, представленных во внутреннем слое мембран, менее выражены.

Ионизирующее облучение характеризуется также нарушением фосфолипид-фосфолипидных (ФЛ/ФЛ) соотношений в легочной ткани (рис.3). При этом наблюдается заметное изменение коэффициентов соотношений ЛФХ/ФХ и ФХ/ФК. Резкое повышение величины ЛФХ/ФХ (с 0,015 до 0,302) указывает на усиление процессов деградации ФЛ – глицеридов, а снижение соотношения ФХ/ФК (особенно на 5-й день исследования) свидетельствует о подавлении процессов биосинтеза мембранных фосфатидов-глицеридов.

Снижение абсолютного содержания большинства фракций ФЛ при облучении сопровождается также изменением соотношений нейтральных и кислых ФЛ и отношения холинсодержащих ФЛ (ФХ + СФМ) к аминсодержащим (ФЭ + ФС).

Для выяснения молекулярных механизмов нарушения качественного и количественного состава мембранных ФЛ наши дальнейшие исследования были

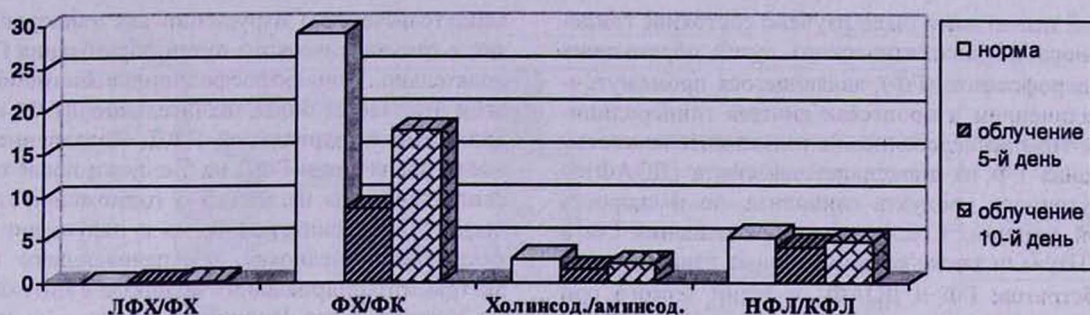


Рис. 3. Изменения ФЛ/ФЛ соотношений в легких на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения

направлены на изучение интенсивности течения процессов ПОЛ и расщепления ФЛ в легочной ткани на

5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения.

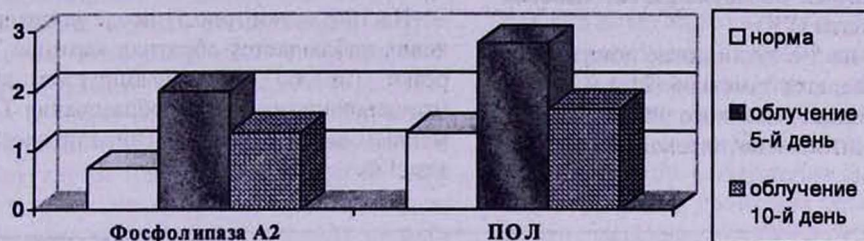


Рис. 4. Изменения активности фосфолипазы A₂ и процессов ПОЛ на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения

Результаты проведенных исследований (рис.4) свидетельствуют о резком (трехкратном) увеличении активности фосфолипазы A₂ на фоне значительного усиления скорости процессов ПОЛ. Повышение активности указанного фермента согласуется с приведенными выше результатами исследований о резком (почти восьмикратном) увеличении содержания цитотоксических ЛФХ и уменьшении уровня ФХ в ткани легких после облучения.

Многочисленными экспериментальными исследованиями показано, что при различных стрессорных состояниях организма, в том числе и при радиационном стрессе, реакции перекисного окисления, а вместе с тем и деятельность мембраносвязанных ферментов, проявляют фазовые изменения с последовательным чередованием стадий активирования и ингибирования в отдельных органах, обусловленные спецификой тканевого метаболизма. Такие тканевые адаптационные ответы обеспечиваются за счет мобилизации из депо собственных защитных антиоксидантных систем, в частности α-токоферола и других антиоксидантов, перераспределением их в органах и тканях [1, 3, 6, 11, 12, 34, 36].

В условиях нашего эксперимента на 10-е сутки после облучения наблюдается заметное ингибирование процессов перекисления липидов и активности фосфолипазы A₂ в ткани легких по сравнению с пре-

дыдущим сроком (5-й день) наблюдения. Обнаруженный факт, по-видимому, связан с увеличением затрат эндогенных антиоксидантов, в частности α-токоферола. Вместе с тем высокий уровень цитотоксических ЛФХ и продуктов перекисления липидов может быть причиной развития деструктивных изменений в легочной ткани при облучении.

Ингибирование перекисления липидов на 10-е сутки наблюдения (по сравнению с 5-м днем) может быть также следствием возможного повышения супероксидперехватывающей активности в исследуемой ткани за счет усиленной секреции кортикостероидов, катехоламинов и пептидных гормонов.

Таким образом, ионизирующее облучение характеризуется интенсификацией процессов ПОЛ и расщепления ФЛ легких, что приводит к изменению липид-липидных и возможно липид-белковых взаимоотношений в мембранных структурах клеток ткани легкого.

Приведенные данные частично выявляют молекулярные механизмы, лежащие в основе количественных изменений индивидуальных ФЛ в легочной ткани при ионизирующем облучении. Изменения фосфолипид-фосфолипидных соотношений могут быть обусловлены не только усилением процессов их деградации и свободнорадикального окисления, но и нарушением скорости фосфатидогенеза, что и являлось предметом наших дальнейших исследований.

С этой целью нами было изучено состояние глицерокиназного и гликолитического путей образования L- α -глицерофосфата (ГФ), являющегося промежуточным соединением в процессах синтеза глицеролипидов. При этом исследовались не только интенсивность образования ГФ из диоксиацетонфосфата (ДАОФ) — промежуточного продукта гликолиза, но и скорость обратной реакции, т. е. реакции превращения ГФ в ДАОФ. Изучали также количественные сдвиги основных субстратов: ГФ и ДАОФ в ткани легкого при облучении.

Как следует из полученных данных (рис.4), в нормальных условиях в легких скорость противоположно направленных реакций взаимопревращения ГФ, катализируемых одной и той же L- α -глицерофосфатдегидрогеназой (ГФД) почти одинакова. В легочной ткани интактных животных обнаруживается высокая активность глицерокиназы (ГК).

По нашим данным, на 5-е сутки после ионизирующего облучения наблюдается заметное (21,4 %) активирование ГК на фоне одновременного (40 %) ингибирования активности цитоплазматической ГФД, что

свидетельствует о нарушении как глицерокиназного, так и гликолитического путей образования ГФ и, следовательно, глицерофосфолипидов биомембран. При этом отмечается более значительное (81 %) ингибирование митохондриальной ГФД. Подавление деятельности обеих форм ГФД на 5-е сутки после облучения свидетельствует не только о торможении гликолитического пути синтеза ГФ, но и нарушении глицерофосфатного «челнока», обеспечивающего транспорт экстрамитохондриального водорода в митохондриях.

Учитывая, что функционирование глицерофосфатного челночного механизма создает возможность прямого окисления гликолитически генерированного НАДН цитоплазмы дыхательной цепью митохондрий, можно говорить о частичном подавлении процессов энергообеспечения легких при изученных состояниях организма.

На 10-е сутки (рис.5) после ионизирующего облучения наблюдается обратная картина. Так, например, резко (на 60 %) ингибируется активность ГК (глицерокиназный путь образования ГФ) с одновременным активированием гликолитического пути синтеза ГФ.

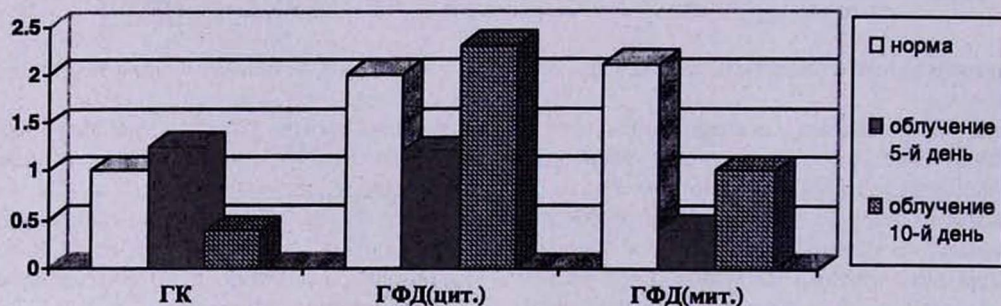


Рис. 5. Активность ферментов фосфатидогенеза, концентрации ГФ и ДАОФ в легочной ткани на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения

Обнаруженные нарушения в системе глицерофосфатного «челнока» в ткани легкого при облучении свидетельствуют о возможных отклонениях в процессах энергообразования, диктуют необходимость исследования биоэнергетических процессов. В связи с этим последующая серия исследований посвящена изучению качественных и количественных сдвигов адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и деятельности некоторых ферментных систем метаболизма этих соединений в легочной ткани подопытных животных.

В настоящее время считаются установленными нарушения энергетического обмена в различных тка-

нях при действии ионизирующих излучений. Установлено уменьшение содержания аденозинтрифосфата в тканях в период клинических проявлений лучевой патологии. Разобшение окислительного фосфорилирования в различных органах считают первичным биохимическим проявлением лучевого поражения.

Облучение в легочной ткани сопровождается статистически достоверным снижением количества аденозинтрифосфата, сопровождаемого заметным повышением процентного содержания моно- и дифосфорных производных аденозина. При этом наиболее существенным является изменение данных показателей на 5-е сутки после облучения (рис.6).



Рис. 6. Содержание компонентов адениловой системы легочной ткани при ионизирующем облучении (в % от суммы)

Второй срок исследования (10 дней после ионизирующего облучения) характеризуется восстановлением указанных показателей, не достигающим до уровня контрольных величин. Однако наблюдаемый в этих условиях низкоэнергетический сдвиг в адениловой системе (снижение АТФ и нарастание АМФ и АДФ) свидетельствует о явных нарушениях биоэнергетики клетки. Заметна также тенденция к снижению энергетического заряда клеток (0,8 и 0,3 на 5-е сутки; 0,8 и 0,5 на 10-е сутки исследований), что указывает на низкую степень заполнения адениловой системы высокоэнергетическими связями.

Таким образом, в сложной картине нарушенных метаболических процессов легочной ткани при облучении важное место занимает дефицит АТФ с соответствующими изменениями содержания промежуточных продуктов метаболизма этих соединений, в частности, повышение количества нуклеозидмонофосфатов.

Полученные данные позволяют отметить также неоднородность метаболических ответов в системе адениловых нуклеотидов в разные сроки после облучения. Нет сомнений, что нарушение деятельности глицерофосфатного "челнока" на 5-е сутки наблюдения в свою очередь может привести к частичному изменению транспорта экстрамитохондриального водорода в митохондрию и оказать определенное влияние на процессы генерирования аденозинтрифосфата. Одной из возможных причин уменьшения содержания

нуклеозидтрифосфатов может быть и усиление процессов АТФ-азного гидролиза макроэргов, а также снижение активности щелочной и кислотной фосфатаз, что имеет место при данной патологии.

Согласно литературным данным [17, 22, 33], в условиях лучевого воздействия массивная мобилизация энергетических ресурсов организма осуществляется благодаря активации аденилатциклазы в тканях и увеличению в них содержания цАМФ с последующим активированием процессов липолиза и гликогенолиза. В этих условиях усиливается также расход АТФ на различные энергетические процессы, особенно на активный транспорт веществ с участием Na^+/K^+ -АТФ-азы.

Вышеизложенное послужило основанием для исследования АТФ-азной активности в ткани легких при ионизирующем облучении.

Для нормальной работы системы АТФ-аз и обеспечения липид-белкового взаимодействия необходима структурная целостность липопротеидной мембраны. Известно, что ФЛ биомембран выступают в качестве аллостерических эффекторов, способных реактивировать или реингибировать ферменты [6, 33]. Установлена связь между концентрационными изменениями мембранных ФХ и ФС и деятельностью Na^+/K^+ -АТФ-азы. Подавление активности последней наблюдается в инозитдефицитных клетках, в то время как избыточное количество ФЭ, наоборот, приводит к повышению активности Mg^{2+} -АТФ-азы [6, 15].

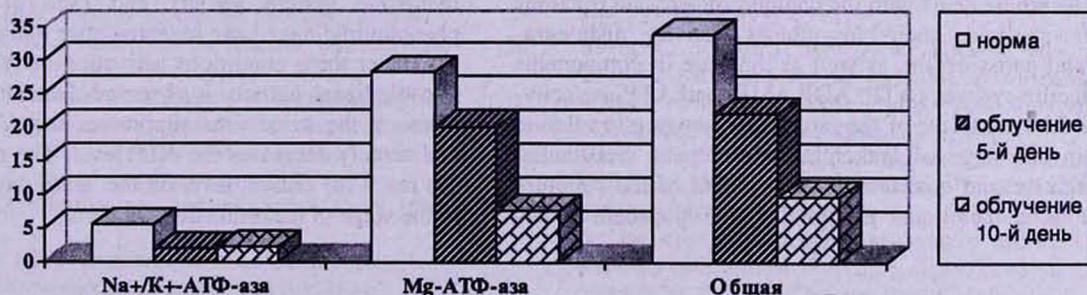


Рис. 7. Активность АТФ-аз в легочной ткани на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения

Как показали результаты проведенных нами исследований (рис.7), ионизирующее облучение характеризуется существенным подавлением деятельности АТФ-аз. При этом отмечается определенная связь между изменениями индивидуальной ФЛ и показателями адениловой системы. Ингибирование активности Na^+/K^+ -АТФ-азы на 5-е и 10-е сутки после облучения (74 и 69 % соответственно) сопровождается одновременным резким снижением уровня ФХ и повышением ФС.

Значительное ингибирование активности АТФ-аз на фоне активации процессов ПОЛ и деградации ФЛ, безусловно, может приводить к нарушению проницаемости биомембран в отношении ионов и веществ. Уменьшение уровня АТФ в условиях кислородного голодания сопровождается усилением процессов ана-

эробного окисления углеводов как вспомогательного резервного механизма генерирования макроэргических соединений.

Таким образом, ионизирующее облучение характеризуется нарушением метаболизма мембранных ФЛ, ингибированием активности мембраносвязанных АТФ-аз, усилением процессов гидролиза АТФ и, возможно, нарушением активного транспорта ионов в клетках ткани легких. Существенные изменения качественного и количественного состава основных липидов биомембран, процессов синтеза и распада большинства фракций глицерофосфолипидов, уровня адениловых нуклеотидов, а также деятельности ионотранспортных систем наиболее выражены на 10-е сутки, в стадии развития признаков лейкемии.

Поступила 03.08.05

Թորային բարդությունների որոշ ասպեկտները իոնիզացնող ճառագայթման ժամանակ եւ լեյկեմիայի ախտանիշների զարգացման փուլում

Ս.Ս. Դաղբաշյան

Աշխատանքը նվիրված է թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների առանձին ֆրակցիաների պարունակության, նրանց կենսասինթեզի, քայքայման և գերօքսիդացման պրոցեսների արագության, ինչպես նաև ադենինային համակարգի բաղադրամասերի /ԱԵՖ, ԱԴՖ, ԱՄՖ/ մակարդակի փոփոխությունների, ԱԵՖ-ազային ակտիվության ուսումնասիրությանը փորձարարական կենդանիների թորային հյուսվածքում և էրիթրոցիտներում նորմայում և իոնիզացնող ճառագայթման ժամանակ:

Հաստատված է, որ ճառագայթումը բնութագրվում է հյուսվածքային բջիջների թաղանթային առանձին

լիպիդների որակական և քանակական կազմի զգալի տեղաշարժերով, ֆոսֆոլիպիդների կենսասինթեզի որոշ ֆերմենտային համակարգերի գործունեության ճնշմամբ, ֆոսֆոլիպիդ-ֆոսֆոլիպիդային հարաբերակցության փոփոխությամբ, լիպիդային գերօքսիդացման և ֆոսֆոլիպազ Ա₂-ի ակտիվության բարձրացմամբ, ինչպես նաև ԱԵՖ-ազային ակտիվության ընկճմամբ, ԱԵՖ-ի մակարդակի կտրուկ իջեցմամբ: Նշված ցուցանիշները հասնում են իրենց կրիտիկական արժեքներին հատկապես ճառագայթման 10-րդ օրը՝ լեյկեմիայի ախտանիշների զարգացման փուլում:

Some aspects of lung injuries after ionizing irradiation and in the stage of leukemia development

S.S. Daghbashyan

The article deals with the changes of separate fractions of phospholipids, their biosynthesis activity, disintegration and peroxidation, as well as the state of components of adenilic systems (ATP, ADP, AMP) and ATP-ase activity in the lung tissue of the rats under ionizing irradiation and in the stage of leukemia development. Substantial quantitative and qualitative displacement of the structure of separate membrane phospholipids, suppression of fer-

mentative system activity and ratio of phospholipid/phospholipid have been revealed after ionizing irradiation.

Under these conditions activation of POL process and phospholipase activity is observed. Irradiation of the lung tissue at the same time suppresses the ATP-ase activity and acutely decreases the ATP level. The mentioned indices reach the critical level on the tenth day of irradiation, in the stage of leukemia development.

Литература

1. Бурлакова Е.Б., Архипова Т.В., Голощапов А.Н. Мембранные липиды как переносчики информации. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии, М., 1982, с. 74.
2. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. Пульмонология, 1991, 1, стр. 47.
3. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Мусаев М.А. Фосфолипиды человека в норме и патологии. Вopr. мед. химии, 1981, 4, с. 441.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Биофизика, 1991, т. 29, с. 33.
5. Гончарик И.И. Хронический дуоденит у ликвидаторов и у людей, проживающих в районах, загрязненных радионуклидами. Здоровоохран. Белоруссии, 1991, 11, с. 53.
6. Гуляева Н.В. Ингибирование ПОЛ в мозге как неспецифический фактор адаптации к действию стресса. В сб.: Перекисное окисление липидов и стресс, Ереван, 1991, с. 39.
7. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Лаб. дело, 1980, 12, с.735.
8. Зубовский Г.А. Заболевимость населения Брянской области РСФСР, проживающего на территории, загрязненной радиоактивными веществами вследствие аварии на ЧАЭС. Автореф. канд. дис., Киев, 1992, 26 с.
9. Казарян П.А. Обмен и взаимопревращение фосфолипидов, триглицеридов и глюкозы при хроническом воспалительном бронхолегочном процессе. Дисс. докт. биол. наук, 1986, 346 с.
10. Казарян П.А., Карагезян К.Г., Израелян К.И., Саарян А.В., Кандарчян А.А. Исследование липидов миокарда при ионизирующем облучении и после применения полинуклеотидов. Актуальные проблемы клинической медицины. Сб. научн. трудов МЗ РА, Ереван, 1995, с. 537.
11. Карагезян К.Г., Овсепян Л.М., Агабабова А.А. Исследования регуляции перекисления липидов в биомембранах в норме и патологии. В кн.: Биохимические и физико-химические исследования в витаминологии, М., 1981, с. 45.
12. Карагезян К.Г., Билян Л.Ф., Осипова Э.Н., Погосян А.С. Свободнорадикальное окисление липидов в мембранах эритроцитов и динамика эндогенного атокоферола в плазме крови больных острым лейкозом. Гемат. и трансфузиол., 1985, 10, с. 28.
13. Косенко М.М. Анализ патологии органов дыхания у населения, облучившегося на Южном Урале. Пульмонология, 1993, 4, с. 73.
14. Ланкин В.З. Биоантиоксиданты и антиоксидантные ферменты в регуляции перекисного окисления липидов. В кн.: Труды Всесоюзн. совещ. "Биоантиоксидант", Черногоровка, 1983, с. 55.
15. Лишко В.К. Мембраны и жизнь клетки. Киев, 1987, 101 с.
16. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М., 1991, 464 с.
17. Мухомова К.Н., Мушкачева Г.С. Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии. М., 1990, с. 158.
18. Оганесян Н.М. 15 лет после Чернобыля. Медицинские последствия аварии. Вестник МАНЭБ, 2001, 6 (42), с. 40.
19. Провоторов В.Н., Ромашов Б.Б. Радиоактивные аэрозоли Чернобыльского происхождения и динамика рака легких у жителей Воронежской области. Мед. радиология, 1997, 2, с. 42.
20. Светашев В.И. Микротехника анализа липидов и ее использование. Автореф. дис... канд. хим. наук, Владивосток, 1973, 25 с.
21. Селихова Л.Г., Кокосов А.Н., Редиги И.В., Левадная Ю.В. Особенности развития и клинического течения основных форм бронхолегочной патологии у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС. Пульмонология, 1999, 1, с. 32.
22. Слюсарь Н.Н. Роль фосфатидов и их метаболитов в онкогенезе. Автореф. дис... докт. мед. наук. СПб., М., 1993, 30 с.
23. Татарский А.Р., Марачева А.В., Кирюхин А.В. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС. Пульмонология, 1993, 4, с. 20.
24. Хроматография в тонких слоях (под ред. Шталя Э.) М., 1965, 508 с.
25. Хышиктуев Б.С., Агапова Ю.Р., Жилин И.В., Иванов В.Н. Фосфолипидный состав различных участков пораженного органа при раке легкого. Сб. Резюме VI Нац. конгресса легочных заболеваний, Новосибирск, 1996.
26. Шакиров Д.Ф., Фархутдинов Р.Р., Малинин И.Р. Состояние адениловой системы в организме экспериментальных животных после воздействия циклических углеводов. Токсикологический вестник, 2000, 3, с. 20.
27. Шведко Н.С., Иванова Н.П., Салазкина Н.В. Концентрация плутония в трахеобронхиальных лимфатических узлах жителей загрязненных районов Брянской области. Мед. радиология и радиационная безопасность, 1995, 12, с. 42.
28. Barnes P.F. New drugs in asthma, Eur. Respir. J., 1992, 5, p. 1126.
29. Beisenherz G., Bucher Th., Karl-Heinz G. Methods in enzymology, 1955, 1, p. 391.
30. Bogner L., Schiessl I., Spiegler W., Meyer B., Herbst M. Diagnostic methods for the quantification of radiation injuries of the lungs, Rofo Fortsch. Geb. Rontgenster Neuen Bildgeb. Verfahr., 2000, 172, 5, p. 472.
31. Bokut S.B., Selyavko V.V., Milyutin A.A., Shiko A.N., Parul D.A. Molecular mechanisms of anaemic pathogenesis in pregnant women, living in regions with different levels of radionuclide contamination density, Coll. Reports, International Workshop of Byelorussian Child Foundation, Christian Children Found, Minsk, 1995.

32. Grassl M., Moellering H. Spektrophotometrische Bestimmung von Phospholipase A, Z. Anal. Chem., 1969, Bd. 243, S. 416-423.
33. Iskriisky A.M., Morozkina T.S., Sorokina S.E. Thyroid status and antioxidant defense in pregnant women living at territories contaminated with radionuclides in Belarus, Abstr. 6th National Congr. of Lung Diseases, Novosibirsk, July 1-4, 1996.
34. Iaskson M.I., Jones D.A., Harris F.I. Inhibition of lipid peroxidation in muscle homogenates by phospholipase A₂ inhibitors, Bioesci. Repts., 1984, v. 4, 7, p. 581.
35. Kennedy E.P. Glycerokinase, Methods in Ensimology, 1962, 5, p. 476.
36. Shelley S.A., Balis I.U., Paciga I.E. et. al. Biochemical composition of phosphatidil acids, Lung, 1988, v. 200, 8, p. 195.