

The background of the entire image is a photograph of a residential area in what appears to be a park or a green space. In the foreground, there are several bare, leafless trees and bushes, some with reddish-brown buds. A large, dark, gnarled tree trunk is prominent in the center. To the left, a multi-story apartment building is visible, partially obscured by the trees. The sky is a clear, pale blue. The overall atmosphere is somewhat somber and quiet, reflecting the theme of the book cover.

Ю. І. Бандажевський,
Н. Ф. Дубова

**ЧОРНОБИЛЬСЬКА КАТАСТРОФА
І ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ.
35 РОКІВ СВІТОВОЇ ТРАГЕДІЇ**

КООРДИНАЦІЙНИЙ АНАЛІТИЧНИЙ ЦЕНТР
«ЕКОЛОГІЯ І ЗДОРОВ'Я»

Бандажевський Ю.І., Дубова Н.Ф.

**ЧОРНОБИЛЬСЬКА КАТАСТРОФА
І ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ.
35 РОКІВ СВІТОВОЇ ТРАГЕДІЇ**

2022

УДК 613.95:614.73(477.41)«451.35»

Б 23

Бандажевський Ю.І., Дубова Н.Ф.

Б23 Чорнобильська катастрофа і здоров'я дітей. 35 років світової трагедії. Іванків : ПУ «Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», — Київ, «Альянт», 2022. 156 с.

ISBN 978-617-7819-28-7

Книга присвячена віддаленим медичним наслідкам Чорнобильської катастрофи. Наведено результати наукових досліджень проектів Європейського Союзу та Франції 2012-2018 років щодо оцінки стану здоров'я дітей, які проживають поблизу Чорнобильської зони відчуження.

Книга призначена для лікарів усіх спеціальностей, екологів, науковців, спеціалістів у галузі протирадіаційного захисту, всіх, хто пов'язаний із наслідками аварії на Чорнобильській атомній електростанції.

ISBN 978-617-7819-28-7

УДК 613.95:614.73(477.41)«451.35»

Б 23

Автори

Ю. І. Бандажевський — доктор медичних наук, професор, засновник і перший ректор Гомельського державного медичного університету (1990-1999 рр.), ключовий експерт проекту Європейської Комісії в Україні «Оздоровчі та екологічні програми, пов'язані з Чорнобильською зоною відчуження. Підготовка, навчання і координація проектів з охорони здоров'я», голова правління ПУ Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», Україна.

Н. Ф. Дубова — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри громадського здоров'я Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, експерт проекту Європейської Комісії в Україні «Оздоровчі та екологічні програми, пов'язані з Чорнобильською зоною відчуження. Підготовка, навчання і координація проектів з охорони здоров'я».

ЗМІСТ

Передмова.....	5
Вступ	6
Глава 1. Інкорпорація радіонуклідів ^{137}Cs в організм дітей другого чорнобильського покоління. Зв'язок питомої активності ^{137}Cs в організмі дітей з їх віком і фізичним розвитком	10
Глава 2. Стан серцево-судинної системи у дітей в умовах постійної інкорпорації радіонуклідів ^{137}Cs в організм	19
Глава 3. Стан гіпергомоцистеїнемії у дітей з районів, що постраждали від аварії на Чорнобильській атомній електростанції	30
Глава 4. Гомоцистеїн і порушення обміну речовин	32
Глава 5. Стан генетичної системи фолатного циклу у дітей із районів, що межують із Чорнобильською зоною відчуження	37
Глава 6. Гіпергомоцистеїнемія і стан генетичної системи фолатного циклу	44
Глава 7. Гени фолатного циклу і вітаміни групи В	49
Глава. 8. Гіпергомоцистеїнемія у дітей та їх матерів	58
Глава 9. Зміна рівня гомоцистеїну в крові дітей після лісових пожеж у Чорнобильській зоні відчуження	68
Глава 10. Соціально-економічні фактори як причина дефіциту фолієвої кислоти та збільшення вмісту гомоцистеїну в організмі дітей	80
Глава 11. Гомоцистеїн і кальцій-фосфорний обмін	85

Глава 12. Роль фолатного циклу в регуляції функції щитовидної залози в умовах радіаційного впливу	95
Глава 13. Гени фолатного циклу та інкорпорація ^{137}Cs в організм	107
Глава 14. Гени фолатного циклу та схильність до розвитку раку молочної залози у дівчаток з районів, що межують із Чорнобильською зоною відчуження	112
Глава 15. Ефективність заходів щодо зниження питомої активності радіонуклідів ^{137}Cs в організмі дітей, які мешкають поблизу Чорнобильської зони відчуження	116
Глава 16. Замість заключення. Причинно-наслідкові зв'язки порушень розвитку дитячого організму на території, що постраждала від аварії на Чорнобильській атомній електростанції	124
Література	134
Перелік скорочень	153

ПЕРЕДМОВА

Книга, яку ми представляємо читачеві, стала плодом багаторічних досліджень впливу зовнішнього чинника на-вколишнього середовища, пов'язаного з аварією на Чорнобильській атомній електростанції, на здоров'я дітей.

З абсолютно не залежних від нього причин, один із авторів, не зміг проводити великомасштабні дослідження в Республіці Білорусь у ХХІ столітті у створеному ним Гомельському державному медичному університеті. Однак завдяки міжнародній підтримці ці дослідження проводилися в Україні.

Висловлюємо величезну подяку всім тим відповідальним представникам європейського співтовариства, які сприяли організації та реалізації проекту допомоги дитячому населенню, що мешкає поблизу Чорнобильської зони відчуження та страждає від радіаційного впливу у ХХІ столітті.

Ми сподіваємося, що результати нашої роботи будуть використані при наданні медико-профілактичної допомоги людям, які проживають в умовах постійного радіаційного впливу.

Професор Юрій Іванович Бандажевський
Доцент Наталія Федорівна Дубова

ВСТУП

Аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) в 1986 році має планетарне значення. І чим глибше ми поринаємо в дослідження її наслідків, тим більше питань у нас виникає. Величезні дози ^{131}I , який швидко розпадається, завдали удару по щитовидній залозі дорослих і дітей — жителів Білорусі, України, Російської Федерації, а також європейських країн, у зв'язку з чим перші випадки раку щитовидної залози чорнобильського походження реєструвалися вже через 4 роки після аварії.

Перше післяаварійне десятиріччя характеризувалося високими рівнями вмісту ^{137}Cs та ^{90}Sr у верхніх шарах ґрунту постраждалих територій, і, отже, в одержуваних на них продуктах харчування. Слід особливо наголосити на тому, що населення південних і південно-західних районів Білорусі контактувало з радіонуклідами ^{137}Cs , починаючи з 60-х років минулого століття, про що переконливо свідчить авторитетна публікація 1974 року [1]. Після аварії на ЧАЕС 1986 року цей факт ретельно ховався. (Ця книга була виявлена випадково учнями професора Ю. І. Бандажевського у маленькій бібліотеці м. Гомеля у 1998 році).

Державна політика СРСР та пострадянських країн була спрямована на приховування правдивої інформації щодо впливу чорнобильської радіації на організм людей. Представники ядерного лобі мінімізували значення інкорпорованих в організм радіонуклідів у виникненні патологічних процесів. У зв'язку з цим не проводився системний моніторинг вмісту ^{137}Cs в організмі дорослих та дітей. Не вивчався на належному рівні вплив цього радіонукліду, а також ^{90}Sr і трансуранових елементів, у тому числі ^{241}Am , на організм людини та тварин.

Програма впливу чорнобильського радіаційного чинника на організм людини реалізувалася у Гомельському державному медичному інституті, починаючи з перших днів існування (листопад 1990 року).

При цьому проводилося дослідження зв'язку інкорпорованих радіонуклідів ^{137}Cs зі структурно-функціональними змінами у клітинах, тканинах та органах [2].

Для цього починаючи з 1992 року здійснювалося визначення вмісту радіонуклідів в організмі дітей, які проживають як у районах, офіційно визнаних постраждалими від аварії, так і в районах, що мають статус чистих територій. У цій роботі Гомельський державний медичний інститут тісно взаємодіяв із Білоруською інженерною академією та Гомельським заводом пускових двигунів, які організували матеріальну базу радіаційного моніторингу населення. Паралельно з цим вміст радіонуклідів ^{137}Cs визначався в ході аутопсій в органах померлих дітей і дорослих — жителів білоруських постраждалих територій, а також експериментальних лабораторних тварин.

У ході проведених експериментальних досліджень було використано природну модель надходження радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr в організм лабораторних тварин у складі продуктів харчування рослинного та тваринного походження [2].

Дослідження, у яких брали участь співробітники Гомельського та Гродненського медичних інститутів, виявили роль радіаційного чинника у порушенні метаболічних процесів, зокрема, обміну амінокислот. Вдалося визначити залежність між питомою активністю ^{137}Cs в організмі та порушенням серцевої діяльності. Було зроблено висновок про те, що надходження радіоактивних елементів в організм людини та тварин призводить до суттєвого порушення обміну речовин, пов'язаного з пошкодженням енергозалежних механізмів у клітинах життєво важливих органів, у тому

числі кардіоміоцитів. При цьому у розвитку патології щитовидної залози слід враховувати не тільки вплив ^{131}I , але і ^{137}Cs , який даний орган інтенсивно інкорпорує. Особливо виражений цей процес у дітей, про що свідчать результати вимірювання аутопсійного матеріалу [2, 3, 4, 5].

Через три десятиліття після чорнобильської трагедії радіаційна обстановка на постраждалих територіях не стала кращою. Вміст радіонуклідів ^{137}Cs у продуктах харчування місцевого виробництва суттєво зменшився, однак у них значно збільшився вміст ^{90}Sr . Лісові дерева на території, що постраждала від аварії на ЧАЕС, накопичили за більш ніж 30-річний період величезну кількість довгоживучих радіонуклідів. Ці міні-ядерні реактори використовуються населенням для побутових потреб: обігріву будинків та приготування їжі. При цьому люди постійно дихають повітрям, що містить радіонукліди. Зола згорілої деревини, що концентрує в собі величезні кількості ^{90}Sr , ^{137}Cs та інших радіоактивних елементів, використовується як добрива ґрунтів городів, де вирощуються овочі та фрукти. Постійні лісові пожежі в Чорнобильській зоні відчуження (ЧЗВ) також є джерелами радіаційного впливу на населення з прилеглих районів. Крім ^{137}Cs та ^{90}Sr у навколишньому середовищі поширений небезпечний для здоров'я людей ^{241}Am . Через 30 років після аварії на ЧАЕС кількість цього трансуранового елемента збільшилася завдяки розпаду ^{241}Pu .

Чорнобильська радіаційна експансія призвела до збільшення захворюваності та смертності населення постраждалих районів Білорусі та України від серцево-судинної та онкологічної патології. Збільшилася кількість дітей із вродженими вадами розвитку та вродженими захворюваннями обміну речовин [6].

Враховуючи безперервність формування людського організму в період антенатального та постнатального онтогенезу,

важливо визначити порушення, що суттєво впливають на розвиток дитини та, що мають продовження, у дорослому стані у вигляді тяжких захворювань. Найважливішим є вивчення регуляторних процесів, які забезпечують життєдіяльність організму.

Це дозволить розробити ефективні медико-гігієнічні рекомендації щодо профілактичного плану для населення, яке страждає від віддалених наслідків Чорнобильської катастрофи.

Протягом понад 30 років автори вивчають роль радіоактивних елементів чорнобильського походження у виникненні та розвитку патологічних процесів людини. У даній монографії викладаються результати досліджень стану здоров'я українських дітей другого чорнобильського покоління, батьки яких у молодому віці зазнали впливу великих доз радіоактивних агентів у перші післяаварійні роки.

Ініційовані Координаційним аналітичним центром «Екологія та здоров'я» проекти Європейської Комісії та Регіональної Ради Рон-Альп в Україні (2012–2018 рр.), дозволили протягом трьох років, щорічно здійснювати медичне обстеження понад 3000 дітей, які проживають з моменту свого народження в районах, що межують із ЧЗВ. При цьому проводився радіологічний, медико-генетичний моніторинг.

Метою проведених наукових досліджень було визначення причинно-наслідкових зв'язків функціональних та метаболічних порушень дитячого організму, що призводять до розвитку тяжких захворювань у дорослому стані, в умовах постійного впливу радіаційного фактора, пов'язаного з аварією на ЧАЕС.

Глава 1.

Інкорпорація радіонуклідів ^{137}Cs в організм дітей другого чорнобильського покоління. Зв'язок питомої активності ^{137}Cs в організмі дітей з їх віком і фізичним розвитком.

Дослідження, що були проведені у 2014–2015 рр. в Іванківському та Поліському районах Київської області України, які безпосередньо прилягають до ЧЗВ, показали те, що середнє значення питомої активності ^{137}Cs в організмі 3752 дітей, які там мешкають, становило 3,48 Бк/кг, медіана (Me) — 2,12; інтерквартильний розмах (ІКР) — 1,66–2,62 [7].

Питома активність ^{137}Cs в організмі дітей молодшої групи (вік 2,0–5,11 років) була достовірно більшою, ніж в організмі дітей середньої та старшої груп. У свою чергу питома активність ^{137}Cs в організмі дітей середньої групи (вік 6,0–11,11 років) була достовірно більшою, ніж у дітей віком 12,0–18,0 років, що склали старшу групу (табл. 1.1, 1.2) [7].

В обстеженій групі між віком дітей та вмістом радіонуклідів ^{137}Cs в їхньому організмі виявлено зворотну кореляційну залежність (табл. 1.3) [7].

Таблиця 1.1

Статистичні характеристики питомої активності ^{137}Cs (Бк/кг) в організмі обстежених дітей за віковими групами

Показники	Молодша група		Середня група		Старша група	
	Me	ІКР	Me	ІКР	Me	ІКР
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	3,00	2,79–3,31	2,41	2,06–2,62	1,63	1,51–1,85

Таблиця 1.2

Результати статистично значимих відмінностей питомої активності ^{137}Cs в групах дітей

Показники	Групи порівняння	Чисельність групи порівняння	Середній ранг	Значення U- критерію, рівень значимості, p
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	1	323	1834,23	U = 69693,0; p = 0,0001
	2	1888	981,41	
	1	323	1521,07	U = 58765,0; p = 0,0001
	3	1541	809,13	
	2	1888	2220,05	U = 501170,0; p = 0,0001
	3	1541	1096,22	

Примітка. Група № 1 — молодша група (2,0–5,11 років), група № 2 -середня група (6,0–11,11 років), група № 3 — старша група (12,0–18,0).

Таблиця 1.3

Результати кореляційного аналізу між віком і питомою активністю ^{137}Cs в організмі обстежених дітей

Параметр	Коефіцієнт кореляції	Параметр
		Питома активність ^{137}Cs в організмі, Бк/кг
Вік дітей, (6–18 років)	Спірмена, r_{xy}	-0,658**
	Знач. (двостороння), p	0,0001
	N	3752

Таким чином, у районах України, що безпосередньо межують з ЧЗВ, питома активність в організмі дітей пов'язана з їх віком. В організмі дітей дошкільного та молодшого шкільного віку вона достовірно більша, ніж в організмі старших дітей. Отже, вони зазнають більшого радіоактивного

опромінення. У чому причини цього явища? Насамперед, слід визначити зв'язок між ^{137}Cs , інкорпорованим в організм, та фізичним розвитком дітей.

Фізичний розвиток дітей відображає стан обміну речовин в їх організмі з урахуванням ролі внутрішніх та зовнішньосередовищних чинників. Найчастіше порушення фізичного розвитку дитини є проявом важкого хронічного захворювання. В умовах постійного радіаційного впливу оцінка фізичного розвитку дитини є обов'язковою, як і поглиблене медичне обстеження.

Як показник фізичного розвитку використовувався індекс Ропера (IP) — універсальний показник фізичного розвитку у вигляді поділу маси тіла на довжину тіла м^3 [8]. Група обстежених дітей була поділена на підгрупи: гармонійного фізичного розвитку ($\text{IP} = \geq 10,7 — \leq 13,7$), дисгармонічного низького фізичного розвитку ($\text{IP} < 10,7$) та дисгармонічного високого фізичного розвитку ($\text{IP} > 13,7$).

Так само, як і значення питомої активності ^{137}Cs , значення показника фізичного розвитку (IP) у дітей молодшої групи були статистично більшими, ніж у дітей середньої та старшої груп (рис. 1.1) [9].

Це означає те, що у дітей молодшого віку, у порівнянні з дорослішими дітьми, на одиницю довжини тіла міститься більше клітинних елементів, які інкорпорують радіонукліди ^{137}Cs .

Однак, між питомою активністю ^{137}Cs та IP в окремих вікових групах прямий зв'язок не виявлявся. Навпаки, у середній та старшій групах реєструвався зворотний кореляційний зв'язок між цими показниками, що свідчить про негативний вплив інкорпорованих радіонуклідів ^{137}Cs на фізичний розвиток дітей (табл. 1.4) [9]. У цьому випадку найбільш доказовими були результати досліджень дітей старшої групи, в якій був відсутній зв'язок між IP та віком дітей (табл. 1.5).

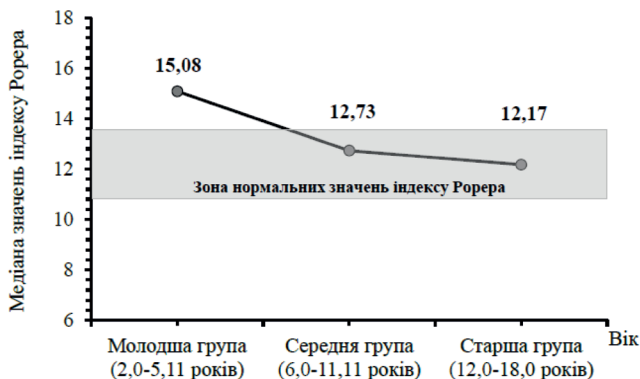


Рис. 1.1. Розподіл медіан значень ІР у дітей різного віку (3).

Таблиця 1.4

Результати кореляційного аналізу між ІР
і питомою активністю ^{137}Cs в організмі обстежених дітей

Групи дітей	Коефіцієнт кореляції	Параметри	
		ІР	Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг
Загальна група	Спірмена, r_{xy}	0,070**	
	Знач. (двостороння), p	0,005	
	N	1656	
Молодша група	Спірмена, r_{xy}	0,120	
	Знач. (двостороння), p	0,144	
	N	150	
Середня група	Спірмена, r_{xy}	-0,094*	
	Знач. (двостороння), p	0,009	
	N	782	
Старша група	Спірмена, r_{xy}	-0,326**	
	Знач. (двостороння), p	0,0001	
	N	724	

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння);

** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Таблиця 1.5

Результати кореляційного аналізу між віком
та ІР в групах обстежених дітей

Групи дітей	Коефіцієнт кореляції	Параметри	
		Вік, років	ІР
Загальна група	Спірмена	-0,325**	
	Знач. (двостороння), р	0,0001	
	N	1656	
Молодша група	Спірмена	-0,511**	
	Знач. (двостороння), р	0,0001	
	N	150	
Середня група	Спірмена	-0,320**	
	Знач. (двостороння), р	0,0001	
	N	782	
Старша група	Спірмена	0,023	
	Знач. (двостороння), р	0,532	
	N	724	

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

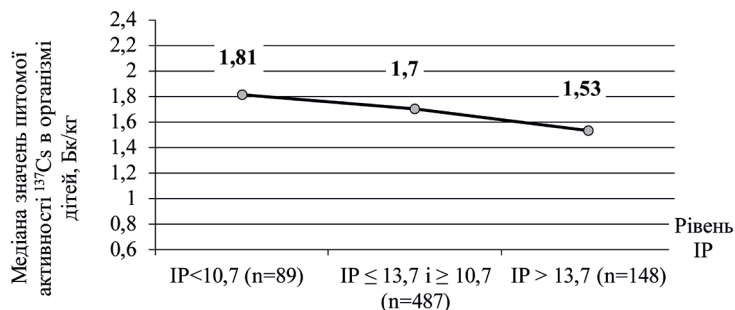


Рис. 1.2. Розподіл медіан значень питомої активності ^{137}Cs в організмі дітей старшої групи з різним рівнем фізичного розвитку (ІР).

В цій групі, при відсутності впливу вікового фактору, зменшення значень ІР відбувалося при збільшенні питомої активності ^{137}Cs в організмі дітей (рис. 1.2). Значення питомої активності ^{137}Cs у підгрупі дітей з ІР < 10,7 були достовірно більшими, ніж у підгрупах дітей з ІР в межах $\geq 10,7$ – $\leq 13,7$ і $> 13,7$ (табл. 1.6, 1.7).

Таблиця 1.6

Питома активність ^{137}Cs (Бк/кг) у дітей старшої групи (12–17 років) з різним рівнем фізичного розвитку (ІР)

Показник	Підгрупи дітей з різним рівнем ІР					
	1 підгрупа (n = 89)		2 підгрупа (n = 487)		3 підгрупа (n = 148)	
	Ме	ІКР	Ме	ІКР	Ме	ІКР
^{137}Cs (Бк/кг)	1,81	1,65–2,01	1,70	1,57–1,97	1,53	1,43–1,70

Примітка. Підгрупа № 1 — показник ІР < 10,7; підгрупа № 2 — показник ІР в інтервалі $\leq 13,7$ і $\geq 10,7$; підгрупа № 3 — показник ІР > 13,7.

Таблиця 1.7

Результати порівняння показників згідно кількісної ознаки (непараметричний аналіз) у дітей старшої групи (12,0–17,0 років) з різним рівнем фізичного розвитку (ІР)

Показник	Номер групи	Іванківський район		
		Число випадків	Середній ранг	U Манна-Уїтні, значущість, р
^{137}Cs (Бк/кг)	1	89	326,63	U = 18278,0; p = 0,019
	2	487	281,53	
	1	89	154,61	U = 3417,0; p = 0,0001
	3	148	97,59	
	2	487	346,7	U = 22062,5; p = 0,0001
	3	148	223,6	

Примітка. Підгрупа № 1 — показник ІР < 10,7; підгрупа № 2 — показник ІР в інтервалі $\leq 13,7$ і $\geq 10,7$; підгрупа № 3 — показник ІР > 13,7.

Зворотний кореляційний зв'язок між показниками питомої активності ^{137}Cs та ІР, а також статистичні відмінності вмісту радіонуклідів ^{137}Cs у підгрупах з різним ІР є вираженням негативного впливу радіаційного фактора на процеси обміну речовин дитячого організму.

Фізичний розвиток дитини тісно пов'язаний зі станом життєво важливих систем організму, зокрема кровотворної системи. Кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну в його периферичній крові дітей з віком збільшується, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок (табл. 1.8).

Негативний вплив радіації на процеси клітинної проліферації відображає також зворотна кореляційна залежність між показниками питомої активності ^{137}Cs і кількістю еритроцитів і рівнем гемоглобіну в крові. Ця залежність виявляється у групі дітей віком 12,0–18,0 років, коли відсутній виражений вплив вікового фактору на процеси гемопоєзу (табл. 1.9).

Таким чином, інкорпорація радіонуклідів ^{137}Cs в організм дітей негативно впливає на метаболічні процеси, що знаходить прояв в зменшенні значень ІР.

Ми вважаємо, що високий рівень накопичення ^{137}Cs в організмі дітей молодшої групи, порівняно з дітьми старшої групи, не можна пов'язувати лише з фізіологічними віковими особливостями.

З'ясування особливостей домашнього харчування дітей за допомогою методу анкетування показало тісніший зв'язок дітей молодшої групи із споживанням молочних продуктів місцевого виробництва в порівнянні з дітьми старшої групи. Статистичний аналіз відповідей респондентів показав те, що діти віком 5,0–11,11 років достовірно частіше ($t = 2,50$; $p = 0,013865$) вживають молоко щодня порівняно з дітьми віком 12,0–17,0 років [10].

Таким чином, вікова динаміка радіонуклідів ^{137}Cs може бути пов'язана з аліментарним фактором. Діти молодшого

віку, мають більший рівень накопичення радіонуклідів ^{137}Cs в організмі, у порівнянні з дітьми старшого віку, оскільки, крім фізіологічних відмінностей, частіше споживають молоко корів, що отримується на території, забрудненій радіонуклідами.

Таблиця 1.8

Результати кореляційного аналізу між віком, вмістом гемоглобіну, кількістю еритроцитів та питомою активністю ^{137}Cs у дітей загальної групи

Параметр	Коефіцієнт кореляції	Параметри			
		Кількість RBC, $10^{12}/\text{л}$	HGB, г/л	Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	Вік, років
Вік, років	Спірмена	0,196**	0,364**	-0,599**	1,000
	Знач. (двостороння), р	0,0001	0,0001	0,0001	.
	N	1606	1606	1601	1607
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	Спірмена	-0,170**	-0,312**	1,000	-0,599**
	Знач. (двостороння), р	0,0001	0,0001	.	0,0001
	N	1600	1600	1601	1601
HGB, г/л	Спірмена	0,715**	1,000	-0,312**	0,364**
	Знач. (двостороння), р	0,0001	.	0,0001	0,0001
	N	1605	1606	1600	1606
Кількість RBC, $10^{12}/\text{л}$	Спірмена	1,000	0,715**	-0,170**	0,196**
	Знач. (двостороння), р	.	0,0001	0,0001	0,0001
	N	1604	1605	1600	1606

Примітка. ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння). RBC — еритроцити, HGB — гемоглобін.

Таблиця 1.9

Результати кореляційного аналізу між вмістом гемоглобіну, кількістю еритроцитів і питомою активністю ^{137}Cs у дітей віком 12,0–18,0 років

Параметр	Коефіцієнт кореляції	Параметри		
		Кількість RBC, $10^{12}/\text{л}$	HGB, г/л	Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	Спірмена	-0,075*	-0,174**	1,000
	Знач. (двостороння), р	0,044	0,0001	.
	N	721	721	721
HGB, г/л	Спірмена	0,739**	1,000	-0,174**
	Знач. (двостороння), р	0,0001	.	0,0001
	N	721	721	721
Кількість RBC, $10^{12}/\text{л}$	Спірмена	1,000	0,739**	-0,725**
	Знач. (двостороння), р	.	0,0001	0,044
	N	721	721	721

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння);

** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Існуючі державні норми в Україні дозволяють використовувати молоко корів для дорослого населення — до 100 Бк/л ^{137}Cs , для дітей — до 40 Бк/л ^{137}Cs [11]. На наш погляд, цей рівень не є безпечним. При цьому слід зазначити те, що молоко жителів віддалених населених пунктів на території, забрудненій радіоактивними елементами, не проходить регулярний радіологічний контроль.

Виходячи з цього, можна зробити висновок про те, що радіонукліди ^{137}Cs , що містяться в ґрунті територій, що по-

страждали від аварії на ЧАЕС, за біологічним ланцюжком, до якого входить молоко місцевих корів, постійно проникають в організм дітей.

Слід підкреслити те, що навіть відносно невеликі кількості ^{137}Cs викликають порушення функціонування життєво важливих органів і систем в організмі, що розвивається.

Глава 2.

Стан серцево-судинної системи у дітей за умов постійної інкорпорації радіонуклідів ^{137}Cs в організм

У перше десятиліття після аварії на ЧАЕС співробітники Гомельського державного медичного інституту досліджували зв'язок між інкорпорованими в організм радіонуклідами ^{137}Cs та порушеннями серцевої діяльності у дітей із постраждалих районів Білорусі. У цей період питома активність ^{137}Cs в організм жителів Гомельської області становила десятки, сотні і навіть тисячі Бк/кг, про що свідчать результати радіаційного моніторингу живих людей [4] та дослідження вмісту радіонуклідів у внутрішніх органах загиблих осіб [5].

У період проведення досліджень (1992–1993 рр.) електрокардіограми без суттєвих патологічних змін реєструвалися від 27,75 % випадків — у групі дітей із м. Гомеля, до 44,67 % випадків — у групі дітей із м. Жлобіна.

У цих групах питома вага випадків аритмій становила 40,0 % і більше. У дітей із хронічною патологією шлунково-кишкового тракту частота порушень серцевої діяльності становила 84,9 % [12].

Виявлено те, що зі збільшенням вмісту радіонуклідів ^{137}Cs в організмі дітей віком 3–7 років збільшувалася кількість випадків із електрокардіографічними змінами (рис. 2.1). Переважно це були порушення серцевого ритму як неповної блокади правої ніжки пучка Гіса [12, 13].

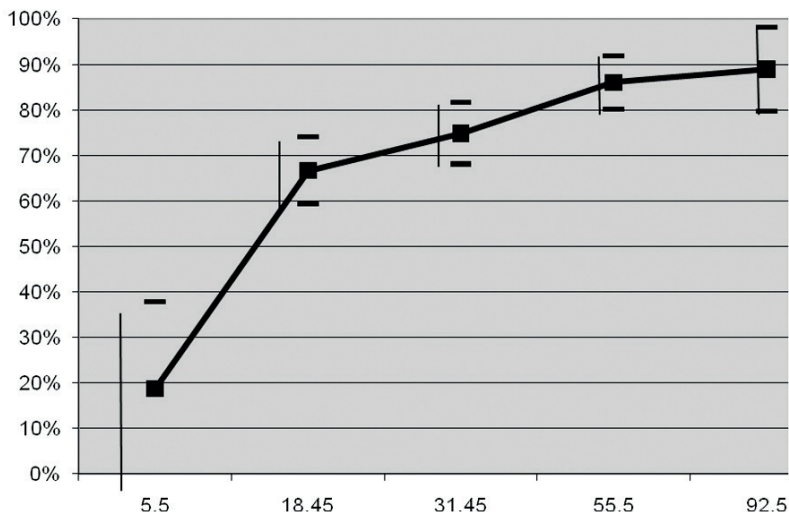


Рис. 2.1. Залежність між частотою електрокардіографічних змін та вмістом радіонуклідів ^{137}Cs в організмі дітей з Гомельської області у віці 3–7 років (дослідження 1993 року) [12, 13].

У 2014–2015 роках в районах України, що межують із ЧЗВ, середнє значення питомої активності ^{137}Cs в організмі дітей становило 3,48 Бк/кг, Ме — 2,12; ІКР — 1,66–2,62 [7], що значно менше, ніж у групі дітей з Гомельської області, обстежених у 1992–1993 рр.

У той же час електрокардіографічні зміни зустрічалися в 81,9 % випадків. При цьому виявлялися: синусова брадикардія (17,8 % випадків), синусова тахікардія (19,3 % ви-

падків), нестабільний синусовий ритм (22,4 % випадків), синдром ранньої реполяризації шлуночків (14,2 % випадків), ектопічний передсердний ритм (7,5 % випадків), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (9,6 % випадків), міграція водія ритму за передсерддями (4,7 % випадків), помірні зміни у міокарді шлуночків (3,4 % випадків), синдром укороченого інтервалу PQ (2,4 % випадків) [14]. Отже, більшість випадків електрокардіографічних змін в обстежених дітей становили порушення серцевого ритму. Проте, питома вага випадків з неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса у групі дітей з Іванківського та Поліського районів України була значно меншою, ніж у групі білоруських дітей. Ці ж відмінності були підтверджені в результаті аналізу електрокардіограм 500 дітей з Мінська, отриманих у ході планової диспансеризації 2014–2015 років [15]. Це питання вимагає подальшого вивчення, з урахуванням, насамперед, аналізу генотипів досліджуваних груп дітей, які впливають на стан провідної системи серця.

Показники артеріального тиску у дітей із районів України, що межують із ЧЗВ, відмінні від вікової норми, виявлено у 34,4 % випадків в обстежуваній групі дітей [16].

Артеріальний тиск (АТ) вище за встановлені вікові норми зареєстровано у 18,8 % обстежених дітей. У групі дітей віком 3–6 років підвищення АТ виявлено у 8,5 % випадків, у групі дітей віком 7–11 років — у 7,9 %, у групі дітей віком 12–18 років — у 33,3 % випадків.

АТ нижче за встановлені вікові норми зареєстровано у 15,6 % обстежених дітей. У групі дітей віком 3–6 років зниження АТ виявлено у 33,3 % випадків, у групі дітей віком 7–11 років — у 18,4 %, у групі дітей 12–18 років — у 7,3 % [16].

Ефект гіпотензивної дії радіонуклідів ^{137}Cs виявлявся у дітей різного віку.

У дослідженнях 1474 дітей, що склали вікові групи 6,0–11,11 років ($n = 755$) та 12,0–18,0 років ($n = 719$), виявле-

но зворотні кореляційні зв'язки між значеннями питомої активності ^{137}Cs в організмі та значеннями систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ), а також, пульсового (ПАТ) АТ (табл. 2.1, 2.2) [17].

Таблиця 2.1

Результати кореляційного аналізу між значеннями питомої активності ^{137}Cs , артеріального тиску і частотою серцевих скорочень у обстежених дітей віком 6,0–11,11 років із районів, що постраждали в результаті аварії на ЧАЕС

Параметр	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Параметри			
		САТ мм. рт. ст.	ДАТ мм. рт. ст.	ПАТ, мм. рт. ст.	ЧСС, ударів за 1 хв.
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	Спірмена	-0,326**	-0,081*	-0,228**	0,126**
	r	0,0001	0,026	0,0001	0,001
	N	755	755	755	755

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння);
** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Таблиця 2.2

Результати кореляційного аналізу між значеннями питомої активності ^{137}Cs , артеріального тиску і частоти серцевих скорочень у обстежених дітей віком 12,0–18,0 років із районів, постраждалих в результаті аварії на ЧАЕС

Параметр	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Параметри			
		САТ, мм. рт. ст.	ДАТ, мм. рт. ст.	ПАТ, мм. рт. ст.	ЧСС, ударів за 1 хв.
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	Спірмена	-0,318**	-0,098**	-0,228**	-0,043
	r	0,0001	0,008	0,0001	0,249
	N	719	719	719	719

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння);
** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

У групі дітей вікової групи 6,0–11,11 років також визначався прямий кореляційний зв'язок між значеннями питомої активності ^{137}Cs в організмі і частотою серцевих скорочень (ЧСС) [17].

У групі хлопчиків кореляційні зв'язки між значеннями питомої активності ^{137}Cs в організмі й АТ, більш виражені, ніж у групі дівчаток (табл. 2.3, 2.4)

Таблиця 2.3

Результати кореляційного аналізу між значеннями питомої активності ^{137}Cs , АТ і ЧСС у обстежених хлопчиків віком 12,0–18,0 років із районів, що постраждали в результаті аварії на ЧАЕС

Параметр	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Параметри			
		САТ, мм. рт. ст.	ДАТ, мм. рт. ст.	ПАТ, мм. рт. ст.	ЧСС, ударів за 1 хв.
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	Спірмена	-0,372**	-0,116*	-0,266**	-0,069
	r	0,0001	0,028	0,0001	0,191
	N	359	359	359	359

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Таблиця 2.4

Результати кореляційного аналізу між значеннями питомої активності ^{137}Cs , АТ і ЧСС у обстежених дівчаток віком 12,0–18,0 років із районів, що постраждали в результаті аварії на ЧАЕС

Параметр	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Параметри			
		САТ, мм. рт. ст.	ДАТ, мм. рт. ст.	ПАТ, мм. рт. ст.	ЧСС, ударів за 1 хв.
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	Спірмена	-0,231**	-0,044	-0,178**	0,025
	r	0,0001	0,401	0,001	0,637
	N	360	360	360	360

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Кореляційний аналіз виявив у одних і тих же дітей у віці $14,00 \pm 0,07$ років зворотні зв'язки між значеннями питомої активності ^{137}Cs та життєвою ємністю легень (ЖЄЛ), ^{137}Cs та САТ, ^{137}Cs та ПАТ, ^{137}Cs та ІР (табл. 2.5) [18].

Таблиця 2.5

Результати кореляційного аналізу між показниками,
що аналізуються, у обстежених дітей

Пара- метр	Коефі- цієнт кореля- ції, r_{xy}	Параметри					
		ЖЄЛ, мл	ЧСС, ударів за 1 хв.	САТ, мм. рт. ст.	ДАТ, мм. рт. ст.	ПАТ, мм. рт. ст.	ІР, у. о.
Питома актив- ність ^{137}Cs , Бк/кг	Спірмена	-0,267**	-0,045	-0,316**	-0,069	-0,255**	-0,397**
	r	0,0001	0,304	0,0001	0,117	0,0001	0,0001
	N	520	520	520	520	520	520

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Таким чином, в міру збільшення вмісту ^{137}Cs в організмі дітей відбувається зниження дихальної функції легень (зменшення показників ЖЄЛ), рівня САТ, зменшення маси тіла. Результати раніше проведених нами досліджень свідчать про те, що радіонукліди ^{137}Cs інкорпорується міокардом та м'язовими клітинами, у тому числі міоцитами дихальної системи (міжреберні м'язи, м'язи діафрагми та живота) [19]. При цьому в них відбувається пошкодження енергозабезпечувальних систем — мітохондрій, структур саркоплазматичного ретикулуму, що спричиняє енергетичний голод та пригнічення процесів внутрішньоклітинної репарації. У клітинах накопичується Ca^{2+} і виникають контрактурні зміни міофібрил. Наслідком цього є зниження САТ та

зменшення життєвої функції легень. Висока концентрація Ca^{2+} у клітинах серця призводить до порушення серцевого ритму. Пов'язано це з особливостями провідної системи серця, у клітинах якої вхідний струм, відповідальний за потенціал дії, переважно кальцієвим [20].

Зниження САТ і ДАТ, зі збільшенням ЧСС, реєстровані нами в дітей віком 6–11,11 років, зі збільшенням питомої активності ^{137}Cs в організмі [17], можна розглядати, як і асимпатикотонічний варіант вегетативної дисфункції, який відбиває незадовільну адаптацію організму [21].

Цей варіант має місце, оскільки радіонукліди ^{137}Cs виявлені в структурах центральної нервової системи (ЦНС) [19].

Індикатором пошкодження клітин внутрішніх органів є активність трансаміназ: аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові. Маркером пошкодження клітин печінки є АЛТ, оскільки вона є переважно у цитоплазмі гепатоцитів [22].

АСТ міститься переважно в мітохондріях кардіоміоцитів та гепатоцитів, у зв'язку з чим її сироваткова активність є індикатором тяжкого пошкодження клітин печінки та серця [23].

Одночасне збільшення значень сироваткових АСТ і АЛТ вказує на пошкодження клітин печінки, тоді як збільшення значень тільки АСТ може бути пов'язане, більшою мірою, з пошкодженням клітин міокарда. Для оптимізації процесу диференціальної діагностики ушкодження клітин внутрішніх органів застосовується коефіцієнт де Рітіса — частка від ділення значень АСТ на АЛТ.

У разі підвищення активності сироваткової АСТ при значеннях коефіцієнта де Рітіса більше 2 (цей рівень є верхньою фізіологічною межею для дітей), можна стверджувати, з більшим ступенем ймовірності, про пошкодження кардіоміоцитів. При цьому слід враховувати стан та інших внутрішніх органів.

Обстеження 1320 дітей (666 хлопчиків та 654 дівчаток), які проживають у Поліському та Іванківському районах Київської області, показало збільшення значень сироваткової АСТ у 37,5 % випадків, сироваткової АЛТ — у 1,2 % випадків. Значення коефіцієнта де Рітиса більше 2,0 визначалося в 26,29 % випадків від кількості дітей, у яких рівень АСТ був вищим за 34,0 U/л (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Питома вага випадків перевищення референтних значень активності трансамін аз та коефіцієнту де Рітиса в групах дітей, що обстежуються [24]

Групи	Число дітей	АСТ > 34,0 U/л		АЛТ > 36,0 U/л		АСТ > 34,0 U/л — АСТ/АЛТ > 2,0	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Молодша	91	48	52,8±5,2	3	3,30±1,9	43	47,25±5,2
Середня	580	271	46,7±2,1	6	1,03±0,4	181	31,21±1,9
Старша	649	176	27,1±1,8	7	1,08±0,4	123	18,95±1,5
Загальна	1320	495	37,5±1,3	16	1,21±0,3	347	26,29±1,2

У групах дітей віком 2,0–5,11 років (молодша група), та у віці 6,0–11,11 років (середня група), питома вага випадків підвищеної активності сироваткової АСТ була більшою, ніж у групі дітей віком 12,0–18,0 років — старша група (табл. 2.6, 2.7) [24]. У той же час питома вага випадків перевищення активності сироваткової АЛТ референтного рівня (36,0 U/л) у відсутності достовірних відмінностей у окремих вікових групах [24].

Вікова залежність простежувалася і щодо питомої ваги випадків з рівнем АСТ вище 34,0 U/л, у яких значення коефіцієнта де Рітиса були більшими за 2 (табл. 2.6, 2.7) [24].

Таблиця 2.7

Результати статистично значущих відмінностей в групах дітей (24)

Групи порівняння	Показник	Значення t критерію, рівень значущості, р	Показник	Значення t критерію, рівень значущості, р
1	АСТ > 34,0 U/л	t = 1,09; p = 0,277545	АСТ > 34,0 U/л — АСТ/АЛТ > 2,0	t = 2,88; p = 0,004381
2				
1	АСТ > 34,0 U/л	t = 4,67; p = 0,0001	АСТ > 34,0 U/л — АСТ/АЛТ > 2,0	t = 5,19; p = 0,0001
3				
2	АСТ > 34,0 U/л	t = 7,09; p = 0,0001	АСТ > 34,0 U/л — АСТ/АЛТ > 2,0	t = 4,98; p = 0,0001
3				

Примітка. Група № 1 — молодша група; № 2 — середня група; № 3 — старша група.

Значення сироваткової АСТ, коефіцієнта де Рітиса та питомої активності ^{137}Cs в досліджуваних групах також були пов'язані з віком дітей, що обстежуються. У молодшій групі вони були достовірно більшими, ніж у старших групах (табл. 2.8) [24].

Таким чином, у значній частині дітей досліджених груп спостерігалось ушкодження клітин міокарда. У дітей молодшої групи питома вага випадків такого роду порушень більша, ніж у дітей старшої групи.

У загальній групі, а також в окремих вікових групах, визначався прямий кореляційний зв'язок між значеннями питомої активності ^{137}Cs та активності сироваткової АСТ (табл. 2.9), питомої активності ^{137}Cs та коефіцієнта де Рітиса (табл. 2.10) [24].

Таблиця 2.8

Статистичні характеристики показників, що аналізуються,
у обстежених дітей (24)

Показник	Молодша група (n = 91)		Середня група (n = 580)		Старша група (n = 649)	
	Me	ІКР	Me	ІКР	Me	ІКР
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	3,0	2,8–3,2	2,5	2,1–2,7	1,7	1,5–2,0
АСТ, U/л	34,5	31,4–39,3	33,3	28,1–39,4	28,5	22,3–34,5
АЛТ, U/л	12,8	10,4–16,1	15,3	12,2–18,8	14,2	11,3–17,2
АСТ/АЛТ	2,7	2,2–3,2	2,3	1,9–2,7	2,0	1,7–2,4

Таблиця 2.9

Результати аналізу кореляційних зв'язків між значеннями питомої активності ^{137}Cs та активністю АСТ у вікових групах (24)

Групи дітей	Коефіцієнт кореляції	Параметри	
		Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	АСТ, U/л
Молодша група	Спірмена	0,306**	
	Знач. (двостороння), p	0,003	
	N	91	
Середня група	Спірмена	0,101*	
	Знач. (двостороння), p	0,015	
	N	580	
Старша група	Спірмена	0,207**	
	Знач. (двостороння), p	0,0001	
	N	649	
Загальна група	Спірмена	0,295**	
	Знач. (двостороння), p	0,0001	
	N	1320	

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Таблиця 2.10

Результати аналізу кореляційних зв'язків між значеннями питомої активності ^{137}Cs та коефіцієнтом де Рітца у вікових групах (24)

Групи дітей	Коефіцієнт кореляції	Параметри	
		Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	АСТ/АЛТ
Молодша група	Спірмена	0,334**	
	Знач. (двостороння), р	0,001	
	N	91	
Середня група	Спірмена	0,297**	
	Знач. (двостороння), р	0,0001	
	N	580	
Старша група	Спірмена	0,187**	
	Знач. (двостороння), р	0,0001	
	N	649	
Загальна група	Спірмена	0,285**	
	Знач. (двостороння), р	0,0001	
	N	1320	

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Отримані результати свідчать про те, що у дітей, які проживають у районах, постраждалих від аварії на ЧАЕС, за умови інкорпорації в організм відносно невеликих кількостей радіонуклідів ^{137}Cs відбувається пошкодження мітохондріальних структур міокардіоцитів з виходом у кров АСТ.

Проведені дослідження свідчать про негативний вплив інкорпорованого в організм ^{137}Cs на серцево-судинну систему дітей другого чорнобильського покоління.

Пошкодження кардіоміоцитів та структур центральної та вегетативної нервової систем, що спричинене інкорпорованими радіонуклідами, призводить до зниження АТ та

порушення ритму серцевих скорочень, що свідчить про незадовільні адаптаційні можливості дитячого організму.

Глава 3.

Стан гіпергомоцистеїнемії у дітей із районів, які постраждали від аварії на Чорнобильській атомній електростанції

Дослідження, проведені в Україні протягом 2013–2017 рр. в рамках проектів Європейської Комісії та регіону Рон-Альп (Франція) в Іванківському та Поліському районах Київської області України, розташованих поблизу ЧАЕС, дозволили виявити велику кількість дітей з гіпергомоцистеїнемією — підвищеним вмістом у крові гомоцистеїну (H_{cy}) — продукту незамінної амінокислоти метіоніну (Met). Його вміст у організмі, зокрема сироватці крові, відбиває рівень функціонування низки метаболічних процесів, передусім, фолатного циклу (ФЦ).

У ході дослідження проводився безвибірковий відбір дітей із сімей, які постійно проживають на території, забрудненій після аварії на ЧАЕС у 1986 році, радіоактивними агентами. Діти офіційно не були хворими та відвідували заняття у школі.

Стан гіпергомоцистеїнемії реєструвався протягом 2015 року з різною частотою появи.

Обстеження 201 дитини, що було проведене 02.04.2015 року, виявило підвищення рівня H_{cy} у крові понад 10 мкмоль/л у 98 випадках (48,8 %). При цьому даний стан зустрічався серед хлопчиків набагато частіше, ніж серед дівчаток — відповідно в 58,4 % і 39,0 % випадках ($t = 2,8$; $p = 0,006198$) [25, 26].

При обстеженні 263 дітей, проведеному 18.12.2015 року, стан гіпергомоцистеїнемії було виявлено у 198 випадках (75,3 %). І, так само, як, при обстеженні 02.04.2015 року, частота його появи в групі хлопчиків була більшою, ніж у групі дівчаток — відповідно 86,5 % і 65,0 % ($t = 4,23$; $p = 0,000036$) [27].

Враховуючи масовий характер гіпергомоцистеїнемії серед популяції дітей, які проживають у районах, постраждалих від аварії на ЧАЕС, важливо досліджувати причинно-наслідкові механізми даного явища, оскільки відомий його зв'язок із тяжкими захворюваннями.

Ряд дослідників визнає те, що H_{cy} є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань [28, 29, 30, 31, 32] й атеросклерозу [33].

У групі хворих на гострий інфаркт міокарда, при підвищенні рівня H_{cy} в крові понад 15 мкмоль/л, виявлялася позитивна кореляційна залежність агрегаційної здатності тромбоцитів від рівня H_{cy} , а також прямий зв'язок між концентраціями загального холестерину та H_{cy} [34].

Виявлено сильну пряму кореляцію між рівнем H_{cy} в крові та об'ємом пошкодження головного мозку у пацієнтів з атеротромботичним підтипом інсульту [35], а також між рівнем H_{cy} та ризиком розвитку хвороби Альцгеймера [36]. У зв'язку з цим пропонують вважати H_{cy} прогностичним фактором ризику прогресування інсульту [37], незалежним фактором ризику розвитку когнітивної дисфункції (вікової втрати пам'яті) [38]. Цей висновок підтримують результати експериментальних досліджень з лабораторними тваринами [39]. Констатовано високий рівень H_{cy} у разі розвитку онкологічних захворювань [40], зокрема колоректального раку [41].

Глава 4.

Гомоцистеїн та порушення обміну речовин

H_{cy} відноситься до групи тіолів і може утворювати дисульфіди в присутності кобальту або міді. Основні метаболічні перетворення H_{cy} проходять у печінці, і меншою мірою, у нирках.

H_{cy} та Met пов'язані між собою метилюванням. Можна обґрунтовано стверджувати, що H_{cy} є проміжною ланкою біохімічних перетворень від Met до цистеїну (Cys).

Підвищена концентрація H_{cy} у крові свідчить про серйозні метаболічні порушення. H_{cy} утворюється після того, як Met віддає свою метильну групу і перетворюється на аденозилметіонін (SAM). Потім H_{cy} реметилюється в той же Met з використанням метильної групи з ФЦ.

Основними учасниками процесу реметилювання H_{cy} в Met є вітаміни B_9 і B_{12} , які пов'язані, відповідно, з ферментами ФЦ метилентетрагідрофолатредуктазою (MTHFR) і B_{12} метіонін-синтазою (MTR) [42].

ФЦ є одним з основних метаболічних циклів організму людини та тварин. Він пов'язаний з реакціями обміну речовин в усіх органах та системах.

Крім ФЦ, ресинтез Met з H_{cy} здійснюється за допомогою бетаїну (Bet), що синтезується з холіну (Chol). Bet є для H_{cy} донором метильної групи за допомогою бетаїн-гомоцистеїн-S-метилтрансферази, перетворюючись на диметилгліцин.

ФЦ, що забезпечує реметилювання H_{cy} в Met, який присутній у всіх тканинах, тоді як реметилювання H_{cy} з використанням Bet відбувається переважно в печінці, нирках і кришталику ока [37].

Усього близько 50 % H_{cy} реметилюється в Met.

Комплекс реакцій перетворення H_{cy} на цистатіонін (Cyst) та Cys отримав назву транс-сульфурацією. Він здійснюється у два етапи.

На першому етапі за участю цистатіонін- β -синтази (CBS), відбувається конденсація між H_{cy} і серином (Ser), що призводить до вироблення Cys.

На другому етапі під впливом цистатіонін- γ -ліази, Cys перетворюється на Cys.

Вітамін B_6 бере участь у цих реакціях як кофермент CBS, активатором якого є SAM — алостеричний інгібітор MTHFR [42].

Клітини ЦНС, міокарда та ендотеліальні клітини, на відміну від клітин більшості тканин, не володіють ферментом CBS, у зв'язку з чим вони нездатні утилізувати надлишок H_{cy} за допомогою реакції транс-сульфурації.

У цих клітинах присутня тільки система реметилування H_{cy} з використанням ФЦ, у зв'язку з чим вони є більш уразливими при підвищеному утворенні даного метаболіту [37].

Cys відіграє важливу роль у багатьох анаболічних процесах, утворює таурін та неорганічні сульфати, що беруть участь у синтезі прямих антикоагулянтів — гепарину, гепаран-сульфату та хондроїтин-сульфату, входить до складу глутатіону, що захищає клітини від окисного стресу.

У ході процесу транссульфурації продукується H_2S , який є, на ряду, з NO та CO, газотрансмітером, що регулює фізіологічні функції організму [37].

Токсичність H_{cy} пов'язана з його здатністю утворювати сполуки з білками, змінюючи їхню структуру. Ступінь вираженості гомоцистеїнілювання — посттрансляційної модифікації протеїнів, знаходиться у прямій залежності від рівня H_{cy} у плазмі крові [43].

При S гомоцистеїнілювання H_{cy} зв'язується через свою вільну тіольну групу з іншою вільною тіольною групою залишку Cys в молекулі білка. При цьому змінюється тіолзалежний окисно-відновний статус білків [44].

N-гомоцистеїнілювання — результат утворення ізопептидного зв'язку між аміногрупою гомоцистеїн-тіолактону (H_{cy} -TL) та аміногрупою лізину, що призводить до зміни структури білка та порушення його функції. Модифікації піддаються молекули фібриногену, ліпопротеїни низької та високої щільності, альбумін, гемоглобін, феритин. Наслідком цього є розвиток аутоімунного процесу, з виробленням аутоантитіл проти $N-H_{cy}$ -білків, а також посилене тромбоутворення, викликане $N-H_{cy}$ -фібриногеном. Інактивація вільних аміногруп посилює окисний стрес ендоплазматичного ретикулуму [44]. Утворюються перекис водню (H_2O_2) та супероксид-аніон-радикал, що стимулюють процеси перекисного окиснення ліпідів. Внаслідок інгібування супероксиддисмутази підвищується рівень пероксинітриту, що значно обтяжує оксидативний стрес [37]. H_{cy} порушує утворення NO — основного газоподібного регулятора ендотеліального гомеостазу [45].

Гомоцистеїнова кислота — продукт самовільного окислення H_{cy} , у концентраціях, притаманних гіпергомоцистеїнемії, навіть при короткотривалому впливі, викликає апоптоз клітин [46]. В результаті гомоцистеїнілювання відбувається утворення активних форм кисню, що призводить до окислення ліпідів, білків, вуглеводів та нуклеїнових кислот з подальшою дисфункцією та пошкодженням ендотелію, при посиленні проліферації гладком'язових клітин у стінках кровоносних судин.

У ході тромбоутворення відбувається неспецифічне інгібування синтезу простагліну, активація фактора V, гальмування активації протеїну C, блокада зв'язування тканинного активатора плазміногену ендотеліальними клітинами, гіперагрегація тромбоцитів. Гіперкоагуляція, що пов'язана з H_{cy} , є основою розвитку ішемічного інсульту [47].

Таким чином, H_{cy} у великих концентраціях в організмі здатний спричиняти одночасно атерогенну та тромбоваскулярну дію.

В експериментальних дослідженнях виявлено ураження кардіоміоцитів в умовах гіпергомоцистеїнемії [48].

Встановлено те, що H_{cy} здатний взаємодіяти з глутаматними рецепторами нейронів кори півкуль головного мозку та гіпокампа (80 % синапсів) [49], і клітин серця, печінки, нирок, легенів, сім'яників, еритроцитів, нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів, остеобластів та остеокластів [46, 50, 51].

Збудливим трансмітером цього виду рецепторів є глутамінова кислота (глутамат), якій відводиться одна з головних ролей у регуляції безлічі процесів у ЦНС, у тому числі, в період внутрішньоутробного розвитку зародка, а також, забезпечення процесів виживання, міграції та диференціювання нейронів, формування нейрональних зв'язків [50].

Виділяють іонотропні глутаматні рецептори, пов'язані з іонними каналами, та метаботропні, що індукують зміну метаболічних процесів у нейронах через систему вторинних месенджерів, та пов'язані з G-білками. Ці рецептори пов'язані між собою [50]. Інотропні глутаматні рецептори забезпечують швидку передачу нервового імпульсу. Серед цього класу рецепторів найбільш вивчено рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA).

Структура рецептора є тетрамерним комплексом, утвореним двома субодиницями, що формують іонний канал, який у стані спокою заблокований іоном Mg^{2+} .

Фізіологічна активація глутаматних іонотропних рецепторів, що триває кілька мілісекунд, призводить до деполяризації постсинаптичної мембрани (від — 50 до — 30 мВ) та відкриття каналу, внаслідок чого іони K^+ , Na^+ , Ca^{2+} проникають у клітину. Результатом є активація Ca^{2+} залежних

сигнальних шляхів, відповідальних за виживання клітин та запобігаючих загибелі нейрональних клітин [50].

Надмірна активація рецепторів NMDA сприяє патологічній імпульсації, заснованій на різкому збільшенні трансмембранного кальцієвого струму всередину клітини. При цьому, у клітині збільшується концентрація Ca^{2+} , підвищується активність протеаз, кіназ, ендонуклеаз, ліпооксигеназ, фосфоліпази A2, що призводить до значних метаболічних та генетичних змін, неконтрольованої дії вільних радикалів та апоптозу [50]. Саме надходження іонів Ca^{2+} всередину клітини через канали NMDA-рецепторів є основним механізмом реалізації токсичних ефектів глутамату [52], що призводять до пошкодження мітохондрій і придушення продукції аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ).

Таким чином, суперактивація глутаматних рецепторів індукує збудження структур головного мозку з розвитком навіть судомних станів.

Виявлено, що H_{cy} сприяє перезбудженню NMDA рецепторів у клітинах ЦНС, внаслідок чого підвищується рівень внутрішньоклітинного іонізованого кальцію [46], і, як наслідок, збільшується утворення активних форм кисню [53]. Відзначено ефект впливу H_{cy} на NMDA-рецептори імунокомпетентних клітин [51].

Оскільки при дії H_{cy} не відбувається масивного припливу позаклітинного Ca^{2+} у нейрони, він позначається як слабкий нейротоксин та фактор ризику нейродегенерації [54], здатний, зокрема, порушувати гіпоталамічне регулювання репродуктивної функції [55].

Аналізуючи результати досліджень, проведених різними вченими, можна зробити висновок про те, що H_{cy} в кількостях, що перевищують фізіологічні рівні, здатний надавати негативний вплив на процеси обміну речовин у клітинах

нервової системи, сприяючи їх загибелі, а також виникнення інсультів, хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, епілепсії та аміотрофічного бічного склерозу [36]. І тому він використовує рецептори, пов'язані з глутаміною кислотою — унікальним регулятором обміну речовин у організмі.

У дорослих осіб стан гіпергомоцистемії визначається, коли рівень H_{cy} перевищує рівень 10 мкмоль/л [35].

Для дітей підліткового віку фізіологічною концентрацією H_{cy} у крові вважається концентрація 5–6 мкмоль/л [56].

У наших дослідженнях стан гіпергомоцистемії реєструвався у дітей віком 8–17 років, якщо рівень H_{cy} в крові у них був вищим за 10 мкмоль/л.

Глава 5.

Стан генетичної системи фолатного циклу у дітей із районів, що межують із Чорнобильською зоною відчуження

Визначення стану генетичної системи ФЦ має велике значення при з'ясуванні причин порушення процесів ресинтезу Met з H_{cy} та виникненні гіпергомоцистемії.

Найчастіше визначаються поліморфізми C677T та A1298C MTHFR, A2756G MTR, A66G MTRR.

Слід зазначити те, що для оцінки генетичного потенціалу популяції того чи іншої регіону, на наш погляд, доцільно використовувати результати, що отримані у когорті дітей із постійно проживаючих сімей. Ще краще, якби враховувався генотип навіть загиблих зародків. З віком, особливо у проблемних районах, пов'язаних із впливом зовнішньосередо-

вищних факторів, генотип обстежуваної групи населення може змінюватися через велику смертність.

Аналогічна ситуація необ'єктивної оцінки складається у регіонах, де є велика міграція населення.

Зокрема, у корінного населення Приамурського регіону, питома вага гомозигот з нейтральних алелей С поліморфізму MTHFR: C677T, склала 29,0 %, тоді як у групі приїжджих осіб — 43,0 %, питома вага гетерозигот алелей С цього ж поліморфізму відповідно 66,0 % та 50,0 % [57].

Дослідженнями Д. О. Микитенко та О. І. Тимченко [58] показано поширення поліморфізму C677T гена MTHFR серед породиць Київського регіону.

Виявлено, що в обстеженій групі жінок питому вагу 677CC генотипу становив 60,0 %, генотипу 677CT — 31,11 %, генотипу 677TT — 8,89 % [58].

Таким чином, визначено групу ризику жінок, яким рекомендовано проведення молекулярно-генетичного дослідження на носійство C677T генетичного поліморфізму MTHFR.

Однак, при складанні генотипу певної популяції результати генетичного обстеження тільки вагітних жінок не можна використовувати, тому що в даний час велика кількість жінок не здатні зачати дитину, в тому числі через генетичні порушення. Виходячи з цього, найбільш реальною є інформація, що базується на результатах обстеження дитячого населення.

У нашому проєкті обстежену групу ($n = 479$) склали діти віком 8–17 років, які постійно проживають в Іванківському та Поліському районах Київської області України.

Найменша кількість випадків виявлено в групі з відсутністю алелей ризику. Найбільше число випадків припадало на носіїв двох, трохи менше — трьох поліморфних алелей. У 6,26 % випадків зустрічалися особи-носії алелей ризику усіх чотирьох досліджених генетичних поліморфізмів ФЦ.

При цьому, у групі дівчаток відносне число цих випадків було більшим, ніж у групі хлопчиків (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Частота появи генетичних поліморфізмів
в обстеженій групі дітей (n = 479)

Число полімор- фізмів, № підгрупи	Загальне число дітей		Хлопчики		Дівчатка	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
1 — «0»	10	2,09	4	1,75	6	2,39
2 — «1»	75	15,66	38	16,67	37	14,74
3 — «2»	211	44,05	99	43,42	112	44,62
4 — «3»	153	31,94	78	34,21	75	29,88
5 — «4»	30	6,26	9	3,95	21	8,37*
Разом	479	100	228	100	251	100

Примітка. Ступінь вірогідності між хлопчиками та дівчатками у 5-й підгрупі — $t = 2,03$; $p = 0,051987$.

Найбільша кількість випадків носійства гомозигот із нейтральних алелей в групі дітей, яка досліджувалась, була у поліморфізму MTR: A2756G, що впливає на синтез MTR, найменша — у поліморфізму MTRR: A66G, пов'язаного з метіонін-синтазою редуктазою (MTRR) — ферментом, що відновлює активність MTR. Найбільша питома вага серед показників гомозиготного носіння алелей ризику пов'язана з поліморфізмом MTRR: A66G.

Питома вага випадків носійства алелей ризику та нейтральних алелей (гомозиготний варіант) поліморфізмів MTHFR: A1298C та MTHFR: C677T була однаковою (табл. 5.2).

Між групами хлопчиків і дівчаток були відсутні статистичні відмінності за питомою вагою генотипів, що визначаються (табл. 5.3, 5.4).

Таблиця 5.2

Частота появи поліморфних алелей генів ФЦ
у обстежуваних дітей Іванківського та Поліського районів (n = 479)

Ген, поліморфізм	Варіанти генотипів					
	Алель «нейтральний» Гомозиготний варіант		Алель «ризик» Гетерозиготний варіант		«Алель ризику» Гомозиготний варіант	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	299	62,42	153	31,94	27	5,64
MTHFR: A1298C	225	46,97	209	43,63	45	9,40
MTHFR: C677T	225	46,97	212	44,26	42	8,77
MTRR: A66G	89	18,58	227	47,39	163	34,03

Таблиця 5.3

Частота появи поліморфних алелей генів ФЦ у обстежуваних
хлопчиків Іванківського та Поліського районів (n = 228)

Ген, поліморфізм	Варіанти генотипів					
	Алель «нейтральний» Гомозиготний варіант		Алель «ризик» Гетерозиготний варіант		«Алель ризик» Гомозиготний варіант	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	141	61,84	74	32,46	13	5,70
MTHFR: A1298C	101	44,30	101	44,30	26	11,40
MTHFR: C677T	117	51,31	94	41,23	17	7,46
MTRR: A66G	43	18,86	108	47,37	77	33,77

Таблиця 5.4

Частота появи поліморфних алелей генів ФЦ
у обстежуваних дівчаток Іванківського та Поліського районів (n = 251)

Ген, поліморфізм	Варіанти генотипів					
	Алель «нейтральний» Гомозиготний варіант		Алель «ризик» Гетерозиготний варіант		«Алель ризик» Гомозиготний варіант	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	157	62,55	80	31,87	14	5,58
MTHFR: A1298C	122	48,61	110	43,82	19	7,57
MTHFR: C677T	109	43,43	117	46,61	25	9,96
MTRR: A66G	45	17,93	120	47,81	86	34,26

Результати проведених досліджень з певними припущеннями свідчать про відсутність суттєвих відмінностей генетичної системи ФЦ обстежуваних дітей з Іванківського та Поліського районів та осіб, які проживають в Україні і на європейському континенті [59, 60].

У генезі низки вроджених та спадкових захворювань досліджується носійство низки поєднань генотипів ФЦ. Зокрема, широко відома компаунд-гетерозиготність алелей 677CT/1298AC гена MTHFR, що істотно знижує активність останнього. За ступенем пригнічення активності ферменту MTHFR, і відповідно ступеня підвищення рівня гомоцистеїну в крові, вона порівнюється до генотипу T/T MTHFR:677 [61].

У досліджуваній групі дітей компаунд-гетерозиготність за алелями 677CT/1298AC гена MTHFR зустрічалася у 21,5 % випадків, носійство гомозиготного варіанта T/T полімор-

фізму 677 МТНFR — у 8,8 % випадків. Таким чином, у 30,3 % випадків у досліджуваній популяції дітей існує генетично обумовлена схильність до порушення функціонування ФЦ та підвищення рівня Н_{cy} у крові (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Частота появи генетичних поліморфізмів МТНFR
в групі обстежених дітей

Число	Генотипи поліморфізму МТНFR					
	677СТ/1298АС		677ТТ		677СТ/1298АС і 677ТТ	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
479	103	21,5	42	8,8	145	30,3

У групі дітей, які проживають у Поліському районі, що постраждав від аварії на ЧАЕС, питома вага носійства випадків гетерозиготної асоціації 677СТ/1298АС гена МТНFR достовірно менша, ніж у групі їх матерів (табл. 5.6) [62]. У зв'язку з цим, можна припустити негативну роль радіаційного чинника у процесах внутрішньоутробного розвитку зародків людини, за наявності останніх генетичних передумов як гетерозиготної асоціації 677СТ/1298АС МТНFR.

Таблиця 5.6

Питома вага генетичних поліморфізмів МТНFR у групах (62)

Група	Генотип 677СТ/1298АС		Генотип 677СТ+677ТТ	
	абс. число (n)	питома вага, %	абс. число (n)	питома вага, %
Діти	9	10,7*	40	47,6*
Матері	20	30,3	42	63,6

Примітка. *Статистично вірогідні відмінності між групами (p < 0,05).

У літературі наводяться поєднання носійства генотипів з алелями ризику поліморфізмів MTHFR: C 677T і MTRR: A66G, а також інших поліморфізмів, що реєструються при ряді важких захворювань у дітей і дорослих. У плані внутрішнього фактора, що сприяє виникненню вроджених вад розвитку, відзначені гетерозиготні асоціації поліморфізмів MTHFR: C 677T і MTRR: A66G, а також MTR: A2756G і MTRR: A66G [61, 63].

В обстежуваній нами групі дітей компаунд-гетерозиготність поліморфізмів MTHFR: C 677T і MTRR: A66G була виявлена у 23,17 % випадків, поліморфізмів MTR: A2756G та MTRR: A66G — у 16,08 % випадків, поліморфізмів MTR: A2756G та MTHFR: C 677T — у 12,94 % випадків (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Частота появи поєднань генетичних поліморфізмів ФЦ
в обстеженій групі дітей

Генотипи поліморфізмів MTHFR: C 677T і MTRR: A66G							
C/T677 — A/G66		C/T677 — G/G66		T/T677 — A/G66		T/T677 — G/G66	
n	%	n	%	n	%	n	%
111	23,17	67	13,99	17	3,55	15	3,13
Генотипи поліморфізмів MTR: A2756G і MTHFR: C 677T							
A/G2756 — C/T677		A/G2756 — T/T677		G/G2756 — C/T677		G/G2756- T/T677	
n	%	n	%	n	%	n	%
62	12,94	14	2,92	13	2,71	0	0
Генотипи поліморфізмів MTR: A2756G і MTRR: A66G							
A/G2756 — A/G66		A/G2756 — G/G66		G/G2756 — A/G66		G/G2756-G/G66	
n	%	n	%	n	%	n	%
77	16,08	50	10,44	13	2,71	3	0,63

Слід зазначити відсутність в обстежуваній групі випадків асоціацій генотипів G/G MTR2756 і T/T MTHFR677, незначна кількість випадків носійства асоціацій генотипів T/T MTHFR677 і G/G MTRR66, G/G MTR2756G і G/G 66 (табл. 5.7).

Таким чином, поєднане носійство гомозиготних варіантів носійства алелей ризику поліморфізмів, що впливають на процес метилування H_{cy} , не залишає шансів для розвитку людського зародка. Компаунд-гетерозиготність зазначених поліморфізмів генів ФЦ зустрічається в природі, проте, при зовнішньому впливі, відбувається порушення обміну H_{cy} і Met. На території, що постраждала від аварії на ЧАЕС, таку дію здійснює радіаційний фактор.

Глава 6.

Гіпергомоцистеїнемія та стан генетичної системи фолатного циклу

Виникнення гіпергомоцистеїнемії та патології, пов'язаної з нею, найчастіше асоціюється з генетичним поліморфізмом MTHFR: C677T [64–70].

У дослідженнях, проведених на територіях Іванківського і Поліського районів, показано те, що у геномі дітей алелі T даного поліморфізму сприяло виникненню у них стану гіпергомоцистеїнемії.

Найбільша питома вага випадків гіпергомоцистеїнемії була виявлена у підгрупі, де основним генотипом був генотип T/T MTHFR:677TT (рис. 6.1) [71].

У цій підгрупі рівень H_{cy} в крові, достовірно більший, ніж у підгрупах з генотипами C/C та C/T цього ж поліморфізму (табл. 6.1, 6.2) [8].

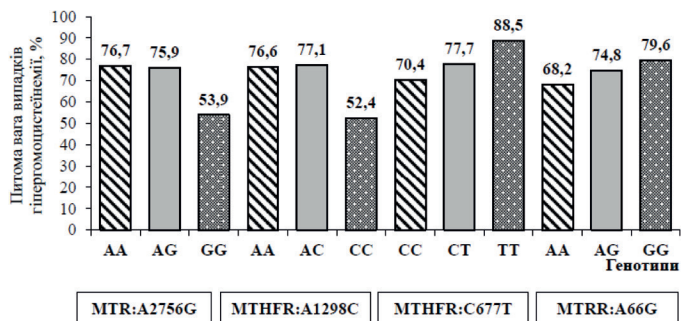


Рис. 6.1. Питома вага випадків гіпергомоцистемії в підгрупах дітей. Підгрупи MTR:2756GG, MTHFR:1298CC, MTHFR:677CC, MTRR:66AA мають статистично вірогідні відмінності $p < 0,05$ з генотипом MTHFR:677TT.

Таблиця 6.1

Статистичні характеристики показників вмісту H_{cy} у генетичних підгрупах

Поліморфізм, генотип	H_{cy} , мкмоль/л	
	Me	ІКР
MTHFR: C677T		
TT	16,2	13,0–26,3
CT	11,7	10,2–13,3
CC	11,4	9,5–13,1

Таблиця 6.2

Результати порівняння сукупностей вмісту в генетичних підгрупах H_{cy} (мкмоль/л) за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні

Поліморфізм, генотип	MTHFR:677		MTHFR:677		MTHFR:677	
	CC	CT	TT	CT	TT	CC
Кількість випадків	125	112	26	112	26	125
Середній ранг	113,4	125,3	98,6	62,7	112,0	68,5
U-критерій Манна-Уїтні	6395,5		699,0		689,0	
Значущість, p	p = 0,181		p < 0,0001		p < 0,0001	

Слід зазначити те, що алель Т зустрічалася у дітей більшості генетичних підгруп, крім підгруп з генотипами C/C MTHFR:1298 і C/C MTHFR:677 (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Питома вага випадків носійства алелі Т поліморфізма MTHFR:677 в генетичних підгрупах

Підгрупа, основний генотип	Генотипи у дітей			
	З алеллю Т		Без алелі Т	
	Абс.	%	Абс.	%
MTR:2756GG	6	46,2	7	53,8
MTR:2756AG	47	54,0	40	46,0
MTR:2756AA	85	52,2	78	47,8
MTHFR:1298CC	0	0	21	100
MTHFR:1298AC	47	44,8	58	55,2
MTHFR:1298AA	91	66,4	46	33,6
MTHFR:677TT	26	100	0	0
MTHFR:677CT	112	100	0	0
MTHFR:677CC	0	0	125	100
MTRR:66GG	48	54,6	40	45,4
MTRR:66AG	70	53,4	61	46,6
MTRR:66AA	20	45,5	24	54,6

При цьому, у всіх аналізованих генетичних підгрупах, за винятком підгрупи, де базовим був генотип G/G MTR:2756, фенотипічна реалізація випадків носійства алелі Т поліморфізму MTHFR:677 у вигляді стану гіпергомоцистемії, відбувалася більш ніж у 70 % випадків (рис. 6.2).

Однак, слід зазначити те, що і за відсутності алелі Т у геномі (генотип C/C MTHFR:677) дітей із аналізованих генетичних підгруп, питома вага випадків гіпергомоцистемії була досить великою (рис. 6.3).

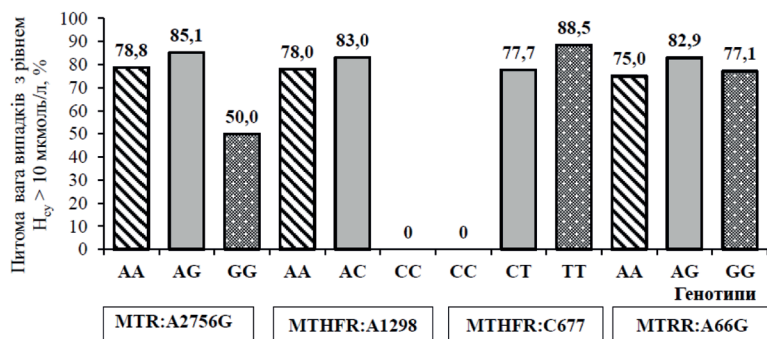


Рис. 6.2. Питома вага випадків гіпергомоцистеїнемії в генетичних підгрупах з алеллю Т поліморфізму МТНFR:677.

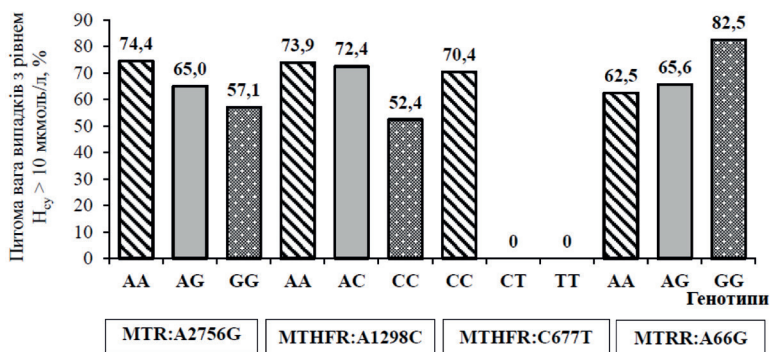


Рис. 6.3. Питома вага випадків гіпергомоцистеїнемії в генетичних підгрупах з відсутністю алелі Т (генотип С/С МТНFR:677).

Таким чином, виникнення гіпергомоцистеїнемії у дітей, які проживають у районах, що постраждали від аварії на ЧАЕС, пов'язане не тільки з алеллю Т поліморфізму МТНFR:677.

Про те, що крім генетичного фактору, на рівень H_{cy} в крові, впливає екзогенний фактор, підтверджує відсутність статистично значущих відмінностей частки генетичних

поліморфізмів у групах дітей з гіпергомоцистеїнемією та без неї (табл. 6.4, 6.5).

Таблиця 6.4

Присутність поліморфних алелей генів ФЦ у обстежуваних дітей з вмістом H_{cy} в крові > 10 мкмоль/л, ($n = 198$)

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозиготний варіант»		Алель ризику «гомозиготний варіант»	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
MTR: A2756G	124	62,6	67	33,8	7	3,6
MTHFR: A1298C	105	63,0	82	41,4	11	5,6
MTHFR: C677T	88	44,4	87	44,0	23	11,6
MTRR: A66G	31	15,7	98	49,5	69	34,8

Таблиця 6.5

Присутність поліморфних алелей генів ФЦ у обстежуваних дітей з вмістом H_{cy} в крові < 10 мкмоль/л, ($n = 65$)

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозиготний варіант»		Алель ризику «гомозиготний варіант»	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
MTR: A2756G	39	60,0	20	30,8	6	9,2
MTHFR: A1298C	32	49,2	23	35,4	10	15,4
MTHFR: C677T	37	56,9	25	38,5	3	4,6
MTRR: A66G	14	21,5	32	49,2	19	29,2

Отримані результати свідчать про те, що генетична система ФЦ істотно впливає на рівень H_{cy} в крові дітей, які проживають у районах, що постраждали від аварії на ЧАЕС.

Однак, підвищення рівня H_{cy} в крові, пов'язане не тільки з алеллю Т поліморфізму MTHFR:677, але й із зовнішньосередовищним впливом, що включає радіаційний фактор.

Враховуючи здатність радіонуклідів ^{137}Cs викликати порушення енергетичних процесів у клітині, можна вважати те, що підвищене утворення H_{cy} у дітей, які проживають в умовах постійного радіаційного пресингу, може бути обумовлене зниженням активності MTHFR та MTR у зв'язку з їхньою недостатньою енергетичною підтримкою.

Глава 7.

Гени фолатного циклу і вітаміни групи В

Вітаміни B_9 і B_{12} беручи участь в обміні Met і H_{cy} мають тісний зв'язок з ферментами ФЦ, активність яких залежить від стану їх генів. Таким чином, гени ФЦ та вітаміни B_9 та B_{12} тісно пов'язані.

Вітамін B_9 (фолієва кислота) в організмі перетворюється на свою основну, що циркулює в крові, форму — 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF) [72], що є донатором метильної групи для ресинтезу Met з H_{cy} . Найбільш важливу роль у цьому процесі відіграє фермент MTHFR, за своєю хімічною структурою флавопротеїн, що каталізує утворення 5-MTHF з 5,10-метилентетрагідрофолату (5,10-MTHF), за участю вітаміну С [73]. Маркером ефективності цього процесу є рівень H_{cy} у крові. Активність MTHFR залежить від генетичного поліморфізму MTHFR.

Проведені нами дослідження показали, що максимальний дефіцит вітаміну B_9 організм відчуває у випадках гомозиготного варіанта Т/Т поліморфізму МТНFR:677 [74]. При цьому в крові реєструється максимальний рівень H_{cy} (рис. 7.1, табл. 7.1, 7.2) [27, 71].

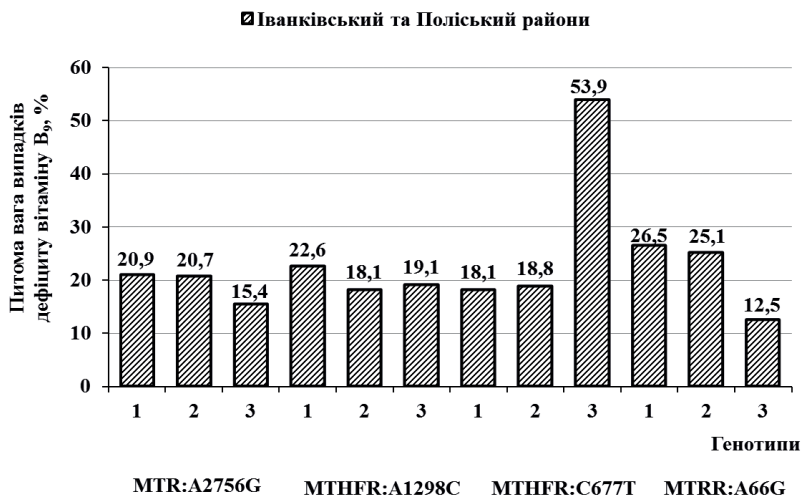


Рис 7.1. Розподіл випадків дефіциту вітаміну B_9 у групах дітей з різними генотипами із Іванківського та Поліського районів.

Примітка. **MTR: A2756G:** «1» — AA; «2» — AG; «3» — GG;
MTHFR: A1298C: «1» — AA; «2» — AC; «3» — CC;
MTHFR: C677T: «1» — CC; «2» — CT; «3» — TT;
MTRR: A66G: «1» — AA; «2» — AG; «3» — GG [74].

Кореляційний аналіз підтверджує зв'язки між H_{cy} , вітамінами B_9 та B_{12} , генетичним поліморфізмом МТНFR: С677Т (табл. 7.3) [27]. Таким чином, найбільші проблеми у функціонуванні МТНFR виникають у разі присутності в організмі генетичної алелі Т поліморфізму МТНFR:677. У осіб з гомозиготним варіантом її спадкування (генотип Т/Т МТНFR:677) активність МТНFR суттєво знижується.

В результаті цього зменшується утворення 5-MTHF — активної форми вітаміну B₉, а значить, і доставка метильних груп для ферментної системи MTR, в якій вітамін B₁₂ (кобаламін) виконує роль кофактора. Як результат — у крові збільшується концентрація H_{cy}.

Таблиця 7.1

Статистичні характеристики показників H_{cy}, вітамінів B₉, B₁₂ у групах дітей із генетичними поліморфізмами фолатного циклу (71)

Поліморфізм, генотип		H _{cy} , мкмоль/л		B ₁₂ , пг/мл		B ₉ , нг/мл	
		Me	ІКР	Me	ІКР	Me	ІКР
MTHFR: C677T	CC	11,4	9,5–13,1	315,5	266,5–469,0	6,6	5,4–8,0
	СТ	11,7	10,2–13,3	312,8	244,3–401,9	5,9	4,8–7,6
	TT	16,2	13,0–26,3	317,6	254,7–446,1	4,5	3,6–6,5
Загальна група (n = 263)		11,8	10,1–13,8	313,4	255,2–426,5	6,2	4,8–7,7

Таким чином, рівень фолієвої кислоти в крові визначається станом генів MTHFR.

MTR забезпечує передачу метильної групи з 5-MTHF на кобаламін і H_{cy}, в результаті чого відбувається ресинтез Met.

Цей фермент пов'язаний із генетичним поліморфізмом MTR: A2756G.

У разі гомозиготного носійства алелі G MTR:2756 виробляється фермент, не здатний, в більшості випадків, здійснювати, за допомогою кобаламіну (вітаміну B₁₂), перенесення метильної групи на H_{cy}.

Про це свідчить сильний зворотний кореляційний зв'язок між H_{cy} та вітаміном B₁₂ у групі дітей-носіїв генотипу G/G MTR:2756. Що менше у крові вітаміну B₁₂, то більше H_{cy} (табл. 7.4).

Таблиця 7.2

Результати порівняння сукупностей за кількісною ознакою (непараметричний аналіз)

Поліморфізм, генотип	H ₀ , мкмоль/л			B ₁₂ , пг/мл			B ₉ , нг/мл		
	Число випадків	Середній ранг	U Манна- Уїтні, значущість p	Число випадків	Середній ранг	U Манна- Уїтні, значущість p	Число випадків	Середній ранг	U Манна- Уїтні, значущість p
CC	125	113,4	6295,5	125	123,2	6474,0	125	128,3	5839,0
	CT	125,3	p=0,181	112	114,3	p=0,318	112	108,6	p=0,028
CT	112	62,7	699,0	112	68,7	1365,5	112	74,3	918,0
	TT	98,6	p<0,0001	26	73,0	p=0,622	26	48,8	p=0,003
CC	125	68,5	689,0	125	76,4	1571,5	125	82,2	848,5
	TT	112,0	p<0,0001	26	73,9	p=0,792	26	46,1	p<0,0001

Таблиця 7.3

Результати кореляційного аналізу між H_{cy} , вітамінами B_9 і B_{12} , показниками генетичного ризику у загальній групі дітей (27)

Параметр	Коефіцієнт кореляції, значущість p	Параметри			
		H_{cy}	B_{12}	B_9	Risk
H_{cy}	Спірмена (r_{xy})	1,000	-0,377**	-0,419**	0,227**
	Знач. (двостороння)	.	0,0001	0,0001	0,0001
	N	263	263	263	263
B_{12}	Спірмена (r_{xy})	-0,377**	1,000	0,245**	-0,048
	Знач. (двостороння)	0,0001	.	0,0001	0,435
	N	263	263	263	263
B_9	Спірмена (r_{xy})	-0,419**	0,245**	1,000	-0,234**
	Знач. (двостороння)	0,0001	0,0001	.	0,0001
	N	263	263	263	263
Risk	Спірмена (r_{xy})	0,227**	-0,048	-0,234**	1,000
	Знач. (двостороння)	0,0001	0,435	0,0001	.
	N	263	263	263	263

Примітка. Оцінка генотипів MTHFR: C677T, що аналізувалися, у балах (0–2), проводилася залежно від їхнього впливу на процес утворення H_{cy} . Risk: «0» — генотип C/C677 — відсутність ризику; «1» — генотип C/T677 — слабкий рівень ризику; «2» — генотип T/T677 — високий рівень ризику. N — кількість спостережень. ** — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння).

Особливістю цієї групи є прямий зв'язок між H_{cy} і вітаміном B_6 , ілюструючий включення компенсаторного механізму, у вигляді реакції транссульфурації, що дозволяє перевертати вихід H_{cy} в Cyst за допомогою CBS.

Кофактором цього ферменту є вітамін B_6 . В міру збільшення концентрації H_{cy} в крові концентрація вітаміну B_6 також збільшується.

Таблиця 7.4

Результати кореляційного аналізу між H_{cy} , вітамінами B_9 , B_{12} , B_6 групи дітей — носіїв генотипу G/G MTR:2756

Параметр	Коефіцієнт кореляції, значущість р	Параметри			
		H_{cy}	B_{12}	B_9	B_6
H_{cy}	Спірмена (r_{xy})	1,000	-,929**	-,385	,674*
	Знач. (двостороння)	.	,000	,194	,012
	N	13	13	13	13
B_{12}	Спірмена (r_{xy})	-,929**	1,000	,429	-,531
	Знач. (двостороння)	,000	.	,144	,062
	N	13	13	13	13
B_9	Спірмена (r_{xy})	-,385	,429	1,000	-,424
	Знач. (двостороння)	,194	,144	.	,149
	N	13	13	13	13
B_6	Спірмена (r_{xy})	,674*	-,531	-,424	1,000
	Знач. (двостороння)	,012	,062	,149	.
	N	13	13	13	13

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння). ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

У осіб з генотипом G/G MTR:2756, за відсутності алелі ризику Т генетичного поліморфізму MTHFR:677, зберігається сильний зворотний зв'язок між H_{cy} та вітаміном B_{12} , посилюється прямий зв'язок між H_{cy} та вітаміном B_6 . При цьому, з'являються сильні зворотні кореляційні зв'язки між вітамінами B_{12} та B_6 , H_{cy} та вітаміном B_9 (табл. 7.5).

Таким чином, нормальне функціонування MTHFR сприяє посиленню зв'язку між вітамінами B_{12} і B_6 , що є кофакторами в ферментних системах MTR і CBS.

Таблиця 7.5

Результати кореляційного аналізу між H_{cy} , вітамінами B_9 , B_{12} , B_6 у групі дітей — носіїв генотипу G/G MTR:2756, за відсутності алелі ризику T генетичного поліморфізму MTHFR:677

Параметр	Коефіцієнт кореляції, значущість p	Параметри			
		H_{cy}	B_{12}	B_9	B_6
H_{cy}	Спірмена (r_{xy})	1,000	-,964**	-,786*	,929**
	Знач. (двостороння)	.	,000	,036	,003
	N	7	7	7	7
B_{12}	Спірмена (r_{xy})	-,964**	1,000	,714	-,857*
	Знач. (двостороння)	,000	.	,071	,014
	N	7	7	7	7
B_9	Спірмена (r_{xy})	-,786*	,714	1,000	-,643
	Знач. (двостороння)	,036	,071	.	,119
	N	7	7	7	7
B_6	Спірмена (r_{xy})	,929**	-,857*	-,643	1,000
	Знач. (двостороння)	,003	,014	,119	.
	N	7	7	7	7

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння). ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Зниження рівня вітаміну B_{12} в крові, пов'язане з мутацією гена MTR:2756, стимулює збільшення надходження вітаміну B_6 в організм та активацію CBS.

Ми схильні вважати, що саме концентрація в крові вітаміну B_{12} , а не H_{cy} , регулює надходження вітаміну B_6 в організм. Носійство алелі T поліморфізму MTHFR:677 також призводить до збільшення вмісту H_{cy} в крові, однак, при цьому, відсутній зв'язок останнього з вітаміном B_6 (табл. 7.6).

У групах дітей з нейтральними алелями поліморфізмів, що вивчаються, при великій кількості випадків гіпергомощистеїнемії, також відсутній зв'язок H_{cy} і вітаміну B_6 .

Таблиця 7.6

Результати кореляційного аналізу між H_{cy} , вітамінами B_9 , B_{12} , B_6 , групи дітей — носіїв генотипу T/T MTHFR:677

Пара- метр	Коефіцієнт кореляції, значущість p	Параметри			
		H_{cy}	B_{12}	B_9	B_6
H_{cy}	Спірмена (r_{xy})	1,000	-,498**	-,545**	,066
	Знач. (двостороння)	.	,010	,004	,750
	N	26	26	26	26
B_{12}	Спірмена (r_{xy})	-,498**	1,000	,303	-,135
	Знач. (двостороння)	,010	.	,132	,509
	N	26	26	26	26
B_9	Спірмена (r_{xy})	-,545**	,303	1,000	-,013
	Знач. (двостороння)	,004	,132	.	,950
	N	26	26	26	26
B_6	Спірмена (r_{xy})	,066	-,135	-,013	1,000
	Знач. (двостороння)	,750	,509	,950	.
	N	26	26	26	26

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння). ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

З отриманих результатів, можна зробити висновок про те, що стан генетичного апарату ФЦ визначає рівень вітамінів у крові. Це твердження свідчить, що при визначенні потреб організму у вітамінах B_9 , B_{12} і B_6 необхідно враховувати стан генетичного апарату ФЦ.

За відсутності серйозних мутацій у генах, що контролюють основні ферментні системи ФЦ: MTHFR та MTR

(комбінація генотипів C/C MTHFR:677 та A/A MTR:2756 у однієї і тієї ж дитини в наших дослідженнях зустрічалася в 29,7 % випадків), існує зворотний зв'язок між H_{cy} та вітамінами B_9 та B_{12} (рис. 7.2) [27].

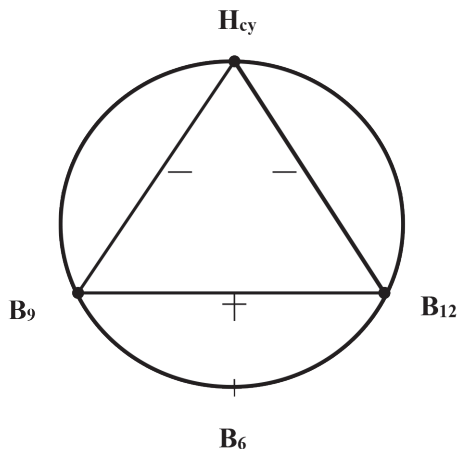


Рис. 7.2. Кореляційні зв'язки між метаболічними показниками групи дітей — носіїв комбінації генотипів A/A MTR:2756 — C/C MTHFR:677 ($n = 78$)

Виникнення стану гіпергомоцистеїнемії в цих випадках може бути пов'язане з недостатнім надходженням вітамінів в організм, або з впливом зовнішнього фактора (–ів) на метаболічні процеси на посттранскрипційному рівні. Як таке слід розглядати інкорпоровані в організм радіонукліди ^{137}Cs і ^{90}Sr , враховуючи умови постійного проживання досліджуваних дітей із районів, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Сила кореляційного зв'язку оцінювалася за традиційною шкалою: слабка від 0 до $\pm 0,299$; середня $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$; сильна — $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$.

Глава 8.

Гіпергомоцистеїнемія у дітей та їх матерів

Досліджувалися 84 дитини (39 хлопчиків та 45 дівчаток), середній вік яких на момент лабораторного обстеження у грудні 2015 року становив $15,5 \pm 0,1$ років, та 66 матерів, середній вік яких в цей час становив $42,61 \pm 5,94$ років [62]. На момент аварії на ЧАЕС (квітень 1986 року) вік більшості матерів перебував у діапазоні 7–11 років, на момент народження дітей — у діапазоні 17–45 років.

З урахуванням встановлених вікових норм, стан гіпергомоцистеїнемії спостерігався в групі дітей у 79,8 % випадків, в групі їх матерів — у 31,8 % випадків ($p < 0,05$). Проводилася оцінка участі у цьому генів ФЦ.

Виявлено те, що в підгрупах дітей з відсутністю або присутністю одного, двох генетичних поліморфізмів з алелями ризику, питома вага випадків гіпергомоцистеїнемії достовірно більша, ніж в аналогічних підгрупах матерів. При цьому, у групі матерів, на відміну від групи їхніх дітей, спостерігався прямий зв'язок між питомою вагою випадків гіпергомоцистеїнемії та кількістю генетичних поліморфізмів з алелями ризику (рис. 8.1, 8.2, табл. 8.1) [62].

Не виявлено достовірних відмінностей питомої ваги більшості поліморфних алелей генів ФЦ в групах дітей та їх матерів. Однак, гетерозиготний генотип 677СТ МТНFR та гетерозиготна комбінація 677СТ/1298АС МТНFR у групі матерів зустрічалися вірогідно частіше, ніж у групі дітей (табл. 8.2, 8.3, 8.4).

Серед носіїв гетерозигот алелі Т компаунд-гетерозиготна асоціація 677СТ/1298АС реєструвалася у групі матерів у 58,8 % (20 із 34) випадків, тоді як у групі дітей у 31,0 % (9 із 29) випадків ($p = 0,028927$).

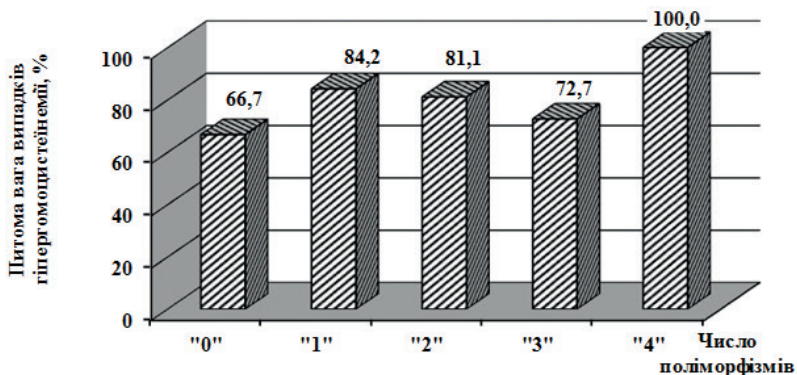


Рис. 8.1. Питома вага випадків гіпергомоцистемії залежно від кількості генетичних поліморфізмів з алелями ризику у групах дітей із Поліського району, які пройшли обстеження 18.12.2015 г. (62).

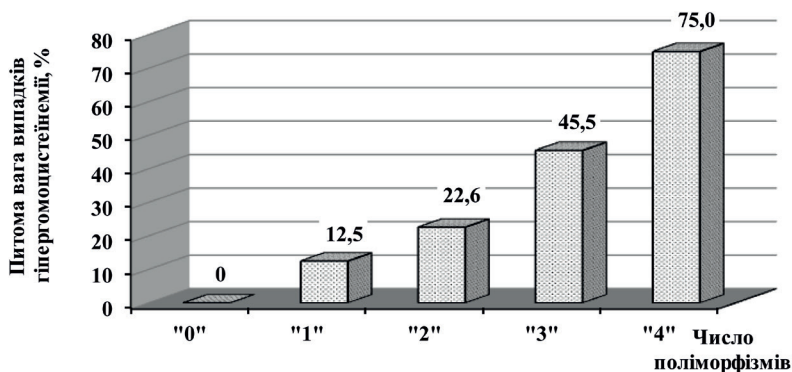


Рис. 8.2. Число випадків гіпергомоцистемії залежно від кількості генетичних поліморфізмів з алелями ризику у групі матерів дітей із Поліського району, які пройшли обстеження 18.12.2015 г. (62).

Компаунд — гетерозиготність за двома алелями 677T і 1298C, як і гомозиготний варіант алелі Т генетичного поліморфізму MTHFR: 667, може призводити до значних порушень процесу метилювання H_{cy} [75, 76]. Цілком реально те, що це спричинило порушення внутрішньоутробного

розвитку та загибель зародків людини в досліджуваній популяції жителів Поліського району, територія якого була забруднена після аварії на ЧАЕС радіоактивними елементами, у тому числі ^{137}Cs та ^{90}Sr [77].

Таблиця 8.1

Результати кореляційного аналізу між H_{cy} та числом генетичних поліморфізмів з алелями ризику у групах дітей та їх матерів

Параметри	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Параметри	
		Діти	Матері
H_{cy} і число поліморфізмів генів ФЦ	Спірмена	- 0,060	0,336*
	p	0,590	0,006
	N	84	66

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Таблиця 8.2

Питома вага поліморфних алелей генів ФЦ у дітей

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозиготний»		Алель ризику «гомозиготний»	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	57	67,9	25	29,8	2	2,3
MTHFR: A1298C	47	55,9	25	29,8	12	14,3
MTHFR: C677T	44	52,4	29	34,5	11	13,1
MTRR: A66G	17	20,2	37	44,1	30	35,7

При цьому, могли пошкоджуватися і гинути, як статеві клітини майбутніх батьків на стадії дозрівання, так і зародки, що внутрішньоутробно розвиваються, що мають

поєднанні зміни 677СТ/1298АС гена МТНFR. Результатом цього процесу стало зниження народження дітей, які мають гетерозиготну асоціацію 677СТ/1298АС гена МТНFR.

Таблиця 8.3

Питома вага поліморфних алелей генів ФЦ у матерів

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозиготний»		Алель ризику «гомозиготний»	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	44	66,7	21	31,8	1	1,5
MTHFR: A1298C	34	51,5	29	43,9	3	4,6
MTHFR: C677T	24	36,4	34	51,5*	8	12,1
MTRR: A66G	10	15,2	30	45,5	26	39,4

Примітка. * — порівняння між групами дітей та матерів за частотою окремих видів генетичних поліморфізмів, наданих у таблицях 8.2 та 8.3, статистично достовірні відмінності ($p = 0,039864$) за частотою гетерозиготного варіанта поліморфізму МТНFR: C677T.

Таблиця 8.4

Питома вага генетичних поліморфізмів МТНFR у групах.

Група	Генотип 677СТ+677ТТ		Генотип 677СТ /1298АС	
	абс. число (n)	питома вага, %	абс. число (n)	питома вага, %
Діти	40	47,6	9	10,7*
Матері	42	63,6	20	30,3

Примітка. * — статистично достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

У підгрупах MTR:2756AA і МТНFR:1298АС матерів питома вага випадків носійства алелі Т поліморфізму МТНFR:677 була достовірно більшою, ніж в аналогічних підгрупах їхніх

дітей. В інших генетичних підгрупах ФЦ дітей та їх матерів, статистичні відмінності за питомою вагою випадків носійства алелі Т не виявлено (табл. 8.5).

Таблиця 8.5

Питома вага випадків носійства алелі Т поліморфізму MTHFR:677 в генетичних підгрупах дітей та їх матерів

Поліморфізми	Діти		Матері	
	Абсолютне число	Питома вага, %	Абсолютне число	Питома вага, %
MTR:2756GG	1	50,0	0	0
MTR:2756AG	15	60,0	12	57,1
MTR:2756AA	24	42,1	30	68,2*
MTHFR:1298CC	0	0	0	0
MTHFR:1298AC	9	36,0	20	69,0*
MTHFR:1298AA	31	66,0	22	64,7
MTHFR:677TT	11	100	8	100
MTHFR:677CT	29	100	34	100
MTHFR:677CC	0	0	0	0
MTRR:66GG	17	56,7	18	69,2
MTRR:66AG	17	46,0	17	56,7
MTRR:66AA	6	35,3	7	70,0
677CT+677TT	40	100	42	100
677CT /1298AC	9	100	20	100

Примітка. * — статистично достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

Незважаючи на це, питома вага випадків гіпергомоцистемії у більшості генетичних підгруп дітей була більшою, ніж в аналогічних підгрупах їх матерів (табл. 8.6).

Таблиця 8.6

Число випадків гіпергомоцистеїнемії в групах дітей та матерів
з поліморфізмами ФЦ

Поліморфізми	Діти		Матері	
	Абсолютне число	Питома вага, %	Абсолютне число	Питома вага, %
MTR:2756GG	2	100	0	0
MTR:2756AG	18	72,0	5	23,8
MTR:2756AA	47	82,5	16	36,4
MTHFR:1298CC	7	58,3	0	0
MTHFR:1298AC	19	76,0	15	51,7*
MTHFR:1298AA	41	87,2	6	17,7
MTHFR:677TT	11	100	4	50,0
MTHFR:677CT	25	86,2	14	41,2
MTHFR:677CC	31	70,5	3	12,5
MTRR:66GG	25	83,3	10	38,5
MTRR:66AG	29	78,4	9	30,0
MTRR:66AA	13	76,5	2	20,0
677CT+677TT	36	90,0	18	42,9
677CT /1298AC	8	88,9	13	65,0*

Примітка. * — відсутність статистичних відмінностей ($p > 0,05$).

Виняток склали підгрупи, у яких основними генотипами були А/С МТНFR:1298 та гетерозиготна асоціація 677CT/1298AC МТНFR (табл. 8.6).

Велика кількість випадків компаунд-гетерозиготності 677CT/1298AC гена МТНFR у групі матерів, стало причиною високої питомої ваги випадків гіпергомоцистеїнемії у підгрупі МТНFR:1298AC (табл. 8.6).

У групі матерів з гіпергомоцистеїнемією питома вага алелей ризику A1298C і C677T гена MTHFR достовірно більша, ніж у аналогічній групі дітей (табл. 8.7, 8.8).

Таблиця 8.7

Питома вага поліморфних алелей генів ФЦ групи дітей з гіпергомоцистеїнемією (n = 67)

Генетичний поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозиготний»		Алелі ризику «гетеро- и гомозиготний»	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	47	70,2	18	26,9	20	29,9
MTHFR: A1298C	41	61,2*	19	28,4*	26	38,8*
MTHFR: C677T	31	46,3*	25	37,3*	36	53,7*
MTRR: A66G	13	19,4	29	43,3	54	80,6

Таблиця 8.8

Питома вага поліморфних алелей генів ФЦ групи матерів з гіпергомоцистеїнемією (n = 21)

Генетичний поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозиготний»		Алелі ризику «гетеро- и гомозиготний»	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	16	76,2	5	23,8	5	23,8
MTHFR: A1298C	6	28,6	15	71,4	15	71,4
MTHFR: C677T	3	14,3	14	66,7	18	85,7
MTRR: A66G	2	9,5	9	42,9	19	90,5

Примітка. * — статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$) з частотою нейтральних та алелей ризику поліморфізмів MTHFR: C677T та MTHFR: A1298C між групами дітей та матерів.

Питома вага випадків з алелею Т у групі матерів з гіпергомоцистемією достовірно більша, ніж у загальній групі матерів (табл. 8.9).

Таблиця 8.9

Питома вага алелей ризику поліморфізмів MTHFR в групі матерів

Група	Алель С поліморфізму MTHFR A1298C		Алель Т поліморфізму MTHFR C677T	
	абс. число (n)	питома вага, %	абс. число (n)	питома вага, %
Загальна (n = 66)	32	48,5	42	63,6
Гіпергомоцистемія (n = 21)	15	71,4**	18	85,7*

Примітка. * — статистично відмінності між загальною групою та групою з гіпергомоцистемією ($t = 2,31$; $p = 0,024687$). ** — статистичні відмінності між загальною групою та групою з гіпергомоцистемією відсутні ($t = 1,96$; $p = 0,056298$).

У групі дітей цих відмінностей немає (табл. 8.10).

Таблиця 8.10

Питома вага алелей ризику поліморфізмів MTHFR групи дітей

Група	Алель С поліморфізму MTHFR A1298C		Алель Т поліморфізму MTHFR C677T	
	абс. число (n)	питома вага, %	абс. число (n)	питома вага, %
Загальна (n = 84)	37	44,0	40	47,6
Гіпергомоцистемія (n = 67)	26	38,8**	36	53,7*

Примітка. * — статистичні відмінності між загальною групою та групою з гіпергомоцистемією відсутні ($t = 0,74$; $p = 0,460054$). ** — статистичні відмінності між загальною групою та групою з гіпергомоцистемією відсутні ($t = 0,64$; $p = 0,521908$).

Таким чином, генетичний поліморфізм MTHFR: C677T у матерів, більшою мірою, у порівнянні з їхніми дітьми, впливає на рівень H_{cy} в крові.

При цьому, у матерів, навіть носійство алелі T поліморфізму MTHFR: C677T не завжди призводить до стану гіпергомоцистемії. У той же час, у дітей стан гіпергомоцистемії виникає і без присутності алелі T у геномі.

За відсутності мутації C677T гена MTHFR, ризик виникнення стану гіпергомоцистемії у матерів, порівняно з дітьми, є значно меншим.

Можна зробити висновок про те, що у дітей із районів, розташованих поблизу ЧЗВ, на відміну від матерів, порушено механізм генетичного контролю за метаболічними процесами в організмі, зокрема за обміном Met і H_{cy} .

Вроджені порушення процесів обміну речовин можуть бути обумовлені впливом на репродуктивну систему майбутніх батьків і зародків, що розвиваються, радіоактивних елементів, насамперед ^{137}Cs . Радіонукліди, що присутні у системі мати-зародок, мають свій негативний вплив на процеси антенатального онтогенезу.

У зв'язку з цим можна розглядати елімінацію зародків з генетичною комбінацією 677CT/1298AC MTHFR. Підтвердженням цієї гіпотези є вроджені вади розвитку мультифакторіальної природи у потомства лабораторних тварин, раціон харчування яких включав продукти, що містять радіонукліди ^{137}Cs і ^{90}Sr , зокрема зерно вівса, вирощене біля Іванківського району (рис. 8.3) [78, 79].

Крім радіонуклідів ^{137}Cs та ^{90}Sr зерно, що вирощене на полях Іванківського району, містило, у порівнянні із зерном, вирощеним на радіаційно чистих ґрунтах, підвищені кількості барію, марганцю, стронцію та сірки [79].

Під час проекту Європейської Комісії було проведено радіометричне дослідження 362 плацент, отриманих

у 2014–2017 роках у ході фізіологічних пологів жінок Іванківського району.



Рис. 8.3. Вроджені вади розвитку у 15-денних зародків сирійських хом'ячків. Зліва направо: екзенцефалія та ущелина верхньої губи та твердого неба; двостороння ущелина верхньої губи; черепно-мозкова грижа (79).

Радіонукліди ^{137}Cs з питомою активністю 0–5,9 Бк/кг були виявлені в 105 плацентах (29,0 %), з питомою активністю 6,0–10,9 Бк/кг — у 108 плацентах (29,9 %), з питомою активністю 11,0–20,0 Бк/кг у 133 плацентах (36,7 %), з питомою активністю > 20,0 Бк/кг — у 16 плацентах (4,4 %).

Порушення регуляторних процесів основних метаболічних циклів створюють умови для виникнення патологічних процесів при відносно слабкому зовнішньосередовищному впливі, у тому числі іонізуючому випромінюванні. В умовах зовнішнього неблагополуччя необхідно розрізняти реакцію організму, який зазнав впливу радіації в період антенатального онтогенезу, і реакцію організму, що розвивається у фізіологічних умовах. Вони зовсім різні за своєю сутністю та проявами. Це розуміння дозволить розробити ефективні заходи захисту населення.

Глава 9.

Зміна рівня гомоцистеїну в крові у дітей після лісових пожеж у Чорнобильській зоні відчуження

Внаслідок аварії на ЧАЕС в Україні забруднення радіоактивними елементами зазнали 4,0 млн. га лісових угідь, у тому числі у Житомирській області 974,3 тис. га, у Київській області 416,4 тис. га, у Чернігівській області 725,5 тис. га, Рівненської області 728,8 тис. га [80].

Протягом більш ніж 30-річного чорнобильського після-аварійного періоду ґрунти постраждалих територій, а отже, зростаючі на них лісові дерева та чагарники накопичили величезну кількість радіоактивних елементів. Найбільша кількість радіоактивних опадів, зокрема ^{137}Cs , випала в межах 30-кілометрової ЧЗВ [81].

У зв'язку з цим, небезпеку для здоров'я людей становлять лісові пожежі, що часто виникають тут, є одним з найпотужніших джерел радіоактивного забруднення повітря.

При цьому негативний вплив на організм людини надають також продукти горіння деревини [82]. Мелкодисперсні частинки розміром 0,1–2,5 мкм (PM 2,5), що включають чорний вуглець, проникають у дихальні шляхи, досягаючи бронхіол та альвеол [83]. Це призводить до підвищеного вмісту в крові сірковмісної амінокислоти H_{cy} та розвитку окислювального стресу, в умовах певної генетичної схильності [84]. Тривалий вплив дрібнодисперсних частинок PM 2,5 може бути причиною розвитку або загострення кардіометаболічних розладів, що призводять до смерті [85, 86].

H_{cy} відносять до учасників процесу внутрішньоклітинного окиснення, що лежить в основі впливу дрібнодисперсних частинок на серцево-судинну систему [87].

Одна з найбільших пожеж лісової та лугової рослинності у ЧЗВ (площа розповсюдження 10127 га) сталася 26–29 квітня 2015 року [88]. Окрім цього, на цій же території, у період 29 травня — 5 червня 2015 р. реєструвалася пожежа лісу, що зачіпила площу 130 га [89].

На ділянках низової пожежі максимальна щільність забруднення території в окремих кварталах Луб'янського лісництва становила ^{137}Cs — 1040 кБк/м²; ^{90}Sr — 368 кБк/м²; $^{238-240}\text{Pu}$ — 11,4 кБк/м² та ^{241}Am — 14,4 кБк/м² [88].

Для оцінки впливу лісових пожеж на обмін H_{cy} , використовувалися результати лабораторного обстеження 84 дітей (39 хлопчиків та 45 дівчаток), які проживають у Поліському районі [90]. З метою визначення концентрації H_{cy} та проведення генетичного дослідження ФЦ, у кожної дитини, двічі 02.04.2015 р. та 18.12.2015 р., вранці, натще, здійснювався забір крові з локтьової вени. Дослідження зразків крові проводилися в лабораторії, сертифікованій за стандартами якості, та були узгоджені з батьками. Середній вік дітей на момент лабораторного обстеження становив $15,5 \pm 0,1$ років (95 % ДІ 15,4–15,7 років).

Питома вага випадків гіпергомоцистеїнемії у спільній групі дітей, й у більшості окремих підгруп, складених виходячи з 100 % успадкування окремих генотипів ФЦ, при другому вимірі була вірогідно більшою, ніж при першому вимірі (табл. 9.1, 9.2). Статистичні відмінності були відсутні в підгрупах, де основними генотипами були гомозиготні варіанти алелей ризику досліджуваних генетичних поліморфізмів ФЦ: MTR:2756G/G, MTHFR:1298C/C, MTHFR:677T/T, MTRR:66G. Крім цього, достовірна статистична динаміка випадків гіпергомоцистеїнемії була відсутня у підгрупах, де основними генотипами були гетерозиготні варіанти MTHFR:1298A/C та MTHFR:677C/T.

Таблиця 9.1

Динаміка гіпергомоцистеїнемії у підгрупах дітей
з різним генотипом (n = 84)

Генотипи	Число випадків	Гіпергомоцистеїнемія					
		Вимірювання 02.04.2015 р.		Вимірювання 18.12.2015 р.		Приріст	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
MTR:2756A/A	57	35	61,4	47	82,5	12	21,1
MTR:2756A/G	25	11	44,0	18	72,0	7	28,0
MTR:2756G/G	2	2	100,0	2	100,0	0	0
MTHFR:1298A/A	47	26	55,3	41	87,2	15	31,9
MTHFR:1298A/C	25	15	60,0	19	76,0	4	16,0
MTHFR:1298C/C	12	7	58,3	7	58,3	0	0
MTHFR:677C/C	44	20	45,5	31	70,5	11	25,5
MTHFR:677C/T	29	19	65,5	25	86,2	6	20,7
MTHFR:677T/T	11	9	81,8	11	100,0	2	18,2
MTRR:66A/A	17	7	41,2	13	76,5	6	35,3
MTRR:66A/G	37	20	54,1	29	78,4	9	24,3
MTRR:66G/G	30	21	70,0	25	83,3	4	13,3
MTR:2756A/A- MTHFR:677C/C	33	16	48,5	25	75,8	9	27,3
Загальна група	84	48	57,1	67	79,8	19	22,6

Рівень H_{cy} у дітей загальної групи, та більшості досліджених підгруп, при другому вимірі, у порівнянні з першим виміром, був статистично вищим. Виняток склали підгрупи з основними генотипами MTR:2756 G/G, MTHFR:1298 C/C і MTHFR:677 T/T (табл. 9.3, 9.4).

Таблиця 9.2

Результати порівняння питомої ваги випадків гіпергомоцистемії у підгрупах дітей з різним генотипом при двох вимірах H_{cy}

Генотипи	t	p
MTR:2756A/A	2,57	0,011955
MTR:2756A/G	2,09	0,046276
MTR:2756G/G	-	-
MTHFR:1298A/A	3,63	0,000567
MTHFR:1298A/C	1,23	0,226711
MTHFR:1298C/C	-	-
MTHFR:677C/C	2,45	0,017846
MTHFR:677C/T	1,90	0,064163
MTHFR:677T/T	1,57	0,135081
MTRR:66A/A	2,24	0,038520
MTRR:66A/G	2,28	0,027220
MTRR:66G/G	1,23	0,225148
MTR:2756A/A- MTHFR:677C/C	2,37	0,023113
Загальна група	3,26	0,001481

Приріст рівнів H_{cy} в крові за аналізований період спостерігався у загальній групі у 67 з 84 дітей (79,8%), за відсутності його у 17 дітей (20,2%), $p < 0,05$, у тому числі у 33 хлопчиків (84,6 % від числа хлопчиків у групі) та у 34 дівчаток (75,6 % від числа дівчаток у групі).

У кожній із спостережуваних генетичних підгруп питома вага випадків індивідуального підвищення рівня H_{cy} у крові зафіксована на рівні понад 70,0 % (табл. 9.5).

Таблиця 9.3

Статистичні характеристики показників H_{cy} в крові обстежених дітей

Генотипи		«1» вимірювання H_{cy} мкмоль/л			«2» вимірювання H_{cy} мкмоль/л		
		N	Me	ІКР	N	Me	ІКР
MTR:2756	A/A	57	10,7	9,0–14,1	57	12,8	11,2–15,8
	A/G	25	9,4	7,8–10,7	25	10,6	9,8–12,7
	G/G	2	12,0	8,5–9,5	2	13,0	9,7–9,8
MTHFR:1298	A/A	47	10,3	8,0–13,3	47	12,6	10,9–14,5
	A/C	25	10,7	9,1–12,9	25	12,0	10,1–14,4
	C/C	12	10,3	7,8–12,6	12	10,8	9,4–16,9
MTHFR:677	C/C	44	9,7	7,7–11,1	44	11,4	9,7–14,1
	C/T	29	11,0	9,1–12,9	29	12,0	10,6–13,4
	T/T	11	14,5	10,2–19,0	11	15,0	13,2–22,1
MTRR:66	A/A	17	9,3	7,2–13,0	17	11,5	9,8–13,0
	A/G	37	10,3	7,9–12,6	37	12,0	10,4–14,3
	G/G	30	10,9	9,3–14,5	30	12,9	10,6–16,7
MTR:2756A/A- MTHFR:677C/C		33	9,7	7,5–12,2	33	12,5	10,0–14,9
Загальна група		84	10,3	8,0–13,1	84	12,3	10,4–14,5

Таблиця 9.4

Результати непараметричного аналізу (критерій Т Вілкоксона)
порівняння двох вибірок: H_{cy} «1» та H_{cy} «2»

Генотипи	Стандартизований показник критерію Т Вілкоксона, Z	Асимптотична значущість (двостороння), p
MTR:2756 A/A	- 4,660	0,0001
A/G	- 2,852	0,004
G/G	- 1,342	0,180*
MTHFR:1298 A/A	- 4,318	0,0001
A/C	- 2,866	0,004
C/C	- 1,804	0,071*
MTHFR:677 C/C	- 4,773	0,0001
C/T	- 3,081	0,002
T/T	- 1,156	0,248*
MTRR:66 A/A	- 2,391	0,017
A/G	- 4,186	0,0001
G/G	- 3,054	0,002
MTR:2756A/A- MTHFR:677C/C	- 4,440	0,0001
Загальна група	- 5,566	0,0001

Примітка. * – статистична вірогідність відсутня ($p > 0,05$).

Таким чином, найбільший приріст випадків гіпергомоцистеїнемії реєструвався у дітей, які не містять в геномі алелів ризику поліморфізмів ФЦ, або є гетерозиготними носіями цих алелей. У зв'язку з цим найбільш яскравим прикладом стала підгрупа, основним генотипом якої стала комбінація нейтральних гомозигот поліморфізмів MTR:2756 та MTHFR:677, що контролюють процеси метилювання H_{cy} .

Таблиця 9.5

Питома вага випадків індивідуального підвищення рівня H_{cy} в крові у підгрупах дітей з різним генотипом

Генотипи	Число випадків	Підвищення рівня H_{cy} в крові	
		Абс. число	%
MTR: 2756 A/A	57	44	77,2
MTR:2756A/G	25	21	84,0
MTR:2756G/G	2	2	100
MTHFR:1298 A/A	47	40	85,1
MTHFR:1298 A/C	25	19	76,0
MTHFR:1298 C/C	12	8	66,7
MTHFR:677 C/C	44	38	86,4
MTHFR:677C/T	29	21	72,4
MTHFR:677T/T	11	8	72,7
MTRR:66A/A	17	13	76,5
MTRR:66A/G	37	33	89,2
MTRR:66G/G	30	21	70,0
MTR:2756A/A -MTHFR:677C/C	33	29	87,9
Загальна група	84	67	79,8

У дітей цієї підгрупи реєструвалося збільшення рівня H_{cy} в крові, кількості випадків гіпергомоцистемії, а також дуже висока питома вага випадків індивідуального підвищення H_{cy} , що свідчить про вплив зовнішнього фактору на організм обстежених дітей.

Ця генетична комбінація є найбільш інформативною з погляду контролю за станом обміну H_{cy} та Met при впливі на організм екзогенних чинників.

Носійство гомозиготних варіантів алелей ризику досліджуваних поліморфізмів ФЦ, насамперед генетичного поліморфізму MTHFR: C677T, забезпечує високий рівень H_{cy} в крові незалежно від впливу зовнішньосередовищних чинників.

Питома вага випадків гіпергомоцистемії у групі дітей Іванківського та Поліського районів становила, при вимірі 02.04.2015 року, 48,8 % (98 з 201 випадків) [25], тоді як при вимірі 18.12.2015 року — 75,3 % (198 з 263 випадків) [27], що має статистично достовірну різницю: $t = 5,99$; $p < 0,000001$. Ці відмінності пов'язані з генами ФЦ, оскільки питома вага поліморфних алелей аналізованих груп не мала статистичних відмінностей (табл. 9.6, 9.7).

Таблиця 9.6

Частота поліморфних алелей генів ФЦ в групі дітей, що були обстежені 02.04.2015 р. (25)

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозиготний»		Алель ризику «гомозиготний»	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	133	66,2	57	28,4	11	5,4
MTHFR: A1298C	99	49,3	80	39,8	22	10,9
MTHFR: C677T	103	51,2	78	38,8	20	10,0
MTRR: A66G	42	20,9	91	45,3	68	33,8

У групі дітей, обстежених 02.04.2015 року, були достовірні відмінності між підгрупами $H_{cy} > 10$ мкмоль/л та $H_{cy} < 10$ мкмоль/л за частотою появи низки поліморфізмів ФЦ (табл. 9.8, 9.9). Це є підтвердженням ролі генетичної системи ФЦ в індукції стану гіпергомоцистемії.

Таблиця 9.7

Частота поліморфних алелей генів ФЦ в групі дітей обстежених
18.12.2015 р. (27)

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозиготний»		Алель ризику «гомозиготний»	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	163	62,0	87	33,1	13	4,9
MTHFR: A1298C	137	52,1	105	39,9	21	8,0
MTHFR: C677T	125	47,5	112	42,6	26	9,9
MTRR: A66G	44	16,7	131	49,8	88	33,5

Однак, в групі дітей, обстежених 18.12.2015 р., відмінності між підгрупами $H_{cy} > 10$ мкмоль/л і $H_{cy} < 10$ мкмоль/л за частотою появи досліджуваних поліморфізмів ФЦ були відсутні (табл. 9.10, 9.11).

Таблиця 9.8

Частота поліморфних алелей генів ФЦ у дітей за вмістом $H_{cy} > 10$ мкмоль/л (n = 98). Дослідження 02.04.2015 р.

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику, гетерозиготна форма мутації		Алель ризику, гомозиготна форма мутації	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	69	70,4	21	21,4	8	8,2
MTHFR: A1298C	47	48,0	41	41,8	10	10,2
MTHFR: C677T	40	40,8	42	42,9	16	16,3
MTRR: A66G	13	13,3	45	45,9	40	40,8

Таблиця 9.9

Частота поліморфних алелей генів ФЦ у дітей за вмістом $H_{cy} < 10$ мкмоль/л ($n = 103$). Дослідження 02.04.2015 р.

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику, гетерозиготна форма мутації		Алель ризику, гомозиготна форма мутації	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	64	62,1	36	35,03	3	2,9
MTHFR: A1298C	52	50,5	39	37,9	12	11,7
MTHFR: C677T	63	61,21	36	35,0	4	3,94
MTRR: A66G	29	28,22	46	44,7	28	27,25

Примітка: ¹ — статистичні відмінності в підгрупах, що аналізуються, питомої ваги генотипу C/C MTHFR:677: $t = 2,96$; $p = 0,003893$; ² — статистичні відмінності в підгрупах, що аналізуються, питомої ваги A/AMTRR:66: $t = 2,66$; $p = 0,011297$; ³ — статистичні відмінності в підгрупах, що аналізуються, питомої ваги генотипу A/GMTR:2756: $t = 2,17$; $p = 0,034499$; ⁴ — статистичні відмінності в підгрупах, що аналізуються, питомої ваги генотипу T/TMTHFR:677: $t = 2,96$; $p = 0,008729$; ⁵ — статистичні відмінності в підгрупах, що аналізуються, питомої ваги генотипу G/GMTRR:66: $t = 2,06$; $p = 0,043874$.

Таблиця 9.10

Присутність поліморфних алелей генів ФЦ у дітей, що були обстежені, при вмісті $H_{cy} > 10$ мкмоль/л, ($n = 198$). Дослідження 18.12.2015 р.

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозигот- ний»		Алель ризику «гомозиготний»	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	124	62,6	67	33,8	7	3,6
MTHFR: A1298C	105	53,0	82	41,4	11	5,6
MTHFR: C677T	88	44,4	87	44,0	23	11,6
MTRR: A66G	31	15,7	98	49,5	69	34,8

Таблиця 9.11

Присутність поліморфних алелей генів ФЦ у дітей, що були обстежені, при вмісті $H_{cy} < 10$ мкмоль/л, ($n = 65$). Дослідження 18.12.2015 р.

Ген, поліморфізм	Алель «нейтральний»		Алель ризику «гетерозиготний»		Алель ризику «гомозиготний»	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	39	60,0	20	30,8	6	9,2
MTHFR: A1298C	32	49,2	23	35,4	10	15,4
MTHFR: C677T	37	56,9	25	38,5	3	4,6
MTRR: A66G	14	21,5	32	49,2	19	29,2

Отримані результати свідчать про те, що, у період 02.04.2015–18.12.2015 року, збільшення рівня H_{cy} у крові дітей, які проживають у районі, що межує з ЧЗВ, не пов'язане зі станом генів ФЦ.

Основною причиною підвищення рівня H_{cy} у крові дітей слід вважати пожежі лісу, площею 10127 га та 130 га, що були офіційно зареєстровані на території ЧЗВ у весняно-літній період 2015 року. Частинки горіння деревини, що включають чорний вуглець, ^{137}Cs і радіоактивні елементи, з повітряними потоками поширювалися із епіцентрів пожеж на значні відстані та проникали в організм дорослих і дітей — мешканців прилеглих районів. При цьому, у клітинах їхнього організму відбувалося збільшення вмісту H_{cy} [25, 27], що призводить до утворення активних форм кисню та окислення білків, ліпідів, вуглеводів, нуклеїнових кислот [87]. Окислювальний стрес став причиною порушень стану серцево-судинної системи в обстежуваній групі дітей з Іванківського і Поліського районів [14, 16].

Незважаючи на встановлений зв'язок між продуктами горіння деревини та вмістом H_{cy} у крові людей [83, 84], ми схильні вважати, що найбільшою мірою збільшення концентрації H_{cy} у крові дітей із районів, що належать до ЧЗВ, пов'язане з радіоактивними елементами, що поширюються на великі відстані з повітряними потоками з місця горіння лісових дерев.

Обстежені діти проживали у населених пунктах, розташованих поблизу ділянок низової пожежі лісу на території ЧЗВ з максимальною щільністю забруднення для ^{137}Cs — 1040 кБк/м²; ^{90}Sr — 368 кБк/м²; $^{238-240}Pu$ — 11,4 кБк/м², ^{241}Am — 14,4 кБк/м² [88, 91].

Негативний вплив інкорпорованих радіоактивних елементів на процес метилювання H_{cy} підтверджують результати експериментів, де в якості корму для піддослідних тварин використовувалося зерно вівса, яке вирощене на території, що постраждала від аварії на ЧАЕС і містило радіонукліди ^{137}Cs в концентрації 445,7 Бк/кг — 15,5 Бк/кг.

Зерно вівса, яким годували тварин контрольної групи, містило ^{137}Cs в концентрації 44,2 Бк/кг, ^{90}Sr — 1,7 Бк/кг. Тривалість експерименту становила 28 днів. В організмі тварин піддослідної групи, порівняно з тваринами контрольною групою, виявлено збільшення вмісту ^{137}Cs та зменшення у тканині печінки та скелетних м'язів вмісту Met [92], що може свідчити про порушення його ресинтезу з H_{cy} .

У зв'язку з отриманими результатами обов'язковим елементом програми захисту здоров'я дитячого населення районів, що постраждали від аварії на ЧАЕС, є регулярний контроль рівня H_{cy} в крові.

Відомо те, що ефекти впливу продуктів горіння на організм людини посилюються при низьких рівнях фолату та вітаміну B_{12} у плазмі крові [87].

Виявлені нами зворотні кореляційні зв'язки H_{cy} - B_9 і H_{cy} - B_{12} [93, 94], визначають застосування активних форм

вітамінів B_9 і B_{12} , а також, вітаміну B_6 як заходи профілактики виникнення гіпергомоцистеїнемії у дітей та дорослих, у період лісових пожеж у ЧЗВ.

Глава 10.

Соціально-економічні фактори як причина дефіциту фолієвої кислоти та збільшення вмісту гомоцистеїну в організмі дітей

Проведені дослідження показали зв'язок між вмістом у крові H_{cy} та вітамінами B_9 , B_{12} , B_6 . Для визначення причин гіпергомоцистеїнемії важливо визначити, як впливають соціально-економічні умови, в яких перебувають діти, на вміст в їхньому організмі вітаміна B_9 (фолієвої кислоти), і, отже, H_{cy} .

У групах порівняння перебували діти із двох районів, що належали до ЧЗВ.

Іванківський район більш розвинений в економічному плані, має кращу інфраструктуру, чисельність населення його на 1 січня 2020 року становила 29 174 особи. Він розташований ближче до Києва, порівняно з Поліським районом, в якому на 1 січня 2020 мешкало 5456 осіб [95]. Соціально-побутові умови проживання дорослого та дитячого населення в Іванківському районі значно кращі, ніж у Поліському районі [96].

Дослідження, проведені 18.12.2015 р. показали, що концентрація вітаміну B_9 в крові дітей із Поліського району достовірно менша, ніж в крові дітей із Іванківського району. У той же час, концентрація вітаміну B_6 достовірно більша (табл. 10.1, 10.2) як і питома вага випадків вмісту його значень понад фізіологічний рівень (табл. 10.3) [94].

Таблиця 10.1

Статистичні характеристики показників H_{cy} та вітамінів B_6 , B_9 , B_{12} у крові обстежених дітей

Показники	Поліський район		Іванківський район	
	Ме	ІКР	Ме	ІКР
H_{cy} , мкмоль/л	12,0	10,14–14,35	11,61	9,69–13,35
B_6 , мкг/л	21,55	17,80–25,70	18,90	14,9–22,40
B_9 , нг/мл	5,87	4,54–7,04	6,53	5,10 – 7,95
B_{12} , пг/мл	316,20	255,8–434,70	309,10	255,10–422,40

Таблиця 10.2

Результати статистично значущих відмінностей при порівнянні показників метаболічних процесів у крові обстежених дітей Поліського¹ та Іванківського² районів

Показники	Групи порівняння	Чисельність групи порівняння	Середній ранг	Значення U — критерія, рівень значущості p
H_{cy} , мкмоль/л	1	102	146,75	U = 8543,0; p = 0,371
	2	179	137,73	
B_6 , мкг/л	1	102	165,95	U = 6584,0; p = 0,0001
	2	179	126,78	
B_9 , нг/мл	1	102	123,99	U = 7393,5; p = 0,008
	2	179	150,70	
B_{12} , пг/мл	1	102	142,92	U = 8933,0; p = 0,765
	2	179	139,91	

Примітка. ¹ — група 1; ² — група 2.

Таблиця 10.3

Питома вага випадків із показниками відмінними
від референтних значень

Показники	Поліський район			Іванківський район		
	N1	Число випадків	Питома вага, %	N1	Число випадків	Питома вага, %
H _{cy} , мкмоль/л	102	78	76,5	179	131	73,2
B ₉ , нг/мл	102	26	25,5	179	29	16,2
B ₁₂ , пг/мл	102	5	4,9	179	9	5,0
B ₆ , мкг/л	102	23	22,6	179	19	10,6*

Примітка. * — достовірні статистичні відмінності між групами ($p = 0,014720$); ** — враховувалися показники нижче референтних значень при оцінці B₉—4,6 нг/мл, B₁₂—191 пг/мл; вище референтних значень — в оцінці H_{cy}—10 мкмоль/л, B₆—27,2 мкг/л; N¹ — чисельність групи обстежених.

У підгрупах дітей з обох районів з гомозиготним варіантом T/T генетичного поліморфізму MTHFR:677 не виявлено статистично значимих відмінностей значень фолієвої кислоти (ФК). Таким чином, при максимальному блокуванні функції MTHFR були відсутні відмінності між дітьми двох районів у вмісті ФК в крові. У підгрупах дітей — носіїв генотипів C/C, і навіть C/T ці відмінності існували (табл. 10.4, 10.5).

Таблиця 10.4

Статистичні характеристики вмісту вітаміну B₉ в сироватці крові у дітей із Іванківського та Поліського районів, (нг/мл)

Генотип	Іванківський район			Поліський район		
	Число випадків	Me	ІКР	Число випадків	Me	ІКР
Гомозиготний TT	15	5,3	4,0–6,6	11	4,3	3,3–5,3
Інші варіанти	164	6,5	5,2–8,0	73	5,8	4,6–7,1
З алеллю T	98	6,1	4,8–7,6	40	4,9	4,0–6,6
Без алелі T	81	6,9	5,6–8,2	44	6,2	5,1–7,0

Таблиця 10.5

Результати статистично значущих відмінностей при порівнянні показників вітаміну B_9 в сироватці крові обстежених дітей Іванківського та Поліського районів

Район	Групи порівняння	Чисельність групи порівняння	Середній ранг	Значення U — критерія, рівень значущості p
Іванківський	Гомозиготний ТТ	15	15,53	$U = 52,00$; $p = 0,113$
Поліський		11	10,73	
Іванківський	Інші варіанти	164	127,05	$U = 4666,50$; $p = 0,007$
Поліський		73	100,92	
Іванківський	3 алелю Т	98	75,78	$U = 1345,00$; $p = 0,004$
Поліський		40	54,13	
Іванківський	Без алелі Т	81	68,71	$U = 1319,50$; $p = 0,0017$
Поліський		44	52,49	

Враховуючи те, що між групами дітей з Поліського та Іванківського районів були відсутні відмінності за питомою вагою поліморфних алелей генів ФЦ [97], можна вважати те, що нижчі значення ФК в крові дітей Поліського району, порівняно з дітьми Іванківського району, пов'язані з соціально-побутовими умовами їхнього проживання.

Таким чином, крім радіаційного впливу та мутації генів, серед причин порушення функціонування ФЦ у дітей, які проживають у районах, постраждалих від аварії на ЧАЕС, слід зазначити аліментарний фактор у вигляді недостатнього надходження вітаміну B_9 до організму. Підвищений рівень вітаміну B_9 у крові слід розглядати як компенсаторний механізм, пов'язаний з реакціями транс-сульфування, в яких з H_{cy} та Ser, за участю CBS, відбувається утворення Cyst, а потім і Cys. Вітамін B_9 є кофактор даного ферменту.

У групі дітей із Поліського району між значеннями вітамінів B_9 та B_6 виявлено прямий кореляційний зв'язок, що свідчить про включення регуляторних процесів, спрямованих на зменшення вмісту H_{cy} у крові (табл. 10.6). Зокрема, це може відбуватися у разі блокування MTR та порушення передачі метильної групи з 5-MTHF на H_{cy} . При цьому створюється надлишок 5-MTHF, який стимулює надходження B_6 в організм, тим самим активізуючи CBS.

Таблиця 10.6

Кореляційні зв'язки між H_{cy} , вітамінами B_6 , B_9 , B_{12} у групі дітей з Поліського району

Пара-метр	Коефіцієнт кореляції (r_{xy}), рівень значущості (p)	Параметри			
		H_{cy}	B_6	B_9	B_{12}
H_{cy}	Спірмена	1,000	-0,024	-0,432**	-0,320**
	p	.	0,814	0,000	0,001
	N	102	102	102	102
B_6	Спірмена	-0,024	1,000	0,453**	0,086
	p	0,814	.	0,000	0,389
	N	102	102	102	102
B_9	Спірмена	-0,432**	0,453**	1,000	0,232*
	p	0,000	0,000	.	0,019
	N	102	102	102	102
B_{12}	Спірмена	-0,320**	0,086	0,232*	1,000
	p	0,001	0,389	0,019	.
	N	102	102	102	102

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння). ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Глава 11.

Гомоцистеїн та кальцій-фосфорний обмін

З'ясування механізмів регуляції кальцій-фосфорного обміну має велике значення при організації лікувальних та профілактичних заходів остеопорозу — метаболічного захворювання скелета, що характеризується зниженням кісткової маси та підвищеним ризиком переломів [98].

Відзначено статеву та вікову залежність даного захворювання [99, 100]. Епідеміологічні когортні дослідження показали сильний прямий зв'язок між концентраціями H_{cy} у сироватці крові та частотою переломів кісток, зумовлених остеопорозом [101]. Зроблено висновок, що H_{cy} впливає на мінеральний обмін і є предиктором переломів кісток у дорослих осіб [102].

У дитячих колективах стан гіпергомоцистеїнемії досі не діагностувався. Проте, дослідження, проведені у 2013–2017 роках у рамках проектів Європейської Комісії та регіону Рон-Альп (Франція), виявили поширеність гіпергомоцистеїнемії у більш ніж 75,0 % випадків серед підлітків, які проживають у районах України, які постраждали від аварії на ЧАЕС [62, 97].

З огляду на це актуальним є питання зв'язку між H_{cy} та мінеральним обміном в організмі, розвиток якого відбувається в умовах постійного впливу радіаційного фактора. Оскільки основу кісткової тканини становить сполука кальцію (Ca) та фосфору (P) у вигляді гідроксиапатиту кальцію, насамперед слід оцінити зв'язок цих елементів з H_{cy} .

Існує уявлення про те, що регуляція рівня іонізованого кальцію (Ca^{2+}) у крові здійснюється через синтез паратиреоїдного гормону (ПТГ). Околощитовидна залоза визначає рівні Ca^{2+} в сироватці за допомогою чутливого рецептора $CaSR$ і регулює синтез та секрецію ПТГ [103].

Високі рівні Ca^{2+} у крові активують CaSR, що призводить до зниження секреції ПТГ. В умовах гіпокальціємії відбувається збільшення секреції ПТГ, що стимулює остеокластичну резорбцію кісткової тканини, а також сприяє збільшенню реабсорбції Ca^{2+} нирками [104].

Однак, у групі обстежених дітей з чорнобильського району, при проведенні кореляційного аналізу, було виявлено прямий зв'язок між Ca^{2+} та H_{cy} , за відсутності зв'язку Ca^{2+} з Р (табл. 11.1), а також з ПТГ та іншими гормонами, що впливають на мінеральний обмін, зокрема, тиреотропним гормоном гіпофізу (ТТГ), трийодтироніном (T_3), тироксином (T_4), кортизолом (К), кальцитоніном ($\text{K}_{\text{н}}$), тестостероном (Тес) [105].

Таблиця 11.1

Результати кореляційного аналізу між значеннями Ca^{2+} , Р та метаболічних показників у обстежених дітей (105)

Параметри	Елементи кореляційного аналізу	Параметри	
		Р, ммоль/л	Ca^{2+} , ммоль/л
H_{cy} , мкмоль/л	Коефіцієнт кореляції	Спірмена -0,046	Спірмена 0,314**
	Значення (двостороння), р	0,564	0,0001
	N	158	158
ПТГ, пг/мл	Коефіцієнт кореляції	Спірмена 0,301**	Спірмена -0,031
	Значення (двостороння), р	0,0001	0,703
	N	158	158
Тес, нмоль/л	Коефіцієнт кореляції	Спірмена -0,050	Спірмена -0,090
	Значення (двостороння), р	0,530	0,261
	N	158	158
К, мкг/дл	Коефіцієнт кореляції	Спірмена -0,172*	Спірмена 0,022
	Значення (двостороння), р	0,030	0,780
	N	158	158

Закінчення табл. 11.1

Параметри	Елементи кореляційного аналізу	Параметри	
		Р, ммоль/л	Ca ²⁺ , ммоль/л
ТТГ, мкМО/ мл	Коефіцієнт кореляції	Спірмена 0,178*	Спірмена 0,013
	Значення (двостороння), р	0,026	0,871
	N	158	158
Т ₃ , пг/мл	Коефіцієнт кореляції	Спірмена 0,290**	Спірмена -0,009
	Значення (двостороння), р	0,0001	0,907
	N	158	158
Т ₄ , нг/дл	Коефіцієнт кореляції	Пірсона -0,250**	Спірмена -0,079
	Значення (двостороння), р	0,002	0,326
	N	158	158
Ca ²⁺ , ммоль/л	Коефіцієнт кореляції	Пірсона -0,096	Пірсона 1
	Значення (двостороння), р	0,230	-
	N	158	158
Р, ммоль/л	Коефіцієнт кореляції	Пірсона 1,0	Пірсона -0,096
	Значення (двостороння), р	-	0,230
	N	158	158
К _н , пг/мл	Коефіцієнт кореляції	Спірмена -0,026	Спірмена 0,058
	Значення (двостороння), р	0,744	0,472
	N	158	158

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Ефект прямого зв'язку Н_{су} і Ca²⁺ був пов'язаний з носієм алелі Т генетичного поліморфізму МТНFR:677, відповідального за синтез одного з основних ферментів ФЦ — МТНFR.

За відсутності алелі Т у геномі дітей (підгрупи C/C MTHFR:677 та C/C MTHFR:1298), або, за її мінімальної присутності (підгрупа A/CMTHFR:1298), зв'язок між H_{cy} та Ca^{2+} був відсутній (рис. 11.1, таблиця 11.2) [106].

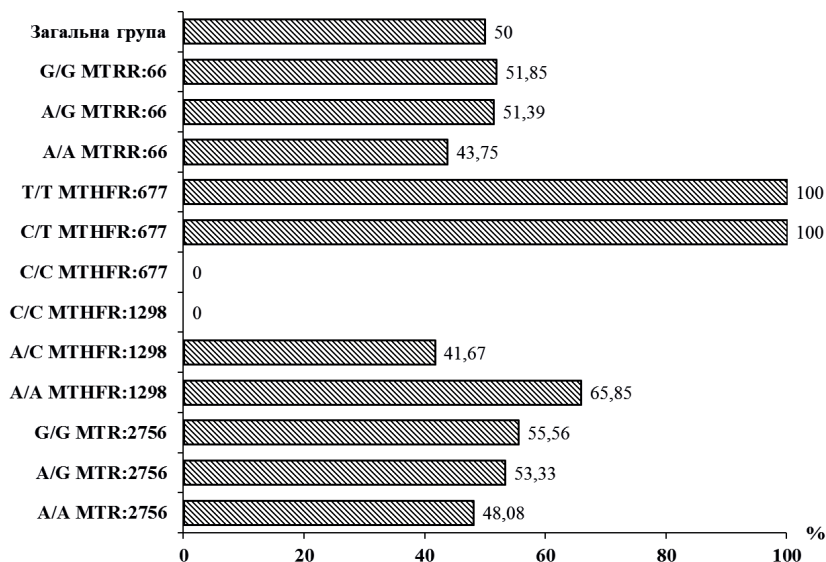


Рис. 11.1. Питома вага носійства алелі Т поліморфізму MTHFR: C 677T у генетичних групах дітей (106).

Таблиця 11.2

Результати кореляційного аналізу між значеннями H_{cy} та Ca^{2+} , H_{cy} та ПТГ у групах дітей з генетичними поліморфізмами (106)

Поліморфізм, генотип	Параметр	Коефіцієнт кореляції	Параметри	
			Ca^{2+} ммоль/л	ПТГ пг/мл
A/A MTR:2756	H_{cy} , мкмоль/л	Спірмена	0,319**	0,025
		Знач. (двостороння), р	0,001	0,800
		N	104	104

Продовження табл. 11.2

Полімор- фізм, генотип	Параметр	Коефіцієнт кореляції	Параметри	
			Са ²⁺ ммоль/л	ПТГ пг/мл
A/G MTR:2756	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,362*	-0,048
		Знач. (двостороння), р	0,014	0,755
		N	45	45
G/G MTR:2756	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,201	-0,767*
		Знач. (двостороння), р	0,604	0,016
		N	9	9
A/A MTHFR:1298	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,462**	-0,020
		Знач. (двостороння), р	0,0001	0,858
		N	82	82
A/C MTHFR:1298	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,216	0,126
		Знач. (двостороння), р	0,097	0,338
		N	60	60
C/C MTHFR:1298	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	-0,192	-0,389
		Знач. (двостороння), р	0,476	0,137
		N	16	16
C/C MTHFR:677	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,169	-0,099
		Знач. (двостороння), р	0,136	0,386
		N	79	79
C/T MTHFR:677	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,399**	0,073
		Знач. (двостороння), р	0,002	0,580
		N	60	60
T/T MTHFR:677	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,619**	0,326
		Знач. (двостороння), р	0,005	0,173
		N	19	19

Закінчення табл. 11.2

Поліморфізм, генотип	Параметр	Коефіцієнт кореляції	Параметри	
			Са ²⁺ ммоль/л	ПТГ пг/мл
A/A MTRR:66	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,403*	0,123
		Знач. (двостороння), р	0,022	0,502
		N	32	32
A/G MTRR:66	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,319**	0,074
		Знач. (двостороння), р	0,006	0,537
		N	72	72
G/G MTRR:66	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,276*	-0,067
		Знач. (двостороння), р	0,044	0,633
		N	54	54
Загальна група	Н _{су} , мкмоль/л	Спірмена	0,314**	0,013
		Знач. (двостороння), р	0,0001	0,869
		N	158	158

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Найбільша сила зв'язку значень даних метаболітів виявлялася у підгрупі дітей із генотипом Т/Т МТНFR:677 [106]. При цьому питома вага випадків гіпергомоцистемії склала 79,0%, тоді як у підгрупі з генотипом С/С МТНFR:677–43,0% [107]. У підгрупі з генотипом Т/Т МТНFR:677 зареєстровано зворотний кореляційний зв'язок між Са²⁺ та ТТГ ($r_{xy} = -0,638$, $p = 0,003$; $n = 19$) [107].

В умовах гіпергомоцистемії прямий зв'язок між Са²⁺ та Н_{су} може свідчити насамперед про виникнення демінералізації кісткової тканини. Це положення підтверджують дослідження щодо встановлення зв'язку між Н_{су} та розвитком остеопорозу у дорослих осіб [108]. Люди з високим рівнем Н_{су} у крові мали знижену мінеральну щільність кістки [109].

Таким чином, гіпергомоцистеїнемія у дітей із чорнобильських районів, поєднуючись з гіперкальціємією, може свідчити про порушення формування кісткової системи, пов'язане з її демінералізацією. При цьому відсутні зв'язки Ca^{2+} з гормонами, що регулюють мінеральний обмін, насамперед з ПТГ.

У гомеостазі Р ключову роль грає рівень ПТГ у сироватці крові [110]. Відомо те, що Р, що надходить до організму аліментарним шляхом, стимулює секрецію ПТГ [111].

У регуляторних процесах активну участь бере нирка [112]. У її каналцях відбувається збільшення реабсорбції Р при зниженні рівня ПТГ у крові, та зниження його реабсорбції, при збільшенні рівня ПТГ у крові [113].

В експериментах на лабораторних тваринах показано те, що гіперфосфатемія, що викликана інфузією фосфату, збільшувала значення ПТГ навіть тоді, коли рівень Са в сироватці крові був нормальним [114]. Високі концентрації Р у сироватці крові запобігали, у клінічних умовах, під час гемодіалізу, інгібування Са секреції ПТГ, сприяли підвищенню рівня останнього у крові [115].

В обстеженій групі чорнобильських дітей, Р, на відміну Ca^{2+} , не утворював кореляційних зв'язків з H_{cy} . Його показники у загальній групі дітей перебували у прямих кореляційних зв'язках з показниками ПТГ, ТТГ, T_3 , та у зворотних — з показниками T_4 , К, Тес (табл. 11.1) [105].

Найбільш виражений зв'язок між Р і ПТГ зареєстровано в підгрупах з відсутністю носійства алелей ризику поліморфізмів MTHFR: C677T і MTR: A2756G, в підгрупах 100 % носійства алелей ризику цих поліморфізмів цей зв'язок був відсутній (табл. 11.3) [107]. У підгрупах з генотипами T/T MTHFR:677 і G/G MTR:2756 також не виявлено зв'язків Р з гормонами, що регулюють мінеральний обмін [107]. Отже, регуляція фосфорного обміну у обстежених дітей із чорнобильського району пов'язані з генетичною системою ФЦ.

Таблиця 11.3

Кореляційні зв'язки між значеннями Р та ПТГ у підгрупах дітей з різними генетичними поліморфізмами (107)

№ під-групи	Генотип	Показник	Коефіцієнт кореляції	Показник
				ПТГ, пг/мл
1	A/A MTR:2756	Р, ммоль/л	Спірмена	0,482**
			Знач. (двостороння), р	0,0001
			N	104
2	A/G MTR:2756	Р, ммоль/л	Спірмена	-0,234
			Знач. (двостороння), р	0,121
			N	45
3	G/G MTR:2756	Р, ммоль/л	Спірмена	0,150
			Знач. (двостороння), р	0,700
			N	9
4	A/A MTHFR:1298	Р, ммоль/л	Спірмена	0,280*
			Знач. (двостороння), р	0,011
			N	82
5	A/C MTHFR:1298	Р, ммоль/л	Спірмена	0,283*
			Знач. (двостороння), р	0,029
			N	60
6	C/C MTHFR:1298	Р, ммоль/л	Спірмена	0,519*
			Знач. (двостороння), р	0,039
			N	16
7	C/C MTHFR:677	Р, ммоль/л	Спірмена	0,411**
			Знач. (двостороння), р	0,0001
			N	79

Закінчення табл. 11.3

№ під-групи	Генотип	Показник	Коефіцієнт кореляції	Показник
				ПТГ, пг/мл
8	C/T MTHFR:677	Р, ммоль/л	Спірмена	0,115
			Знач. (двостороння), р	0,380
			N	60
9	T/T MTHFR:677	Р, ммоль/л	Спірмена	0,394
			Знач. (двостороння), р	0,095
			N	19
10	A/A MTRR:66	Р, ммоль/л	Спірмена	0,405*
			Знач. (двостороння), р	0,021
			N	32
11	A/G MTRR:66	Р, ммоль/л	Спірмена	0,260*
			Знач. (двостороння), р	0,027
			N	72
12	G/G MTRR:66	Р, ммоль/л	Спірмена	0,270*
			Знач. (двостороння), р	0,049
			N	54

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

На підставі проведених досліджень, можна зробити висновок про те, що підвищене утворення H_{cy} стимулює розпад гідроксіапатиту кісткової тканини та вихід Са та Р у кров. Цей процес найбільш виражений у випадках гомозиготного варіанта алелі поліморфізму Т МТНFR:677. Вплив H_{cy} на процеси обміну Са виключає зв'язок останнього з ПТГ і Р.

У той час як між H_{cy} і Ca^{2+} реєструється прямий зв'язок, зв'язок між H_{cy} і Р не визначається. У підгрупах носіїв алелей

ризикау поліморфізмів MTHFR: C677T та MTR: A2756G, де процес реметилування H_{cy} істотно блокується і питома вага випадків гіпергомоцистеїнемії дуже високий, зв'язки між Р та ПТГ, Р та гормонами, що впливають на стан мінерального обміну, відсутні [107].

Підвищені концентрації H_{cy} у крові пригнічують продукцію ПТГ, про що свідчить зворотний сильний зв'язок між даними метаболітами в підгрупі дітей з генотипом G/G MTR:2756 (табл. 11.2) [106]. Таким чином, генотип ФЦ впливає на встановлення кореляційних зв'язків між H_{cy} та складовими кальцій-фосфорного обміну.

Виходячи з отриманих результатів можна зробити висновок про те, що гормональне регулювання кальцій-фосфорного метаболізму залежить від стану генетичної системи ФЦ та рівня H_{cy} в крові. Носійство алелі Т поліморфізму MTHFR:677 сприяє виникненню стану гіпергомоцистеїнемії, при якому організм втрачає контроль над кальцій-фосфорним обміном.

Важливо підкреслити те, що в обстежуваній групі дітей у 65,8 % випадків (104 з 158 дітей) зустрічалось носійство алелей ризику поліморфізмів MTHFR: C677T і MTR: A2756G, при якому можливе підвищення рівня H_{cy} в крові.

Діти-носії генотипів, із зазначеними алелями, мають бути включені до групи ризику виникнення патології кістково-суглобової системи.

Отримані дані дозволяють зробити висновок про зв'язок гіпергомоцистеїнемії та стану генетичної системи ФЦ з порушенням кальцій-фосфорного обміну та можливою демінералізацією кісткової тканини у дітей, які проживають на території, забрудненій радіоактивними агентами внаслідок аварії на ЧАЕС.

У зв'язку з цим оцінка стану мінерального обміну у цих дітей повинна проводитися з урахуванням рівня H_{cy} у крові та генотипів ФЦ.

Слід зазначити, що генотип ФЦ є внутрішнім фактором, що впливає на стан кальцій-фосфорного обміну в дитячому організмі.

Однак, при цьому, слід враховувати зовнішньосередовищний фактор, спричинений аварією на ЧАЕС, що істотно впливає на процеси обміну Met та H_{cy} . Це радіоактивні елементи та продукти їхнього розпаду.

Результати проведеного дослідження можуть бути використані для розробки програм профілактики порушень кальцій-фосфорного обміну серед дитячого населення, яке мешкає в умовах постійного радіаційного впливу.

Зокрема, це стосується програм застосування вітамінів групи B (B_9 , B_{12} , B_6) серед дітей різних вікових груп з метою покращення процесів реметилування H_{cy} та зменшення його концентрації в крові.

Глава 12.

Роль фолатного циклу у регуляції функції щитовидної залози в умовах радіаційного впливу

Територія Білорусько-Українського Полісся вважалася ендемічною щодо розвитку захворювань щитовидної залози у місцевого населення ще до аварії на ЧАЕС. Зв'язувалося це з недостатнім вмістом йоду в ґрунтах, і, як наслідок, із недостатнім надходженням його в організм [116, 117, 118].

Зокрема, за результатами дослідження, проведеного під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я в 1997–1999 рр., Республіка Білорусь була віднесена до країн з легким та середнім ступенем йодної недостатності [119].

Було наголошено на тому, що сильно забруднена радіонуклідами Гомельська область має нижчий рівень йодної

недостатності, ніж деякі інші області Республіки Білорусь. У той же час, ґрунти районів України, які постраждали від аварії на ЧАЕС, бідніші на йод, ніж ґрунти Республіки Білорусь [120]. Йодний статус населення може з часом змінюватись і це слід враховувати при оцінці ризику захворювань щитовидної залози.

Крім йоду, на більшій частині території колишнього СРСР, реєструвався дефіцит селену — елементу, що відіграє важливу роль в обміні речовин, в тому числі у гормоногенезі щитовидної залози [121, 122].

Після аварії на 4-му енергоблоці ЧАЕС 26 квітня 1986 року, у навколишнє середовище було викинуто не менше 180 млн. Кі радіоактивних речовин [123]. За даними різних джерел величина викиду ^{131}I склала від 260 до 1760 Пета-Беккерелей, радіонуклідів ^{137}Cs — від 38 до 85 Пета-Беккерелей [124].

^{131}I — летючий і розчинний у воді, радіоактивний ізотоп йоду, що утворюється в ядерних реакторах під час поділу урану та плутонію, легко проникав в організм та інтенсивно поглинався щитовидною залозою дорослих та дітей, де швидко розпадався до ^{131}Xe (період напіврозпаду 8 діб), бета- та гамма-випромінювання [125]. Особливо страждали від впливу радіоактивних ізотопів йоду люди, що в умовах природного йоду-дефіциту.

Через 30 років після аварії на ЧАЕС радіаційна експансія продовжується. Радіонукліди ^{137}Cs і ^{90}Sr проникають в організм людей за біологічними ланцюжками, а отже, інкорпуються життєво важливими органами. Лісові дерева ЧЗВ та прилеглих до неї територій за багато років накопичили у величезних кількостях ці радіонукліди. У зв'язку з цим, лісові пожежі на даній території, а також використання лісової деревини для опалення житла та приготування їжі створює реальну загрозу радіаційного впливу для дитячого і дорослого організму.

Інтенсивність радіаційного впливу на населення прилеглих до ЧАЕС районів була настільки високою, що викликало рак щитовидної залози у дітей та дорослих через 4 роки після аварії [126, 127].

З усіх областей України найбільше випадків раку щитовидної залози в період 1990–2010 рр. зареєстровано в Києві та Київській області [128].

Через 30 років після аварії на ЧАЕС ця ситуація зберігається, у тому числі, більша питома вага випадків раку щитовидної залози у групі жінок, порівняно з групою чоловіків (табл. 12.1, 12.2) [129–133].

Таблиця 12.1

Захворюваність на рак щитовидної залози в Україні та Київській області на 100 000 осіб (український стандарт) (129–133)

Роки	Україна			Київська область		
	Обидві статі	Чол.	Жін.	Обидві статі	Чол.	Жін.
2014	8,0	3,6	11,8	12,3	7,0	17,1
2015	8,3	3,1	12,7	13,5	5,5	20,4
2016	8,0	2,9	12,3	13,8	4,2	22,5
2017	8,0	3,4	11,9	12,9	5,4	19,5
2018	8,7	3,8	13,0	15,1	6,9	22,2

Саме рак щитовидної залози — це патологія, яка була визнана офіційно Всесвітньою організацією охорони здоров'я, як патологія, пов'язана з ^{131}I , що надійшов в навколишнє середовище в результаті аварії на ЧАЕС у 1986 [134].

Але крім ^{131}I , в довкілля було викинуто безліч інших радіонуклідів, у тому числі, ^{137}Cs і ^{134}Cs , роль яких у виникненні патології щитовидної залози не була вивчена, і природно, не оцінена. Більше того, офіційні представники міжнародної радіаційної науки не мали бажання це здійснювати.

Таблиця 12.2

Захворюваність на рак щитовидної залози в Україні та Київській області на 100000 осіб (світовий стандарт) (129–133)

Роки	Україна			Київська область		
	Обидві статі	Чол.	Жін.	Обидві статі	Чол.	Жін.
2014	6,3	2,8	9,5	9,9	5,4	14,0
2015	6,6	2,5	10,2	10,8	4,3	16,6
2016	6,3	2,3	9,9	11,4	3,1	19,1
2017	6,4	2,7	9,7	10,7	4,7	16,1
2018	7,0	3,0	10,6	12,3	5,7	18,1

Співробітники Гомельського державного медичного інституту в період 1992–1999 рр., під час проведення аутопсії, реєстрували радіонукліди ^{137}Cs у щитовидній залозі та інших внутрішніх органах, мозку і скелетних м'язах дорослих та дітей, які проживали у Гомельській області Республіки Білорусь. Було виявлено те, що у дітей питома активність ^{137}Cs в органах більша, ніж у дорослих. При цьому найбільші концентрації даного радіонукліду реєструвалися в щитовидній залозі (рис. 12.1) [19].

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що інкорпорація ^{137}Cs в щитовидну залозу та інші органи відбувається одночасно, тому навіть невеликі кількості цього радіонукліду здатні викликати серйозні метаболічні зміни в організмі, які можна об'єднати у синдром інкорпорованих довгоживучих радіонуклідів — СІДР [3, 5].

Отже, при характеристиці структурно-функціональних змін у щитовидній залозі слід враховувати зміни в інших органах та системах.

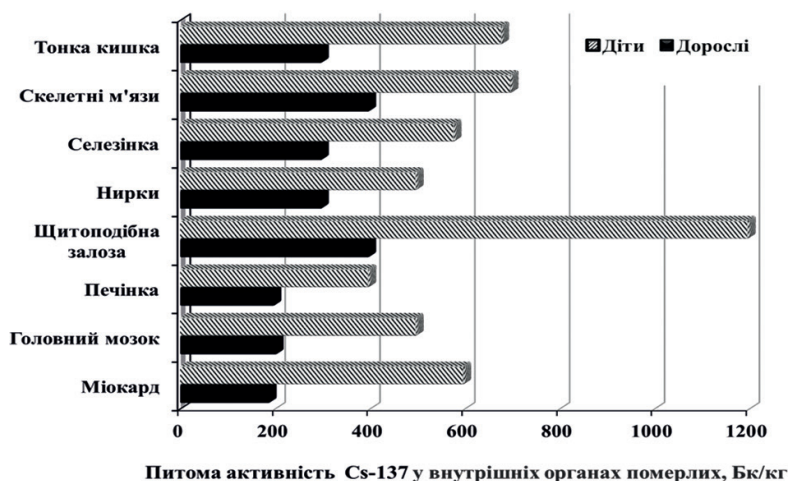


Рис. 12.1. Накопичення радіонуклідів ^{137}Cs (Бк/кг) у внутрішніх органах дорослих та дітей, що померли в Гомельській області у 1997 р. (19).

Характерною ознакою СІДР є зниження неспецифічної резистентності організму щодо екзогенних факторів біологічної, хімічної та фізичної природи [135].

Як свідчать результати досліджень, проведених у Білорусі Л. М. Астаховою та співавт. [126], у перші десять років після аварії на ЧАЕС щитовидна залоза дітей першого постчорнобильського покоління зазнала впливу, в основному, ^{131}I та ^{137}Cs . Загальна кількість обстежених за методом суцільного скринінгу становила 20 785 осіб. В результаті проведених досліджень у дітей та підлітків з підвищеною інкорпорацією радіонуклідів цезію в організмі (рівень ^{137}Cs в організмі при хронічній інкорпорації становив понад 1500 Бк/кг), було виявлено гальмування нормального темпу зростання щитовидної залози, характерного для їх віку та проживання в районі, а також роз'єднання в системі гіпоталамус-гіпофіз-щитовидна залоза.

Зокрема, зменшення обсягу щитовидної залози супроводжувалося зниженою продукцією тироксину (T_4) та зменшенням рівня ТТГ у крові [136].

Середні рівні ТТГ у крові обстежених дітей негативно корелювали з показниками забруднення ^{137}Cs ґрунтів території проживання дітей [126, 136].

Обстеження у 2014–2015 рр., методом ультразвукового сканування, 3088 дітей з Іванківського та Поліського районів Київської області України виявило патологічні зміни у щитовидній залозі у 6,7 % випадків.

Порушення продукції тиреоїдних гормонів у групі підлітків реєструвалося в 39,8 % випадків. При цьому, вміст T_4 у крові нижче встановленого фізіологічного рівня відзначено у 32,3 % випадків, в яких частка хлопчиків складала 61,5 %, частка дівчаток — 38,5 % ($p = 0,02$).

Перевищення концентрації у крові T_3 понад встановлений фізіологічний бар'єр виявлено у 12,4 % випадків, з яких 88,0 % припадало на частку хлопчиків та 12,0 % на частку дівчаток ($p = 5 \cdot 10^{-5}$).

У групі обстежених дітей рівень ТТГ у крові перебував у межах допустимих фізіологічних параметрів, що свідчить про порушення гормональної регуляції в системі гіпофіз-щитовидна залоза [137].

Слід зазначити те, що обстеженню зазнали діти, які проживають в умовах постійного радіаційного впливу, зумовленого аварією на ЧАЕС, і мають у складі свого геному алелі ризику генетичних поліморфізмів ФЦ [глава 5].

В групі дітей, у яких концентрація H_{cy} у крові понад 10 мкмоль/л, виявлялася у 53,2 % випадків [105], між ТТГ та гормонами щитовидної залози, визначалися кореляційні зв'язки: зворотна — між ТТГ та T_4 , та пряма — між ТТГ та T_3 [138]. Ці зв'язки є проявом фізіологічної гіпоталамо-гіпофізарної регуляції гормоноутворюючої функції щитовидної залози.

При цьому, ТТГ посилює активність 5'дейодинази, і цим викликає збільшення продукції T_3 і пропорційне зменшення продукції T_4 в периферичних тканинах [139].

В групі дітей, у яких концентрація в крові H_{cy} понад 10 мкмоль/л реєструвалася в 73,2 % випадків, крім вищезазначених зв'язків визначалися прямі кореляційні зв'язки між H_{cy} та ТТГ, H_{cy} та T_3 [138, 140]. При цьому, H_{cy} з сироватковими вітамінами B_9 і B_{12} мав зворотні зв'язки, а T_4 — прямі. Між вітамінами B_9 та B_{12} встановлені прямі кореляційні зв'язки (рис. 12.2) [140].

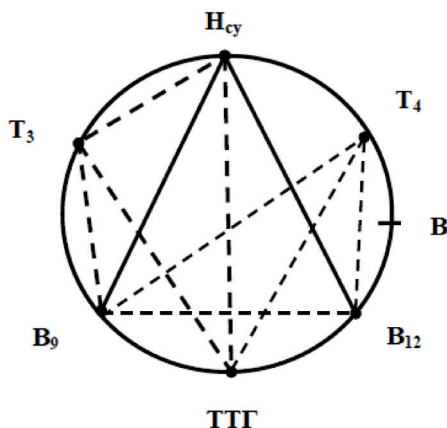


Рис. 12.2. Кореляційні зв'язки між метаболічними показниками у групі, в якій концентрація H_{cy} у крові понад 10 мкмоль/л реєструвалася у 73,2% випадків.

Слід підкреслити те, що ця ситуація виникла після великої пожежі в ЧЗВ навесні і влітку 2015 року [138].

Таким чином, в групі дітей з переважним числом випадків гіпергомоцистеїнемії визначаються прямі зв'язки H_{cy} з гормонами гіпофізарно-тиреоїдної осі — ТТГ та T_3 . Підвищення рівня H_{cy} у крові сприяє підвищенню продукції аденогіпофізом ТТГ.

H_{cy} не утворював прямих кореляційних зв'язків з T_4 , проте обидва ці метаболіти мали кореляційні зв'язки протилежної спрямованості з вітамінами B_9 та B_{12} , що відображають активність основних ферментів ФЦ [141, 142]. Недостатня активність останніх призводить до гіпергомоцистеїнемії та зниженню вмісту T_4 у крові.

Одним з механізмів регуляції обміну T_4 і T_3 є цикл реакцій транс-сульфурації, при якому H_{cy} і Ser утворюють Cyst, а потім і Cys, за участю CBS. Cys, взаємодіючи з селеном, забезпечує функціонування 5'дейодинази, що здійснює процес перетворення T_4 у T_3 . Збільшення утворення H_{cy} призводить до збільшення утворення T_3 з допомогою втрати йона йоду T_4 . У цьому процесі також бере участь ТТГ, синтез якого стимулює H_{cy} . Таким чином, H_{cy} сприяє збільшенню продукції T_3 у периферичних тканинах. При цьому знижується рівень T_4 .

Гени ферментів ФЦ відіграють важливу роль у гормональній регуляції щитовидної залози, у зв'язку з тим, що від них, за певних умов, залежить рівень H_{cy} у крові.

У групі дітей — носіїв алелі ризику Т генетичного поліморфізму MTHFR: C677T, що кодує один з основних ферментів ФЦ — MTHFR, рівень H_{cy} у сироватці крові був вищим, ніж у групі дітей, які не є такими [143]. При цьому реєструвалися: прямий зв'язок — між H_{cy} і ТТГ, зворотні зв'язки — між H_{cy} і вітамінами B_9 і B_{12} , з якими був безпосередньо пов'язаний T_4 .

ТТГ мав слабкий прямий зв'язок з T_3 і не мав зв'язку з T_4 [140]. Він також мав зворотний зв'язок з вітаміном B_{12} (рис. 12.3).

В групі дітей, що не мають у своєму геномі алелі ризику Т поліморфізму MTHFR: C677T (генотип C/C), зв'язок між H_{cy} і ТТГ був відсутній, існував прямий зв'язок H_{cy} з T_3 , і зворотні зв'язки H_{cy} з вітамінами B_9 і B_{12} . Відображенням

процесів фізіологічної регуляції були зв'язки: зворотний — між ТТГ і T_4 , прямий — між ТТГ і T_3 [140] (рис. 12.4).

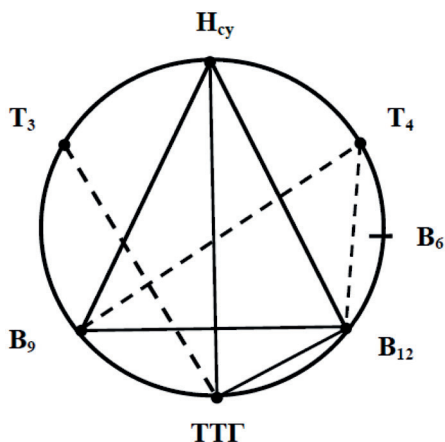


Рис. 12.3. Кореляційні зв'язки між метаболічними показниками групи дітей — носіїв алелі Т поліморфізму MTHFR: C677T.

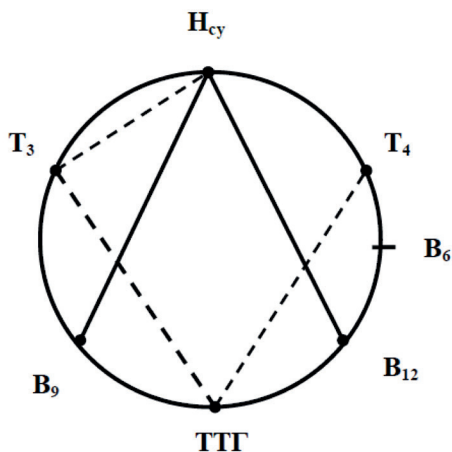


Рис. 12.4. Кореляційні зв'язки у групі дітей — носіїв генотипу С/С поліморфізму MTHFR: C677T.

Зв'язок між H_{cy} і T_3 , обумовлений тим, що в цій групі дітей у 43,75 % були випадки носійства алелі G поліморфізму MTR:2756, при яких відбувається блок метилювання H_{cy} і перетворення останнього в Met [140].

Крім MTHFR у регуляції обміну H_{cy} та гормонів гіпофізарно-тиреоїдної осі беруть участь й інші ферменти ФЦ та пов'язані з ними гени.

Присутність в геномі алелі ризику G поліморфізму MTR:2756 знижує активність MTR, і, отже, вміст вітаміну B_{12} у крові, збільшуючи, при цьому, вміст 5-MTHF, який не може передати метильну групу вітаміну B_{12} . В результаті цього концентрація H_{cy} збільшується, і, як наслідок, активується цикл реакцій транссульфурації з утворенням T_3 з T_4 . Ілюстрацією цих взаємовідносин є прямі зв'язки між B_9 та T_3 , B_{12} та T_4 . Зворотний зв'язок між вітамінами B_{12} та B_6 відображає участь ферментних систем у метаболічних перетвореннях H_{cy} . Зменшення вмісту B_{12} у крові активує CBS, і призводить до збільшення вмісту вітаміну B_6 у крові. ТТГ мав прямий зв'язок з H_{cy} , і зворотний зв'язок з вітаміном B_{12} (рис. 12.5) [144].

У групі дітей, що мають в геномі алель G поліморфізму MTR:2756, за відсутності алелі T поліморфізму MTHFR:677, зв'язок між ТТГ і H_{cy} не визначався, однак реєструвався зворотний зв'язок між вітаміном B_6 і T_3 (рис. 12.6).

Підвищений рівень T_3 блокує, за принципом зворотного зв'язку, активність CBS, та, природно, утилізацію нею вітаміну B_6 у реакції утворення Cyst із H_{cy} та Ser. Цей компенсаторний механізм запобігає ураженню серцево-судинної системи при високих рівнях H_{cy} в крові [140].

Слід зазначити в групах з основними генотипами, що включають алель G поліморфізму MTR:2756, відсутність прямого зв'язку між вітамінами B_9 і B_{12} , а значить і між ферментними системами, в яких вони беруть участь.

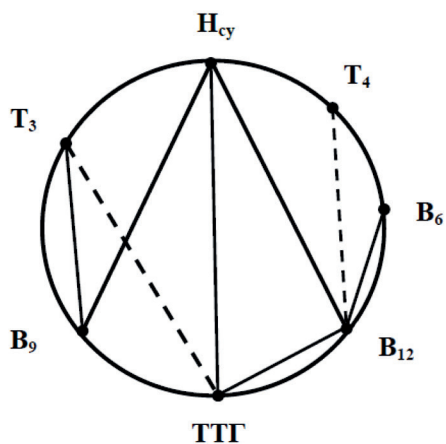


Рис. 12.5. Кореляційні зв'язки між метаболічними показниками групи дітей — носіїв алелі G поліморфізму MTR:2756.

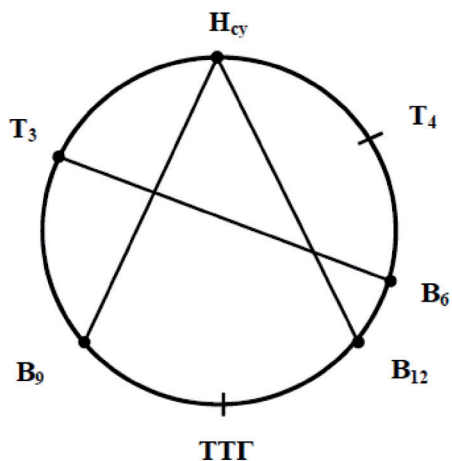


Рис. 12.6. Кореляційні зв'язки у групі дітей — носіїв алелі G поліморфізму MTR:2756 у поєднанні з генотипом C/C поліморфізму MTHFR:677.

У разі одночасного блокування ферментів ФЦ MTHFR і MTR (носіїство алелей ризику поліморфізмів MTHFR: C677T + MTR: A2756G) виражений прямий зв'язок H_{cy} — ТТГ відображає вплив H_{cy} на клітини аденогіпофіза, що продукують ТТГ. При цьому відсутні зв'язки між ТТГ і тиреоїдними гормонами [140].

Результати проведених досліджень свідчать про тісний зв'язок між ФЦ та обміном тиреоїдних гормонів.

Виявлено те, що рівень H_{cy} , а також генотип ферментів ФЦ, впливають на гормоногенез щитовидної залози.

H_{cy} вторгається в регуляторні зв'язки гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, порушуючи її основні ланки, що призводить до розвитку патологічних процесів в органах-мішенях.

У дітей з мутацією C677TMTHFR, з великою ймовірністю, виникає стан гіпергомоцистеїнемії, що стимулює синтез ТТГ.

Підвищена продукція ТТГ сприяє зниженню резистентності організму [145]. Існує обґрунтована гіпотеза щодо зв'язку сироваткового ТТГ з розвитком раку щитовидної залози [146–148].

Блокування процесів реметилування H_{cy} за рахунок зниження активності MTR (геном містить алель G поліморфізму MTR:2756), також призводить до порушення метаболізму гормонів щитовидної залози в периферичних тканинах, за умови функціонування ферментів циклу транс-сульфурації. Підвищене утворення T_3 може сприяти тахікардії та іншим порушенням серцевого ритму, особливо миготливої аритмії [149]. Цей гормон опосередковано впливає на системну судинну мережу, викликаючи розслаблення гладких м'язів судин, що призводить до зниження ДАТ [150].

Крім змін у генах ФЦ, виникненню стану гіпергомоцистеїнемії у дітей сприяє вплив зовнішньосередовищного

фактору, у вигляді пожеж лісу, що містить радіонукліди ^{137}Cs та ^{90}Sr у ЧЗВ.

Отримані результати свідчать, що порушення обміну Met і H_{cy} істотно змінюють гормональну регуляцію в системі гіпофіз-щитовидної залози.

Виходячи з цього, діти, які проживають в районах екологічного неблагополуччя, обумовленого постійним впливом радіаційного фактору чорнобильського походження, а також ендемією по йоду і селену, що мають у складі геному алелі ризику поліморфізмів MTHFR: C677T і MTR: A2756G, повинні входити до групи ризику щодо захворювань щитовидної залози та серцево-судинної системи.

Глава 13.

Гени фолатного циклу та інкорпорація ^{137}Cs в організм

Дослідження, проведені в Гомельському державному медичному інституті в 1999 році, показали, що надходження ^{137}Cs до організму вагітної тварини формує у потомства здатність до підвищеної інкорпорації даного радіонукліду з продуктів харчування [78]. Самкам безпородних білих щурів у період вагітності внутрішньошлунково вводили 5 мл водного розчину ^{137}Cs щоденно з 10 по 15 день вагітності.

У контрольній групі тварини отримували в ці терміни вагітності внутрішньошлунково 5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію.

Визначення вмісту радіонуклідів ^{137}Cs в організмі самок і новонароджених щурів проводили в 1-й, 10-й, 20-й та 30-й день після пологів. В піддослідній групі обстеженню піддалися 19 самок та 152 дитинчат, у контрольній групі 23 самки

і 224 дитинчат. При переході на самостійне харчування (після 20-го дня життя), зареєстровано значно більший вміст ^{137}Cs в організмі щурів піддослідної групи, порівняно з щурами із контрольної групи (рис. 13.1). У самок цей ефект був відсутній (рис. 13.2). Слід зазначити те, що дитинчата та їх матері з обох груп отримували як корм одне, і теж зерно вівса [78].

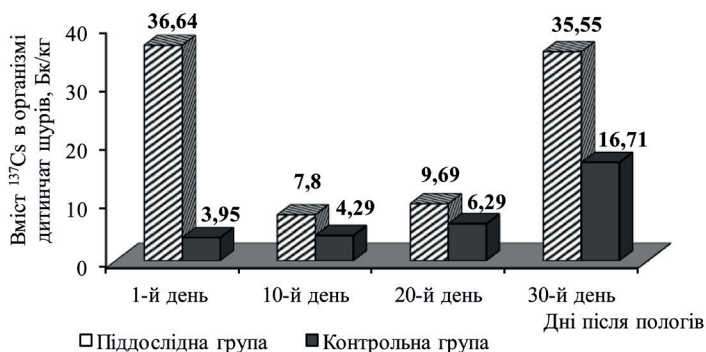


Рис. 13.1. Вміст ^{137}Cs в організмі дитинчат щурів піддослідної і контрольної груп, Бк/кг (78).

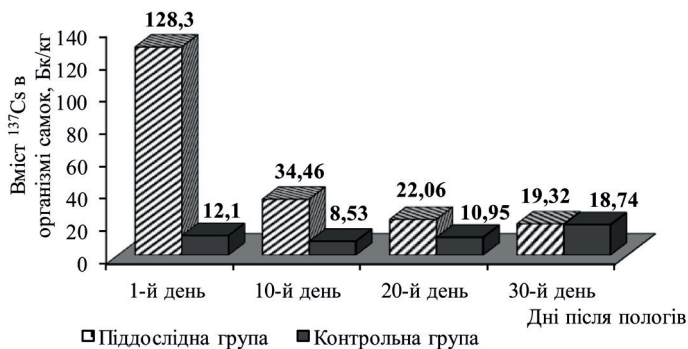


Рис. 13.2. Вміст ^{137}Cs в організмі самок піддослідної і контрольної груп, Бк/кг (78).

Таким чином, інкорпорація ^{137}Cs в організм залежить від стану регуляторних процесів обміну речовин та життєво важливих органів, закладених ще у період внутрішньоутробного розвитку. Контакт системи мати-зародок з радіонуклідами індукує певну реакцію організму в постнатальному онтогенезі як підвищеної, порівняно з контролем, інкорпорації ^{137}Cs .

Це те, що можна охарактеризувати як ендогенний фактор, що сприяє проникненню радіонуклідів в організм, і, природно, радіаційному опроміненню останнього.

При визначенні ендогенного фактору викликає значний інтерес оцінка ролі генетичної складової.

Виявлено те, що резус-негативні вагітні жінки накопичували ^{137}Cs в плацентах у достовірно менших кількостях, порівняно з резус-позитивними жінками [151].

У дослідженнях, що проводились в Іванківському та Поліському районах у 2018 році, оцінювався зв'язок генетичного поліморфізму MTHFR: C677T та інкорпорації дитячим організмом радіонуклідів ^{137}Cs [152].

Аналізу піддалася група дітей віком 8,0–11,11 років (Me - 9,1; ІКР — 8,1–10,1). Носійство алелі Т генетичного поліморфізму MTHFR:677 було виявлено в 57,6 % випадках від кількості дітей у групі. В організмі дітей з цією алеллю рівень вмісту ^{137}Cs був вищим у порівнянні з дітьми, що мають генотип С/С MTHFR:677. При цьому значення ІР, що інформують про стан фізичного розвитку (ФР), були меншими (табл. 13.1,13.2).

Кореляційний аналіз показав зворотний зв'язок між значеннями ^{137}Cs та ІР у підгрупі дітей при 100 % носійстві алелі Т, а також у підгрупі з основним генотипом А/А MTHFR:1298, де носійство алелі Т було найбільшим серед інших аналізованих генетичних підгруп (табл. 13.3, 13.4).

Таблиця 13.1

Статистичні характеристики показників метаболічних процесів у крові та фізичного розвитку у обстежених дітей молодшої групи

Показники	Група дітей з генотипом C/C MTHFR:677			Група дітей з генотипами C/T + T/T MTHFR:677		
	n	Me	ІКР	n	Me	ІКР
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	14	2,52	2,39–2,83	19	3,07	2,75–3,29
ІР	14	13,3	12,38–14,23	19	11,90	11,50–13,30

Таблиця 13.2

Результати статистично значущих відмінностей при порівнянні показників метаболічних процесів у крові та фізичного розвитку у обстежених дітей молодшої групи

Показники	Групи Порівняння	Чисельність групи порівняння	Середній ранг	Значення U-критерію, рівень значущості p
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	1	14	13,14	U = 79,0; p = 0,05
	2	19	19,84	
ІР	1	14	21,43	U = 71,0; p = 0,024
	2	19	13,74	

Примітка: група «1» — група дітей з генотипом C/C MTHFR:677; «2» — група дітей з генотипами C/T + T/T MTHFR:677.

Таким чином, діти, які є носіями алелі Т генетичного поліморфізму MTHFR:677, мають схильність до накопичення в організмі великої кількості ^{137}Cs , порівняно з дітьми, які не мають у своєму геномі дану алель ризику. Це призводить до зниження рівня їхнього ФР.

Таблиця 13.3

Результати кореляційного аналізу між значеннями ^{137}Cs та ІР
у групах дітей з різними поліморфізмами

Генотип	Коефіцієнт кореляції	Параметри
		^{137}Cs та ІР
A/G MTR:2756 + G/G MTR:2756	Спірмена	-0,242
	Знач. (двостороння), р	р = 0,215
	N	28
A/A MTR:2756	Спірмена	-0,202
	Знач. (двостороння), р	р = 0,217
	N	39
A/C MTHFR:1298+ C/C MTHFR:1298	Спірмена	-0,035
	Знач. (двостороння), р	р = 0,826
	N	43
A/A MTHFR:1298	Спірмена	-0,435*
	Знач. (двостороння), р	р = 0,033
	N	24
C/T MTHFR:677+ T/T MTHFR:677	Спірмена	-0,330*
	Знач. (двостороння), р	р = 0,049
	N	36
C/C MTHFR:677	Спірмена	0,114
	Знач. (двостороння), р	р = 0,541
	N	31
A/G MTRR:66+ G/G MTRR:66	Спірмена	-0,233
	Знач. (двостороння), р	р = 0,084
	N	56
A/AMTRR:66	Спірмена	0,094
	Знач. (двостороння), р	р = 0,784
	N	11

Примітка. * — кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння); ** — кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння).

Таблиця 13.4

Питома вага випадків з аллелю Т поліморфізму MTHFR: C677T серед досліджених генетичних груп

Генотип	Число випадків	Число випадків носійства алелі Т поліморфізма MTHFR: C677T	
		Абсолютне число	%
A/G MTR:2756 + G/G MTR:2756	28	16	57,1
A/A MTR:2756	39	20	51,3
A/C MTHFR:1298+ C/C MTHFR:1298	43	20	46,5
A/A MTHFR:1298	24	16	66,7
C/T MTHFR:677+ T/T MTHFR:677	36	36	100
C/C MTHFR:677	31	0	0
A/G MTRR:66+ G/G MTRR:66	56	31	55,4
A/AMTRR:66	11	5	45,5

Глава 14.

Гени фолатного циклу та схильність до розвитку раку молочної залози у дівчаток з районів, що межують із Чорнобильською зоною відчуження

Дослідження дорослого контингенту показало те, що порушення функціонування ФЦ пов'язане з розвитком онкологічних захворювань, зокрема раку молочної залози [153, 154, 155].

Частота появи цього виду злоякісних новоутворень у Київській області, найвища з усіх областей України [156, 157], із щорічним збільшенням (рис. 14.1) [157–161].

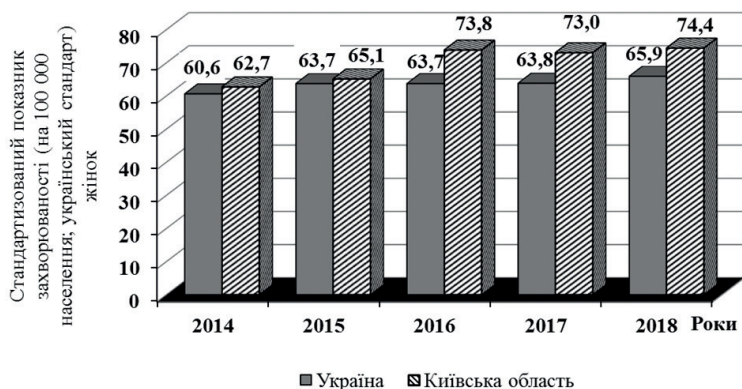


Рис. 14.1. Динаміка стандартизованого показника захворюваності (на 100 000 населення; український стандарт) жінок на рак молочної залози в Україні та Київській області (158–162).

Алель ризику Т генетичного поліморфізму MTHFR:677, що контролює основний фермент ФЦ — MTHFR, пов'язана з раком молочної залози [70, 155]. У зв'язку з цим, представляє безсумнівну практичну і наукову цінність оцінка появи алелі ризику Т генетичного поліморфізму MTHFR:677 у групі дівчаток Іванківського та Поліського районів, розташованих поблизу ЧЗВ, а також, варіантів поєднаного носійства даної алелі з алелями ризику інших генетичних поліморфізмів, які контролюють ФЦ.

В ході досліджень застосовувався ПЛР-метод, що дозволяє визначати алельні варіанти генетичних поліморфізмів, що контролюють основні ферменти ФЦ: С677Т і А1298С MTHFR, А2756G MTR, А66G MTRR.

При обстеженні зазначеним методом 251 дівчинки віком 8–17 років, з районів Київської області, що межують з ЧЗВ,

носіїство алелі Т поліморфізму MTHFR: С677Т визначалося у 142 дівчаток (56,6 %).

Гомозиготний варіант Т/Т, що призводить до значного зниження активності MTHFR, та збільшення вмісту H_{cy} в крові [71], зустрічався у 25 дівчаток, або в 10,0 % випадків (табл. 14.1).

Таблиця 14.1

Частота поліморфних алелей генів ФЦ у обстежених дівчаток з Іванківського та Поліського районів

Ген, поліморфізм	Варіанти генотипів					
	Алель «нейтральний» Гомозиготний варіант		Алель «ризик» Гетерозиготний варіант		«Алель ризику» Гомозиготний варіант	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR: A2756G	157	62,5	80	31,9	14	5,6
MTHFR: A1298C	122	48,6	110	43,8	19	7,6
MTHFR: C677T	109	43,4	117	46,6	25	10,0
MTRR: A66G	45	17,9	120	47,8	86	34,3

Слід звернути увагу на компаунд-гетерозиготність 677CT/1298AC гена MTHFR, яка за ступенем пригнічення активності MTHFR, і відповідно ступеня підвищення рівня H_{cy} в крові, прирівнюється до генотипу Т/Т цього ж поліморфізму [163, 61].

Компаунд-гетерозиготність 677CT/1298AC гена MTHFR зустрічалася в досліджуваній групі у 60 дівчаток, або 23,9 % випадків. Таким чином, в досліджуваній популяції дітей у 85 дівчаток, або в 33,9 % випадків існує генетично обумовлена

схильність до порушення функціонування ФЦ та підвищення рівня H_{cy} в крові (табл. 14.2).

Таблиця 14.2

Частота, з якою зустрічаються поєднання генетичних поліморфізмів ФЦ в групі дівчаток

Генотипи поліморфізмів MTHFR: C 677T і MTHFR: A1298C							
CT677-AC 1298		CT677-CC 1298		TT677-AC 1298		TT677-CC 1298	
n	%	n	%	n	%	n	%
60	23,9	0	0	0	0	0	0
Генотипи поліморфізмів MTHFR: C 677T і MTRR: A66G							
CT677 — AG66		CT677 — GG66		TT677 — AG66		TT677 — GG66	
n	%	n	%	n	%	n	%
61	24,3	41	16,3	11	4,4	8	3,2
Генотипи поліморфізмів MTR: A2756G і MTHFR: C 677T							
AG2756-CT677		AG2756-TT677		GG2756-CT677		GG2756-TT677	
n	%	n	%	n	%	n	%
35	13,9	6	2,4	9	3,6	0	0
Генотипи поліморфізмів MTR: A2756G і MTRR: A66G							
AG2756-AG66		AG2756-GG66		GG2756-AG66		GG2756-GG66	
n	%	n	%	n	%	n	%
37	14,7	29	11,6	8	3,2	1	0,4

Гетерозиготні асоціації поліморфізмів MTHFR: C 677T та MTRR: A66G, MTR: A2756G та MTRR: A66G, також сприяють виникненню тяжких захворювань, у тому числі, вроджених вад розвитку [61, 63].

Компаунд-гетерозиготність поліморфізмів MTHFR: 677CT/ MTRR:66AG зустрічалася, в досліджуваній групі дівчаток, у 61 дівчаток, або в 24,3 % випадків, компаунд-ге-

терозиготність поліморфізмів MTR:2756AG/ MTRR:66AG — у 37 дівчат 7 % випадків (табл. 14.2).

Компаунд-гетерозиготність поліморфізмів MTR:2756AG/ MTHFR:677CT, виявлена у 35 дівчаток, або у 13,9 % випадків, у зв'язку з тим, призводить до поєданого порушення функціонування основних ферментних систем ФЦ.

Зовнішньосередовищний вплив, що включає радіаційний фактор, буде фактором, що порушує енергетику клітин, і, внаслідок цього, що провокує реалізацію існуючих генетичних дефектів. Прикладом дисфункції ФЦ може бути підвищення рівня H_{cy} у дітей після лісових пожеж у ЧЗВ у 2015 році [91].

Таким чином, в обстежуваній групі дівчаток з районів, що межують із ЧЗВ, існує генетична схильність до раку молочної залози. Реалізації генетичних дефектів сприятиме постійна радіаційна дія, пов'язана з проникненням в організм радіонуклідів, у тому числі ^{137}Cs та ^{90}Sr .

У зв'язку з цим необхідно виділити групу ризику дітей для проведення ранніх профілактичних заходів онкологічних захворювань молочної залози.

Глава 15.

Ефективність заходів щодо зниження питомої активності радіонуклідів ^{137}Cs в організмі дітей, які проживають поблизу Чорнобильської зони відчуження

Проект Європейської Комісії в Україні «Оздоровчі та екологічні програми, пов'язані із Чорнобильською зоною відчуження. Підготовка, навчання та координація проектів з охорони здоров'я» (2012–2017 рр.), дозволив оцінити за-

бруднення ^{137}Cs та ^{90}Sr ґрунтів територій поблизу населених пунктів Іванківського району (рис. 15.1, 15.2) та визначати за допомогою стаціонарних лічильників імпульсів випромінювання у людини (ЛВЛ), щорічно, протягом трьох років, питому активність ^{137}Cs в організмі більшості дітей Іванківського та Поліського районів. Серед дітей, що обстежувалися, переважали школярі (табл. 15.1) [164].

Таблиця 15.1

Кількість ЛВЛ-вимірювань, проведених у дитячого населення Іванківського та Поліського районів Київської області різних вікових груп залежно від періоду дослідження

Період вимірювань, роки	Число вимірювань	Кількість ЛВЛ-вимірювань у вікових групах (років)				% школярів
		0–2	3–5	6–11	12–18	
2014–2015	3736	11	237	1742	1746	93,4
2015–2016	3423	5	114	1745	1559	96,5
2016–2017	3233	7	229	1498	1499	92,7
Разом	10 392	23	580	4985	4804	94,2

Окрім цього програма протирадіаційної безпеки дітей та дорослих цього проекту передбачала радіаційний контроль продуктів харчування та інформаційне забезпечення населення.

Для її реалізації на базі Іванківської центральної районної лікарні було створено інформаційно-консультаційний центр з питань гігієни та харчування, який має роз'яснювати населенню Іванківського та Поліського районів правила безпечного проживання та ведення здорового способу життя.

При виявленні під час радіаційного контролю підвищеного вмісту ^{137}Cs в організмі дитини усім членам його сім'ї рекомендувалося пройти подальший контроль на ЛВЛ.

Карта щільності забруднення цезієм-137 території Іванківського району (станом на 2014 р.)

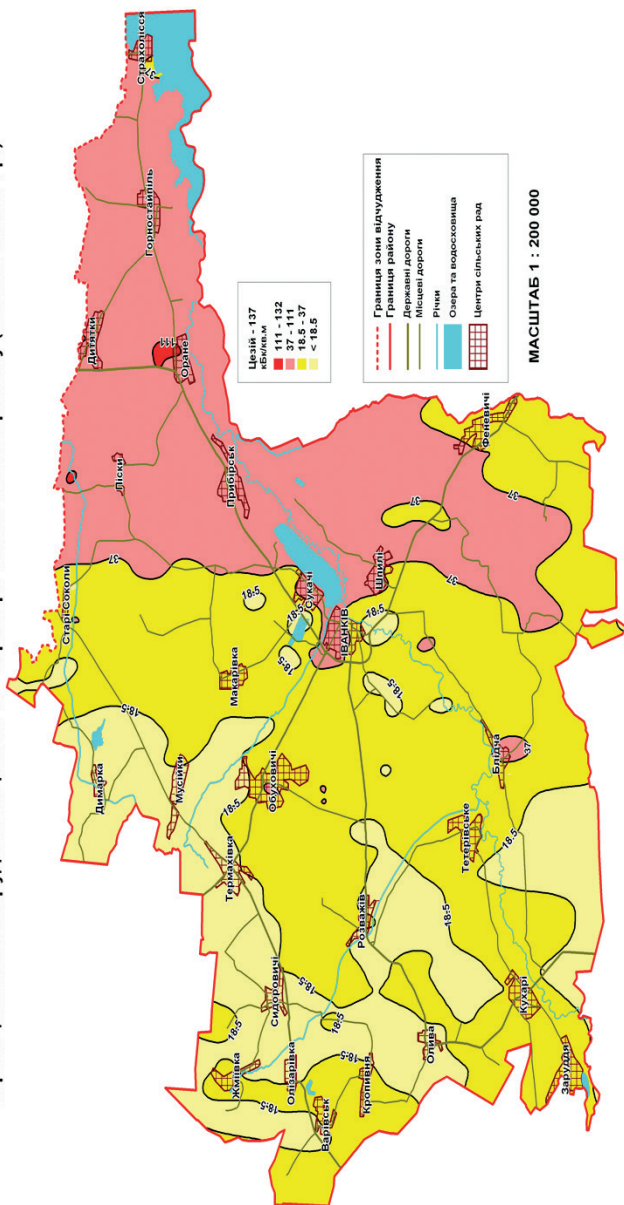


Рис. 15.1. Картограма щільності забруднення ґрунту Іванківського району 137Cs станом на 2014 рік (із півтонами). Масштаб 1:200000

Карта щільності забруднення стронцієм-90 території Іванківського району (станом на 2014 р.)

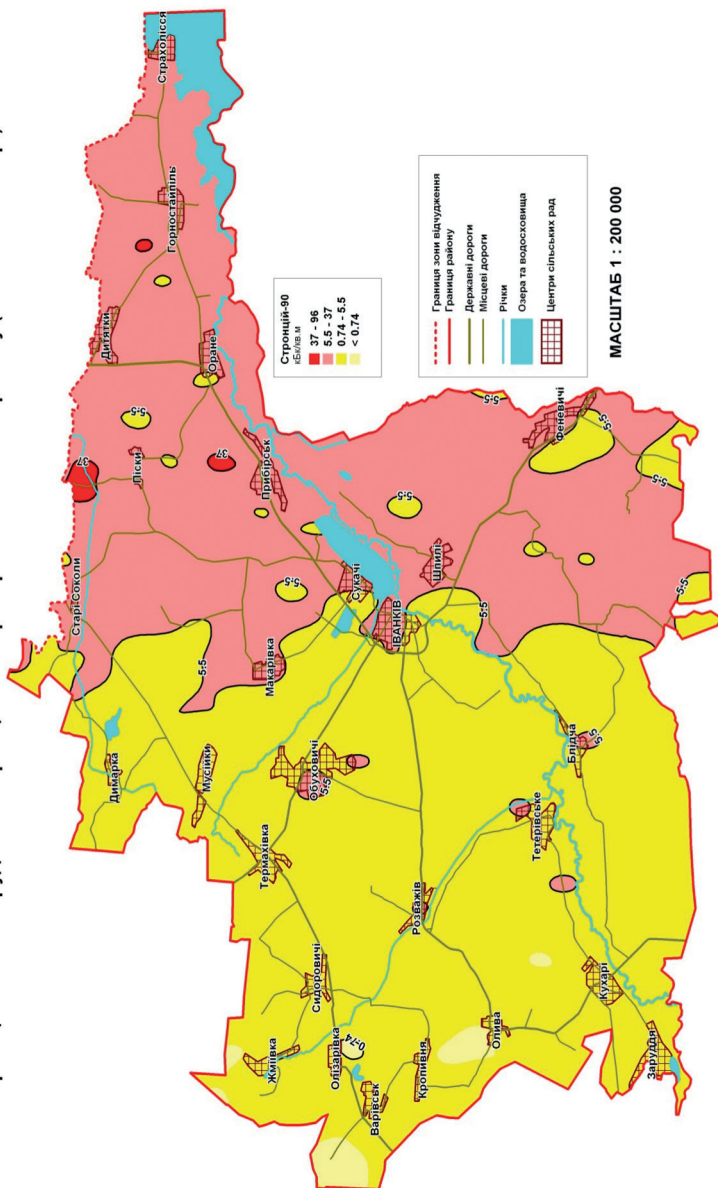


Рис. 15.2. Картограма щільності забруднення ґрунту Іванківського району ^{90}Sr станом на 2014 рік (із півтонами). Масштаб 1:200000

Для з'ясування джерела забруднення радіонуклідами організму дитини проводилося дослідження найбільш уживаних у його сім'ї продуктів харчування.

Особливий акцент робився на проведенні радіологічного контролю продуктів місцевого виробництва (молоко, картопля, овочі, фрукти) та «дарів лісу»: ягід, грибів, а також м'яса диких тварин та риби.

Найчастіше, також, застосовувався спосіб анкетування батьків та дітей старшої вікової групи.

Більшість дітей не мала великих значень питомої активності ^{137}Cs в організмі. Проте, у період вимірів 2014–2015 рр. в групі хлопчиків було зареєстровано випадок, коли питома активність ^{137}Cs в організмі становила 307,29 Бк/кг, а у групі дівчаток — 126,4 Бк/кг.

Більш високі значення показників вмісту ^{137}Cs в організмі дітей були зареєстровані у жовтні, листопаді, грудні та січні місяці — період інтенсивної заготівлі та споживання грибів (рис. 15.3).

Використання різноманітних форм інформаційної роботи центру (рис. 15.4) з медичними працівниками, педагогами, батьками та дітьми дозволило суттєво знизити вміст радіонуклідів ^{137}Cs в організмі дітей та скоротити частоту реєстрації серед обстежуваного дитячого контингенту випадків з питомою активністю даного радіонукліду в організмі понад 5,0 Бк/кг.

Результати радіаційного моніторингу свідчать про зменшення вмісту радіонуклідів ^{137}Cs в організмі дітей при вимірюванні у періоди 2015–2016 рр. та 2016–2017 рр., порівняно з періодом 2014–2015 рр. (табл. 15.2, 15.3) [164].

Відносна кількість дітей з питомою активністю ^{137}Cs в організмі більше 5,0 Бк/кг у перший рік вимірювань була статистично більшою порівняно з наступними роками вимірювань (рис. 15.5).

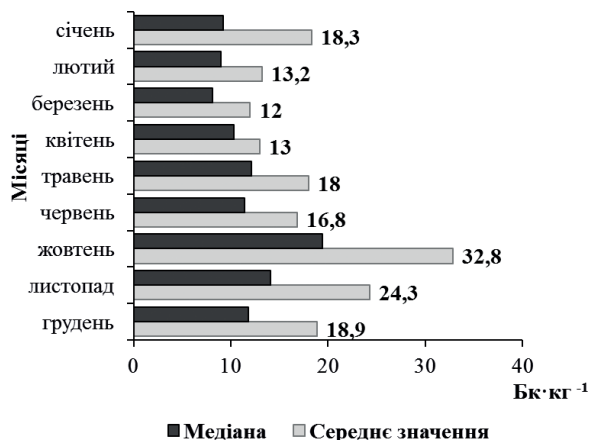


Рис. 15.3. Сезонний розподіл результатів ЛВА-вимірювань у дітей з рівнем вмісту ^{137}Cs в організмі понад 5,0 Бк/кг.



Рис. 15.4. Форми роботи інформаційно-консультаційного центру з гігієни та харчування з населенням Іванківського та Поліського району.

Виявлено достовірні різниці між питомою вагою вмісту ^{137}Cs в організмі дітей при порівнянні даних між періодами 2014–2015 рр. та 2015–2016 рр. ($t = 4,74$; $p = 0,0003$); при порівнянні даних між періодами 2014–2015 рр. та 2016–2017 рр. ($t = 6,5$; $p = 0,00001$) [164].

Таблиця 15.2

Результати статистичного аналізу індивідуальних показників
питомої активності інкорпорованого ^{137}Cs у дітей
із досліджуваних районів Київської області

Період ви- мірювань, роки	Число дітей	Рівень вмісту в організмі ¹³⁷ Cs, Бк/кг			
		Медіа- на	ІКР	90 %-кван- тиль	Максимальне значення
Обидві статі					
2014–2015	3736	2,09	1,64–2,62	3,23	307,29
2015–2016	3423	2,05	1,63–2,54	2,92	199,38
2016–2017	3233	2,04	1,63–2,54	2,91	77,33
Хлопчики					
2014–2015	1861	2,14	1,65–2,63	3,34	307,29
2015–2016	1714	2,08	1,64–2,54	2,90	199,38
2016–2017	1617	2,06	1,66–2,54	2,87	45,82
Дівчата					
2014–2015	1875	2,02	1,63–2,61	3,14	126,4
2015–2016	1709	2,00	1,62–2,54	2,94	118,51
2016–2017	1616	2,02	1,62–2,53	2,93	77,33

На підставі отриманих результатів слід зробити висновок про необхідність проведення, навіть через 30 років після аварії на ЧАЕС, у постраждалих районах, протирадіаційних заходів, що включають радіологічний контроль населення та продуктів харчування, інформаційний блок та медичне обстеження дітей та підлітків.

Таблиця 15.3

Результати порівняння питомої активності ^{137}Cs в організмі дітей, які пройшли дослідження в різні роки проведення скринінгу, за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні

Показник	Періоди порівняння*	Значення U-критерію Манна-Уїтні, рівень значущості p		
		Загальна група	Хлопчики	Дівчата
Питома активність ^{137}Cs , Бк/кг	I — II	U = 6109814,0; p = 0,001	U = 1509422,0; p = 0,006	U = 1544165,0; p = 0,061
	I — III	U = 5761112,0; p = 0,001	U = 1419325,5; p = 0,004	U = 1458358,0; p = 0,56
	II — III	U = 5525193,0; p = 0,918	U = 1381730,0; p = 0,884	U = 1379122,0; p = 0,950

Примітка. * — I (2014–2015 рр.), II (2015–2016 рр.), III (2016–2017 рр.).

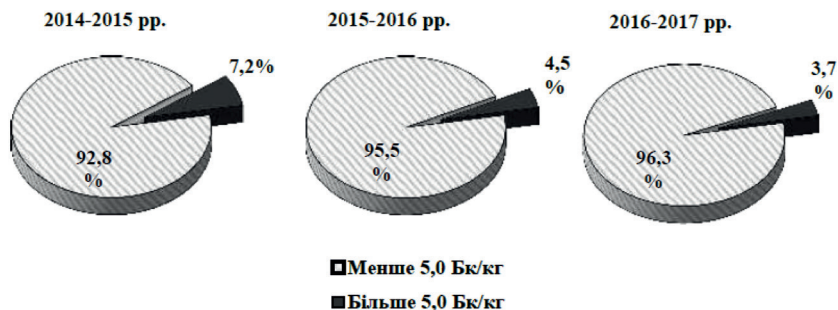


Рис. 15.5. Динаміка відносної кількості випадків з різними рівнями питомої активності ^{137}Cs в організмі дітей у 2014–2017 рр.

Глава 16.

Замість заключення.

Причинно-наслідкові зв'язки порушень розвитку дитячого організму на території, що постраждала від аварії на Чорнобильській атомній електростанції

Слід визнати те, що навіть через 30 років після аварії на ЧАЕС, антенатальний та постнатальний розвиток людини на постраждалій території здійснюється в умовах постійного впливу радіоактивних елементів та продуктів їх розпаду.

Встановлено те, що радіонукліди ^{137}Cs , проникаючи в кровоносне русло через шлунково-кишковий тракт або дихальні шляхи, інкорпуються клітинами внутрішніх органів, нервової системи, скелетної та гладкої мускулатури. Внаслідок цього відбувається пошкодження мітохондрій, що призводить до дефіциту окисного фосфорилювання та недостатньому утворенню носіїв енергії у вигляді АТФ.

У дитячому віці це проявляється зниженням маси тіла за рахунок пригнічення клітинної проліферації, порушенням функціонування життєво важливих систем організму.

Радіонукліди ^{137}Cs мають руйнівну дію на мітохондріальні структури кардіоміоцитів, про що свідчить збільшення активності АСТ сироватки крові. При цьому розвивається енергодефіцит кальцій-транспортної системи та ушкоджується скорочувальний апарат міокарда, що знаходить прояв у вигляді зниження САТ.

Відображенням впливу радіоактивних елементів на м'язові клітини дихальної системи (міжреберні м'язи, м'язи діафрагми та черевної стінки) є зменшення життєвої ємності легень.

Дослідження, виконані в Гомельській області Республіки Білорусь у перші десять років після аварії на ЧАЕС, показа-

ли, що в міру збільшення вмісту ^{137}Cs у дитячому організмі збільшується ризик виникнення аритмій, а також катаракт (Бандажевський Ю. І., 1995–1999).

Через 30 років після цієї трагічної події у більш ніж 80 % українських дітей, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях, поблизу ЧЗВ, також реєструвалися зміни на електрокардіограмі, у тому числі порушення ритму серцевих скорочень.

Визначено залежність між віком дітей та питомою активністю ^{137}Cs у їхньому організмі. Діти молодшого віку інтенсивніше інкорпорує радіонукліди порівняно зі старшими дітьми. Це пов'язано як з фізіологічними особливостями їх організму, так і з великим споживанням молока та молочних продуктів, отриманих на території, забрудненій радіоактивними елементами.

Генетичний апарат ФЦ впливає на інкорпорацію ^{137}Cs дитячим організмом. Зокрема, точкова мутація 677MTHFR, що визначає активність метилентетрагідрофолатредуктази, сприяє збільшенню вмісту радіонуклідів ^{137}Cs в організмі дітей із сімей, які постійно проживають у районах, що межують із ЧЗВ.

Дослідження, що проведені через 30 років після аварії на ЧАЕС, дозволили зробити важливий висновок про те, що фізичний розвиток дітей, кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну в їхній крові знаходяться у зворотній кореляційній залежності від вмісту радіонуклідів ^{137}Cs в організмі.

Питома активність ^{137}Cs у групі дітей з дисгармонійним низьким фізичним розвитком (дефіцит маси тіла) була вищою, ніж у групах дітей з гармонійним фізичним розвитком та дисгармонійним високим фізичним розвитком.

Діти з дисгармонічним низьким фізичним розвитком є варіантом найбільш виражених медико-біологічних наслідків радіаційного впливу на дитячу популяцію в районах, що постраждали від аварії на ЧАЕС.

У проведених дослідженнях вони становили 14,0 % від загальної кількості дітей у віці 12–17 років. У цих дітей, у порівнянні з дітьми з більшою масою тіла, відзначені вищі рівні H_{cy} , фосфору (P) та T_3 у крові.

При цьому, у них знижено рівень АТ, знижено ЖЄЛ, збільшена ЧСС.

Поряд з радіонуклідами ^{137}Cs , в організм дітей та дорослих, які проживають поблизу ЧЗВ, надходять ^{90}Sr , ^{241}Am та інші довгоживучі радіоактивні елементи. Слід звернути увагу на внутрішньоклітинний розпад ^{137}Cs та утворення, внаслідок цього, барію — високотоксичного елемента.

Проникнення зазначених радіонуклідів в організм призводить до зменшення вмісту в крові незамінної сірковмісної амінокислоти Met, що забезпечує в організмі функціонування життєво необхідних метаболічних циклів.

Met, надходячи в організм ззовні, забезпечує метилювання — один з найважливіших процесів обміну речовин, в якому проміжним метаболітом є H_{cy} .

Підвищені, понад фізіологічний рівень, концентрації H_{cy} в крові, свідчать про порушення функціонування ФЦ, або/і циклу транс-сульфурації.

Стан гіпергомоцистеїнемії виявлено нами у 2015 році у багатьох обстежених дітей підліткового віку, які мешкають поблизу ЧЗВ, через 30 років після аварії на 4-му енергоблоці атомної станції.

У дорослих осіб гіпергомоцистеїнемія є причиною порушення згортання крові, що викликає тромбоз судин серця та головного мозку з виникненням інфарктів та інсультів, патології внутрішньоутробного розвитку зародка, у тому числі, вроджених вад розвитку, онкологічних захворювань, ендокринної патології, захворювань нервової системи, переломів кісток.

H_{cy} вторгається у процеси передачі нервового імпульсу, впливаючи на N-метил-D-аспартат рецептори, у яких

збуджуючим трансмітером є глутамінова кислота — унікальний регулятор обміну речовин в організмі. Внаслідок цього концентрація в клітині Ca^{2+} різко збільшується, з утворенням активних форм кисню, пошкодженням мітохондрій та придушенням продукції АТФ. Наслідком перезбудження глутаматних рецепторів, що виникає під впливом H_{cy} , є розвиток судомних станів, а також нейродегенерації. Таким чином, H_{cy} у високих концентраціях, негативно впливаючи на процеси обміну речовин у клітинах нервової системи, сприяє виникненню важких захворювань, у тому числі, хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, епілепсії, бічного аміотрофічного склерозу.

Негативна дія цієї сірковмісної амінокислоти відзначено і щодо імунокomпетентних клітин.

Встановлення стану гіпергомоцистеїнемії у більшості обстежених дітей підліткового віку виключає індивідуальні причини даного явища, і змушує шукати загальний фактор, що викликає порушення обміну Met и H_{cy} .

Серед причин гіпергомоцистеїнемії у більшості дітей слід відзначити мутації генів, відповідальних за синтез ферментів ФЦ, а також зовнішньосередовищний фактор, що включає радіоактивні елементи та продукти їх розпаду, недостатнє надходження в організм вітамінів групи В.

Встановлено те, що гіпергомоцистеїнемія пов'язана з аллелю ризику Т генетичного поліморфізму MTHFR:677, що впливає на активність MTHFR — основного ферменту ФЦ. Гомозиготний варіант носійства цієї алелі викликає, порівняно з іншими генетичними варіантами ФЦ, найбільше підвищення вмісту крові H_{cy} , при найбільшому зниженні вмісту 5-MTHF — активної форми вітаміну B_9 .

Процес передачі метильної групи від 5-MTHF до H_{cy} контролює MTR.

Генотип G/G MTR:2756 блокує функцію ферменту та участь вітаміну B_{12} , як його кофактора, внаслідок чого збільшується утворення H_{cy} . Підтверджує це сильний зворотний кореляційний зв'язок між значеннями вітаміну B_{12} та H_{cy} .

Зменшення вмісту в крові вітаміну B_{12} і збільшення, при цьому, вмісту H_{cy} , стимулює активність CBS, з використання як її кофактор вітаміну B_6 . В результаті цього надлишок H_{cy} перетворюється на Cyst, з подальшим утворенням Cys.

Великі концентрації 5-МТНФ, також, надають стимулюючу дію щодо даного ферменту.

Слід зазначити, що у клітинах ЦНС відсутня можливість утилізації підвищеної кількості H_{cy} через каскад реакцій транс-сульфурації. У зв'язку з цим, у осіб з підвищеним утворенням H_{cy} через генетичні дефекти у вигляді алелі T поліморфізму MTHFR:677 та алелі G поліморфізму MTR:2756, існує загроза порушення функціонування ЦНС.

Проведені дослідження свідчать, що рівень активних форм вітамінів B_6 , B_9 , B_{12} у крові, який відбиває їх використання метаболічних циклах, залежить стану генетичного апарату ФЦ.

Однак, у чорнобильських дітей, яких було обстежено, порушення процесу метилювання H_{cy} і ресинтезу Met було пов'язане не тільки з мутаціями в генах ФЦ.

Стан гіпергомоцистемії реєструвався навіть у випадках, коли геном не містив алелі ризику зазначених поліморфізмів. При цьому, чітко визначався зворотний кореляційний зв'язок між H_{cy} та вітамінами B_9 та B_{12} .

У ході проведених дослідженнях встановлено те, що вміст вітаміну B_9 у крові дітей залежить від соціально-економічних умов, у яких проживають їхні сім'ї. У дітей з Поліського району концентрація вітаміну B_9 була статистично меншою, ніж у дітей з економічно більш розвиненого Іванківського району.

Проте, у групах дітей обох районів рівень H_{cy} у відсутності статистичних відмінностей, а гіпергомоцистеїнемія реєструвалася більш ніж 70 % випадків. При цьому, відповідно до референтних значень, дефіцит вітаміну B_9 був зареєстрований у 20 % випадків, а дефіцит вітаміну B_{12} — у 5 % випадків.

Зворотні кореляційні зв'язки вітамінів B_9 і B_{12} з H_{cy} свідчать про функціональний дефіцит цих вітамінів в організмі дітей з гіпергомоцистеїнемією.

В індукції гіпергомоцистеїнемії у дітей велику роль відіграли лісові пожежі у ЧЗВ. Саме після пожеж навесні та влітку 2015 року на території лісового масиву ЧЗВ питома вага випадків гіпергомоцистеїнемії серед школярів у віці 12–17 років з Іванківського та Поліського районів збільшилася з 48,8 % до 75,3 %.

В тих самих дітей Поліського району збільшення вмісту H_{cy} в крові зареєстровано в 79,8 % випадків.

Найбільший приріст рівня H_{cy} в крові відзначався у дітей з відсутністю гомозиготних варіантів алелей ризику генетичних поліморфізмів MTHFR:677 та MTR:2756.

У групі матерів цих дітей стан гіпергомоцистеїнемії реєструвався лише у 31,8 % випадків і, більшою мірою, був пов'язаний із геном, який контролює синтез MTHFR.

Таким чином, в організмі дітей другого чорнобильського покоління, на відміну від їх матерів, гени ФЦ не повною мірою регулювали процес метаболізму Met і H_{cy} , внаслідок чого вплив радіаційних агентів та продуктів горіння деревини викликав у них стан гіпергомоцистеїнемії.

Виходячи з цього, слід визнати, що лісові пожежі в ЧЗВ є одним з найважливіших етіологічних факторів низки важких захворювань дорослого та дитячого населення прилеглих районів.

Радіоактивні елементи, насамперед ^{137}Cs , та продукти горіння деревини з повітряними потоками поширювалися на великі відстані від епіцентру пожежі. У зв'язку з цим, радіаційно-токсичному впливу піддавалися люди, які офіційно не належать до групи постраждалих від аварії на ЧАЕС, але по суті такими, що є. В останні роки це питання стоїть особливо гостро, у зв'язку зі збільшенням числа випадків лісових пожеж в ЧЗВ.

Використання в побуті деревини (обігрів житла, приготування їжі), що містить радіоактивні елементи, також створює умови для постійного радіаційно-токсичного впливу на організм дітей і дорослих.

Підвищені концентрації H_{cy} у крові стимулюють синтез ТТГ, що регулює гормоногенез щитовидної залози. Це дуже важливий елемент патогенезу низки важких захворювань, у тому числі пухлинних процесів у щитовидній залозі.

Було встановлено, що H_{cy} через цикл реакцій транс-сульфурації, бере участь в утворенні T_3 з T_4 . У цьому вся значну роль грає алель G поліморфізму MTR:2756.

При підвищеному утворенні H_{cy} та порушенні регуляторних механізмів концентрація T_3 в крові може істотно збільшитися, що надає несприятливий вплив на серцево-судинну систему, викликаючи порушення ритму серцевих скорочень та розслаблення гладких м'язових волокон стінки судин.

В умовах підвищеного утворення H_{cy} порушується обмін Са у дитячому організмі. При цьому, виникає прямий зв'язок між H_{cy} та Ca^{2+} , зникають регуляторні зв'язки Ca^{2+} та ПТГ, Ca^{2+} та Р. Найбільш яскраво це проявляється у випадках гомозиготного варіанта алелі Т поліморфізму MTHFR:677. У дітей з генотипом G/G MTR:2756 рееструвався сильний зворотний зв'язок між H_{cy} та ПТГ.

Р має регуляторні зв'язки з ПТГ та гормонами, що впливають на мінеральний обмін. Однак, у підгрупах 100 % носіїв

алелей ризику генетичних поліморфізмів MTHFR: C677T або MTR: A2756G, де реєструвалася найбільша питома вага випадків гіпергомоцистемії, ці зв'язки не визначалися.

Отримані результати свідчать про те, що гормональна регуляція кальцій-фосфорного метаболізму залежить від стану генетичної системи ФЦ і рівня H_{cy} у крові.

При підвищеному утворенні H_{cy} організм втрачає контроль над процесами кальцій — фосфорного обміну, що призводить до порушень остеогенезу та структурно-функціональних змін життєво важливих органів.

Гени, що регулюють обмін H_{cy} , є внутрішнім — ендогенним фактором гіпергомоцистемії.

У той же час, в індукції підвищеного рівня H_{cy} в організмі, слід враховувати зовнішньосередовищний — екзогенний фактор, у вигляді довгоживучих радіоактивних елементів та продуктів горіння деревини.

Таким чином, через три десятиліття після аварії на ЧАЕС, вплив інкорпорованих радіонуклідів та продуктів їх розпаду на організм людини в період його антенатального та раннього постнатального онтогенезу призводить до порушення регуляції обміну речовин, проявом якого, у тому числі, є стан гіпергомоцистемії, що виникає, незалежно від стану генетичної системи, що обслуговує ФЦ. При цьому, в їхньому організмі розвивається латентний дефіцит вітамінів B_9 і B_{12} .

Інкорпоровані радіонукліди пригнічують клітинну енергетику дитячого організму, у зв'язку з чим в організмі блокуються найважливіші метаболічні процеси, у тому числі за участю Met, вітамінів B_9 та B_{12} .

Результатом цього є порушення функціонування серцево-судинної, нервової, ендокринної та інших життєво важливих систем організму. Слід підкреслити велику вразливість організму дітей другого чорнобильського покоління до впливу зовнішньосередовищних факторів порівняно

з їх матерями. Ми схильні вважати це наслідком порушення формування регуляторних систем, що контролюють обмін речовин, у тому числі, незамінної амінокислоти метіоніну.

Як джерело потужного радіоактивного впливу слід розглядати лісові пожежі в ЧЗВ, при яких ^{137}Cs та інші радіонукліди проникають у організм людей, проживаючих у прилеглих населених пунктах. За відповідних умов вони поширюються з повітряними потоками, водою, продуктами харчування тваринного та рослинного походження, деревиною на великій відстані від місця аварії. У зв'язку з цим, жертвами радіаційного впливу можуть бути люди, які не підозрюють про небезпеку, яка загрожує їхньому здоров'ю та життю.

Рекомендації

Результати проведених досліджень свідчать про те, що оцінку фізичного розвитку, ендокринної, нервової, серцево-судинної, кровотворної систем, мінерального обміну у дітей, які мешкають поблизу ЧЗВ, слід проводити з урахуванням вмісту в крові H_{cy} , вітамінів B_9 , B_{12} , B_6 , стану генетичної системи ФЦ, питомої активності радіоактивних елементів (^{137}Cs) в організмі.

Підвищений рівень H_{cy} в крові дітей зумовлює поглиблене обстеження стану їх здоров'я, з визначенням питомої активності ^{137}Cs в організмі, вмісту в крові ТТГ, T_3 , T_4 , Ca^{2+} , активності АСТ та АЛТ, оцінкою стану генетичної системи ФЦ та серцево-судинної системи.

Профілактика виникнення патологічних процесів, що є основною причиною смертності та інвалідності дорослого населення на території, що постраждала від аварії на ЧАЕС, має починатися у дитячому віці. Обов'язковим є визначення генетичних поліморфізмів ФЦ та вмісту H_{cy} в крові.

Діти — носії алелі Т генетичного поліморфізму MTHFR:677, а також алелі G поліморфізму MTRR:2756 повинні бути виділені в групу ризику.

При визначенні потреб у вітамінах та мінералах у дітей, які перебувають в умовах постійного радіаційного впливу, пов'язаного з аварією на Чорнобильській, або на інших атомних електростанціях, слід враховувати стан генетичного апарату ФЦ та рівень H_{cy} в крові.

Профілактичні заходи стану гіпергомоцистеїнемії у дітей та дорослих, у період лісових пожеж у ЧЗВ, повинні включати обов'язковий прийом активних форм вітамінів B_9 , B_{12} , B_6 , а також антиоксидантів — вітамінів А, С, Е.

У разі виникнення великих пожеж лісу діти мають бути евакуйовані до радіаційно-чистих районів.

З метою запобігання отруєнню їх організму продуктами горіння використовуються антидоти та киснева терапія.

Література

1. Марей А.Н., Бархударов Р.М., Новикова Н.Я. Глобальные выпадения Cs-137 и человек. М. : Атомиздат, 1974. 168 с.
2. Бандажевский Ю.И., Лелевич В.В., Стрелко В.В. и др. Клинико-экспериментальные аспекты влияния инкорпорированных радионуклидов на организм и др. / Под ред. Ю.И. Бандажевского, В.В. Лелевича. Гомель, 1995. 152 с.
3. Бандажевский Ю.И. Патологическая физиология инкорпорированного радиоактивного излучения. Гомель: Гомельский государственный медицинский институт, 1997. 104 с.
4. Структурно-функциональные эффекты инкорпорированных в организм радионуклидов / Под ред. проф. Ю.И. Бандажевского. Гомель, 1997. 152 с.
5. Бандажевский Ю.И. Патология инкорпорированного радиоактивного излучения. Минск : БГТУ, 1999. 136 с.
6. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф., Бандажевская Г.С. и др. Чернобыль 25 лет : инкорпорированные радионуклиды Cs-137 и здоровье людей / Под ред. проф. Ю. И. Бандажевского. К. : Координационный аналитический центр «Экология и здоровье», 2011. 156 с.
7. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F., Kadun O.N. Age-specific features of ^{137}Cs concentrations in children from Ivankovsky and Polessky districts in Kiev region, Ukraine, 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»* / Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dnipro : Serednyak T.K., 2019. Issue 9. P. 4 - 10.
8. Кашкевич Е.И. Экологические особенности физического развития детей и подростков Красноярского края : монография. Красноярск : Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева, 2013. 188 с.
9. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Physical growth of children in the presence of ^{137}Cs incorporation 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical*

- Articles «Chernobyl : ecology and health»* / Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dnipro : Serednyak T.K., 2019. Issue 9. P. 29 - 41.
10. Dubovaya N.F., Bandazhevsky Yu.I. Peculiarities of home diets of rural children living in radiation contaminated areas in the post-chernobyl period. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»* / Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dnipro : Serednyak T.K., 2019. Issue 9. P. 22 - 28.
 11. Про затвердження Державних гігієнічних нормативів “Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs та ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді” : Наказ МОЗ України від 03.05.2006 за № 256. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 17 липня 2006 р. за № 845/12719. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0845-06#Text>.
 12. Bandazhevsky Y. Radioactive cesium and the Heart : Pathophysiological Aspects. Minsk : Belrad Institute, 2001, 2013. 64 p.
 13. Bandazhevsky Yu.I., Bandazhevskaya G.S. Effect of radioactive elements released into the environment after Chernobyl disaster upon miocardium condition // Clinical and experimental aspects of the effect of incorporated radionuclides upon the organism / Ed. by Yu. I. Bandazhevsky, V. V. Lelevich. Gomel, 1995. P. 38 - 59.
 14. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф., Бандажевская Г.С. Патологические аспекты состояния сердечно-сосудистой системы у детей, проживающих на территории, пострадавшей от аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Сборник научных трудов сотрудников НМАПО имени П.Л. Шупика*. 2015. Вып. 24, Кн. 3. С. 430 - 436.
 15. Бандажевский Ю.И., Бандажевская Г.С., Дубовая Н.Ф. Сравнительная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей из г. Минска и районов Украины, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции. «*Чернобыль : екологія і здоров'я*» : науково-практичний збірник / За загальною редакцією проф. Ю.І. Бандажевського. Іванків : ПУ

- Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», Дніпропетровськ : Середняк Т.К., 2015. Вип. 3. С. 34 - 47.
16. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф., Бандажевская Г.С и др. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей Полесского и Иванковского районов. «*Чорнобиль : екологія і здоров'я*» : науково-практичний збірник / За загальною редакцією проф. Ю.І. Бандажевського. Іванків : ЧО Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», Дніпропетровськ : Середняк Т.К., 2015. Вип. 2. С. 7 - 21.
 17. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Associations between ¹³⁷Cs radionuclides incorporated into the human body and blood pressure in children living in districts affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl : ecology and health»* / Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health». Dnipro : Serednyak T.K., 2019. Issue 9. P. 42 - 47.
 18. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Кальций-фосфорный обмен и кардиореспираторная система при инкорпорации радионуклидов ¹³⁷Cs у детей, проживающих в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2020. Вип. 25. С. 4 - 8.
 19. Bandazhevsky Yu.I. Chronic Cs-137 incorporation in children's organs. *Swiss Medical Weekly*. 2003. Vol. 133. P. 488 - 490.
 20. Бершова Т.В., Баканов М.И., Бокерия Л.А. и др. Клеточные механизмы кальциевой регуляции сердечного ритма у детей с эктопическими аритмиями. *Вопросы медицинской химии*. 1994. № 4. С. 50 - 53.
 21. Неудачин Е.В. Основные представления о синдроме вегетативной дистонии у детей и принципах лечения. *Практика педиатра*. 2008. № 3. С. 5 - 10.
 22. Miura Y. Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT). *Nihon Rinsho*. 1999 Aug ; 57(Suppl) : 320-325.
 23. Дорофейков В.В., Борисова И.В., Тарасова М.А, Жесткова Н.В., Вавилова Т.В. Лабораторная диагностика лекарственных

- но-индуцированных поражений печени при беременности. *Трансляционная медицина*. 2017. № 4 (3). С. 35 - 44.
24. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. ^{137}Cs concentrations and activity of serum transaminases in children from Polesky and Ivankovsky districts, Kiev region, Ukraine, 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»* / Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dnipro : Serednyak T.K., 2019. Issue 9. P. 48 - 58.
 25. Bandazhevski Yu.I., Dubovaya N.F. Folate Metabolism Gene Polymorphisms and Homocysteinemia in Children from Families Continuously Living in an Area Affected by the Chernobyl Nuclear Power Plant Accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health»* / Under ggeneral adition by prof. Yu.I. Bandazhevsky. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dnipropetrovsk: Serednyak T.K., 2015. Issue 3. P. 16 - 25.
 26. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Генетические дефекты при нарушении функционирования цикла фолиевой кислоты у детей, проживающих на территории, пострадавшей от аварии на ЧАЭС. *Збірник наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2016. Вип. 25. С. 93 - 98.
 27. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. State of folate metabolism and health of children living in areas contaminated with radioactive elements as a result of the Chernobyl nuclear power plant accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health»* / Under ggeneral adition by prof. Yu.I. Bandazhevsky. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dnipro : Serednyak T.K., 2017. Issue 6. P. 16 - 26.
 28. Mc Cully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015 Mar ; 8(2): 211-9. doi: 10.1586/17512433.2015.1010516.
 29. Maron B, Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med*. 2009 ; 60 : 39 - 54. doi: 10.1146/annurev.med.60.041807.123308

30. Lai W.K., Kan M.Y. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab.* 2015 ; 67(1) : 1 - 12. doi: 10.1159/000437098. Epub 2015 Jul 18.
31. Ganguly P. and Alam S. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015 Jan 10 ; 14 (6) : 2 - 10. doi: 10.1186/1475-2891-14-6
32. Gupta S.K., Kotwal J., Kotwal A. et al. Role of homocysteine & MTHFR C677T gene polymorphism as risk factors for coronary artery disease in young Indians. *Indian J Med Res.* 2012 ; 135(4) : 506 - 512.
33. Antoniadis C., Antonopoulos A., Tousoulis D., Marinou K., Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *European Heart J.* 2009 Jan ; 30(1): 6 - 15. doi: 10.1093/eurheartj/ehn515
34. Люсов В.А., Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушений внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2007 ; (2): 41 - 46.
35. Полушин А.Ю., Одинак М.М., Янишевский С.Н и др. Гипергомоцистеинемия – предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2013 ; 4: 89 - 94.
36. Varshney K.K., Gupta J.K. and Mujwar S. Homocysteine induced neurological dysfunctions: A link to neurodegenerative disorders. *Int J Med Res Health Sci .* 2019 ; 8(4): 135 - 146.
37. Škovierová H., Vidomanová E., Mahmood S. et al. The molecular and cellular Effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 20 ; 17(10) : 1710 - 1733. doi: 10.3390/ijms17101733.
38. Miller A. The Methionine-Homocysteine Cycle and Its Effects on Cognitive Diseases. *Altern Med Rev.* 2003 Feb ; 8 (1): 7 - 19.
39. Gao L., Zeng X., Guo H., Wu X., Chen H., Di R., Wu Yi. Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat. *Neurol Sci.* 2012 ; 33(1) : 39 - 43.
40. Plazar N., Jurdana M. Hyperhomocysteinemia and the role of B vitamins in cancer. *Radiol Oncol.* 2010 ; 44(2) : 79 - 85. doi: 10.2478/v10019-010-0022-z

41. Keshteli A., Baracos V., Madsen K. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases : A review. *World J Gastroenterol.* 2015 ; 21(4) : 1081 - 1090. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1081
42. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1999 ; 19 : 217–246.
43. Moretti R., Giuffré M., Caruso P. et al. Homocysteine in Neurology: A Possible Contributing Factor to Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 ; 22(4) : 2051. <https://doi.org/10.3390/ijms22042051>
44. Jakubowski H. The pathophysiological of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *J Physiol Pharmacol.* 2008 Dec ; 59 (Suppl. 9) : 155 - 167.
45. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I.; Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art . *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 17 ; 20 (4) : 867. doi: 10.3390/ijms20040867.
46. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина. *Биохимия.* 2009 . Т. 74 (6). С. 725 - 736.
47. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения). *Международный неврологический журнал.* 2013. № 7(61). С. 19 - 30.
48. Kolling J., Scherer E., da Cunha A.A., da Cunha M.J., Wyse A.T.S. Homocysteine induces oxidative-nitrative stress in heart of rats: prevention by folic acid. *Cardiovasc. Toxicol.* 2011 Mar ; 11(1) : 67 – 73. doi: 10.1007/s12012-010-9094-7.
49. Мясоедов В.В., Жуков В.И. Рецепторные механизмы пароксизмальных состояний (обзор). *Експериментальна і клінічна медицина.* 2004. № 1. С. 5 - 12.
50. Давыдова О.Н., Болдырев А.А. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2007. Том 1. № 4. С. 28 - 34.
51. Владычевская Е.А., Тюлина О.В., Болдырев А.А. Влияние гомоцистеина и гомоцистеиновой кислоты на глутаматные рецепторы на лимфоцитах крысы. *Bull Exp Biol Med.* 2006 ; 142 (1) : 47 - 50.

52. Салмина А.Б., Окунева О.С., Таранушенко Т.Е. и др. Роль нейрон-астроглиальных взаимодействий в дисрегуляции энергетического метаболизма при ишемическом перинатальном поражении головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008. Том 2. № 3. С. 44 - 51.
53. Maron B., Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med*. 2009 ; 60 : 39 - 54. doi: 10.1146/annurev.med.60.041807.123308
54. Zieminska E., Stafiej A., Lazarewicz J.W. Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurons. *Neurochem. Int*. 2003 Sep ; 43(4-5) : 481 - 492. doi: 10.1016/s0197-0186(03)00038-x
55. Милютин Ю.П., Кореньковский А.В., Степанов М.Г. и др. Влияние гипергомоцистеинемии на катехоламинергическое звено гипоталамической регуляции репродуктивной функции крыс. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012. Т. LXI. № 1. С. 41 - 46.
56. Беляева Л.М., Король С.М., Хрусталева Е.К. и др. Ранние проявления метаболического синдрома у детей с артериальной гипертензией // Материалы III Международного симпозиума, Гродно, Республика Беларусь, 20–22 сентября 2017 г. / отв. ред. Л.И. Надольник. Гродно : «ЮрСаПринт», 2017. С. 18 - 23.
57. Супрун С.В., Ларіна Т.М., Козлов В.К. и др. Структура поліморфізму гена фолатного циклу (MTHFR) у вагітних жінок корінного та прийшлого населення. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. Том 16, № 2, ч. 2 (62). С. 115 - 118.
58. Микитенко Д.О., Тимченко О.І. Поширеність поліморфізмів гена метилентетрагідрофолатредуктази серед поріділь Київського регіону. *Медичні перспективи*. 2009. Том XIV, № 3. С. 101 - 104.
59. Вайнер А.С., Воронина Е.Н., Кострыкина Н.А., Филипенко М.Л. Полиморфные варианты генов фолатного цикла в популяции жителей Новосибирска. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2008. Том 6. Вып. 2. С. 13 - 19.

60. Гречанина Е.Я., Малатон Р., Гречанина Ю.Б. и др. Поиск фенотипических соотношений при дефектах фолатного цикла за пределами обычной генетики (часть II). *Ультразвуковая перинатальная диагностика*. 2008. № 26. С. 3 - 14.
61. Гречанина Е.Я., Малатон Р., Гречанина Ю.Б. и др. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008. № 6. С. 57-65.
62. Bandazheuski Yu.I., Dubova N.F. Genetic polymorphisms and the level blood homocysteine in children and their mothers from the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2017. Vol. 5, № 2. P. 130-139.
63. Вайнер А.С., Кудрявцева Е.А., Жечев Д.А. и др. Исследование ассоциации полиморфизма генов фолатного обмена с риском врожденных аномалий развития. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011. № 3 (46). С. 10-16.
64. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В. и др. Оценка роли гипергомоцистеинемии и полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в развитии хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016. № 15(4). С. 22-28.
65. Жилыева Т.В., Сергеева А.В., Благоданова А.С., Касимова Л.Н. Психопатологическая характеристика и особенности социального функционирования больных шизофренией с носительством Т-аллеля в полиморфном локусе гена обмена фолатов MTHFR677C>T. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016. № 11. Р. 5-11.
66. Gariglio L., Riviere S., Morales A., Rafael P. Comparison of homocysteinemia and MTHFR677CT polymorphism with Framingham Coronary Heart Risk Score. *Archs Cardiol Mex*. 2014 Apr-Jun ; 84(2) : 71 - 78. doi: 10.1016/j.acmx.2013.12.006. Epub 2014 May 1.
67. Whyne T.F. Jr. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects. *Angiology*. 2015 ; 66(5) : 401 - 404.

68. Patti G., Fossati C., Nusca A., Mega S. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)C677T genetic polymorphism and late infarct-related coronary artery patency after thrombolysis. *J Thromb. Thrombolysis*. 2009 ; 27(4) : 413-420.
69. Nie Y., Gu H., Gong J., Wang J. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and congenital heart disease: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Dec ; 49(12) : 2101 - 2108. doi: 10.1515/CCLM.2011.673
70. Kumar P., Yadav U., Rai V. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and breast cancer risk: Evidence for genetic susceptibility. *Meta Gene*. 2015 Oct 1; 6 :72 - 84. doi: 10.1016/j.mgene.2015.08.008.
71. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. The role of genome of folate metabolism in the occurrence of hyperhomocysteinemia in children from the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health»* / Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dnipro : Serednyak T.K., 2017. Issue 6. P. 27 - 35.
72. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am.J. Epidemiol*. 2000 May 1 ; 151(9) : 862 - 877. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010290.
73. Magana A.A., Reed R.L., Koluda R., Miranda C.L. and al. Vitamin C activates the folate-mediated one-carbon cycle in C2C12 myoblasts. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Mar 5 ; 9(3) : 217 - 231. doi: 10.3390/antiox9030217.
74. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. Genome of folate metabolism and folic acid deficiency in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collected scientific works of employees of NMAPE named after P.L. Shupik*. 2018. Vol. 29. P. 304 - 311.
75. Weisberg I., Tran P., Christensen B. et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998. Jul ; 64(3) : 169 - 172. doi: 10.1006/mgme.1998.2714.

76. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007. Т. X, № 1. С. 91 - 96.
77. Загальнодозиметрична паспортизація та результати ЛВЛ-моніторингу в населених пунктах України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської катастрофи. Дані за 2011 р. ЗБІРКА 14. К. : МОЗ України, НАМНУ України, МНС України, ДАЗВ, ДУ «ННЦРМ НАМН України», НД ІРЗ АТН України, 2012. 99 с.
78. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Последствия Чернобыльской катастрофы: репродукция человека в условиях радиационного воздействия. К. : Координационный аналитический центр «Экология и здоровье», 2011. 116 с. (Украина).
79. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф., Швартау В.В., Козярин И.П. Тератогенное действие зерна овса из района, пострадавшего от аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2014. № 3(07). С. 40 - 45.
80. Азаров С.І., Руденко О.В., Сидоренко В.Л., Эременко С.А. Радіаційний ризик для населення від пожеж у лісах, забруднених Чорнобильськими радіонуклідами. *Екологічна безпека та природокористування* : Зб. наук. пр. К., 2012. Вип. 9. С. 19 - 25.
81. Израэль Ю.А., Вакуловский С.М., Ветров В.А. и др. Чернобыль: Радиоактивное загрязнение природных сред. Л. : Гидрометеиздат, 1990. 296 с.
82. Азаров С.І., Сидоренко В.Л., Руденко О.В. Вивчення процесу надходження радіонуклідів у повітря при пожежах у лісах зони відчуження ЧАЕС. *Проблемы пожарной безопасности : Сборник научных трудов*. К., 2011. Вип. 30. С. 16 - 23.
83. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами на сердечно-сосудистую систему. *Сибирский медицинский журнал*. 2015. Т. 30. № 3. С. 7 - 12.
84. Ren C., Park S., Vokonas P., Sparrow D. and al. Air Pollution and Homocysteine: More Evidence that Oxidative Stress-related Genes Modify Effects of Particulate Air Pollution. *Epidemiology*. 2010 Mar ; 21(2) : 198 - 206. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181cc8bfc.

85. Pope C.A., Turner M.C., Burnett R. et al. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders and cardiovascular mortality. *Circ. Res.* 2015 Jan 2 ; 116 (1) : 108 - 115. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305060.
86. Shah A.S.V., Langrish J.P., Nair H., McAllister D.A., Hunter A.L., Donaldson K., Newby D.E., Mills N.L. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta analysis. *Lancet.* 2013 Sep 21 ; 382(9897) : 1039 - 1048. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60898-3.
87. Park S. K., O'Neill M.S., Vokonas P.S. et al. Traffic-related particles are associated with elevated homocysteine. The VA Normative Aging Study. *Am. J. Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 1 ; 178 (3) : 283 - 289. doi: 10.1164/rccm.200708-1286OC.
88. Кашпаров В.А., Миронюк В.В., Журба М.А. и др. Радиологические последствия пожара в Чернобыльской зоне отчуждения в апреле 2015 года. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2017. Т. 57. № 5. С. 512 - 527.
89. Богорад В.И., Литвинская Т.В., Шевченко И.А. и др. Радиационные последствия пожара в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС. *Ядерна та радіаційна безпека.* 2016. Т. 69. № 1. С. 64 - 68.
90. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. Dynamics of hyperhomocysteinemia in children living in areas contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl nuclear power plant accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl : ecology and health» / Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky.* Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dni-pro : Serednyak T.K., 2017. Issue 6. P. 36 - 40.
91. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Forest fires in the Chernobyl exclusion zone and children's health. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Kyiv : «Aliant» LLC. 2021. 44 p.
92. Sheybak V.M., Lelevich V.V., Bandazhevsky Yu.I. Amino acids of blood plasma and tissues of animals after of cesium and strontium radionuclides. *Clinical and experimental aspects of the effect of incorporated radionuclides upon the organism / Ed. By Yu.I. Bandazhevsky, V.V. Lelevich.* Gomel, 1995. P. 83-106.

93. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Гипергомоцистеинемия и B_{12} -фолиевый дефицит у детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2017. Том 5, № 1. С. 25 - 32.
94. Bandazheuski Yu.I., Dubovaya N.F. Provision of vitamins that participate in the exchange of homocysteine in children from the areas affected by the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2018. Vol. 6. № 1. P. 41 - 48.
95. Чисельність наявного населення Київської області на 1 січня 2020 року: статистичний збірник. К. : Головне управління статистики у Київській області, 2020. 37 с.
96. Лібанова Е.М. Чернобыльская катастрофа: 25 років потому / Е.М. Лібанова. *Демографія та соціальна економіка*. 2011. № 2 (16). С. 3-18.
97. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. Comparative assessment of metabolic processes in children living in the areas affected by the Chernobyl Nuclear Power plant accident. *Environment&Health*. 2017. № 4. С. 27-30.
98. Clarke M., Ward M., Strain J.J. et al. B-vitamins and bone in health and disease: the current evidence. *Proc Nutr Soc*. 2014 May ; 73(2) : 330 - 339. doi: 10.1017/S0029665114000044.
99. Alswat K.A. Gender Disparities in Osteoporosis. *J. Clin. Med. Res*. 2017 May ; 9 (5) : 382 - 387. doi: 10.14740/jocmr2970w.
100. Cawthon. P.M. Gender Differences in Osteoporosis and Fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Jul ; 469(7) : 1900 - 1905. doi: 10.1007/s11999-011-1780-7.
101. Van Meurs J.B.J., Dhonukshe-Rutten R.A.M., Pluijm S.M.F., van der Klift M. et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med*. 2004 May 13 ; 350 (20) : 2033 - 2041. doi: 10.1056/NEJMoa032546.
102. McLean R.R., Jacques P.F., Selhub J. and al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med*. 2004 May 13 ; 350 (20) : 2042 - 2049. doi: 10.1056/NEJMoa032739.
103. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D., Lombardi M. et al. Cloning and characterization of an extracellular $Ca(2+)$ -sensing receptor

- from bovine parathyroid. *Nature*. 1993 Dec 9 ; 366 (6455) : 575 - 580. doi: 10.1038/366575a0.
104. Gattineni J. Inherited Disorders of Calcium and Phosphate Metabolism. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Apr ; 26 (2) : 215 - 222. doi: 10.1097/MOP.0000000000000064.
 105. Bandazheuski Yu.I., Dubovaya N.F. The regulation of calcium-phosphorus metabolism in the body of children living in the conditions of the consequences of the Chernobyl accident. *New stages of development of modern science in Ukraine and EU countries* : monograph / edited by authors. 4th ed. Riga, Latvia : “Baltija Publishing”, 2019. P. 1 - 20.
 106. Bandazheuski Yu.I., Dubova N.F. The state of folate metabolism and calcium metabolism in children living in districts affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collected of scientific works of staff members of NMAPE named after P.L. Shupik*. Kyiv. 2019. Vol. 33. P. 85 - 96.
 107. Bandazheuski Yu.I., Dubovaya N.F. The metabolic relationship of calcium and phosphorus to the state of genom of folate metabolism in children living in the areas suffered from the Chornobyl nuclear power plant accident. *Environment & health*. 2019. № 4. P. 51 - 56.
 108. Herrmann M., Widmann T., Herrmann W. Homocysteine - a newly recognised risk factor for osteoporosis. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1111-7. doi: 10.1515/CCLM.2005.194.
 109. Ravichandran S., Ashish K.J., Krishnagopal R., Surendher K.R. Serum homocysteine levels and the risk of Osteoporosis. *Int J Med Res Rev*. 2016;4(4):557-561. doi: 10.17511/ijmrr.2016.i04.14.
 110. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan ; 5Suppl 1 : 23 - 30. doi: 10.2215/CJN.05910809.
 111. Felsenfeld A.J., Rodriguez M., Aguilera-Tejero E. Dynamics of Parathyroid Hormone Secretion in Health and Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov ; 2 (6) : 1283 - 1305. doi: 10.2215/CJN.01520407.
 112. Biber J., Hernando N., Forster I., Murer H. Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pflugers Arch – Eur J Physiol*. 2009 May ; 458(1) : 39 - 52.

113. Kronenberg H.M. NPT2a — The key to phosphate homeostasis. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26 ; 347 (13) : 1022 - 1024.
114. Estepa J.C., Aguilera-Tejero E., Lopez J., Estepa C. et al. Effect of phosphate on parathyroid hormone secretion in vivo. *J Bone Miner Res*. 1999 Nov ; 14(11) : 1848 - 54. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.11.1848.
115. De Francisco A. L.M., Cobo M.A., Stwtien M.A. et al. Effect of serum phosphate on parathyroid hormone secretion during hemodialysis. *Kidney International*. 1998. Vol. 54. P. 2140–2145.
116. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В., Федоренко Е.В., Мохорт Е.Г. Йодный дефицит: где мы теперь? (Эффективность белорусской стратегии ликвидации йодного дефицита: 15-летний опыт). *Международный эндокринологический журнал*. 2015. № 2 (66). С. 13 - 19.
117. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В., Федоренко Е.В., Мохорт А.Г. Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы. *Проблемы эндокринологии*. 2018. Т. 64. № 3. С. 170-179.
118. Кравченко В.І. Чорнобильська аварія та йодна недостатність як фактори ризику тиреоїдної патології у населення постраждалих регіонів України. *Международный эндокринологический журнал*. 2016. № 2(74). С. 13-20.
119. Мохорт Т.В., Петренко С.В., Океанов А.Е., Коломиец Н.Д. Результаты внедрения стратегии ликвидации йодной недостаточности в Республике Беларусь. *Международный эндокринологический журнал*. 2007. 2 (8). С. 39 – 43.
120. Hatch M., Polyanskaya O., McConnell R., Gong Z. et al. Urinary Iodine and Goiter Prevalence in Belarus : Experience of the Belarus–American Cohort Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Diseases Following the Chornobyl Nuclear Accident. *Thyroid*. 2011 Apr ; 21(4) : 429 - 437. doi: 10.1089/thy.2010.0143
121. Мойсеёнок А., Альфтан Г., Мойсеёнок Е., Ровбуть Т., Пыроцкий А., Пеховская Т. Недостаточность селена у населения Беларуси: технологии предупреждения и коррекции. *Наука и инновации*. 2012. № 11 (117). С. 62 -67.

122. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. Селен и щитовидная железа. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010. Т. 7. № 2. С. 7 - 18.
123. Нестеренко В.Б. Масштабы и последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС для Беларуси, Украины и России. Минск : Право и экономика, 1996. 72 с.
124. Яблоков А.В., Нестеренко В.Б., Нестеренко А.В., Преображенская Н.Е. Чернобыль: последствия Катастрофы для человечества и природы. Москва : Товарищество научных изданий КМК, 2016. 826 с.
125. Василенко И.Я., Василенко О.И. Радиоактивный йод. Энергия: экономика, техника, экология. 2003. № 5. С. 57 - 62.
126. Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля / Под ред. проф. Л.Н. Астаховой. Минск, 1996. 216 с.
127. Дрозд В.М., Лущик М.Л., Данилова Л.И. и др. Опыт скрининговых исследований состояния щитовидной железы в постчернобыльский период. *Цитология и генетика*. 2016. Т. 50. № 6. С. 8-14.
128. Tronko M., Bogdanova T., Saenko V. et al. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. Nagasaki : Nagasaki Association for Hibakushas 'Medical Care (NASHIM), 2014. 175 p.
129. Рак в Україні, 2014-2015 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 17. К.: Національний інститут раку, 2016. С. 62. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm
130. Рак в Україні, 2015-2016 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 18. К.: Національний інститут раку, 2017. С. 62. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm
131. Рак в Україні, 2016-2017 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 19. К.: Національний інститут раку, 2018. С. 60. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index.htm
132. Рак в Україні, 2017-2018 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 20. К.: Національний інститут раку, 2019. С. 62. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm
133. Рак в Україні, 2018-2019 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 21. К.: Національний інститут раку, 2020. С. 58. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm

134. Медицинские последствия Чернобыльской аварии и специальные программы здравоохранения: Доклады экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума ООН. Женева, 2006. 182 с.
135. Бандажевский Ю.И. Синдром инкорпорированных долгоживущих радионуклидов. Чернобыль 25 лет: *Инкорпорированные радионуклиды Cs-137 и здоровье людей* / Под ред. проф. Ю.И. Бандажевского. Киев : Координационный аналитический центр «Экология и здоровье», 2011. С. 123 - 137.
136. Митюкова Т.А., Дрозд В.М., Астахова Л.Н. Функциональное состояние щитовидной железы у детей и подростков Беларуси в первую декаду после Чернобыля. Чернобыль: 30 лет спустя : материалы междунар. науч. конф. Гомель : Ин-т радиологии, 2016. С. 147 - 149.
137. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Лабораторный скрининг в диагностике состояний щитовидной железы у детей из радиоактивно загрязненных районов спустя 30 лет после аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Збірник наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2016. Вип. 26. С. 494 - 499.
138. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. The state of folate metabolism and its link with thyroid system in children after forest fires in the Chernobyl exclusion zone. *Environment & Health*. 2019. № 2 (91). P. 10 - 16. <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.02.010>.
139. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. проф. А.И. Кубарко и проф. S. Yamashita. Минск-Нагасаки, 1998. 368 с.
140. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. The role of the folate cycle genome in establishing links between homocysteine, hormones of the pituitary-thyroid axis and vitamins of the «B» group in children from the districts, bordering the Chernobyl exclusion zone. *Innovative scientific researches: European development trends and regional aspect* : monograph / edited by authors. 4th ed. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2020. P. 42 - 62. doi:10.30525/978-9934-588-38-9-53
141. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. MTHFR677TT genotype and the level of vitamin B₉ in children, who live in the areas affected by

- the Chernobyl nuclear power plant accident. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2018. Vol. 6. № 2. P. 249 - 255.
142. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. Genome of folate metabolism and folic acid deficiency in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collected scientific works of employees of NMAPE named after P.L. Shupik*. 2018. Vol. 29. P. 304 - 311.
143. Bandazhevskiy Yu.I., Dubova N.F. MTHFR:677TT genotype and state of hyperhomocysteinemia in the children of regions suffered as a result of the accident at the Chornobyl nuclear power plant. *Environment&Health*. 2018. № 2 (86). P. 10 - 15.
144. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. The role of folate metabolism genome in the formation of triiodothyronine in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Фактори експериментальної еволюції організмів : зб. наук. пр. / Національна академія наук України, Інститут молекулярної біології і генетики, Укр. т-во генетиків і селекціонерів ім. М.І. Вавилова; редкол.: В.А. Кунах (голов. ред.) [та ін.]. Київ : Укр. т-во генетиків і селекціонерів ім. М.І. Вавилова, 2019. Т. 24. С. 197 - 201.*
145. Зуева О.М., Малахова Ю.И. К патогенезу иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы. *Омский научный вестник*. 2013. № 2 (124). С. 8 - 12.
146. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec ; 16(4) : 1065 - 72. doi: 10.1677/ERC-09-0150
147. Haymart M., Glinberg S., Liu J., Sippel R., Jaume J., Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Sep ; 71 (3): 434 - 39. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03489.x.
148. Fiore E., Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr ; 97(4):1134-45. doi: 10.1210/jc.2011-2735. Epub 2012 Jan 25.
149. Dillmann W. Mechanism of action of Thyroid hormone on the cardiac vascular system. Thyroid and Heart Failure. In: Iervasi G., Pingitore A. (eds). *Thyroid and Heart Failure*. Milano : Springer, 2009. P. 45 - 54.

150. Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol.* 2004 Sep ; 29(3) : 139 - 50.
151. Бандажевский Ю.И., Введенский Д.В., Лакудас Е.Л. Система мать-плод в условиях инкорпорации радионуклидов / В кн: Структурно-функциональные эффекты инкорпорированных в организм радионуклидов / Под редакцией Ю.И. Бандажевского. Гомель, 1997. С. 119 - 141.
152. Bandazheuski Yu.I., Dubova N.F. Associations between processes of ^{137}Cs incorporation into human body, MTHFR:C677T genetic polymorphism and physical growth in children living in districts affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»* / Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dnipro : Serednyak T.K., 2019. Issue 9. P. 11 - 21.
153. Ergül E., Sazci A., Utkan Z., Canturk N.Z. Polymorphisms in the MTHFR Gene Are Associated with Breast Cancer. *Tumor Biology.* 2003 Nov-Dec ; 24 (6): 286 -90.. doi: 10.1159/000076460.
154. Hosseini M., Houshmand M., Ebrahimi A. MTHFR polymorphisms and breast cancer risk. *Arch Med Sci.* 2011 Feb ; 7(1):134 - 137. doi: 10.5114/aoms.2011.20618
155. Waseem M., Hussain S., Kumar S. et al. Association of MTHFR (C677T) Gene Polymorphism With Breast Cancer in North India. *Biomark Cancer.* 2016 ; 8: 111 - 117. doi: 10.4137/BIC.S40446
156. Fedorenko Z., Gulak L., Ryzhov A., Gorokh Ye. et al. Characteristics of breast cancer incidence trend models in Ukraine after the Chernobyl accident. *Clinical oncology.* 2012. № 5 (1). P. 11 - 16.
157. Fedorenko Z., Hulak L., Ryzhov A., Horokh Ye. et al. Risk of breast cancer development in the women of the younger age categories in Ukraine. *Environment&Health.* 2016. № 1. P. 36 - 41.
158. Рак в Україні, 2014-2015 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 17. К. : Національний інститут раку, 2016. С. 46. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm.
159. Рак в Україні, 2015-2016 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 18. К. : Національний інститут раку, 2017. С. 46. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm.

160. Рак в Україні, 2016-2017 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 19. К. : Національний інститут раку, 2018. С. 44. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index.htm.
161. Рак в Україні, 2017-2018 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 20. К. : Національний інститут раку, 2019. С. 46. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm.
162. Рак в Україні, 2017-2018 : Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 21. К. : Національний інститут раку, 2018. С. 46. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm.
163. Zhang X., Liu T., Li Y., Li S. Association between MTHFR 677C/T and 1298A/C gene polymorphisms and breast cancer risk. *Genet. Mol. Res.* 2015 Dec. 14(4) : 16425 -30. doi: 10.4238/2015. December.9.12.
164. Дубова Н.Ф., Бандажевський Ю.І. Динаміка вмісту ^{137}Cs в організмі дітей із районів Київської області, що межують з чорнобильською зоною відчуження. *Довкілля та здоров'я*. 2020. № 2 (95). С. 30 - 37. <https://doi.org/10.32402/dovkil2020.02.030>

Перелік скорочень

ЧАЕС	— Чорнобильська атомна електростанція
ЧЗВ	— Чорнобильська зона відчуження
ЛВЛ	— лічильник випромінювання людини
^{137}Cs	— радіоактивний ізотоп цезію
^{90}Sr	— радіоактивний ізотоп стронцію
Me	— медіана
IKP	— інтерквартильний размах (інтервал значень ознаки, що містить центральні 50 % спостережень вибірки, тобто інтервал між 25-ю та 75-ю процентилями).
IP	— індекс Рорера (індекс фізичного розвитку)
ФР	— фізичний розвиток
HGB	— гемоглобин
RBC	— еритроцити
АТ	— артеріальний тиск
САТ	— систолічний артеріальний тиск
ДАТ	— діастолічний артеріальний тиск
ПАТ	— пульсовий артеріальний тиск
ЧСС	— частота серцевих скорочень
ЖєЛ	— життєва ємність легень
АСТ	— аспартатамінотрансфераза
АЛТ	— аланінамінотрансфераза
АСТ/АЛТ	— коефіцієнт де Рітіса
ЦНС	— центральна нервова система
H _{cy}	— гомоцистеїн
Met	— метіонін
Cyst	— цистатіонін
Cys	— цистеїн
Ser	— серін
Bet	— бетаїн
Chol	— холін

ФЦ	—	фолатний цикл
ФК	—	фолієва кислота
MTHFR	—	Метилентетрагідрофолатредуктаза
MTR	—	B12 метіонін-синтаза
MTRR	—	метіонін-синтаза редуктаза
CBS	—	цистатіонін-β-синтаза
SAM	—	S-аденозилметіонін
5-MTHF	—	5-метилтетрагідрофолат
5,10 MTHF	—	5,10 метилентетрагідрофолат
Алель С	—	нейтральна алель генетичного поліморфізму MTHFR C677T
Алель Т	—	алель ризику генетичного поліморфізму MTHFR C677T
Алель А	—	нейтральна алель генетичного поліморфізму MTHFR A1298C
Алель С	—	алель ризику генетичного поліморфізму MTHFR A1298C
Алель А	—	нейтральна алель генетичного поліморфізму MTR A2756G
Алель G	—	алель ризику генетичного поліморфізму MTR A2756G
Алель А	—	нейтральна алель генетичного поліморфізму MTRR A66G
Алель G	—	алель ризику генетичного поліморфізму MTRR A66G
NMDA	—	N-метил-D-аспартат
АТФ	—	аденозинтрифосфорна кислота
Са	—	кальцій
Са ²⁺	—	іонізований кальцій
Р	—	фосфор
ПТГ	—	паратиреоїдний гормон
ТТГ	—	тиреотропний гормон гіпофіза
Т3	—	трийодтиронін

T4	—	тироксин
Кн	—	кальцитонін
К	—	кортизол
Тес	—	тестостерон
СІДР	—	синдром інкорпорованих довгоживучих радіонуклідів

Наукове видання

Ю. І. Бандажевський, Н. Ф. Дубова

**ЧОРНОБИЛЬСЬКА КАТАСТРОФА
І ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ.
35 РОКІВ СВІТОВОЇ ТРАГЕДІЇ**

Редагування та випуск *О. С. Дубова*
Комп'ютерна верстка *А. М. Самченко*

Підписано до друку 25.02.2022
Формат 60×84 1/16. Папір офсетний.
Умовн. друк. арк. 9,06.
Наклад 300 прим.

ТОВ «Альянт»
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до державного реєстру видавців, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 6749 від 08.05.2019 р.

08130, Київська обл., Києво-Святошинський р-н,
с. Петропавлівська Борщагівка,
вул. Соборна, 10-Г, прим. 201