

«Әр түрлі мөлшерде ішкі сәулеленудің биохимиялық әсері (эксперименттік зерттеу)»

тақырыбына

Бауыржан Арайлымның

6D110100 - Медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесіне ізденуге диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

Мәселенің өзектілігі:

Аз мөлшердегі иондаушы радиацияның биологиялық жүйелерге әсері радиобиология мен медицинадағы маңызды проблема болып табылады [А.Р.Туков және басқалар, 2018; П.Қ.Қазымбет және басқалар, 2018]. Ядролық энергетиканың дамуы, техниканың әр түрлі салаларындағы радиоактивті материалдарды сынау көлемінің ұлғаюы, әр түрлі мақсаттағы атом реакторларының ядролық қалдықтары, әлемнің әр түкпіріндегі радиациялық апаттар әрдайым сәулелену дозаларының жоғарылауымен қатар жүреді [Shichijo K., et al., 2017]. Нәтижесінде тұрғындар үнемі биологиялық белсенділігі жоғары сыртқы және ішкі сәулелену арқылы иондаушы радиация әсеріне ұшырайды, осының салдарынан ағзаның жасушалары мен тіндеріндегі кейіннен болатын функционалды және морфологиялық өзгерістермен қалыпты биохимиялық процестер бұзылады [Касымова Г.Г, және басқалар, 2018; Cullings H.M. et al., 2017].

Ішкі сәулелену - бұл радионуклидтердің тыныс алу жүйесі, асқазан-ішек жолдары және тері арқылы ағзаға енуі. Ең қауіптісі ингаляциялық жолмен өту. Бұған альвеоланың үлкен тыныс алу беті ықпал етеді, оның ауданы $\approx 100 \text{ м}^2$ (тері бетінен 50 есе үлкен). Екінші маңызды жол – иондаушы сәуле өнімдерінің тамақ пен су арқылы өтуі [Василенко Е.К., т.б., 2015]. Бірқатар авторлардың пікірі бойынша, ішкі сәуле алу барысында негізгі нейтронды-белсендірілген радионуклидтердің бірі - ^{56}Mn және ^{60}Co сияқты химиялық элементтер [Stepanenko V., et al., 2017; Chaizhunusova N., et al., 2017].

Дененің сәулеленуге реакциясы ең алдымен тіндердің иондаушы сәулемен тікелей зақымдануынан туындайтын және метаболизм процестерін реттеудің гомеостатикалық жүйелеріндегі кейінгі өзгерістерді бастаудан болатын бастапқы радиобиологиялық әсерге негізделген. Гомеостатикалық процестердің бұзылуын сәулеленген организмнің биохимиялық параметрлерін бақылау арқылы айтуға болады [Грицук А.И., және басқалар, 2010]. Жануарларға радиацияның аз мөлшерде ұзақ әсер етуіне негізделген биологиялық әсерлердің болу мүмкіндігін болжау, техногендік ластану жағдайында осы әсер ету дәрежесін және жасушалы метаболизмнің бүкіл жүйесінің өзгеруін толық бағалауға мүмкіндік беретін маңызды метаболикалық параметрлерді іздеуді қажет етеді.

Осыған байланысты биохимиялық зертханалық зерттеулер организмде болып жатқан процестердің бағытын анықтауға және олардың жағдайын дұрыс бағалау критерилерін жасауға қабілетті.

Зерттеу мақсаты – тәжірибе жүзінде жануарлар ағзасында әр түрлі дозадағы ингаляциялық жолмен түскен ішкі сәулелендіру әсерінен дамиды биохимиялық параметрлердің өзгеру сипатын зерттеу.

Міндеттер:

1. Сәулелендірудің әр түрлі мерзімінде және әр түрлі дозасында ^{56}Mn инкорпорацияланған радиобелсенді изотоп есебінен тыныс жолдары арқылы сәулелендіру кезіндегі эксперименттік жануарлардың қанындағы ақуыз, көмірсу, липидтер алмасуының, электролиттердің және қан арнасындағы ферменттердің белсенділігінің көрсеткіштеріндегі өзгерістердің сипатын зерттеу.

2. 2 Гр дозасындағы сыртқы гамма-сәуленің және ^{56}Mn инкорпорацияланған радиобелсенді изотоп есебінен сәулелендірудің эксперименттік жануарлардың қанының гематологиялық көрсеткіштеріне тигізетін әсерінің салыстырмалы сипаттамасын беру.

3. Иондаушы сәулелену дозасына байланысты қанның биохимиялық көрсеткіштері арасындағы корреляциялық байланысты анықтау.

Ғылыми жаңалығы:

1. «Шағын» дозада ішкі (^{56}Mn) және сыртқы (^{60}Co) иондаушы сәулеленудің, сондай-ақ белсендірілмеген марганец диоксидінің (MnO_2) әсер етуі кезінде егеуқұйрықтардың қанындағы ақуыз, көмірсу, липидтер алмасуының көрсеткіштері және электролиттер мен қан сарысуы құрамындағы ферменттер белсенділігінің өзгеру динамикасы эксперименттік жұмыс аясында алғаш рет зерттелді. Қан сарысуындағы жалпы ақуыз, жалпы холестерин, билирубин, АЛТ және ЛДГ ферменттерінің белсенділігі «шағын» дозадағы ішкі сәуле әсеріне тұрақсыз екендігі анықталды. «Шағын» дозадағы ішкі сәулелену (^{56}Mn) әсері сыртқы γ -сәулеле (^{60}Co) әсеріне қарағанда айқын болды. Бұл нейтронды-белсендендірілген ^{56}Mn ұнтағының β -сәулені бөлуімен байланысты болуы мүмкін.

2. Әлемде алғашқы рет сыртқы гамма сәулелену мен «шағын» дозалардағы ішкі сәулелену кезіндегі гематологиялық көрсеткіштердің салыстырмалы бағалауы алғаш рет берілді. «Шағын» дозада ішкі сәулелену әсеріне гематологиялық параметрлер - эритроциттер мен лейкоциттер тұрақты болып келеді. Бұл 2 Гр дозасындағы сыртқы гамма-сәулеленумен салыстырғандағы ^{56}Mn инкорпорацияланған радиобелсенді изотоп есебінен сәулелендірудің әсері туралы ұғымды нақтылап, кеңейтуге мүмкіндік береді.

3. Әлемде алғашқы рет иондаушы сәулелену дозасына байланысты қанның биохимиялық көрсеткіштерінің корреляциялық байланысы алғаш рет зерттелді. Әсер етуден кейін 3-ші тәулікте жалпы ақуыз, жалпы холестерин, АЛТ, ЛДГ сияқты биохимиялық көрсеткіштер мен ішкі сәулелену дозасы арасында корреляциялық байланыс күшті және кері екендігі анықталды. Яғни ішкі сәулелену дозасы артқан сайын бұл көрсеткіштердің қан сарысуындағы мөлшері азая береді.

Тәжірибелік және теориялық маңыздылығы:

1. Алынған ғылыми деректер шағын дозадағы ^{56}Mn инкорпорацияланған радиобелсенді изотоп есебінен ішкі сәулелендірудің зат алмасу процестеріне

тигізетін әсері туралы теориялық білімді кеңейтуге және толықтыруға мүмкіндік береді. Иондаушы радиацияның әсер етуінің патогенезінде биохимиялық бұзылыстардың дамуы туралы алынған ғылыми деректер апаттардың салдарынан сәулеленуге ұшыраған тұрғындарды сауықтыру бағдарламаларын жасауға оң ықпал ететін болады.

2. Биохимиялық көрсеткіштерді зерттеу нәтижелері диагностикалық және терапиялық процедуралардан кейін, кәсіби әсер ету кезінде, апаттар мен жазатайым оқиғалар салдарынан, сонымен қатар онкологиялық науқастарда жедел және ұзақ мерзімді радиациялық әсерлер дамуының болжамдық критерийлерін жасауға негіз бола алады.

3. Эксперименттік зерттеулердің материалдары ғылыми-зерттеу зертханаларында, қалыпты және патологиялық физиология, биология, экология мен жалпы гигиена, сонымен қатар биология және экология кафедраларында оқу үрдісінде қолданылатын болады; және қызметкерлердің кәсіби топтары арасында иондаушы сәулеленудің әр түрлі параметрлеріне қарсы радиациялық қорғаныстың алдын алу шараларын жасау үшін ескеруге болады.

Қорғауға ұсынылған диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

1. Ішкі және сыртқы иондаушы сәуле эксперименталды жануарлардың қанының биохимиялық параметрлерінің өзгеруіне әкеледі. Қан сарысудағы тұрақты көрсеткіштерге - электролит концентрациясы және липопротеин деңгейі жатады. Қан көрсеткіштерінің ішінде ферменттердің белсенділігі, жалпы билирубин, триглицеридтер және холестерин деңгейі максималды өзгеріске ұшырады. Ішкі сәулеленудің (^{56}Mn) «шағын» дозадағы әсерлері сыртқы (^{60}Co) γ -сәулеленумен байланысты әсерге қарағанда анағұрлым айқын.

2. «Шағын» дозада ішкі сәулелену әсеріне гематологиялық параметрлер - эритроциттер мен лейкоциттер тұрақты болып келеді.

3. «Доза-әсер» концепциясы жедел мерзімде ішкі сәулелену дозасы ұлғайған сайын жалпы ақуыз, жалпы холестерин, АЛТ сияқты биохимиялық көрсеткіштерінің азаюымен көрінеді. Яғни ішкі сәулелену дозасы артқан сайын бұл көрсеткіштердің қан сарысуындағы мөлшері азая береді. Уақытқа байланысты да, яғни 3-ші және 60-шы тәулікте биохимиялық көрсеткіштердің корреляция бағыты және күші өзгерді.

Зерттеу материалдары мен әдістері:

Эксперимент «Wistar» тұқымды 216 он апталық зертханалық ақ еркек жынысты егеуқұйрықтарына жүргізілді. Жануарлардың салмағы 212 г (95% СА:198-215) құрады. Іріктеу көлемін есептеу үшін «Power and Sample Size Analysis» бағдарламасы қолданылды. Эксперимент ғылыми мақсаттарда пайдаланылатын Жануарларды қорғау жөніндегі белгіленген биоэтика принциптеріне сәйкес Еуропалық Парламенттің 2010/63 / ЕУ директивасы және Еуропалық Одақ Кеңесінің 2010 жылғы 22 қыркүйектен бастап ғылыми мақсаттарда қолданылатын жануарларды қорғау және «3R» тұжырымдамасының талаптарына сәйкес, «Семей медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамының Этика комитетімен қаралып, мақұлданды (2018 жылғы 30 қарашадағы №3 хаттама).

Эксперименттік жануарлар 6 топқа бөлінді.

Бірінші топ (n=36), екінші (n=36) және үшінші (n=36) топ «шағын» дозадағы ^{56}Mn нейтрондық-белсендірілген ұнтағының ингаляциясына ұшыратылды (1-топта – 41 мГр (I - $^{56}\text{MnO}_2 \times 1$), 2-ші топта – 91 мГр (I - $^{56}\text{MnO}_2 \times 2$), 3-топта – 100 мГр (I - $^{56}\text{MnO}_2 \times 4$)). Осы мақсатта, марганец диоксиді ұнтағы алдымен «Байкал-1» ядролық реакторында (Курчатов қ., Қазақстан) белсендендірілді. Нейтрондық-белсендендірілген марганец ұнтағы (^{56}Mn) арнайы бокста болған жануарлардың үстіне пневматикалық түрде бүркіп шашыратылды. ^{56}Mn тобының үш егеуқұйрығы ішкі сәулелендіру дозасын анықтау үшін дозиметриялық зерттеулерге қолданылды.

Төртінші жануарлар тобы (n=36) белсендірілмеген MnO_2 ұнтағымен ингаляциялауға ұшыратылды. Марганец диоксиді (MnO_2) ұнтағын бүркіп шашырату процесі шашыратылатын ұнтақты арнайы тесіктер арқылы беру үшін арналған түтік қосылған, биологиялық объектілер орналасқан контейнерде жүргізілді.

Бесінші жануарлар тобы (n=36) «Teragam K-2 unit» (UJP Praha, Praha-Zbraslav, Czechia) чех радиотерапевтік қондырғысы көмегімен 2 Гр дозасындағы ^{60}Co сыртқы γ -сәулеленуге ұшыратылды.

Алтыншы топ (n=36) – бақылау тобы. Бақылау тобы сау егеуқұйрықтардан тұрды (ішкі және сыртқы сәулеленуге ұшыратылмаған).

Бүкіл денеге есептелген дозалар сәйкесінше $\text{Mn}56 \times 1$, $\text{Mn}56 \times 2$ және $\text{Mn}56 \times 4$ топтарында 41 ± 8 мГр, 91 ± 3 мГр және 100 ± 10 мГр болды. Бастапқыда жануарлар экспозициядан кейін әр мүшенің жиынтық дозасын анықтау үшін некропсияға ұшыратылды. Ең жоғары доза ас қорыту жүйесі мен өкпеде анықталды. Эксперименттік жануарлардан 3-ші және 60-шы тәулікте зерттеуге қан және қан сарысуы алынды. Эксперименттік жануарлардың жаңа алынған қанында эритроциттердің (RBC) және лейкоциттердің (WBC) мөлшері зерттелді. Егеуқұйрықтардың эвтаназиясы изофлуранмен жасалған наркоз арқылы бос асқазанға жүргізілген. Наркоздан кейін эритроциттер (RBC) мен лейкоциттер (WBC) санының өзгеру динамикасын зерттеу үшін эксперименттік жануарлардың құрсақ күретамырынан 0,3 мл мөлшерінде қан ЭДТА бар арнайы түтікке алынды. Эритроциттер мен лейкоциттердің санын анықтау үшін *Burker-Turk* санау камерасындағы жасушаларды санау әдістемесі қолданылды. Қан жағындылары Турка ерітіндісімен боялды. Қанның биохимиялық көрсеткіштері *BIO MAXIMA – 200* автоматты биохимиялық талдағышында анықталды.

Келесі биохимиялық көрсеткіштер зерттелді: қандағы жалпы ақуыз бен альбумин, мочевина және креатинин. Негізгі электролиттер: натрий, калий, хлор, кальций, фосфат-ионы. Зат алмасудың негізгі түрлерінің жай-күйін анықтайтын ферменттер: аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, амилаза, глютаминтрансфераза. Холестеринді алмасу жағынан: жалпы холестерин, жалпы триглицеридтер, тығыздығы жоғары липопротеин, глюкоза, жалпы билирубин.

Статистикалық талдау әдістері:

Зерттеу жұмысының сандық нәтижелерін статистикалық талдау *SPSS Statistics*, 20 версия компьютерлік бағдарламасының көмегімен жүргізілді.

Графикалық суреттер үшін SPSS, 20 версия және Microsoft Excel 2010 пакеттері қолданылды.

Сандық деректерді талдау барысында визуальды бағалаумен және Шапиро-Уилко критерийін қолданумен іріктеудегі белгінің таралу дұрыстығына тексеру жүргізілді. Белгінің таралуы қалыпты болған жағдайда орташа мән 95% сенім аралықты (95% СА) немесе стандартты ауытқуды (SD) сипаттаумен арифметикалық орташа мәнмен - M (орташа) көрсетілді. Егер белгілердің таралуы қалыптыдан өзгеше болса, орталық шама ретінде медиана (Me) мен кавартильдер ($Q1, Q3$) және квартиль аралық интервалдар (IQR) пайдаланылды.

1 міндеттің нәтижелерін статистикалық өңдеу: сипаттамалық статистика, тең емес іріктеулер үшін параметрлік емес өлшемдер (Манна-Уитни, Краскела –Уоллиса) пайдаланылды.

2-мәселені шешу үшін сипаттамалық статистика, тең емес іріктеулер үшін параметрлік емес өлшемдер (Манна-Уитни, Краскела –Уоллиса), апостериорлы салыстырулар жүргізілді.

3-тапсырманы статистикалық өңдеу үшін Спирменның рангілік корреляция коэффициенттерін есептей отырып, екі айнымалы үшін корреляциялық талдау қолданылды.

Қорытынды:

1. Зерттеу нәтижелері бойынша «шағын» дозада ішкі сәулеленуге ұшыраған егеуқұйрықтардың қан сарысуында 3-ші тәулікте жалпы ақуыз ($p=0.05$) және альбумин ($p=0.05$) деңгейі төмендеді. Қандағы билирубин деңгейі барлық сәулеленген егеуқұйрықтар тобында «I- $^{56}Mnx1$ », «II- $^{56}Mnx2$ », «III- $^{56}Mnx3$ » ($p=0,001$) және 2 Гр дозада сыртқы сәулелену (^{60}Co) көрсеткіштің өсу тенденциясы байқалды. Бұл көрсеткіш белсенді емес MnO_2 ингаляциялық әсеріне ұшыраған топта өзгерістер байқалған жалғыз көрсеткіш болды ($p=0,01$). «I- $^{56}Mnx1$ », «II- $^{56}Mnx2$ » топтарда қан сарысуындағы глюкозаның деңгейі бақылау тобымен салыстырғанда 3 –ші тәулікте төмендегені анықталды ($p=0,01$). Зерттеудің 3-ші күні «II- $^{56}Mnx2$ », тобында ($p=0,012$), «III- $^{56}Mnx3$ » топтағы егеуқұйрықтарда ($p=0,012$) және 2 Гр дозада сыртқы сәулелену әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтарда холестерин деңгейі статистикалық сенімді төмендеді ($p=0,012$). Бұл өзгерістер қысқа уақытты болды. 60-шы тәулікте бақылау тобына сәйкес келді.

Зерттеудің 60-шы күні триглицеридтер деңгейі «I- $^{56}Mnx1$ » тобында ($p=0,01$), «II- $^{56}Mnx2$ » топта ($p=0,05$) және «III- $^{56}Mnx3$ » топта бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді жоғарлауы анықталды. Бейорганикалық фосфор концентрациясының жоғарлауы 60-шы тәулікте «III- $^{56}Mnx3$ » топта байқалды ($p=0,05$)

«II- $^{56}Mnx2$ », «III- $^{56}Mnx3$ » топтарында және «IV - ^{60}Co » сыртқы сәулелену тобында қан ағымы ферменттерінің белсенділігінің өзгеру динамикасы лактатдегидрогеназа мөлшерінің едәуір төмендегенін көрсетті, қандағы АЛТ белсенділігі тек «I- $^{56}Mnx1$ » топта және «IV - ^{60}Co » ($p = 0,001$) топтарында ғана айтарлықтай төмендеді. «IV - ^{60}Co » тобындағы қандағы АЛТ белсенділігі 60-шы күні қалыпты жағдайға оралды, ал төменгі дозадағы «I- $^{56}Mnx1$ » және «III- $^{56}Mnx3$ » топта АЛТ белсенділігі статистикалық тұрғыдан айтарлықтай өсті

($p=0.001$). Белсендендірілмеген марганец топтарында статистикалық маңызды өзгерістер табылған жоқ.

2. Қанның гематологиялық көрсеткіштері – эритроциттер мен лейкоциттердің деңгейі «IV - ^{60}Co » сыртқы сәулелену әсеріне ұшыраған топтағы егеуқұйрықтарда 3-ші тәулікте біршама төмендеді, ал ^{56}Mn радионуклидінің ішкі әсеріне ұшыраған топтарда өзгерістер анықталмады.

3. «Доза-әсер» концепциясы зерттеудің 3-ші күні сәулелену дозасының жоғарылауымен барлық биохимиялық көрсеткіштердің төмендеуімен көрінді. Қан сарысуындағы жалпы ақуыз, жалпы холестерин, АЛТ мөлшері мен ішкі сәулелену дозасы арасында корреляциялық байланыс күшті және кері болды. Қан сарысуындағы лактатдегидрогеназа ферментінің деңгейі мен ішкі сәулелену дозасы арасында орташа күшті және кері байланыс анықталды. Әсер етуден кейін зерттеудің 60-шы тәулігінде жалпы ақуыз бен ішкі сәуле дозасы арасында корреляциялық байланыс орташа күшті және тура болды. Жалпы холестерин, лактатдегидрогеназа сияқты биохимиялық көрсеткіштер мен ішкі сәуле дозасы арасында корреляциялық байланыс күшті және тура.

Диссертациялық еңбектің басқа халықаралық жобалармен байланысы

Ізденуші «СМУ» КЕАҚ есебінен қаржыландырылатын «Ағзаның әртүрлі деңгейлеріндегі ішкі сәулеленудің алшақ әсерлері: ядролық реакторды қолдана отырып, мультиорталықты эксперименттік зерттеулер» (ғылыми жетекшісі - м.ғ.д., профессор Н.Ж.Чайжунусова) ғылыми жобасының қатысушысы болып табылады.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар

7 ғылыми еңбек жарық көрді, оның ішінде Scopus халықаралық базасына енгізілген журналда 1 мақала, «Eurasian Journal of Medicine»; Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласында сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда 4 мақала; Халықаралық ғылыми-практикалық конференциялардың материалдарындағы 2 тезис жарияланды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс компьютерлік терудің 102 бетінде баяндалған, 195 атаулар мен 9 қосымшалар қосылған кіріспеден, әдеби шолулардан, материал бөлімдерінен, зерттеу әдістерінен, өзіндік зерттеудің 7 бөлімінен, қолданылған әдебиет тізімі көздерінен тұрады.

АННОТАЦИЯ

**диссертации на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D110100 –Медицина
Бауржан Арайлым
«Биохимические эффекты внутреннего облучения в различных дозах
(экспериментальное исследование)»**

Актуальность проблемы:

Влияние малых доз ионизирующей радиации на биологические системы является важной проблемой радиобиологии и медицины [Туков А.Р., и соавт, 2018; Казымбет П. К., и соавт, 2018]. Развитие ядерной энергетики, увеличение объема испытаний радиоактивных материалов в разных отраслях техники, ядерных отходов атомных реакторов разного назначения, радиационные аварии в различных частях мира неизменно сопровождаются повышением доз излучения [Shichijo K., et al., 2017]. В результате население постоянно подвергается воздействию ионизирующей радиации путем внешнего и внутреннего облучения, обладающих высокой биологической активностью, в результате чего нарушаются нормальные биохимические процессы с последующими функциональными и морфологическими изменениями в клетках и тканях организма [Касымова Г. Г, и соавт, 2018; Cullings H.M. et al., 2017].

Внутреннее облучение это проникновение в организм радионуклидов, причем через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт и кожные покровы. Наиболее опасным является ингаляционное поступление. Этому способствует огромная дыхательная поверхность альвеол, площадь которой ≈ 100 м² (в 50 раз больше, чем поверхность кожи) [Василенко Е.К. и соавт., 2015]. Второй по значимости путь поступления продуктов ионизирующего излучения с пищей и водой [Василенко Е.К. и соавт., 2015]. Согласно мнению ряда авторов, одним из основных нейтронно-активированных радионуклидов при внутреннем облучении являются такие химические элементы, как ⁵⁶Mn и ⁶⁰Co [Stepanenko V., et al., 2017; Chaizhunosova N., et al., 2017].

Известно, что ответная реакция организма на облучение обусловлена, прежде всего, первичным радиобиологическим эффектом, вызванным непосредственным повреждением тканей, ионизирующим излучением и инициирующим последующие изменения гомеостатических систем регуляции метаболических процессов [Грицук А. И., и др., 2010]. О нарушениях гомеостатических процессов можно сказать по наблюдениям биохимических параметров облученного организма [Грицук А. И., и др., 2010]. Прогнозирование возможных биологических эффектов, обусловленных длительным действием малых доз радиации на животных, вызывает необходимость поиска важных метаболических показателей, позволяющих более полно судить о степени этого воздействия и об изменениях всей системы клеточного метаболизма в условиях техногенного загрязнения.

В этой связи биохимические лабораторные исследования способны определить направленность происходящих в организме процессов и разработать критерии достоверной оценки их состояния.

Цель исследования – определить характер изменений биохимических показателей, развивающихся в результате воздействия различных доз внутреннего облучения с ингаляционным механизмом поступления в эксперименте.

Задачи:

1. Изучить характер изменений показателей белков, углеводов, липидов, электролитов и ферментов в крови экспериментальных животных при ингаляционном облучении за счет инкорпорированного радиоактивного изотопа ^{56}Mn в различные сроки и при различных дозах облучения.

2. Дать сравнительную характеристику влияния внешнего гамма-излучения в дозе 2 Гр и облучения за счет инкорпорированного радиоактивного изотопа ^{56}Mn на гематологические показатели крови экспериментальных животных.

3. Определить корреляционную связь биохимических показателей крови в зависимости от дозы ионизирующего излучения.

Научная новизна:

1. Динамика изменения метаболизма белков, углеводов и липидов в крови крыс под воздействием внутреннего (^{56}Mn) и внешнего (^{60}Co) ионизирующего излучения, а также инактивированного диоксида марганца (MnO_2) и динамики изменения активности ферментов в электролитах и сыворотке крови впервые изучены в эксперименте. Выявлена нестабильность активности общего белка, общего холестерина, билирубина, АЛТ и ЛДГ в сыворотке крови в ответ на воздействие «малых» доз внутреннего облучения. Эффект внутреннего излучения (^{56}Mn) при «малой» дозе был более выражен, чем эффект внешнего γ -излучения (^{60}Co). Это может быть связано с испусканием β -пучка активированного нейтронами порошка ^{56}Mn .

2. Впервые в мире дана сравнительная оценка гематологических показателей при внешнем гамма-излучении и внутреннем облучении в «малых» дозах. В малых дозах гематологические показатели - эритроциты и лейкоциты - стабильны под действием внутреннего облучения. Это позволяет уточнить и расширить представления о влиянии излучения за счет инкорпорированного радиоактивного изотопа ^{56}Mn по сравнению с внешним гамма-излучением в дозе 2 Гр.

3. Впервые в мире исследована взаимосвязь биохимических показателей крови с дозой ионизирующего излучения. На 3-й день воздействия была обнаружена сильная обратная корреляция между биохимическими параметрами, такими как общий белок, общий холестерин, АЛТ, ЛДГ и дозой внутриклеточного облучения; то есть с увеличением дозы внутреннего облучения количество этих показателей в сыворотке крови уменьшается.

Практическая и теоретическая значимость:

1. Полученные научные данные позволят расширить и дополнить теоретические знания о влиянии внутреннего облучения за счет

инкорпорированного радиоактивного изотопа ^{56}Mn в малых дозах на обменные процессы. В патогенезе воздействия ионизирующей радиации полученные научные данные по развитию биохимических нарушений внесут положительную лепту в разработке программ по реабилитации населения, подвергшихся облучению, вследствие катастроф и аварий.

2. Результаты исследования биохимических показателей могут служить основой для разработки прогностических критериев развития острых и отдаленных лучевых эффектов у онкологических больных после диагностических и лечебных процедур, при профессиональном облучении, вследствие катастроф и аварий.

3. Материалы экспериментального исследования будут использоваться в научно-исследовательских лабораториях, в учебном процессе на кафедрах нормальной и патологической физиологии, биологии, общей гигиены с экологией, а также на кафедрах биохимии и могут быть приняты во внимание для разработки профилактических радиозащитных мероприятий от различных параметров воздействия ионизирующего излучения среди профессиональных групп работников.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

1. Внутреннее и внешнее ионизирующее излучение приводят к вариабельности отдельных биохимических показателей крови экспериментальных животных. Наиболее стабильными в сыворотке крови являются концентрации электролитов и уровень липопротеидов. Максимальная вариабельность показателей крови отмечается для активности ферментов, общего билирубина, триглицеридов и уровень холестерина. Эффекты внутреннего облучения (^{56}Mn) в «малых» дозах выражены значительней, по сравнению чем эффекты связанные с внешним (^{60}Co) γ -облучением.

2. Гематологические показатели – эритроциты и лейкоциты являются наиболее стабильными при внутреннем облучении в «малых» дозах.

3. Концепция «доза-эффект» проявляется в коротком периоде, когда доза внутреннего облучения увеличивается со снижением таких биохимических показателей, как общий белок, общий холестерин, АЛТ. То есть с увеличением дозы внутреннего облучения количество этих показателей в сыворотке крови уменьшается. В зависимости от времени, т.е. на 3-е и 60-е сутки, направление и сила корреляции биохимических показателей менялись.

Материалы и методы исследования:

Эксперимент проводился на 216 десятидневных лабораторных белых крысах-самцах породы «Wistar». Вес животных составлял 212 г (95% СА:198-215). Для расчета объема выборки использовалась программа «Power and Sample Size Analysis». Эксперимент был рассмотрен и одобрен Комитетом по этике некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Семей» (протокол №3 от 30 ноября 2018 года) в соответствии с установленными принципами биоэтики для защиты животных, используемых в научных целях, Директивой Европейского парламента 2010/63 / EU и Совета

Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. о концепции защиты животных, используемых в научных целях, и «3R».

Животные были разделены на 6 групп.

Первая группа (n=36), вторая (n=36) и третья (n=36) группа были подвергнуты ингаляции нейтронно-активированным порошком ^{56}Mn в «малой» дозе (1-й группе – 41 мГр (I - $^{56}\text{MnO}_2 \times 1$), 2-й группе – 91 мГр (I - $^{56}\text{MnO}_2 \times 2$), 3-й – 100 мГр (I - $^{56}\text{MnO}_2 \times 4$)). Порошок диоксида марганца был активирован на ядерном реакторе «Байкал-1» (г. Курчатов, Казахстан). Затем нейтронно-активированный порошок марганца (^{56}Mn) пневматически распылялся над животными, которые находились в специальном боксе. Три крысы группы ^{56}Mn были использованы для определения дозы внутреннего облучения.

Четвертую группу животных (n=36) ингалировали неактивированным порошком MnO_2 .

Пятую группу животных (n=36) подвергли внешнему γ -облучению ^{60}Co в дозе 2 Гр с использованием чешского радиотерапевтического устройства «Teragam K-2 unit» (UJP Praha, Praha-Zbraslav, Czechia).

Шестая группа (n=36) - контрольная. Контрольную группу составили интактные крысы (без экспозиции внутреннего и внешнего облучения).

Расчетные дозы для всего тела составляли 41 ± 8 мГр, 91 ± 3 мГр и 100 ± 10 мГр в группах $\text{Mn}^{56} \times 1$, $\text{Mn}^{56} \times 2$ и $\text{Mn}^{56} \times 3$, соответственно. Первоначально животных подвергали некропии после экспозиции с целью определения суммарной дозы каждого органа. Наиболее высокую дозу получили органы пищеварительной системы и легкие. Отбор крови экспериментальных животных осуществляли на 3-и и 60-е сутки исследования. В цельной крови экспериментальных животных изучали содержание эритроцитов (RBC) и лейкоцитов (WBC). Эвтаназию крыс проводили на голодный желудок под наркозом изофлураном. После наркоза для изучения динамики изменения количество эритроцитов (RBC) и лейкоцитов (WBC) производили забор крови из брюшной артерии экспериментальных животных в количестве 0,3 мл в специальную пробирку с ЭДТА. Для определения количества эритроцитов и лейкоцитов использовали методику подсчета клеток в счетной камере Burkert-Turk. Мазки крови окрашивали с раствором Турка. Биохимические показатели крови были определены на автоматическом биохимическом анализаторе BIO MAXIMA – 200.

Изучали следующие биохимические показатели крови: общий белок, альбумин, мочевины, креатинин. Основные электролиты: натрий, калий, хлор, кальций, фосфат-ион. Ферменты, определяющие состояние основных видов обмена: аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, амилаза. Со стороны холестерина обмена: общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, глюкоза, общий билирубин.

Методы статистического анализа:

Статистическая обработка данных проведена в пакете прикладных программ SPSS, 20 версии. Для графического изображения использованы пакеты SPSS, 20 версии и Microsoft Excel 2010.

При анализе количественных данных, проводилась проверка на правильность распределения признака в выборке, с визуальной оценкой и применением критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения признака, среднее значение представлено среднеарифметическим – М (Mean), с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ) или стандартного отклонения (SD). Если распределение признака имело характер отличный от нормального, в качестве центральной меры были использованы медианы (Me), квартильные интервалы (Q1;Q3) и межквартирные интервалы (IQR).

Статистическая обработка результатов 1 задачи: была использована описательная статистика, непараметрические критерии (Мана-Уитни, Краскела – Уоллиса) для непарных выборок.

Для решения 2 задачи использованы описательная статистика, непараметрические критерии для неравных выборок (Манна-Уитни, Краскела-Уоллис), апостериорные сравнения.

Для статистической обработки 3 задачи был использован корреляционный анализ для двух переменных с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена.

Выводы:

1. По результатам исследования в сыворотке крови крыс, подвергшихся внутреннему облучению в малых дозах, на 3-и сутки снизился уровень общего белка ($p=0,05$), соответственно и уровень альбумина ($p=0,05$). Уровень билирубина в крови всех облученных крыс имел тенденцию к увеличению «I-56Mnx1», «II-56Mnx2», «III-56Mnx3» ($p = 0,001$) и внешнего облучения (60Co) в дозе 2 Гр. Этот показатель был единственным показателем изменений в группе, подвергшейся ингаляции неактивного MnO₂ ($p = 0,01$). В группах «I-56Mnx1», «II-56Mnx2» было обнаружено, что уровень глюкозы в сыворотке крови снизился на 3-й день по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$). На 3-й день исследования у крыс группы II-56Mnx2 ($p = 0,012$), крыс группы III-56Mnx3 ($p = 0,012$) и крыс, подвергшихся внешнему облучению в дозе 2 Гр, наблюдалось статистически значимое снижение холестерина ($p = 0,012$). Эти изменения были недолговечными. На 60-е сутки он соответствовал контрольной группе.

На 60-е сутки исследования уровень триглицеридов в группе «I-56Mnx1» ($p = 0,01$), в группе «II-56Mnx2» ($p = 0,05$) и в группе «III-56Mnx3» был выше, чем в контрольной группе. Повышение концентрации неорганического фосфора наблюдалось на 60-е сутки в группе «III-56Mnx3» ($p = 0,05$).

Динамика изменения активности ферментов кровотока в группах «II-56Mnx2», «III-56Mnx3» и в группе внешнего облучения «IV-60Co» показала достоверное снижение активности лактатдегидрогеназы, активности АЛТ в крови только в группах «I-56Mnx1» и «IV-60Co» ($p = 0,001$). Активность АЛТ в крови группы «IV-60Co» нормализовалась на 60-е сутки, а в группах низких доз «I-56Mnx1» и «III-56Mnx3» активность АЛТ статистически значимо

увеличивалась ($p = 0,001$). Статистически значимых изменений в группах инактивированного марганца не обнаружено.

2. Гематологические показатели крови имели следующие особенности: уровень эритроцитов и лейкоцитов у крыс, подвергшихся внешнему облучению «IV-60Co», значительно снизился на 3-е сутки, а в группах, подвергшихся воздействию внутреннего радионуклида ^{56}Mn , изменений не выявлено.

3. Понятие «доза-эффект» проявилось на 3-й день исследования с увеличением дозы облучения и снижением всех биохимических показателей. Корреляция между общим белком сыворотки, общим холестерином, АЛТ и дозой внутривенного облучения была сильной и отрицательной. Между уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке крови и дозой внутреннего облучения была обнаружена умеренно сильная и отрицательная корреляция. На 60-й день исследования корреляция между общим белком и дозой внутриклеточного облучения была умеренно сильной и прямой. Корреляция между биохимическими параметрами, такими как общий холестерин, лактатдегидрогеназа и дозой внутреннего облучения, сильная и прямая.

Связь диссертационной работы с другими международными проектами:

Соискатель является участником научного проекта «Эффекты внутреннего облучения на различных уровнях организма от остаточной радиоактивности после нейтронной активации: мультицентровое экспериментальное исследование с использованием ядерного реактора» (руководитель д.м.н., профессор Н.Ж. Чайжунусова), финансируемого за счет НАО «МУС».

Публикации по теме диссертации:

Опубликовано 7 научных работ, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международную базу Scopus, «The Eurasian Journal of Medicine»; 4 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК; 2 тезиса в материалах международных научно-практических конференций.

Объем и структура диссертации:

Диссертационная работа изложена на 102 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, 7 разделов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 195 наименований и 9 приложений.

ABSTRACT
of the PhD Thesis on Specialty 6D110100 – Medicine
«Biochemical effects of internal radiation in different amounts
(experimental research)»
Bauyrzhan Arailym

Topicality of the research

The effect of small amounts of ionizing radiation on biological systems is regarded as an important problem in radiobiology and medicine [Tukov A.R. et al., 2018; Kazymbet P.K. et al., 2018]. The development of nuclear energy, the increase in testing of radioactive materials in various fields of technology, nuclear waste from nuclear reactors for various purposes, radiation accidents in different parts of the world are always accompanied by an increase in radiation doses [Shichijo K. et al., 2017]. As a result, the population is constantly exposed to ionizing radiation through highly biologically active external and internal radiation, which disrupts normal biochemical processes with subsequent functional and morphological changes in the cells and tissues of the body [Kasymova G.G. et al., 2018; Cullings H.M. et al., 2017].

Internal radiation is the entry of radionuclides into the organism through the respiratory system, gastrointestinal tract and skin. The most dangerous is inhalation. This is facilitated by the large respiratory surface of the alveoli, the area of which is $\approx 100 \text{ m}^2$ (50 times more than the surface of the skin). The second important way is the passage of products of ionizing radiation through food and water [Vasilenko E.K. et al., 2015]. According to a number of authors, one of the main neutron-activated radionuclides in internal radiation is chemical elements such as ^{56}Mn and ^{60}Co [Stepanenko V., et al., 2017; Chaizhunosova N., et al., 2017].

The organism's reaction to radiation is based primarily on the initial radiobiological effect, which occurs as a result of direct tissue damage by ionizing radiation and the occurrence of subsequent changes in homeostatic systems that regulate metabolic processes. Disruption of homeostatic processes can be described by observation the biochemical parameters of the irradiated organism [Gritsuk A.I., et al., 2010]. Predicting the possibility of biological effects in animals based on prolonged exposure to small amounts of radiation requires the search for important metabolic parameters that allow to fully assess the extent of these effects and changes in the entire system of cellular metabolism in the event of technogenetic pollution.

In this regard, biochemical laboratory studies are able to determine the direction of the processes taking place in the organism and to create criteria for the correct assessment of their condition.

The aim of the study is to study the nature of changes in biochemical parameters in the organism of animals, which develop under the influence of inhalation internal radiation in various doses.

Objectives of the study:

1. To study the nature of changes in protein, carbohydrate, lipid metabolism, electrolytes and enzymes in the bloodstream of experimental animals during

irradiation with respiratory tract due to the incorporated ^{56}Mn radioactive isotope at different periods of irradiation and at different doses.

2. To provide a comparative characteristic for the influence of external gamma radiation at a dose of 2 Gy and irradiation due to the incorporated ^{56}Mn radioactive isotope on the hematological parameters of the blood in experimental animals.

3. To determine the correlation between the biochemical parameters of the blood depending on the dose of ionizing radiation.

Scientific novelty:

1. For the first time, the experimental work was carried out on the dynamics of changes in the metabolism of proteins, carbohydrates and lipids in the blood of rats and the activity of enzymes in electrolytes and blood serum under the action of internal (^{56}Mn) and external (^{60}Co) ionizing radiation, as well as inactivated manganese dioxide (MnO_2) in "small" doses. It was established that the activity of total protein, total cholesterol, bilirubin, ALT and LDH enzymes in blood serum was unstable to "small" doses of internal irradiation. The effect of internal radiation (^{56}Mn) at a "low" dose was more pronounced than the effect of external γ -radiation (^{60}Co) and this may be associated with the emission of a β -beam of neutron-activated ^{56}Mn powder.

2. For the first time, a comparative assessment has been provided for hematological parameters in external gamma radiation and internal radiation in "small" doses. Hematological parameters of erythrocytes and leukocytes are found to be stable when exposed to internal radiation in "small" doses. It enables to clarify and expand the understanding of the radiation effect due to the embedded ^{56}Mn radioactive isotope in comparison with external gamma radiation at a dose of 2 Gy.

3. For the first time the correlation of biochemical parameters of blood with the dose of ionizing radiation has been studied. On the third day of exposure, a strong and inverse correlation was found between biochemical parameters such as total protein, total cholesterol, ALT, LDG, and intracellular radiation dose. Thus, as the dose of internal radiation increases, the amount of these indicators in the blood serum decreases.

Practical and theoretical significance

1. The obtained scientific data allow to expand and supplement the theoretical knowledge about the effects of internal radiation on metabolic processes due to the incorporated radioactive isotope ^{56}Mn in small doses. Scientific data on the development of biochemical disorders in pathogenesis when exposed to ionizing radiation will contribute to the development of rehabilitation programs for the population exposed to radiation as a result of accidents.

2. The results of the study of biochemical parameters can serve as the basis for the development of criteria for predicting the development of sudden and long-term radiation effects after diagnostic and therapeutic procedures, occupational exposure, in accidents and incidents, as well as in cancer patients.

3. Experimental research materials will be used in research laboratories, in the educational process at the departments of normal and pathological physiology, biology, ecology and general hygiene, as well as biology and ecology; and among

professional groups of workers in taking measures to prevent radiation protection from various parameters of ionizing radiation.

The main provisions of the thesis study to be defended:

1. Internal and external ionizing radiation leads to a change in the biochemical parameters of the blood of experimental animals. Stable serum levels include electrolyte concentrations and lipoprotein levels. Among the blood parameters, the most significant changes were in the activity of enzymes, the level of total bilirubin, triglycerides and cholesterol. The effects of internal radiation (^{56}Mn) in «small» doses expressed more clearly than the effects of external (^{60}Co) γ -radiation.

2. Hematological parameters - erythrocytes and leukocytes - are stable when exposed to internal radiation in «small» doses.

3. The dose-effect concept is characterized by a decrease in biochemical parameters of total protein, total cholesterol, ALT, as the dose of internal radiation increases in acute period. That is, as the dose of internal radiation increases, the amount of these indicators in the blood serum decreases. Depending on the time, precisely on the 3rd and 60th days, the direction and strength of correlation of biochemical parameters changed.

Research materials and methods:

The experiment was carried out on 216 ten-week old laboratory white male rats of the «Wistar» breed. The weight of the animals was 212 g (95% CI: 198-215). To calculate the size of the sample, a Power and Sample Size Analysis program was used. The experiment was conducted in accordance with the principles of bioethics on the protection of animals used in scientific purposes, the EU Directive of the European Parliament 2010/63 and the Council of the European Union dated September 22, 2010. and the 3R concept and was considered and approved by the Ethics Commission of NCJSC Semey Medical University (Protocol №3 dated 30.11.2018).

Experimental animals were divided into 6 groups.

The first group (n = 36), the second group (n = 36) and the third group (n = 36) inhaled a «small» dose of ^{56}Mn neutron-activated powder (1st- group – 41 mGr (I - $^{56}\text{MnO}_2 \times 1$), 2-nd group – 91 mGr (I - $^{56}\text{MnO}_2 \times 2$), 3-rd group – 100 mGr (I - $^{56}\text{MnO}_2 \times 4$)). For this purpose, manganese dioxide powder was first activated at the Baikal-1 nuclear reactor (Kurchatov, Kazakhstan). Powder of neutron-activated manganese (^{56}Mn) was pneumatically sprayed onto animals in a special box. Three rats from the ^{56}Mn group were used for dosimetric studies to determine the dose of internal radiation.

The fourth group of animals (n=36) was inhaled with inactivated MnO_2 powder. The process of spraying powder of manganese dioxide (MnO_2) was carried out in a container with biological objects with a tube for feeding the sprayed powder through special holes.

The fifth group of animals (n = 36) was irradiated with external γ -radiation of ^{60}Co at a dose of 2 Gr using the Czech «Teragam K-2 unit» radiation installations (UJP Praha, Praha-Zbraslav, Czechia).

The sixth group (n = 36) is the control group. The control group consisted of healthy rats (not exposed to internal and external irradiation).

Whole body doses in the Mn56x1, Mn56x2, and Mn56x4 groups were 41 ± 8 mGr, 91 ± 3 mGr, and 100 ± 10 mGr, respectively. The animals were initially dissected to determine the total dose to each organ after exposure. The highest dose was found in the digestive system and lungs.

Blood and serum were taken from experimental animals on the 3rd and 60th days of research. The number of erythrocytes (RBC) and leukocytes (WBC) in fresh blood of experimental animals was studied. Rat euthanasia was performed on an empty stomach under anesthesia with isoflurane. To study the dynamics of changes in the number of erythrocytes (RBC) and leukocytes (WBC) after anesthesia 0.3 ml of blood was taken from the abdominal vein of experimental animals into a special test tube with EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid). The method of counting cells in a Burker-Turk counting chamber was used to determine the number of erythrocytes and leukocytes. Blood films were painted with Turk fluid. Biochemical blood parameters were determined on an automatic biochemical analyzer BIO MAXIMA-200.

The following biochemical parameters were studied: total protein and albumin in the blood, urea and creatinine. Basic electrolytes: sodium, potassium, chlorine, calcium, phosphate ions. Enzymes that determine the state of the main types of metabolism: aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, amylase, glutamine transferase. For cholesterol metabolism: total cholesterol, total triglycerides, high density lipoproteins, glucose, total bilirubin.

Methods of statistical analysis.

Statistical analysis of the quantitative results of the study (SPSS Statistics) was carried out using the computer program version 20. For graphic drawings packages the SPSS, version 20 and Microsoft Excel 2010 were used.

During the analysis quantitative data the correctness of the distribution of characteristics of the election were checked by visual assessment and using the Shapiro-Vilko criteria. If the distribution of signs is normal, the average amount is expressed as the average arithmetic - M (average) with a description of the 95% confidence interval (95% CI) or standard deviation (SD). If the distribution of signs differed from normal, as central meaning were used the median (Me) and quartile intervals (Q1, Q3).

To solve Problem 2, descriptive statistics, nonparametric tests for unequal samples (Mann-Whitney, Kruskala-Wallis), and a posteriori comparisons were performed.

Descriptive statistics, non-parametric criteria for unequal selections (Manna-Whitney, Kraskela-Wallis) and a posteriori comparisons were carried out to solve the problem 2.

For statistical processing of Problem 3 correlation analysis were used for two variables, calculating Spirmen's rank correlation coefficients.

Conclusion

According to the results of the study, the levels of total protein ($p = 0.05$) and albumin ($p = 0.05$) decreased on the 3rd day in the blood serum of rats exposed to "small" doses of internal irradiation. The level of bilirubin in the blood of all

irradiated rats tended to increase in I-56Mnx1, II-56Mnx2, III-56Mnx3 ($p = 0.001$) and external irradiation (^{60}Co) at a dose of 2 Gy. This was the only change in the inhaled inactive MnO_2 group ($p = 0.01$). In groups "I-56Mnx1", "II-56Mnx2" it was found out that the level of serum glucose decreased on the 3rd day compared with the control group ($p = 0.01$). On the 3rd day of the study, rats of group II-56Mnx2 ($p = 0.012$), rats of group III-56Mnx3 ($p = 0.012$), and rats exposed to external irradiation at a dose of 2 Gy showed a statistically significant decrease in cholesterol ($p = 0.012$). These changes were short-lived. On the 60th day, it corresponded to the control group.

On the 60th day of the study, the triglyceride level in the I-56Mnx1 group ($p = 0.01$), in the II-56Mnx2 group ($p = 0.05$) and in the III-56Mnx3 group was higher than in the the control group. An increase in the concentration of inorganic phosphorus was observed on the 60th day in the "III-56Mnx3" group ($p = 0.05$).

The dynamics of changes in the activity of blood flow enzymes in groups II-56Mnx2, III-56Mnx3 and in the group of external irradiation IV- ^{60}Co showed a significant decrease in the activity of lactate dehydrogenase, ALT activity in the blood only in groups I-56Mnx1 and IV- ^{60}Co ($p = 0.001$) significantly decreased only in the groups. The ALT activity in the blood of the IV- ^{60}Co group returned to normal on the 60th day, and in the low-dose groups I-56Mnx1 and III-56Mnx3, the ALT activity increased statistically significantly ($p = 0.001$). No statistically significant changes were found in the inactivated manganese groups.

2. Hematological parameters of the blood, that is the level of erythrocytes and leukocytes in rats exposed to external radiation IV - ^{60}Co decreased significantly on the 3rd day, and no changes were detected in the groups exposed to internal radionuclide ^{56}Mn .

3. The concept of "dose-effect" was manifested on the 3rd day of the study with an increase in the radiation dose and a decrease in all biochemical parameters. The correlation between serum total protein, total cholesterol, ALT and intravenous radiation dose was strong and negative. A moderately strong and negative feedback was found between serum lactate dehydrogenase levels and internal radiation dose. On day 60 of the study, the correlation between total protein and intracellular radiation dose was moderately strong and direct. The correlation between biochemical parameters such as total cholesterol, lactate dehydrogenase and internal radiation dose is strong and direct.

Connection of the thesis with other international projects.

The external doctoral candidate is a member of the research project «Various effects of internal radiation at different levels of the body: multicenter experimental research using a nuclear reactor» (supervisor – d.m.s., professor Chaizhunusova N.Zh.) funded by NJSC «SMU».

Scientific publications on the topic of the thesis

On the topic of the thesis 7 scientific papers published, including 1 article in the journal included in the international database Scopus «Eurasian Journal of Medicine»; 4 articles in periodical publications, recommended by the Committee on control in education and science of the Ministry of Education and Science of

Republic of Kazakhstan; 2 theses in the materials of international scientific-practical conferences.

Volume and structure of the dissertation.

The dissertation work is presented on 102 pages of a computer set. It consists of an introduction, a literature review, a chapter of material and research methods, 7 section of own research, conclusions, findings, practical recommendations, a list of references, including 195 titles and 9 appendices.