«Семей Медицина Университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғамы

УДК: 614.876+616.24-612.08 Қолжазба құқығында

**АМАНТАЕВА ГАУХАР КАЙСАНОВНА**

**«Сыртқы және ішкі иондаушы сәулелердің еркек тұқымды зертханалық жануарлардың репродуктивті жүйесіндегі гендер экспрессиясына әсері»**

6D110100 – Медицина

философия докторы (PhD)

дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер

медицина ғылымдарының докторы,

профессор Чайжунусова Н.Ж

медицина ғылымдарының докторы,

профессор Шабдарбаева Д.М

PhD, MD Nariaki Fujimoto

Қазақстан Республикасы

Семей, 2022

**МАЗМҰНЫ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР**.................................................................... | | 4 |
| **АНЫҚТАМАЛАР**.............................................................................................. | | 5 |
| **БЕЛГІЛЕУЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР**.................................................... | | 7 |
| **КІРІСПЕ**.............................................................................................................. | | 9 |
| 1 | **ШАҒЫН ДОЗАДАҒЫ ИОНДАУШЫ СӘУЛЕНІҢ АТАЛЫҚ БЕЗ ЖӘНЕ ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІ ТІНДЕРІНДЕГІ ГЕНДЕР ЭКСПРЕССИЯСЫНА ӘСЕРІ (ӘДЕБИЕТКЕ ТАЛДАУ).................................................................................................** | 13 |
| 1.1 | Иондаушы сәуле әсерінен туындайтын биологиялық әсерлер............ | 13 |
| 1.2 | Иондаушы сәулеленудің шағын дозасы туралы түсінік және оның тірі организмдерге медико-биологиялық әсерін зерттеудің өзектілігі.................................................................................................... | 14 |
| 1.3 | Ішкі сәулеленудің репродуктивті жүйе мүшелеріне әсері……………........................................................................................ | 17 |
| 1.4 | Аталық без бен қуық асты безі тіндерінің сәулелену әсерінен зақымдануы кезінде гендердің мРНҚ экспрессиясы деңгейінің өзгеруі........................................................................................................ | 20 |
| **2** | **ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ**.............................. | 25 |
| 2.1 | Зерттеу нысанына жалпы сипаттама және олардың топтар бойынша бөлінуі........................................................................................................ | 25 |
| 2.2 | Зерттеу әдістері......................................................................................... | 28 |
| 2.2.1 | Аталық без және қуық асты безі тінінің гомогенатын алу және сақтау......................................................................................................... | 28 |
| 2.2.2 | Эксперименттік егеуқұйрықтардың аталық безі мен қуық асты безі тіндерінен мРНҚ фракциясы бар жалпы РНҚ-ны бөліп алу ............... | 29 |
| 2.2.3 | мРНК концентрациясын анықтау………………………………........... | 30 |
| 2.2.4 | Эксперименттік егеуқұйрықтардың мРНК гендері (Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1, StAR,Cld11, Clu, Spag4, Zpbp, PrstC3, CRP1, KS3, PSP94) үшін кері транскрипция ……..……........................................... | 30 |
| 2.2.5 | KAPA Sybr green Tag – пен нақты уақыттағы ПТР………………….. | 31 |
| 2.3 | Қан сарысуынан тестостерон деңгейін анықтау.…………………….. | 32 |
| 2.4 | Нәтижелердің статистикалық талдауы………………………...…….... | 33 |
| 3 | **ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ**........... | 34 |
| 3.1 | Аталық бездер мен қуық асты безінің ішкі сәулелену дозаларын анықтау нәтижелері ................................................................................. | 34 |
| 3.2 | Зертханалық жануарлардың дене және аталық безінің салыстырмалы салмағына, тестостерон деңгейіне ингаляциялық нейтронды белсендірілген марганецтің (56Mn), белсенді емес марганец диоксидінің (MnО2) және сыртқы γ – сәуленің әсерінің (3-ші және 60-шы тәуліктегі) нәтижелері.................…………………….. | 35 |
| 3.3 | Нейтронды-белсендірілген марганецтің (56Mn), белсенді емес марганец диоксиді ұнтағының (MnО2) ингаляциялық әсері және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі, зертханалық жануарлардың аталық безі тініндегі стероидогенез-ассоциирленген Лейдиг жасушаларындағы (Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1 және StAR), Сертоли жасушаларындағы (Cld11, Clu) және арнайы ұрықтық жасушалардағы (Spag4 және Zpbp) 3 және 60 тәуліктегі гендердің мРНҚ экспрессиясының деңгейін талдауы...................................................................................................... | 40 |
| 3.4 | Нейтронды-белсендірілген марганецтің (56Mn), белсенді емес марганец диоксиді ұнтағының (MnО2) ингаляциялық әсері және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі, зертханалық жануарлардың қуық асты безі тініндегі секреторлық ақуыздар генінің (PrstC3, CRP1, KS3 и PSP94) 3 және 60 тәуліктегі гендерінің мРНҚ экспрессиясының деңгейін талдауы...................................................................................................... | 55 |
| 3.5 | Иондаушы сәулелену дозасына байланысты аталық безі мен қуық асты безі тіндерінің гендерінің мРНҚ экспрессиясы деңгейінің корреляциясын талдау............................................................................. | 61 |
| **ҚОРЫТЫНДЫ**................................................................................................... | | 62 |
| **ТҰЖЫРЫМ**........................................................................................................ | | 68 |
| **ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.**................................................... | | 70 |
| **А ҚОСЫМШАСЫ –** Ғылыми – зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу актісі. «Семей медицина университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғамы, ҚР ҰҒА-ның академигі Т.Қ Раисов атындағы молекулалық биология және медициналық генетика кафедрасы........................................... | | 86 |
| **Ә ҚОСЫМШАСЫ** **-** Ғылыми – зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу актісі. «Семей медицина университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Ғылыми – зерттеу зертханасы орталығы........................................... | | 87 |
| **Б ҚОСЫМШАСЫ -** Ғылыми – зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу актісі. «Семей қ. Шәкәрім атындағы Университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғам, Жаратылыс - ғылымдары пәндері кафедрасы................. | | 88 |
| **В ҚОСЫМШАСЫ -** Ғылыми – зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу актісі. «Семей қ. Шәкәрім атындағы Университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғам, «Химиялық технология және экология» кафедрасы...... | | 89 |
| **Г ҚОСЫМШАСЫ –** ЖергіліктіЭтикалық комиссияның қорытындысы | | 90 |
|  | |  |

**НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР**

Бұл диссертациялық жұмыста келесі регламенттеуші құжаттарға сілтемелер жасалды:

МСТ 7.32-2001 – (Мемлекетаралық стандарт) Ақпарат, кітапхана ісі және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми – зерттеу жұмысы жөнінде есеп. Құрылым және рәсімдеу ережелері

МСТ 15.101-98 – (Мемлекетаралық стандарт) Өнімді әзірлеу және өндіріске енгізу жүйесі. Ғылыми – зерттеу жұмыстарының орындау тәртібі.

МСТ 7.1-84 – Ақпарат, кітапхана және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Құжаттың библиографиялық сипаттамасы. Жалпы талаптар мен ережелер.

МСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) – Ақпарат, кітапхана және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Библиографиялық жазба. Орыс тіліндегі сөздердің қысқартылуы. Жалпы талаптар мен ережелер.

МСТ 7.54-88 – Ақпарат, кітапхана және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Заттар мен материалдардың қасиеттері туралы сандық мәліметтерді ғылыми - техникалық құжаттарда көрсету. Жалпы талаптар.

Биологиялық белсенді заттарға клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді жүргізу ережесін бекіту туралы заң. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2009 жылғы 19 қарашадағы №745 бұйрығымен бекітілген.

Эксперименттік немесе басқа да ғылыми мақсатта қолданылатын омыртқалы жануарларды қорғау жөніндегі Еуропалық конвенция.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ХАЛЫҚ ДЕНСАУЛЫҒЫ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖҮЙЕСІ ЖӨНІНДЕГІ КОДЕКСІ (24.06.2021 ж. өзгертулер мен толықтырулармен).

**АНЫҚТАМАЛАР**

Бұл диссертацияда келесідей анықтамаларға сәйкес терминдер қолданылады:

**Апоптоз** – жасушаның бағдарламаланған өлімі, бұл генетикалық бағдарламаны белсендіретін ішкі немесе сыртқы факторлар әсерінен жасушаның өліміне және оның тіннен тиімді шығарылуына әкелетін процесс.

**Атом энергиясы бойынша халықаралық агенттік (АтэхАг)** – атом энергиясын бейбіт мақсатта пайдалану саласындағы ынтымақтастықты дамыту жөніндегі халықаралық ұйым.

**Белсенділік** – уақыт бірлігінде қарапайым радиобелсенді ыдырау саны.

**Бета-сәулелеу (β-сәуле) -** радиобелсенді трансформация кезінде атом ядролары шығаратын сәуле, бұл электрондар немесе позитрондардан тұрады.

**Гамма-сәулелену** (**γ-сәуле**) – көрінетін жарықпен бірдей электромагниттік сәулелену (фотондар, рентген), бірақ энергия мен ену қабілеті жоғары.

**Гендер экспрессиясы** – бұл геннің тұқым қуалайтын ақпараты (ДНҚ нуклеотидтерінің тізбегі) функционалды өнім, яғни - РНҚ немесе ақуызға айналу процесі.

**Грей** – иондаушы сәулеленудің бірліктер Халықаралық жүйесіндегі (СИ) сіңірілген дозасының бірлігі. Егер иондаушы сәулеленуді сіңірілу нәтижесінде зат бір кило массасына бір джоуль энергия алса, жұтылған доза бір грейге тең болады. 1 Гр=1 Дж/кг=100 рад.

**Иондаушы сәуле** – бұл затты иондау, онда электрлік зарядталған бөлшектер, яғни иондар түзу қабілетіне ие әр түрлі типтегі микробөлшектер мен физикалық өрістердің жиынтығы.

**Иондаушы сәулеленудің шағын дозасы –** адам немесе жануарлар денсаулығына клиникалық анықталған кездейсоқ емес әсерлердің дамуын тудырмайтын доза.

**Матрицалық рибонуклеин қышқылы** (**мРНК**) – ақуыздардың бастапқы құрылымы (амин қышқылдарының тізбегі) туралы ақпараттан тұратын РНҚ. мРНҚ транскрипция кезінде ДНҚ-дан синтезделеді, содан кейін, өз кезегінде, протеин синтезінің матрица ретінде трансляция кезінде қолданылады. Осылайша, мРНҚ гендердің «көрінісінде» (экспрессиясында) маңызды рөл атқарады.

**Нейтронды сәулелену** – атом ядроларымен серпімді және серпімді емес өзара әрекеттесуде энергиясын түрлендіретін нейтрондар ағыны.

**Праймерлер** – қысқа синтетикалық олигонуклеотидтер, қажетті ДНҚ фрагментінің әр түрлі тізбектерінің қарама-қарсы ұштарына қосымша 18-30 негізі.

**Пролиферация** – жасушалар мен жасушаішілік құрылымдардың неоплазмасы.

**Радиациялық апат –** жабдықтардың дұрыс жұмыс істемеуінен, жұмысшылардың (қызметкерлердің) дұрыс емес әрекеттерінен, табиғи апаттардан немесе басқа себептерге байланысты адамдардың белгіленген нормативтен жоғары сәулеленуіне немесе қоршаған ортаның радиоактивті ластануына әкелуі мүмкін иондаушы сәулелену көзін бақылауды жоғалту.

**Радиобелсенділік –** кейбір изотоптардың атомдарының сәуле шығара отырып өздігінен ыдырау қабілеті

**Радиобелсенді зат** – құрамында бір немесе бірнеше элементтің радиобелсенді изотоптары бар заттар.

**Радионуклидтер** – берілген массалық және атомдық саны бар радиобелсенді атомдар.

**Сәулелену дозасы –** радиациялық қауіпсіздікте, физикада және радиобиологияда – кез келген затқа, тірі организмдерге және олардың тіндеріне иондаушы сәулеленудің әсер ету дәрежесін бағалау үшін қолданылатын шама.

**Сыртқы сәулелену -** бөлшектер ағынының адам ағзасына сырттан енуі.

**Тотығу стрессі** (ағыл. Oxidative stress) – тотығу нәтижесінде жасушаның зақымдану процесі.

**Ішкі сәулелену** – бұл организмге енген радиобелсенді изотоптардың (радионуклидтердің) әсерінен сәуллену.

**Ядролық реактор** – әрқашан энергияның бөлінуімен бірге жүретін, басқарылатын өздігінен жүретін тізбекті реакцияны ұйымдастыруға арналған құрылғы.

# БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АбРИЗ | – | Аталық бездің радиациялық-индуцирленген зақымдануы |
| АЭС | – | Атомдық электростанция |
| Бк | – | беккерель |
| БҰҰ | – | Біріккен Ұлттар Ұйымы |
| Гр | – | Грей (дозаның өлшем бірлігі) |
| ДНҚ | – | Дезоксирибонуклеин қышқылы |
| ЖСА | – | Жедел сәулелік ауру |
| КТ-ПЦР | – | Кері Транскрипция сатысы бар Полимеразды тізбекті реакция |
| ОБФ | – | Оттегінің белсенді формасы |
| ПТР | – | Полимеразды тізбекті реакция |
| РБЗ | – | Радиобелсенді заттар |
| РҚХК | – | Радияциялық қорғау бойынша халықаралық комитет |
| РНҚ | – | Рибонуклеин қышқылы |
| СИ | – | Сенімді интервал |
| “СМУ” КеАҚ | – | «Семей медициналық университеті» Комерциялық емес акционерлік қоғам |
| СТ | – | Сәулелік терапия |
| СЯСП | – | Семей ядролық сынақ полигон |
| ФЭК | – | физикалық эксперименттік канал |
| ЧАЭС | – | Чернобыль атом электростанциясы |
| ЭҚ | – | Эксперименттік қондырғы |
| ЭСБ | – | Энергияның сызықты берілуі |
| ЯЫӨ | – | ядролық ыдырау өнімдері |
| DS02 | – | 2002 жылғы дозиметрлік жүйе |
| DSB | – | ДНҚ-ның екі тізбекті үзілуі |
| CLPA | – | Лигаға тәуелді зондты күшейту |
| RNS | – | Азоттың белсенді формалары |
| RIBE | – | Радиациялық-индуцирленген әсер |
| RIGI | – | радиациямен индуцирленген геномның тұрақсыздығы |
| LDR | – | Шағын дозалы сәулелену |
| 56Mn | – | марганец |
| miRNA | – | МикроРНК |
| Cyp11a1 | – | Р450 цитохромдарының туыстығына жататын молекулалық массасы 50 кДа болатын 20, 22-десмолаз ақуызын кодтайды |
| Cyp17a1 | – | Ақуызды кодтайтын ген болып табылады. P450 цитохромының басқа да ферменттері сияқты, CYP17A1 де стероидты гормондардың түзілуіне (синтезіне) қатысады |
| Hsd3b1 | – | бұл генмен кодталған ақуыз-дельта-5-3-бета-гидроксистероидтардың прекурсорларының дельта-4-кетостероидтарға тотығу түрленуін катализдейтін фермент, нәтижесінде барлық стероидты гормондар өндіріледі |
| StAR | – | белсенділікті реттейтін стероидогенді ақуыз. Стероидты гормондардың синтезінде шешуші рөл атқарады, холестериннің прегенолонға дейінгі метаболизмін күшейтеді |
| Cld11 | – | бұл ген клаудиндер отбасының мүшесін кодтайды. |
| Clu | – | Ақуызды кодтайтын ген |
| Spag4 | – | Ақуызды кодтайтын ген |
| Zpbp | – | акросомаға әсер ететін, сперматозоидтардың екіншілік байланысына қатысатын ақуыздардың бірі |
| PrstC3 | – | Ақуызды кодтайтын ген |
| CRP1 | – | Ақуызды кодтайтын ген |
| KS3 | – | Ақуызды кодтайтын ген |
| PSP94 | – | Ақуызды кодтайтын ген |

**Кіріспе**

**Мәселенің өзектілігі**

Адамзат қоғамы әлі күнге дейін Хиросима мен Нагасакиде атом бомбаларын негізсіз қолданудан зардап шеккен бейбіт халықтың көптеген құрбандарының ауыр трагедиясын, сондай-ақ әртүрлі елдердің полигондарында атом қаруын сынаудың салдарын бастан кешуде [1, 2].

Атом энергетикасы, ғарыш, химия өнеркәсібінің қызметімен, сонымен қатар медициналық практикада сәулелік әдістерді қолдана отырып диагностикалау және емдеудің жаңа технологияларын кеңінен енгізумен байланысты иондаушы сәулелену көздерінің жинақталуы жалғасуда [3-6]. Осыған байланысты, иондаушы сәулелену көздерімен байланыста болатын адамдар аясы да олардың кәсіби қызметінің сипатына қарай кеңеюде [7]. Сондай-ақ бірқатар ядролық қондырғылардағы апаттардан кейін аймақтардың ластануы нәтижесінде радиациялық фонның деңгейі жоғарылаған, ал халықтың едәуір топтары осы аудандарда тұруға мәжбүр [8].

Бізге қол жетімді әдебиеттерде, ластанған аймақтарда тұратын халықтың денсаулығына иондаушы сәуленің әсерін зерттеуге арналған ғылыми жұмыстар жеткілікті [9, 10].

Радиациялық әсерді (жапон қалаларындағы бомбалаудың) түсіну үшін нейтронды - индуцирленген радиоизотоптардан шыққан қалдық сәулелердің әсерін есепке алу маңызды болды. Тұрғындар жарылыстан кейін құрамында 60Сo, 56Mn және басқа да бірқатар изотоптар бар радиоактивті шаңды жұтқаны белгілі, оның салдары жедел радиациялық әсермен байланысты әртүрлі симптомдардың пайда болуына әкелгені анық [11].

Эксперименттік зерттеулер барысында репродуктивті жүйе ағзаларындағы морфологиялық және функционалды өзгерістер де организмнің радиациялық зақымдануының негізгі көрсеткіші болуы мүмкін екендігі айтылған [12, 13]. Бұл пікірді бірқатар ғалымдар қолдап, сәулелену тудыратын патологияның құрылымында көбею органдарына белгілі бір орын берілгенін атап өтті [14]. Организмнің басқа мүшелері мен жүйелеріне қарағанда аталық без жасушалары үздіксіз жаңару қабілетіне ие, соған қарамастан иондаушы сәуле әсерінен мұнда пайда болатын зақымданулар үлкен қызығушылық тудыруда [15, 16]. Сонымен, авторлар аталық без бен сперматогенез процесін әр түрлі сәулелену әсерін бағалауға мүмкіндік беретін әмбебап биологиялық тест - жүйесі ретінде қарастырады [13]. Осыған байланысты радиациялық сәуленің ерлердің жыныстық жүйесіне әсерін зерттеу мүмкіндігі әлі де болса радиобиологияда маңызды орындардың бірін алады, себебі тек фертилділік тұрғысынан ғана емес, сонымен қатар сәулеленген ата-аналардың ұрпақтары үшін де қауіпті [17, 18].

Сонымен қатар, клиникалық, диагностикалық құндылық пен болжамды жүзеге асыруда радиосезімтал организмдердің құрылымдық және функционалды күйлерінің байланысын анықтаудағы эксперименттік зерттеулердің рөлі айтарлықтай [19, 20]. Сондықтан бұл жұмыстың негізгі бағыты ішкі және сыртқы сәулеленудің еркек тұқымды зертханалық жануарлардың репродуктивті жүйесіне молекулалық-генетикалық аспектілерін салыстырмалы бағалау болды.

**Жұмыстың мақсаты:** эксперимент жағдайындамРНК гендердің экспрессиясын анықтау арқылы аталық безі мен қуықасты безінің радиациялық-индуцирленген зақымдануын зерттеу.

**Зерттеудің міндеттері:**

1) Ингаляциялық жолмен шағын дозадағы нейтронды-белсендендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен, белсендендірілмеген марганец диоксидімен (MnО2) және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі егеуқұйрықтардың аталық без тіндеріндегі мРНК гендерінің (Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1, StAR, Cld11, Clu, Spag4 және Zpbp) экспрессия деңгейін бағалау.

2) Ингаляциялық жолмен шағын дозадағы нейтронды-белсендендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен, белсендендірілмеген марганец диоксидімен (MnО2) және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі егеуқұйрықтардың қуықасты безі тіндеріндегі мРНК гендерінің (PrstC3, CRP1, KS3 және PSP94) экспрессиясына сипаттама беру.

3) Ингаляциялық жолмен шағын дозадағы нейтронды-белсендендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен, белсендендірілмеген марганец диоксидімен (MnО2) және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі егеуқұйрықтарда тестостерон өзгерісін зерттеу.

4) Иондаушы сәуленің дозасы (ингаляциялық жолмен енген) мен тестостерон деңгейі, аталық без және қуық асты безі тіндеріндегі мРНК гендерінің экспрессиясы деңгейі арасындағы корреляциялық байланысты анықтау.

**Ғылыми жаңалығы:**

1. Алғаш рет эксперимент жүзінде ішкі (56Mn) және сыртқы (60Со) иондаушы сәулемен, сонымен қатар белсендендірілмеген марганец диоксидімен (MnО2) әсер еткеннен кейін жедел (3-ші тәулік) және алшақ мерзімде (60-шы тәулік) зертханалық жануарларда аталық без (Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1, StAR, Spag4 және Zpbp), қуықасты безі (CRP1, KS3, PSP94) мРНҚ гендерінің экспрессиясы және тестостерон деңгейі бағаланып, зерттелді. Шағын дозадағы ішкі сәуле (56Mn) әсері сыртқы (60Со) γ-сәуле әсеріне қарағанда басым болды.

2. Алғаш рет алшақ мерзімде ішкі сәулеленудің доза-уақыттық экспозициясы мен тестостерон деңгейінің өзгеруі, аталық бездердің (Cyp11a1, Cyp17a1) және қуық асты безінің (CRP1, KS3) гендерінің мРНҚ экспрессиясы арасындағы орташа күтші теріс корреляциялық байланыс анықталды. Яғни доза мөлшері артқан сайын бұл көрсеткіштер деңгейінің төмендеуі байқалды.

**Теориялық және тәжірибелік маңыздылығы**

* Алынған ғылыми мәліметтер шағын дозадағы радиобелсенді 56Mn изотобы есебінен инкорпорирленген ішкі сәуленің стероидогенез үрдісіне және тестостерон деңгейіне әсері жөніндегі теориялық білімді толықтыруға және кеңейтуге мүмкіндік береді.
* Ғылыми жұмыстың нәтижелері ішкі сәулеленудің шағын дозалары әсер еткен кезінде аталық бездер мен қуықасты безі тіндерінің радиациялық зақымдануының патогенетикалық механизмдерін ашатын тереңірек тәжірибелер жүргізу үшін теориялық негіз бола алады.
* Диссертациялық жұмыстың нәтижесі пәнаралық сипатта болғандықтан «СМУ» КеАҚ-ның ғылыми-зерттеу зертханасы орталығында, және “СМУ” КеАҚ-ның ҚР ҰҒА-ның академигі Т.Қ Раисов атындағы молекулалық биология және медициналық генетика кафедрасы, “Семей қаласының Шәкәрім атындағы университеті” КеАҚ-ның Жаратылыс - ғылымдары пәндері кафедрасы, «Химиялық технология және экология» кафедраларында оқу процесінде қосымша материал ретінде қолданылады.

**Қорғауға шығарылған негізгі қағидалар**

* Шағын дозадағы (41±8 мГр, 91±3 мГр, 100±10 мГр) нейтронды-белсендендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен ішкі сәулелеу егеуқұйрықтардың аталық бездерінде мРНК гендері (Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1, Spag4 және Zpbp) экспрессиясын өзгертеді. Белсендендірілмеген марганец диоксидімен (MnО2) ингаляциялаудан кейінгі барлық мерзімде әрбір зерттелген геннің экспрессиясы бақылау тобымен салыстырғанда мәнді өзгерген жоқ, тек Hsd3b1 генінің экспрессиясы (3 тәулікте) төмендеді. Бүкіл денеге әсер еткен 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәуле (60Co) StAR генінің экспрессиясын алшақ мерзімде төмендетеді.
* Шағын дозадағы (41±8 мГр, 91±3 мГр, 100±10 мГр) нейтронды-белсендендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен ішкі сәулелеу егеуқұйрықтардың қуықасты бездерінде мРНК гендері (CRP1, KS3, PSP94) экспрессиясын өзгертеді. Белсендендірілмеген марганец диоксидімен (MnО2) ингаляциялаудан кейінгі барлық мерзімде әрбір зерттелген геннің экспрессиясы бақылау тобымен салыстырғанда мәнді өзгерген жоқ. Бүкіл денеге әсер еткен 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәуле (60Co) CRP1, KS3 гендерінің экспрессиясын алшақ мерзімде төмендетеді.

- Нейтронды-белсендендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен шағын дозадағы ішкі (91 мГр) және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәуле алшақ мерзімде (60-шы тәулік) тестостерон деңгейінің төмендеуіне әкеледі.

* Алшақ мерзімде ішкі сәулелену дозасы мен аталық бездердің (Cyp11a1, Cyp17a1), қуық асты безінің (CRP1, KS3) мРНҚ гендерінің экспрессиясы, тестостерон деңгейі арасында күші орташа теріс корреляциялық байланыс анықталды. Яғни дозаға тәуелді, ішкі сәуле мөлшері артқан сайын мРНҚ гендерінің экспрессия деңгейі төмендейді.

**Жұмыстың апробациясы**

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері келесі конференцияларда талқыланып, баяндалды:

* «Экология. Радиация. Денсаулық» XIV-ші халықаралық ғылыми тәжірибелік конференциясында, 2019 ж;
* «International Research Meeting of Studies of Biological Effects of Radioactive Dust in Kazakh, Russia & Japan» Хиросима халықаралық симпозиумында, 28 қаңтар 2020 ж;
* «Семипалатинский испытательный полигон: наследие и перспективы развития научно-технического потенциала» IX халықаралық конференциясында, 9 қыркүйек 2021 ж;
* "Research on radiation and its effects in Kazakhstan and other countries" 24-ші Хиросима халықаралық симпозиумында, 18-19 наурыз 2022 ж.

**Басылымдар жөнінде мәлімет**

Диссертация тақырыбы бойынша 4 ғылыми мақала жарияланды, атап айтқанда «Web of science» халықаралық базасына кіретін «International Journal of Molecular Sciences» (Q1) журналында 1 мақала (ізденуші мақалада негіз автор және автор-корреспондент болып табылады); Scopus ақпараттық базасында индексирленген «Radiation and Environmental Biophysics» (Q2) журналында 1 мақала (диссертант мақалада қосымша автор болып табылады); ҚР БҒМ білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 2 мақала (мақалаларда негіз автор және автор-корреспондент болып табылады).

**Автордың жеке үлесі**

Диссертация тақырыбы бойынша ғылыми әдебиеттерге талдау автормен өз бетінше жүргізілді. Ұсынылған жұмыстың барлық бөлімдері (мақсаты, міндеттер және зерттеу бағдарламасы, материалдарды жинау, өңдеу, зерттеу материалдарын талдау, алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу, нәтижелерді интерпретациялау, қорытынды, тұжырымдар мен ұсыныстар) және диссертациялық жұмыс бойынша жарияланған барлық мақалаларды жазу тікелей автордың қатысуымен орындалды.

**Диссертациялық жұмыстың басқа халықаралық жобамен байланысы.**

Аталған зерттеу жұмысы «Семей медицина университеті» КеАҚ-ның «Нейтрондық белсендендіруден кейінгі қалдық радиоактивтіліктен организмнің әр түрлі деңгейіндегі ішкі сәулеленудің әсері: ядролық реактор нейтрондарын пайдаланып мультиорталықты эксперименттік зерттеу» стартап ғылыми жобасы шеңберінде орындалды, мемлекеттік тіркеу номері 0118РКИ0544.

**Диссертацияның көлемі мен құрылымы**

Жұмыс 90 беттік компьютерлік мәтінде жазылған. Диссертация келесі бөлімдерден тұрады: кіріспе, әдебиеттерге шолу, зерттеу материалдары мен әдістерінің сипаттамасы, зерттеу нәтижелері мен оларды талқылаудан, қорытындыдан, қолданылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан. Жұмыс мәтіні 10 суретпен және 29 кестемен көркемделген. Пайдаланылған библиографиялық тізімдер саны 196, олардың 44-і отандық және орыс тілдеріндегі, ал қалған 152-ы ағылшын тіліндегі әдеби көздер. Ғылыми зерттеу жұмысы нәтижелерін енгізу актілерінің саны – 4.

**1 ШАҒЫН ДОЗАДАҒЫ ИОНДАУШЫ СӘУЛЕНІҢ АТАЛЫҚ БЕЗ ЖӘНЕ ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІ ТІНДЕРІНДЕГІ ГЕНДЕР ЭКСПРЕССИЯСЫНА ӘСЕРІ (ӘДЕБИЕТКЕ ТАЛДАУ)**

**1.1 Иондаушы сәуле әсерінен туындайтын биологиялық әсерлер**

Иондаушы сәуле биологиялық жүйенің барлық деңгейлеріне әсер ететіні белгілі: биологиялық маңызды макромолекулаларға, тірі жасушаларға, тіндерге, ағзаларға, тұтастай алғанда организмге [21]. Қазіргі уақытта радиациялық қорғауда иондаушы сәуленің адам денсаулығына зиянды әсерінің екі түрі бар [22]. Бірінші топқа радиацияның жоғары дозаларының әсерінен жасушаның өлуі немесе дұрыс жұмыс істемеуінен болатын «детерминирленген әсер» (зиянды тіндік реакциялар) жатады [23, 24]. Адам денсаулығына эффективті әсердің тағы бір түрі - стохастикалық әсер. Олар соматикалық жасушалардың мутациясын тудыруы мүмкін немесе репродуктивті жасушалардың мутациясына байланысты тұқым қуалайды. Мұндай әсерлер сәулеленуден кейін ұзақ уақыт бойы байқалған онкологиялық аурулардың, тұқым қуалайтын аурулардың статистикалық маңызды өсуі түрінде көрінеді [24-27].

Иондаушы сәуле әсерінің детерминирленген көрінісі (тіндік реакциялар) – бұл жасуша функциясының едәуір нашарлауына жеткілікті мөлшердегі доза әсерінен нысана ағза жасушаларының өліміне әкелетін радиациялық зақымданудан болатын және адам организмінің әртүрлі мүшелері мен тіндерінде клиникалық түрде көрінетін сәулеленудің зардабы [28, 29]. Детерминирленген әсерлердің пайда болу ықтималдығы, сондай-ақ олардың ауырлығы дозаға байланысты өзгереді [30].

Иондаушы сәулеленудің стохастикалық әсері - детерминирленген әсерден айырмашылығы, төмен деңгейдегі радиация әсерінде пайда болады. Мұндай әсер организм сәуле қабылдағаннан кейін көптеген жылдардан соң радиациялық-индуцирленген зақымданудың дамуына әкелуі мүмкін. Келешек ұрпақтарда тұқым қуалайтын аурулар мен даму кемістіктерінің пайда болуы стохастикалық әсер көрінісінің тағы бір түрі болып табылады [24, 29, 31].

Стохастикалық әсерлердің дамуы үшін шағын дозамен сәулелендірілгенде бірнеше жасушада немесе тіпті бір жасушада қатерлі процестің дамуына әкелетін генетикалық өзгерістер немесе трансформация жеткілікті деп есептеледі [25, 29].

Иондаушы сәулеленудің тікелей және жанама әсері ДНҚ-ның біріншілік және екіншілік құрылымының (ДНҚ-ның бір және екі тізбекті үзілістеріне, азоттық негіздердің және ДНҚ молекуласының қант-фосфат құрамының зақымдалуына), жеке гендердің, мембраналардың, жасушалардың, тіндердің, кейіннен тұтастай организмнің қызметінің бұзылуына әкеледі [32-38].

Осылайша, радиобиология саласындағы, соның ішінде радиацияның шағын дозалары саласында заманауи фундаментальды зерттеулердің арқасында жасушаларда радиациядан кейінгі процестердің механизмі мен салдарын түсінуге болады [39-42].

**1.2 Иондаушы сәулеленудің шағын дозасы туралы түсінік және оның тірі организмдерге медико-биологиялық әсерін зерттеудің өзектілігі**

Иондаушы сәулелердің адам денсаулығына әсері рентген сәулелері (1895 ж.) мен радиоактивтілік (1896 ж.) ашылғаннан кейін көп ұзамай анықталды. 1896 жылы орыс физиологы И.Р.Тарханов рентген сәулесі тірі тін арқылы өткенде, олардың биологиялық қызметін бұзатынын көрсетті. Бұл кезде бірінші кезекте эпиляция байқалды, терінің күю жағдайы да тіркелді [43].

# Иондаушы сәулеленудің биологиялық әсері деп қысқа толқынды электромагниттік толқындардың (рентген сәулелері мен гамма-сәулелену) немесе зарядталған бөлшектердің (альфа-бөлшектер, бета-сәулелену, протондар) және нейтрондардың әсерінен болатын өзгерістерді айтады [44, 45].

# Жапондық Хиросима мен Нагасаки қалаларында болған атом бомбасынан кейін ядролық жарылыстардан аман қалған жапон тұрғындарына жүргізілген зерттеулер радиацияның орташа және шағын дозаларының адам денсаулығына әсері туралы маңызды ақпарат көзі болып саналды [46, 47].

Басқа техногендік факторлармен салыстырғанда иондаушы сәулеленудің ерекшелігі оның шу, діріл, химиялық агенттерге қарағанда, адамның сезім мүшелері қабылдамайтындығымен де байланысты. Сонымен қатар, адамдарға әсерінің рұқсат етілген деңгейінің реттелуі радиациялық емес сипаттағы басқа антропогендік факторлардан түбегейлі ерекшеленеді. Радиологиялық қорғау бойынша Халықаралық комиссия (РҚХК) мен БҰҰ-ның Атомдық радиацияның әсері жөніндегі ғылыми комитет оның әсерінің қандай да бір шегі жоқ деген гипотезаны қабылдаған болатын. Иондаушы сәулеленудің өте шағын дозасы да адам ағзасына статистикалық ықтималдығы бар теріс әсер етуі мүмкін, өйткені иондаушы сәулеленудің жұтылған энергиясы биологиялық тіндердегі молекулааралық байланыстардың энергиясынан әрқашан басым болады. Иондаушы сәулелену әсерін көрсетпейтін төменгі шек жоқ [48, 49].

Эпидемиологиялық критерий бойынша 2000 жылдарға дейін ЭСБ төмен шағын дозадағы радиацияның ресми шегі 200 мГр (0,2 Гр) құрады және келесі негіздемеге ие болды: Жапондық когорттағы қатерлі ісік ауруынан болатын өлім-жітім «доза-әсер» қатынасы ретінде қолданылды [50]. 2000 жылдардан бастап, РҚХК құжаттарында [51] және басқа дереккөздерде [52] шағын дозаның шегі 100 мГр-ге (0,1 Гр) дейін төмендеді, нәтижесінде шағын дозаның шекті диапазоны 0,1-0,2 (0,1-0,2 Зв) дейін деп келтіріледі [53, 54].

Эксперименттік радиобиологияда иондаушы сәулеленудің шағын дозалары деп белгілі бір сәулелік патологияны тудыруға қабілетсіз деңгейді айтады, яғни 0,1 Зв және одан төмен дозалар [55], ал клиникалық тәжірибеде – жедел сәулелік ауруды тудыратын (ЖСА), яғни, 1 Гр [56] аспайтын немесе стохастикалық емес әсерлердің дамуына әкелмейтін (0,5-1 Гр дейін) деңгейдегі доза. БҰҰ-ның Атомдық радиацияның әрекеті жөніндегі ғылыми комитеті 200 мГр және одан төмен мөлшерді шағын дозаларға, ал 0,1 мГр/мин және одан төменді дозаның шағын қуаттылығына жатқызуды ұсынды [57].

Сонымен, өткен ғасырдың екінші жартысынан бастап биологиялық нысандарға сәулеленудің әсері туралы ғылыми мәліметтердің жеткілікті көлемі жинақталды және жоғары дозада және айтарлықтай дозалық жүктемедегі иондаушы сәулеленудің әсер етуі жақсы зерттелді. Әдетте, олар детерминирленген әсерге жатқызылады, өйткені олар сәулеленудің дозасы мен сипатына байланысты сөзсіз сәулелік ауруды тудырады. Жоғары және орташа доза шеңберіндегі биологиялық әсерлер, сәулелену түрімен, дозалармен және дозалық жүктемелермен олардың қатынасы туралы түсініктер анық тұжырымдалған [58-61].

Сәуле әсері негізінен тәжірибелік жануарларды салыстырмалы түрде «жоғары» дозалармен сәулелендіру арқылы алынған нәтижелерді экстраполяциялау арқылы бағаланды. Популяция деңгейінде радиациялық зардаптарды бағалау айтарлықтай қиын және қазіргі уақытқа дейін белсенді ғылыми-тәжірибелік халықаралық пікірталастардың тақырыбы болып отыр. [62, 63]. Осылайша, сәулеленудің шағын дозаларының биологиялық әсері зерттеушілер үшін әлі де өзекті болып қала береді [64] және тек радиобиологияда ғана емес, сонымен қатар әлеуметтік-экономикалық салаларда да маңызы жоғары болып отыр.

Алайда, иондаушы сәулеленудің шағын дозалары мен олардың биологиялық әсерлері туралы мәселе, әсіресе оны сандық бағалау (кез келген басқа да шағын интенсивті факторлар сияқты), биотопқа, оның ішінде адамдарға қатысты олардың қауіптілігі жөнінде пікірталастар мен қарама-қайшы пікірлердің тақырыбы болып қала береді [65]. Әдеби мәліметтердің көптігіне қарамастан, медициналық және экологиялық мониторинг үшін де, радиациялық әсердің қаупін бағалау үшін де шағын дозаның биологиялық әсері туралы бірыңғай, жалпы қабылданған тұжырымдама жоқ [66-70]. Негізінен екі көзқарасты бөліп қарауға болады: радиациялық гормезис және радиациялық әсердің шексіз тұжырымдамасы [71].

Радиациялық гормезис терминін 1980 жылы Т.Д.Лакки ұсынған болатын және «радиациялық гормезис» түсінігі тірі организмдер үшін иондаушы сәуле жоғары дозада өлімге әкелетін болса, ал шағын дозада оң биологиялық процестерді тудыруы және ағзаға ынталандырушы пайдалы әсер етуі мүмкін екенін көрсетеді. Бұл туудың, өсудің, жасушалардың бөлінуінің және әр түрлі биологиялық нысандардың өмір сүруінің жоғарылауы ретінде тіркеледі [72,73]

Әдеби деректермен дәлелденгендей, сәулеленудің шағын дозаларының қауіптілігін бағалау мәселесінің қазіргі түсінігі өте алуан түрлі [74]. Сәулеленудің жан-жақты әсеріне, тіндер мен жүйелердің күрделі және тұрақты сипатына байланысты, шағын дозалардың жағымсыз әсерлері әлі де түсіндіруді талап етеді [75-77]. Жасушалық метаболизм мен организмнің қорғаныс жүйелерінің күрделілігі бұл құбылысты түсінуді қиындатады [78]. Ағза деңгейінде радиосезімталдық берілген мүшені құрайтын тіндердің радиосезімталдығына ғана емес, сонымен қатар оның қызметіне де байланысты болады. Ағза мен тіннің зақымдануының морфологиялық белгілеріне сүйене отырып, олар келесідей төмендеу ретімен таралатыны белгілі: лимфоидты мүшелер (лимфа түйіндері, көкбауыр, басқа мүшелердің лимфоидты тіндері), қалқанша без, сүйек кемігі, аталық без, аналық без, асқазан-ішек жолдарының шырышты қабаты [79].

Иондаушы сәулеленудің шағын дозасына жауап радиациялық биологияда және тәуекелді бағалауда шешілмеген мәселе болып қала береді. Шағын дозаларға тіннің жауабын нақты білу қатерлі ісікке қарсы сәулелік терапия кезінде сау тіндер үшін қауіпті бағалау немесе кәсіби әсер ету жағдайларында денсаулыққа тәуекелді бағалау үшін маңызды. Иондаушы сәуленің шағын дозасына жасушаның жауабы бір қарағанда әр түрлі және табиғаты бойынша стохастикалық болып көрінеді және бүгінгі күнге дейін негізгі механизмді түсіндіретін ешқандай модель ұсынылмаған [80].

Сондай-ақ, әдебиет мәліметтері көрсеткендей, мысалы, ядролық апаттардан зардап шеккен адамдарға, ғарышкерлер мен кейбір медицина қызметкерлеріне иондаушы сәулеленудің зиянды әсері басқа да жанама әсерлерді тудырады [81]. Иондаушы сәулеленудің шағын дозаларының әсері клиникалық – диагностикалық процедуралар кезінде де болуы мүмкін, мысалы, рентгендік радиография, компьютерлік томография (КТ), үздіксіз ядролық жұмыс кезінде немесе апаттан кейін [82, 83]. Осы уақытқа дейін бұл әсерлердің биологиялық эффекті туралы бірыңғай көзқарас жоқ. Сонымен қатар, сәулелік терапия, қатерлі ісіктерді емдеудегі маңызды терапиялық стратегияларының бірі, бірақта мақсатты манипуляцияға қарамастан ісікті қоршаған қалыпты жасушалар мен тіндерге де зиян келтіруі мүмкін [84]. Сәулеленудің шағын мөлшерінің әсерін зерттей отырып, зерттеушілер иондаушы сәулеленудің әсері бірнеше жылдан кейін де пайда болатынын көрсетті. Бұл әсерлер созылмалы әсер ету кезінде 50 мЗв-тан және жедел сәулелену жағдайында 10 мЗв-тан төмен дозаларда туындайды [85]. Сәулеленген жасушаларда хромосомалық тұрақсыздықты тудырудың тағы бір әдісі - бүлінбеген жасушаларға зақым келтіруі мүмкін «сыртқы» факторлардың айналымы [86]. Чернобыль апатынан зардап шеккендердің қанында, тіпті сәуле әсер еткеннен кейін 20 немесе одан да көп жыл өткен соң да мұндай «сыртқы» факторлар айналымын жалғастыра беретіні дәлелденді [87].

Ағзадағы патологиялық процестердің пайда болуын ынталандыруға себепші болатын қоршаған орта факторларының ішінде иондандаушы сәулеленудің шағын дозаларының әсері, мысалы, RIGI эффектісі (радиациямен индуцирленген геномның тұрақсыздығы), бұл канцерогенездің қаупін арттырады, және «куәгер әсері» және созылмалы тотығу стрессі [88]. Жасушалық, ядролық және митохондриялық мембраналар, құрылымдық және цитоплазмалық ақуыздар, күрделі көмірсулар, РНҚ мен ДНҚ – мұның барлығы тотығу стрессінің ықтимал құрбандары болып табылады [89].

Осылайша, шағын дозадағы иондаушы сәуленің тірі организмге медико-биологиялық әсерін зерттеу бойынша заманауи жаңа ашылымдардың таң қалдыратыны сөзсіз [90].

**1.3 Ішкі сәулеленудің репродуктивті жүйе мүшелеріне әсері**

Теріге және организмге ингаляциялық жолмен түскен радиобелсенді шаңның әсер етуінің маңыздылығын бағалауға байланысты мәселелер ғылыми қызығушылық пен талқылаудың тақырыбы болып қала береді. Ядролық жарылыстардан кейінгі қалдық радиобелсенділік екі компоненттен тұрады: құрамында ядролық ыдырау өнімдері мен радиобелсенді заттардың бөлшектері бар радиобелсенді шаң және қоршаған ортадағы нейтронды – белсенді радионуклидтер [91]. Ал ішкі сәулелену сол дозалардағы сыртқы әсерге қарағанда анағұрлым қауіпті [92].

ЧАЭС, Фукусима Дайити және т.б атом электр станцияларындағы апаттар (FDNPP) кезінде қоршаған ортаға радионуклидтердің көптеген мөлшері шашырады [93-95] және нейтронды белсендірілген радионуклидтер топырақтың беткі қабаттарында таралып, қалдық радиобелсенділіктің нәтижесінде бета және гамма сәулеленуіне ықпал етті. Атап айтқанда: 24Na, 28Al, 31Si, 32P, 38Cl, 42K, 45Ca, 46Sc, 56Mn, 59Fe, 60Co, 134Cs радионуклидтері [96].

Адам ағзасы сәулелену көзіне емес, сәулеге жауап беретіні белгілі. Сәулелену көздері радиобелсенді заттар болып табылатын радиация ингаляциялық жолмен, тамақпен және сумен де (ішек арқылы), сонымен қатар тері, шырышты қабық (медициналық радиоизотопты диагностика кезінде) арқылы да организмге енуі мүмкін. Радиобелсенді заттардың мұндай жолдармен енуін ішкі сәулелену деп атайды және ол сыртқы сәулеленуге қарағанда қауіпті болып келеді [97].

Биологиялық салдар сәулелену жағдайынан, доза шамасының қуатталағынан, фракциялау әдісінен, сәулеленген тіндердің массасы мен түрінен, сондай-ақ олардың оттегімен қанығуынан және т.б. пайда болады. Сонымен қатар, иондаушы сәуле әсерінің салдарында жеке адамның биологиялық ерекшеліктері де маңызды рөл атқарады [98-101].

Сыртқы көздерден, әсіресе медициналық, сондай-ақ кәсіби әсермен байланысты иондаушы сәулеленудің әсерінің өсуі туралы қазіргі деректерді ескере отырып, ерлердің репродуктивті жүйесі маңызды орын алатын саланы жүйелендірген жөн. Бірқатар авторлардың пікірінше, ерлердің репродуктивті денсаулығы жағдайында гормезис гипотезасын қолдануға ешқандай негіз жоқ [102].

Аталық без - сәулеленуге ең осал тіндердің бірі [103], бұл жыныс жасушаларының өлуімен түсіндіріледі [104]. Радиоактивтіліктің сперматогенезге әсері кеміргіштерді қолдана отырып жануарлар моделінде көп зерттелген [105-108]. Алайда, хроматин тығыздығы аз болғандықтан, кеміргіш гаметаларға қарағанда, адам сперматозоидтары радиациялық зақымға сезімтал болуы мүмкін [109]. Сперматогенез - хроматин мен ДНҚ деңгейінде терең морфологиялық және биохимиялық өзгерістерді қажет ететін жасушалардың дифференциациялану процесі [110]. Сперматогенез жүйесі - организмдегі радиосезімтал жүйелердің бірі. Демек, бұл жүйе іш және жамбас қуысы ісіктеріне жүргізілетін сәулелік терапия кезінде, сондай-ақ радиациялық апаттар жағдайларынан кейін иондаушы сәулеленудің токсикалық әсерінің потенциалды нысаны болып табылады. Сәулеленудің әдеттегі емдік дозасы, мысалы, сәулелік терапияның әр фракциясында 2 Гр және диагностикалық радиологияда немесе радиациялық апаттарда байқалатын шағын дозалар сперматогенез процесіне теріс әсер етеді [111, 112]. Сперматогенезді гамма-сәулеленудің шағын мөлшерінің әсер етуімен тоқтатуға болады [113]. Иондаушы сәуле зақымына сезімтал сперматогония соматикалық жасушалармен салыстырғанда ДНҚ-ның баяу қалпына келуімен сипатталады. Сәулеленудің әсерінен геннің зақымдануы сперматогенездің әр кезеңінде мүмкін; алайда гаплоидты сперматидтер осыған қатысты ең жоғары радиосезімталдықты көрсетеді [114, 115]. Сперматогенездің әрбір кезеңдері әртүрлі радиосезімталдық айырмашылығымен сипатталады [116]. Сонымен қатар, сперматогендік жасушалар сперматоциттерге, сперматидтерге және сперматозоидтарға қарағанда салыстырмалы түрде біршама радиосезімтал екендігі анықталған [117].

Әдебиеттерден белгілі болғандай, гамма сәулелену оттегінің беленді формасының (ROS) бөлінуіне байланысты ұрық тініндегі тотығу стрессті жоғарылатады, бұл ақыр соңында сперматогония, сперматоциттер мен сперматозоидтардың апоптозына әкеледі [1118, 119]. Гамма сәуле тудыратын ОБФ сперматозоидтардың ДНҚ-ның денатурацияға жоғары сезімталдығына байланысты олардың ауытқуларын арттырады [120]. Сонымен қатар, гамма сәулеленуге ұшыраған кезде тестостерон деңгейі айтарлықтай төмендейді [103] және де митохондриялық ОБФ және апоптоз әсіресе холестеринді тасымалдау фазасында Лейдиг жасушаларында стероидогенезді бұзады [121].

Осылайша, ДНҚ-ның байқалатын зақымына әкелетін ең төменгі доза 30 Гр болды. Бұл дозадан асқан кезде ДНҚ-ның бір тізбекті үзілу саны артады. Иондаушы сәуле әсеріне ұшыраған ерлер арасында сперматозоидтардың қозғалғыштығының төмендеуі және морфологиялық қалыпты үлесінің азаюы, сондай-ақ олардың вакуолизациясының жоғарылауы байқалды. Бұл ерлердің ұрығындағы генетикалық материал геномдық ДНҚ-ның жоғары фрагментациясы мен метилизациясын көрсетті [102].

Сәулеленудің шағын дозалары негізінен еркек жыныс жасушаларының апоптоздық өліміне әкеледі [122]. Иондаушы сәуленің шағын дозасымен ұзақ уақыт әсер ету тышқандардың аталық бездеріндегі тотығу стресстері арқылы апоптозды тудыру арқылы  miРНҚ экспрессиясын өзгертеді [123]. Осы нәтижелерді ескере отырып, гиперқабынудан қорғаушы әсеріне қарамастан иондаушы сәуленің шағын дозасы гендердің аберрантты экспрессиясына байланысты ұрық тініне елеулі қауіп төндіруі мүмкін.

Эксперименттік жануарларда аталық бездің құрылымдық жағдайын анықтайтын гистологиялық зерттеу әдістері кештеу мерзім аясында туындаған айқын патологиялық өзгерістердің реактивті және деструкциялық сипатын көрсеткен [124]. Ингаляциялық жолмен түскен иондаушы сәуленің шағын дозасының зертханалық жануарлардың аталық безіне әсерін морфометриялық әдісті қолдану арқылы сәйкес сандық көрсеткіштер көмегімен кешеуілдеу мерзім аясында зерттеу патологиялық өзгерістермен салыстырғанда айқын дистрофиялық, қабынулық және некроздық үдерістердің болатыны дәлелденген [125, 126].

Иондаушы сәуле қалыпты метаболизмді, пролиферация мен дифференциацияны бұзады, бұл мутагенезге, апоптозға және радиосезімтал жасушалардың некрозына әкелуі мүмкін. Аталық бездегі бұл жанама әсерлер сперматогенездің бірнеше ауытқуларына әкеледі, оның салдары фертильділіктің төмендеуін немесе бедеулікті тудыруы мүмкін. Бұл ауытқуларға сперматозоидтар мөлшерінің азаюы, олардың аномальді формаларының көбеюі және дисфункция жатады [127].

Сәулелік терапия жыныстық бездерге токсикалық әсер етеді және репродуктивті денсаулық үшін зиянды әсер етеді [128]. Осылайша, ұрықтық эпителий иондаушы сәулеге жауап беретін бірінші аймақ болып табылады. Бірқатар ғылыми жұмыстарда [129] аталық без жасушаларында да, сперматозоидтарда да 2 Гр сублетальды дозада радиационы-индуцирленген бұзылулар болатыны туралы жазылған. Оның үстіне апаоптоз жыныстық жасушалардың зақымдануына әкелген [130]. Сондай-ақ, ұрық түтікшелерінің де зақымдануы болатыны анықталған [131].

Сперматогенез 0,5-тен 5 Гр дейінгі дозада бұзылуы мүмкін. Сәулелеу дозасы 5 Гр-ден асса ауыр қайтымсыз салдарға әкеледі [132]. Морфологиялық зерттеулер сәулеленудің шағын дозасының (0,25 және 1 Гр) әсер етуі тышқандардың сперматогенді эпителийінде сперматогенді жасушалар санының азаюы және көп ядролы сперматоциттер мен сперматидтердің көбеюі түріндегі терең өзгерістер туғызатынын көрсетті. Көп ядролы жасушалардың пайда болуы сперматогенездің кейбір сатыларында жасушалардың кеш пісіп жетілуін және дифференциациясын көрсетеді [133].

Сперматогенездің көптеген ерекшеліктері адамдар мен зертханалық жануарларда, әсіресе тышқандар мен егеуқұйрықтарда өте ұқсас [134]. Егеуқұйрықтарда сәулеленумен байланысты жедел әсерлер экспозициядан кейін бірнеше сағаттан, ал кеш әсерлер 10 аптадан кейін пайда болған [135].

Иондаушы сәулеленудің жоғары дозасын алған Чернобыль апатының [136] ликвидаторларында 10-15 жыл өткен соң жүргізілген зерттеулерде аталық без тініндегі өзгерістер анықталған. Түтікшелердегі патологиялық өзгерістер 10-20 Гр дозада әсер еткеннен кейін пайда болды. Ұрық түтіктеріндегі лимфоидты инфильтрация апаттан 5 жыл өткен соң анықталды. Лимфоидты инфильтрат 20-30 Гр дозадағы сәуле әсерінен кейін 10-15 жыл өткен соң интерстициальды тінде табылды.

Бұдан әрі ультрақұрылымдық, иммуногистохимиялық және молекулалық зерттеулер иондаушы сәулелену ерлердің репродуктивті жүйесінің ақауларына және бедеулікке әкелетінін көрсетті [137, 138].

Тағы бір зерттеулерде [139], жаңа туған егеуқұйрықтардың бүйрегінде және аталық безінде (4-5 күн) ) 2 күннен кейін 4, 6, 8 және 24 сағат 5 Гр дозада бүкіл денені рентгендік сәулелендіру гендердің экспрессиясына, апоптозға және Bcl-2 мен p53-ке байланысты пролиферацияға әкеледі. Апоптоз 4 сағаттан кейін аталық безде, 6 сағаттан кейін бүйректе анық көрініс береді.

19 күн бойы егеуқұйрықтарды шағын дозадағы гамма сәуле әсеріне ұшыратқаннан кейін Сертоли жасушаларының әр түрлі параметрлері (жасушалар саны, андроген байланыстыратын ақуыз, трансферрин, ингибин, фолликулды ынталандыратын гормон) зерттелді. Дифференциацияланған жыныс жасушалары гамма-сәулелердің негізгі нысаны болып табылады, бұл жыныс жасушаларының барлық түрлеріне тұрақты және қайтымсыз әсер ете отырып жетілудің төмендеуіне әкеледі [140]. Осылайша, қосымша этиологиялық факторлардың болуы, мысалы, иондаушы сәулеленудің созылмалы шағын дозалары, аталық без бен қуық асты безіндегі канцерогенездің және басқа патологиялардың прогрессиясына алғышарт болып табылады.

**1.4 Аталық без бен қуық асты безі тіндерінің сәулелену әсерінен зақымдануы кезінде гендердің мРНҚ экспрессиясы деңгейінің өзгеруі**

Қазіргі уақытта ішкі және сыртқы иондаушы сәулеленудің әр түрлі әсері кезіндегі қуық асты безі обырынан болатын ауру мен өлім бойынша статистикалық мәліметтердің артуына байланысты ғылыми зерттеушілердің бұл мәселеге қызығушылығы жоғарылап отыр [141-145].

Әдеби көздерді талдау нәтижесі дәлелдегендей кіші жамбас қуысы мүшелерінің қатерлі ісіктерінің сәулелік терапиясы кезінде, емделушілерде аталық без және сау тіндердің де сәуле әсеріне ұшырау қаупі жоғары, сонымен қатар олардың қызметінің бұзылуына да әкеледі [146].

Геномды сақтау үшін сперматогенезді сенімді қолдау жүйесі маңызды; алайда ерлерде фертильділікке қоршаған орта факторлары, химиялық, физикалық және басқа да факторлар оңай әсер етуі мүмкін. Сүтқоректілердің аталық бездері радиосезімтал екені белгілі, бірақ сперматогенездің иондаушы сәуленің шағын дозасымен шақырылатын қаупінің негізгі молекулалық механизмдері анықталмаған болып отыр [147].

Иондаушы сәулелену молекулалық деңгейде елеулі зақым келтіре отырып гендік экспрессияның өзгеруін тудырады, бұл ұзақ мерзімді теріс салдарға әкеледі [148, 149].

Авторлар әр түрлі сәулелену түрлерінің адамның қуық асты безі аденокарциномасы жасушаларындағы толық геномдық гендерінің экспрессиясына әсерін зерттеді [150] және сәулеленген жасушалардың тағдыры сигналдық жолдардың желісімен басқарылатынын анықтады.

Әр түрлі жасушалар типтерінде радиацияға сезімтал гендерді анықтау сәулеленуден туындаған физиологиялық реакциялардың негізінде жатқан молекулалық механизмдерді түсінуге және сәулелік терапиядан өтіп жатқан пациенттердің қалыпты тіндерінің радиациялық сезімталдығын болжауға мүмкіндік береді. Гендер экспрессиясының өзгерісін анықтау мүмкіндігі ісіктің терапияға реакциясын болжай алатын молекулалық маркерлерді іздеуге итермеледі. Жасушалардың иондаушы сәулеге қалай жауап беретіні туралы білімнің дамуы ісіктерге жүргізілетін сәулелік терапияны жақсарта отырып, жаңа тәсілдерді жасап шығаруға мүмкіндіктер ашады. Сонымен қатар, радиологиялық апаттан зардап шеккен адамдарға мониторинг жүргізу үшін биомаркерлердің болуы өте құнды болар еді. Иондаушы сәуле әсерінен кейін гендердің экспрессиясын зерттеу биодозиметрияның потенциалды молекулалық маркері бола алады [151].

20-шы ғасырдың соңғы онжылдығына дейін, әдетте, иондаушы сәулеленудің негізгі биологиялық әсері метаболикалық ретке келтіру процестерімен дұрыс қалпына келтірілмеген, сәуле әсер еткен жасушаларда пайда болатын ДНҚ зақымдануының тікелей салдары ретінде туындайды деп есептелді [152]. Алайда, генетикалық өзгерістер тек тікелей сәулеленген жасушалармен шектеледі деген түсінік иондаушы сәуле әсері жасушаның өлуі, оттегі (ROS) және азоттың (RNS) белсенді формаларының өндірілуі, ДНҚ екі тізбекті үзілістері (DSB), мутациялар, хромосомалық аберрациялар және микронуклеус индукциясы, геномдық тұрақсыздық және иондаушы сәуленің тікелей әсеріне ұшырамаған жасушалардағы гендік экспрессияның өзгеруімен қоса көптеген маңызды биологиялық әсерлерді тудыруы мүмкін екендігін көрсеткен зерттеулермен жоққа шығарылды [153-156].

Әдеби дереккөздерден белгілі болғандай, аталық бездегі гендер экспрессиясының өзгеруі иондаушы сәулелену немесе химиялық заттардың әсерінен болған аталған мүшенің функционалдық бұзылыстарын анықтау үшін пайдалы маркер болып табылады [157-159].

Қуық асты безі андрогенге тәуелді ағза екенін және қуық асты безі обырын бастапқыда андрогенді айырумен емдеуге болатынын ескере отырып [160], андрогендермен байланысты гендердің генетикалық варианттары осы аурудың генетикалық қауіп факторларын іздеудің басты бағыты болды [161].

Стероидты гормондар әр түрлі, олар холестерин болып табылатын жалпы прекурсорлық субстраттан синтезделеді. Осылайша, стероидогенез холестериннің митохондриялық мембрана арқылы тасымалдануынан басталады, бұл процесс стероидты гормондардың биосинтезіндегі шектеулі саты болып есептелетін, жедел реттеуші стероидогенді ақуыз (StAR) арқылы жүзеге асады. Кейіннен холестерин P450 цитохромының (P450scc, Cyp11a1 генінің өнімі) бүйірлік тізбегінің ыдырауы арқылы прегненолонға айналады; прегенолон цитозолға таралады және тегіс эндоплазмалық торда прогестеронға, содан кейін 3 &beta-дан андростендионға айналады, гидроксистероид дегидрогеназа (3β-HSD, Hsd3b1 генінің өнімі). Содан кейін 17β-гидроксистероид дегидрогеназа (17β-HSD, Hsd17b3 генінің өнімі) андростендионның стероидогенді процестің негізгі соңғы өнімі болып табылатын тестостеронға айналуын катализдейді. Осылайша, тестостерон 5α-редуктаза арқылы (5α-Red, Srd5a генінің өнімі) неғұрлым күшті андроген 5α-дигидротестостеронға немесе P450 (P450 aro, Cyp19a1 генінің өнімі) цитохромының ароматазасы арқылы 17β-эстрадиолға айналуы мүмкін.

Сертоли мен Лейдиг интерстициальды жасушалары шығаратын тестостерон сперматогенезге жетілдіруші әсер етеді. Көптеген зерттеулерде тестостерон терапиялық жұмыстар кезінде нашарлаған функцияны анықтау үшін қолданылған, себебі радиациялық әсерден кейін қандағы тестостерон деңгейі төмендейтіні анықталған [162].

Талданған әдебиет деректеріне сәйкес, аталық және қуық асты безі тіндерінде бірнеше ген анықталды, олардың әрекеті жоғары дозадағы сыртқы сәулелендіру кезінде қуық асты безі обырының дамуымен байланысты болды: HSD3B1, CYP17A1 және т.б [163].

CYP11A1 - бұл ген Р450 цитохромының ферменттерін кодтайды. Аталған ақуыз ішкі митохондриялық мембранада орналасқан және холестериннің стероидты гормондардың синтезіндегі бірінші және шектеуші қадамы - прегенолонға айналуын катализдейді.

CYP17A1 – р450 цитохромы туыстастығына жататын көп функциялы гидроксилаза типті фермент, аталық бездің Лейдиг жасушаларының және бүйрек үсті безінің қыртысының эндоплазмалық торында экспрессияланады. Ол 17α-гидроксилазалық және 17,20-лиазалық белсенділікке де ие. Гидроксилазаның белсенділігі глюкокортикоидтардың синтезіне қатысады, ал жыныстық гормондардың синтезінде гидроксилаза мен лизаның белсенділігі қажет [164]. CYP17A1 адамның қуық асты безі обырының жартысынан көбінде өте қатты экспрессияланады [165], бұл обыр жасушаларының жасушаішілік андрогенді синтездейтін көрсетеді. CYP17A1 қатерлі ісікке қарсы гормональды терапияны таңдау үшін биомаркер ретінде әрекет етуі мүмкін [166].

HSD3B1 - бүйрек үсті безінің рестрикциялық аллелі және дегидроэпиандестеронның андростендионға айналуын катализдейді [167]. HSD3B1 сонымен қатар тестостеронның биосинтезіне қатысады [168]. Бұл кезде түзілген андростендион қуық асты безінің ісіктік процестеріндегі рөлі белсенді талқыланып жүрген андрогендердің белсенді формасының түзілуі үшін негізгі субстрат болып табылады [169].

StAR - осы генмен кодталған ақуыз холестериннің прегенолонға айналуын күшейту арқылы стероидты гормондар синтезін жедел реттеуде шешуші рөл атқарады. Бұл ақуыз холестериннің сыртқы митохондриялық мембранадан ішкі митохондриялық мембранаға тасымалдануына ықпал етіп прегенолонға айналуына мүмкіндік береді.

Сlu – бұл генмен кодталған ақуыз - белгілі бір стресстік жағдайларда жасушаның цитозолында да табылатын шаперон. Ол жасушаның өлуі, ісіктің прогрессиясы және нейродегенеративті бұзылулар сияқты бірнеше ірі биологиялық жағдайларға қатысады деген болжам бар.

Сldn11 - бұл генмен кодталған ақуыз орталық жүйке жүйесіндегі (ОЖЖ) миелиннің негізгі компоненті болып табылады және олигодендроциттердің көбеюі мен орын ауыстыруын реттеуде маңызды рөл атқарады.Тышқандарға жүргізілген зерттеулер геннің жетіспеушілігі кереңдік пен аталық бездегі Сертоли жасушаларының фенотипінің жоғалуына әкелетінін көрсетті. Бұл ақуыз қан мен аталық безі арасындағы тосқауылдағы тығыз байланысқан ақуыз болып табылады, ал аталық безіндегі бұзылыстар осы геннің дисфункциясымен байланысты.

SPAG4 - сперматозоидты ақуыз, сыртқы тығыз ұлпасының ақуызын байланыстырады, манжеттің және аксонеманың микротүтікшелерінде орналасады. SPAG4 экспрессиясы қатерлі ісіктің клиникалық маңызды маркері болып табылады.

ZPBP (байланыстырушы ақуыз Zona Pellucida) ақуызды кодтайтын ген болып табылады. ZPBP-мен байланысты ауруларға сперматогенді жетіспеушілік жатады.

PSP94 (қуық асты безінің секреторлық ақуызы-94), β-микросеминопротеин немесе қуық асты безінің ингибин тәрізді ақуызы ретінде белгілі. Молекулалық массасы 10,7 кДа болатын 94 аминқышқылынан тұратын шағын гликозилденбеген пептид және қуық асты безінің негізгі секреторлық ақуыздарының бірі болып табылады. Қуық асты безі шығаратын басқа ақуыздар сияқты PSP94 осы мүше эпителийінің қатерлі емес немесе қатерлі бұзылулары кезінде қанда анықталуы мүмкін және оны сарысудан датабуға болады. PSP94 қуық асты безі эпителийінен ғана синтезделмейді, ақуыз асқазан-ішек және тыныс алу жолдары сияқты репродуктивті емес мүшелерде де анықталуы мүмкін, әсіресе асқазанның шырышты қабаты ерекше жоғары экспрессия көрсетеді. Бірқатар зерттеулер қуық асты безі обыры гормонға тәуелдіден гормонға тәуелсіз күйге ауысқанда PSP94 экспрессиясының біртіндеп төмендейтінін көрсетті, өйткені, қуық асты безінің метастаздық қатерлі ісігінде PSP94 өндірілмейді. Бұл дифференциалды экспрессия PSP94 ақуызын қуық асты безі обырының болжамды клиникалық маркері ретінде пайдалануға мүмкіндік береді және қуық асты безінің агрессивті обыры бар науқастардан ажыратуға көмектеседі. Жақында жүргізілген зерттеу PSP94 қан сарысуы мен ұрық плазмасындағы тығыз корреляциясын көрсетті, бұл PSP94-ті қуық асты безінің секреторлық қызметінің сарысулық маркері ретінде қолдануға болатынын растайды.

Осылайша, репродуктивті органдардың сәулелену әсерінен болатын зақымдануын ерте болжау иондаушы сәулеленуге ұшыраған науқастарда алдын алуға және емдеуге көмектеседі. Эксперименттік зерттеулер көрсеткендей, бұл гендердің экспрессиясы ЖСА тудыратын дозадағы сыртқы сәулелену жадайында зерттелді, бірақ шағын дозада ингаляциялық ішкі сәулелену кезінде бізге қол жетімді әдебиеттерде аталық бездер мен қуық асты бездерінің гендерінің экспрессиясы туралы деректер табылмады. Сондықтан иондаушы сәулеленудің ингаляциялық әсері кезінде осы гендерінің экспрессиясын зерттеу аталған мүшелердің зақымдалуын болжауға мүмкіндік береді.

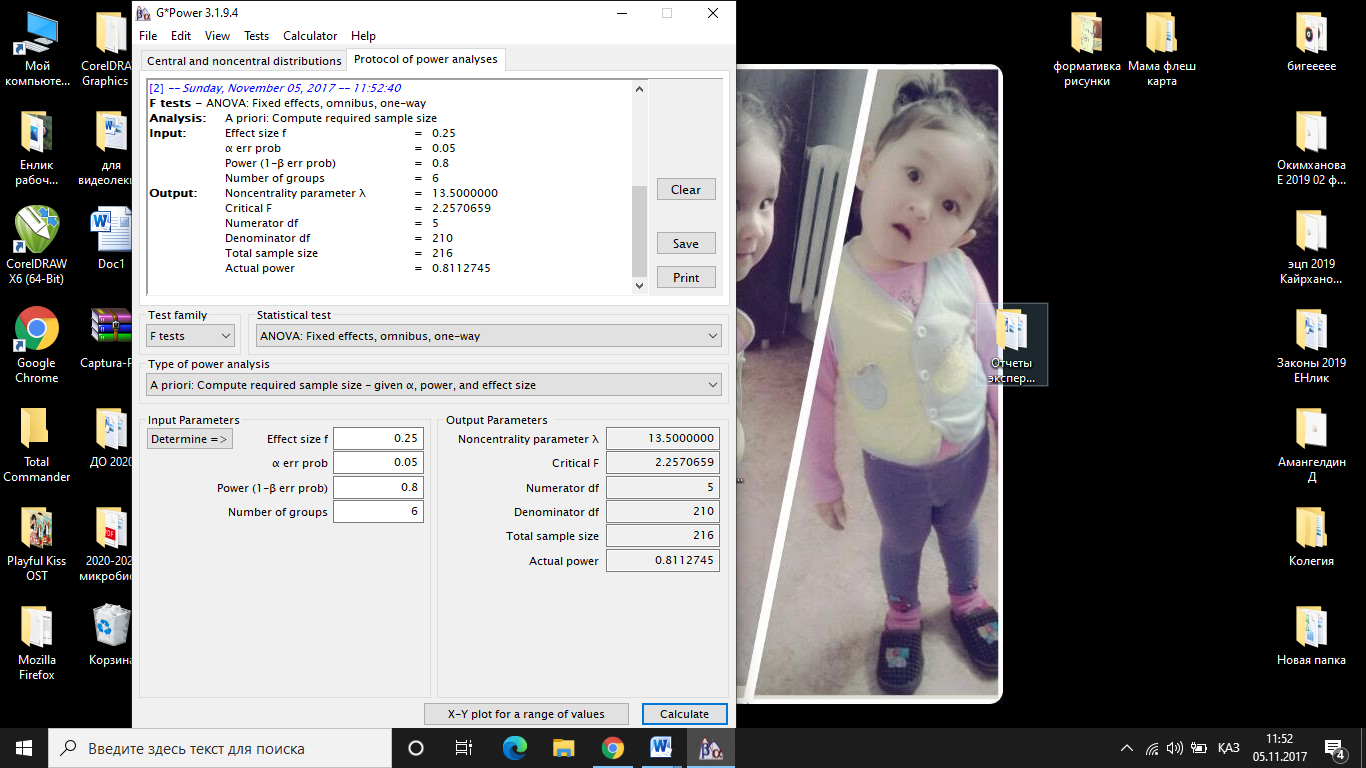
Қазіргі уақытта сәулелік терапия әдістері үздіксіз жетілдірілуіне байланысты, бұл әсіресе тіндердің зақымдалуын ерте болжау және асқынуды бақылауды қамтамасыз ету үшін, сонымен қатар науқастардың өмір сүру сапасын жақсарту жұмыстарында маңызды болып табылады.

**2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ**

**2.1 Зерттеу нысанына жалпы сипаттама және олардың топтар бойынша бөлінуі**

Эксперименттік зерттеу Wistar тұқымдасына жататын, 216, ақ, он апталық, аталық зертханалық егеуқұйрықтарға жүргізілді. Олар М.Айкимбаев атындағы (Алматы қаласы) аса қауіпті инфекциялар ұлттық ғылыми орталығынан алынды, орташа салмақтары 212 г (95% СИ: 198-215) құрады. Егеуқұйрықтардың ағзалары мен тіндерінің химиялық құрамы және тығыздығы адам организміне сәйкес келетіндігі оларды эксперименттік үлгі ретінде алуға негіз болды [170]. Зерттеу дизайні – эксперименттік.

Іріктеу көлемі «Power and Sample Size Analysis» бағдарламасын пайдаланып анықталды. Біздің жағдайымызда зерттеу топтары 6, әсер шамасы – 0,25, қуаттылығы – 0,8, маңыздылығы – 0,05 көрсетті. Экспериментке қажетті егеуқұйрықтар саны 216 болды (1 сурет).



Сурет 1 – экспериментке қажетті егеуқұйрықтарды іріктеу көлемін анықтауға арналған «Power and Sample Size Analysis» нәтижесі

Ғылыми зерттеу жұмысына Жапония (JSPS KAKENHI №26257501 және №24310044 грант, Жапония) және Ресей (А.Ф. Цыб атындағы медициналық радиологиялық ғылыми орталығы – Ресей Федерациясы денсаулық сақтау министрлігі Ұлттық медициналық радиологиялық зерттеу орталығы) ғалымдары аспаптық өлшеулер, калибрлеу және ішкі дозаларды есептеу жұмыстарында қолдау көрсетті.

Эксперимент Еуропалық Парламенттің ғылыми мақсатта қолданылатын жануарларды қорғау жөніндегі 2010 жылғы 22 қырқүйектегі директивасына [171] сәйкес, «Семей медицина университеті» КеАҚ жанындағы этика комитетімен қарастырылып бекітілді (28.11.2019 ж. №3.1 хаттама, Г қосымшасы). Жануарларға экспериментті жүргізу және одан шығару Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2007 жылғы 25 шілдедегі №442 «Қазақстан Республикасында клиникаға дейінгі, биомедициналық эксперименттер мен клиникалық зерттеулерді жүргізу» ережесіне [172] сәйкес жүргізілді.

Жануарлар «Семей медицина университеті» КеАҚ ғылыми-зерттеу зертханасы орталығының вивариында негізгі диета мен ағынды суға еркін қол жеткізе отырып, барлық қажетті ингредиенттері бар арнайы зертханалық жануарларға арналған (ssniff) теңдестірілген жеммен қоректендірілді.

Егеуқұйрықтар салынған контейнерлер қатаң белгіленген уақытта дезинфекциялық өңдеуден өтті және аптасына 3 рет (дүйсенбі, сәрсенбі, жұма) олардың салмақтары өлшенді. Бөлме температурасы (20-22°C), салыстырмалы ылғалдылық (шамамен 40-60%) күнделікті белгіленіп алынды, ал деректер апта сайын өңделді.

Тәжірибелік жануарларды 220 км қашықтықтағы «Байкал-1» ғылыми-зерттеу зертханасына тасымалдау қажеттілігін ескере отырып, ұстау жағдайларының теңдігін қамтамасыз ету үшін барлық топтағы жануарлар екі бағытта бірдей тасымалданды, морфологиялық және биохимиялық зерттеулердің уақыты топтар арасында айырмашық болған жоқ.

Эксперимент әрқайсысында 108 егеуқұйрық қатысқан жиыны 2 сериядан тұрды. Сыртқы және ішкі сәулемен әсер еткеннен кейін егеуқұйрықтар 3-ші және 60-шы тәулікте зерттеуге ұшыратылды. Бұл мерзімдердің таңдалу себебі әлемдік тәжірибеде организмге радиация немесе химилық заттардың әсерін анықтау кезіндегі мақсат, олардың уақытқа байланысты жедел және алшақ кезеңдегі көріністерін білу болып келеді. Сондықтан әлемдік тәжірибеде егеуқұйрықтарды нақты бір уақыт аралығында зерттейді. Бұл жұмыста 3-ші күн жедел әсерді, ал 60-шы күн сәулеленудің алшақ кезеңдегі әсерін анықтау үшін қолданылды.

Кесте 1 – Эксперименттік тортардың сипаттамасы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Топ № | Доза, 95% СИ, Гр | Егеуқұйрықтардың жалпы саны (n) | Зерттеу кезеңі | |
| 3 күннен кейін (n) | 60 күннен кейін (n) |
| 56Mn×1 | 41±8 мГр | n=36 | 18 | 18 |
| 56Mn×2 | 91±3 мГр | n=36 | 18 | 18 |
| 56Mn×3 | 100±10 мГр | n=36 | 18 | 18 |
| 60Co | 2 Гр | n=36 | 18 | 18 |
| MnO2 | - | n=36 | 18 | 18 |
| бақылау | - | n=36 | 18 | 18 |
| 216 | | | | |

**Бірінші топ** (n=36) жануарлары нейтронды-бенсендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен ингаляцияланды. Бұл топ үшін жылулық нейтрондардың флюенсі 4×1014 н/см2 құрады. Зерттеу жұмысының бұл сатысы ҚР, Курчатов қаласындағы РМК «Қазақстан Республикасы Ұлттық ядролық орталығының» «Байкал-1» ЗРК базасында жүргізілді. «Байкал-1» – бұл реактор құрылысы мен атом энергетикасында қолданылатын әртүрлі материалдардың үлгілерін радиациялық зерттеуге, сондай-ақ әр түрлі объектілерді сәулелендіріп эксперименттер жүргізуге арналған бериллий шағылтқышы бар су модерацияланған гетерогенді жылулық нейтронды реактор [173]. Нейтронмен белсендірілген 56Mn ұнтағымен эксперименттік жануарларды ингаляциялау үшін арнайы жасап шығарылған (ЭҚ) эксперименттік құрылғы қолданылды [174]. Эксперименттік құрылғының артықшылығы – ол екі бөліктен тұрады: биологиялық объектілерге арналған контейнер мен ауаны жеткізуге және шашылған ұнтақты биологиялық объектілерге арналған контейнерде қалқыған күйде ұстап тұруға арналған контейнер-стенд; ауа мен ауа-ұнтақ суспензиясының қажетті айналымын қамтамасыз ету үшін контейнер түбінде саңылаулар және қақпағында Петрянов сүзгісі орнатылған. ЭҚ ИВГ.1М реакторының орталық ұяшығының физикалық эксперименталды каналының корпусына (бұдан әрі - ФЭК) орналастырылды. ЭҚ жұмыс аймағы - атмосфералық ауа болып табылады.



Сурет 2 – жануарлары нейтронды-бенсендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен ингаляциялау процесі

Марганец диоксиді (MnO2) - салмағы 100 мг болатын ұсақ дисперсті ұнтақ және түйіршіктің көлемі шамамен 3 мкм құрайды. Салмағы 100 мг бүркілетін ұнтақты нейтронды белсендендіру ИВГ.1М реакторында (қуаттықлық деңгейі 10 кВт) 40 минут ағымында жүргізілді. Сәулелендірудің соңында 56Mn ұнтағының белсенділігі 2,75×108 Бк (7,43 мКи) болды, бұл физикалық интеграл 1949 ж. Жапонияның Хиросима қаласындағы атом бомбасы жарылысы кезіндегі нейтрондық өлшемге шамалас болып келеді [175, 176].

Сәулелендіру аяқталғаннан кейін белсендірілген марганец ұнтағы (56Mn) реактордың ФЭК шығарылып, қорғалатын контейнерге салынып, әрі қарай ол зерттелетін биологиялық объектілер орналасқан бөлмеге жеткізілді.

**Екінші топ** (n=36) жануарлары да нейтронды-бенсендірілген марганец (56Mn) ұнтағының ингаляциялық әсеріне ұшыратылды. Бұл топ үшін жылулық нейтрондардың флюенсі 8×1015 н/см2 құрады.

**Үшінші топ** (n=36) жануарлары да жылулық нейтрондардың флюенсі 1,2×1015 н/см2 болатын, нейтронды-бенсендірілген марганец (56Mn) ұнтағының ингаляциялық әсеріне ұшыратылды.

**Төртінші топ** (n=36) егеуқұйрықтары Семей қаласының ядролық медицина және онкология орталығының радиология бөлімінде чех радиотерапиялық «Teragam K–2 unit» (UJP Прага, Чехия) қондырғысының көмегімен, қуаты 2,6 Гр/мин болатын, сыртқы γ-сәулесінің (60Co) бірреттік дозасымен (2 Гр) сәулелендірілді. Ол үшін эксперименттік жануарларды сәулелендіруге топометрлік және дозиметрлік дайындау әдісі жасалды. Экспозиция кезінде жануарлар әр егеуқұйрық үшін бөлек бөлімдері бар арнайы жасалған органикалық шыны қораптарға орналастырылды [177]. Сәулелендіру қораптың жоғарғы (1 Гр) және төменгі (1 Гр) беттерінен жүргізілді. SSD – 97.2 см, SAD – 100,0 см, радиусы 40х40 см, t=354с. 60Co сәулесінен шығатын дозаны өлшеу үшін радиофотолюминесцентті шыны дозиметрлер (GD-302M) қолданылды. (Chiyoda Technol Co., Токио, жапония).

**Бесінші топ** (n=36) жануарлары нейтронды-белсенді емес марганец диоксидімен (MnО2) ингаляцияланды. Марганец диоксидін (MnO2) бүрку процесі контейнерде 1 сағат ішінде жоғарыдағы әдіс тәрізді жүргізілді.

**Алтыншы топ** (n=36) бақылау тобы болды, олар интакттілі егеуқұйрықтардан тұрды.

**2.2 Зерттеу әдістері**

Барлық зерттеу (нейтронмен белсендірілген марганец ұнтағы (56Mn), нейтронды белсенді емес марганец диоксидімен (Mn02) ингаляцияланған және γ-сәуленің әсеріне (60Co) ұшыраған топтар) және бақылау тобындағы егеуқұйрықтардың аталық және қуықасты безіндегі гендердің экспрессиясын анықтау үшін жануарлар 3 және 60-күндері изофлуранды (Fujifilm Wako Pure Chemical Co., Токио, Жапония) қолдану арқылы эвтаназияға ұшыратылды. Зерттеудің әр кезеңінде зерттелетін мүшелердің массасы электронды тазазымен өлшенді.

**2.2.1 Аталық без және қуық асты безі тінінің гомогенатын алу және сақтау**

Тіннен mRNA бөліп алу үшін аталық безі мен қуық асты безі тінінің бөліктері RNA Save ерітіндісінде (Biological Industries Ltd., Beit Alfa, Израиль) сақталды. RNA Save ерітіндісі – сулы, токсикалық емес, тіндік және жасушалық ерітінді, ол тіннен ары қарай РНҚ бөліп алғанға дейін оны сақтауға арналған. RNA Save ерітіндісінде үлгілерді -20С немесе -800С температурада шексіз, РНҚ бұзбай сақтауға болады.

Зерттеуге алынған тіндердің үлгілерін 0,5 см бөліктерге бөліп, RNA Save ерітіндісіне саламыз. Үлгілер RNA Save ерітіндісінде 4°C температурада тоңазытқышта бір түнге қалдырылды, келесі күні -20°C температурадағы мұздатқышқа жіберілді.

**2.2.2 Эксперименттік егеуқұйрықтардың аталық безі мен қуық асты безі тіндерінен мРНҚ фракциясы бар жалпы РНҚ-ны бөліп алу**

Зерттеу жұмысының бұл сатысы Жапонияның Хиросима Университетінің молекулярлы – генетикалық зертханасында жүргізілді.

Барлық гендік экспрессиялық талдаулар барысында бөлініп алынған РНҚ-ның тазалығы шешуші мәнге ие. Гендерді сандық бағалау кезіндегі алғашқы саты жасушадағы жалпы РНҚ-ны немесе таза мРНҚ-ны алу болып табылады. Нақты уақыттағы КТ-ПТР-ның диагностикалық тұрғыдан сәтті және сенімді қолданылуы үшін жоғары сапалы, ДНҚсыз және бұзылмаған РНҚ қажет.

Тазартылған РНҚ алу ақуыздарды денатурациялайтын және жасушалық рибонуклеазалардың белсенділігін жоятын еріткіштермен экстракциялаудан басталады. Тіндердің гомогенаттары фенолға қаныққан буфер көмегімен өңделеді. Ары қарай центрифуганы пайдаланып су және фенолды фазалар бір-бірінен ажыратылады. Сулы фазасы бар РНҚ-ны фенолды буфер арқылы қайтадан экстракциялайды, ал РНҚ-ның әр түрін сулы фазадан спирт пен тұз тұндырады (Bustin, S.A. A-Z of Quantitative PCR (IUL Press, La Jolla, California, 2004)).

***Жалпы РНҚ-ны Isogen II көмегімен бөліп алу***

«RNA Save» ерітіндісінде сақталып тұрған аталық без және қуық асты безі тіндерінің үлгілерінен Isogen II (Nippon Gene Co., Токио, Жапония) қолданып жалпы РНҚ бөлініп алынды.

Жалпы РНҚ-ны бөліп алу бойынша хаттама

1. Микроцентрифугалық пробиркаға 0,7 мл Isogen II ерітіндісін құйып, оның үстіне 25-50 мг тіннің үлгісін саламыз да гомогендейміз. Ары қарай оның үстіне 0,28 мл дистилденген су қосып 15 секунд шайқаймыз да 10-15 минутқа қалдырамыз.

2. Бөлме температурасында 15 минут ағымында 12000 хg центрифугалаймыз және тұнбаға түскен сұйықтықты таза пробиркаға ауыстырамыз.

3. Изопропанол қосып, 15 секунд вортекс. Бөлме температурасында 10 минутқа қалдырамыз.

4. Бөлме температурасында 10 минут ағымында 12000 хg центрифугалаймыз.

5. Сүзу арқылы супернатантты алып тастаймыз.

6. 0,35 мл 75% этанол қосып, 15 секунд араластырамыз.

7. 2 минут ағымызда 8000 xg центрифугалаймыз.

8. 5-7 пунктті қайталаймыз.

9. Сүзу арқылы супернатантты алып тастаймыз. Этанол буланып кетуі үшін 2-3 минутқа қалдырамыз (гранулаларды толығымен кептіруге болмайды, олар ылғалдау күйде болуы керек)

10. 50 мкл құрамында РНКаза жоқ су қосамыз. 15 секунд вортекс. Гранулаларды толығымен ерітеміз.

11. РНК концентрациясын өлшейміз.

**2.2.3 мРНК концентрациясын анықтау**

РНҚ-н сандық бағалау сәйкес әдісті қолдану арқылы жүзеге асырылды. Спектрофотометр Nanodrop (A варианты) бір мезгілде онға дейінгі үлгіні сандық талдау үшін қолайлы әдіс екені белгілі.

Nanodrop TIMING (A) 1 мл дистилденген сумен жүйені сөндіргеннен және нөлге түсіргеннен кейін бір сынамаға 2 минут кетеді, датчикке 1 мл РНҚ құйылады, құрылғы РНҚ концентрациясын автоматты түрде есептейді. Nanodrop ND-1000 спектрофотометрі (260/280 нм) концентрациясы 2 нг/мл-ден 3000 нг/мл-ге дейін болатын 1 мл сынамаларды сұйылтусыз өлшей алады.

КТ-ПТР – бұл кешенді талдау болып табылады және реакцияның барлық физикалық және химиялық компоненттері өзара тәуелді. Кері транскрипция сатысы бар полимеразды тізбекті реакция (КТ-ПТР) – көбінесе тіндердің шектеулі үлгілерінен алынатын төмен деңгейлі мРНҚ-ны анықтаудағы ең сезімтал әдіс.

Нақты уақыттағы сандық ПРТ үш сатылы кешеннен тұрады:

* кері транскриптаза (КТ) - РНҚ-ның кДНК-ға тәуелді конверсиясы;
* ПТР-ны пайдаланумен кДНК амплификациясы;
* нақты уақытта амплификация өнімдерін табу және сандық анықтау.

РНҚ ПТР үшін матрица ретінде бола алмайтындықтан, КТ-ПТР талдауының бірінші сатысы РНҚ матрицасын кДНҚ-ға кері транскрипциялау, одан кейін оны ПТР реакциясында экспоненциалды амплификациялау болып табылады. Кері транскрипциялық полимеразды тізбекті реакция (КT-ПТР) – көбінесе шектеулі тін үлгілерінен алынатын мРНҚ төмен деңгейлерін анықтаудың ең сезімтал әдісі болып табылады.

**2.2.4 Эксперименттік егеуқұйрықтардың мРНК гендері (Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1, StAR,Cld11, Clu, Spag4, Zpbp, PrstC3, CRP1, KS3, PSP94) үшін кері транскрипция**

кДНҚ-ның бірінші тізбегі 3 г жалпы РНҚ-ны 100 бірлікпен инкубациялау арқылы синтезделді. Біз Rever Tra Ace транскриптазасын (Toyobo Co., Осака, Жапония) pdN 6 гексамерлері мен 5 pmol oligo-dT праймерлері бар 20 пмоль қоспасымен қолдандық (15) (Takara Bio Inc., Kusatsu, Жапония).

1. Микробайланыс түтіктерінде РНҚазадан бос, әрқайсысы 10 мкл үлгі РНҚ концентрациясын стерильді сумен 0,1-0,5 мкг / мкл дейін реттедік.

2. 2 мкл oligo-dT (0,125 мкг / мкл) қосатық.

3. 10 минут 70°C, сосын 4°C инкубацияладық.

4. Төменде көрсетілгендей КТ негізгі қоспасын дайындап, 13 мкл қостық.

*Мастер-микс*

5x КТ буфер 5 мкл

0,1 М DTT 2,5 мкл

2,5 мМ dNTP 4 мкл

RNasin 0,5 мкл

200 U / мкл MMLV ОТ 1 мкл

5. 60 минут 370С, сосын 10 минут 900С инкубацияладық. Оны 40C дейін салқындаттық.

6. 50 мкл TE8 қосып, араластырдық.

Реактивтер:

І) Oligo-dT: Oligo (dT) 12-18 праймер. Invitrogen 18418-012 (0,5 мкг/мкл, 25 мкг). 0,1мкг/мкл болу үшін 200 мкг DEPC-DW қостық.

ІІ) Кері транскриптаза: M-MLV RT, құрамында 0,1 М DTT бар Invitrogen 28025-013 (200 U/мкл, 40.000U) және 5xRT буфер

ІІІ) 2,5 мМ dNTP: тең көлемдегі 10 мМ dNTP аралстырдық, dNTP (dNTP жиынтығы, әрқайсысы 10 мкмоль / 100 мМ, Promega U1330)

ІV) РНКаза ингибиторы: RNasin Plus (40u / ul), Promega N2611 2500u x5

Сандық ПТР құрылғысының көмегімен (Step One Plus (Applied Biosystems/Life Technologies Co.) KAPA SYBR Fast qPCR Kit (Kapa Biosystems, Inc., Woburn, MA, USA) қолданып кДНК-ны өлшеуді жүргіздік. Аталық без гендерінің мРНК үшін праймерлердің жиынтығы (2 кесте) көрсетілген. Қуық асты безінің секреторлық ақуыздарына арналған Q-ПТР праймерлері бұрын сипатталған [178].

**2.2.5 KAPA Sybr greenTag-пен нақты уақыттағы ПТР**

1. Стандартты ерітінді

1) егер қол жетімді болса толық өлшемді кДНК, немесе

2) ПТР-ның экстрагирленген өнімі

Стандартты кДНК-ны 0,01 мкг / мкл ~ 100 мкг / мкл сұйылттық

2. Sybr KAPA Taq-пен ПТР

1) Біз бір ұңғыма үшін негізгі қоспаларды дайындадық

2xPCR-буфер 6,5 мкл

Дистилденген су 7,4 мкл

ПТР-праймерлері (20 мкМ) 0,2 мкл, әрқайсысы Rox-бояғыш 0,15 мкл

2xSybr KAPA Taq 3,5 мкл

2) 96 ұңғыма бар ПТР пластинасының әрбір ұңғымасына 2 мкл стандарттан салдық

3) 18 мкл немесе алдын ала араластырдық

\* Буфер 2xPCR 20 мМ TrisHCl (pH 8,3) / 100 мМ KCl / 3 мМ MgCl2

Сандық талдау алдында ПТР өнімдері бөлек дайындалды және гель электрофорезі көмегімен тазартылды (Fasmac Co., Ltd. (Atsugi, Japan)). ДНҚ тізбегі капиллярлық ДНҚ реттегіш көмегімен расталды (310 Genetic Analyzer; Applied Biosystems / Life Technologies Co.).

Бөлініп алынған фрагменттер сандық бағалау үшін стандарт ретінде пайдаланылды. ПТР-дің негізгі шарты 30 секундтық бастапқы денатурация болды, содан кейін 95°C температурада 5 с 40 цикл және 60°C температурада 35 с. Өлшенген мРНҚ деңгейі β-актиннің мРНҚ деңгейіне қатысты қалыпқа келтірілді [178].

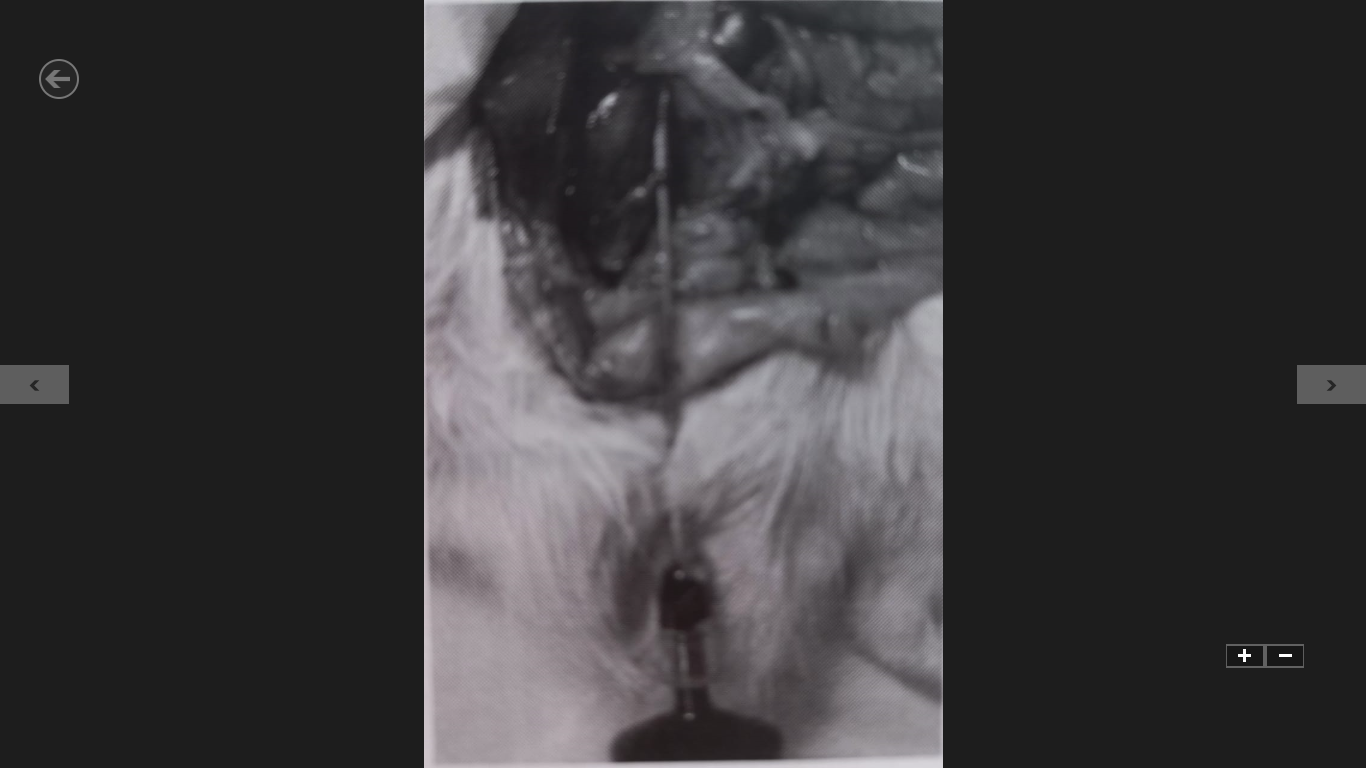
Кесте 2 – КТ-ПТР сандық әдісімен (Кері транскрипция сатысымен Полимеразды тізбекті реакцияның сандық әдісі) талдау кезінде қолданылған праймерлер

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Гендер | GenBank-тегі кезектілік жазбаның бірегей идентификаторы | Таңдалған праймерлердің (5 '-> 3') кезектілігі | |
| Тура | Кері |
| Cyp11a1 | NM\_017286 | TCCTCCCTGGTTACGTGCAG | GCAGAATAAGGAGCACCCCAG |
| Cyp17a1 | NM\_012753 | CAGCCAGATCAGTTCATGCCT | GACAAAGAGCTCCTGACGGG |
| Hsd3b1 | NM\_001007719 | AGAGAGATCTGGGCTATGTGCC | ACACCCAGAACCACATCCTTG |
| StAR | NM\_031558 | ACCTGCATGGTGCTTCATCC | GCTGGCGAACTCTATCTGGGT |
| Cld11 | NM\_053457 | TCCTCCCTGGTTACGTGCAG | GCAGAATAAGGAGCACCCCAG |
| Clu | NM\_053021 | TGCTTCATTCCCTCCAGTCC | TGGGTTGTCACTGTGGAGACC |
| Spag4 | NM\_031792 | CCAAGCTGATGATGACGAGACT | GGCCCCAGTTGCTTAAAATCT |
| Zpbp | NM\_001025139 | TTCAGCAAGTGGAAGTCCTGG | ACACAGCACTCAGGACACTTGG |

**2.3 Қан сарысуынан тестостерон деңгейін анықтау**

Құрсақ қолқасы арқылы толық қан жинау (аутопсияның басында) әдістемесі:

1. Егеуқұйрықты анестезиялаймыз.
2. Егеуқұйрықты арқасымен тақтайшаға жатқызып, аяқтарын бекітеміз.
3. 70% этанолмен суланған мақтамен қан алатын жер терісін сүртеміз.
4. Төменгі бөлігін кесу арқылы құрсақ қуысын ашамыз.
5. Ішектің бір бөлігін қағаз сүлгі немесе дәке бөліктерін пайдаланып бір жаққа қоямыз.
6. Құрсақ қолқасының жалпы мықын артерияларына таралатын жерін табамыз.
7. Құрсақ қолқасының ұшына (төменгі) шприцпен инені енгіземіз. Инені құрсақ қолқасымен бірдей бағытта (көлденеңінен) енгізу керек.
8. Қанды жинау үшін шприцтің поршенін баяу тартамыз.



Сурет 3 – Егеуқұйрықтардың құрсақ қолқасынан қан алу әдістемесі

Сарысудағы тестостерон деңгейін анықтау ELISA Kit жиынтығының көмегімен, (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA) компанияның нұсқаулығына сәйкес жүргізілді.

**2.4 Нәтижелердің статистикалық талдауы**

Деректер мәліметтерді статистикалық талдауға арналған 20 нұсқалы SPSS Statistics бағдарламасының көмегімен талданды. Деректерді визуализациялау үшін SPSS Statistics бағдарламасының 20 және R 4.0.3 нұсқасы қолданылды.

Сандық мәліметтерді талдау үшін статистикалық критерийін таңдамас бұрын, графикалық әдістер мен Шапиро-Уилк статистикалық тестінің көмегімен таралудың қалыпты болуына тексеру жүргізілді. Деректердің қалыпты таралуы жөніндегі болжам тексеруден кейін қанағаттанарлық деп қабылданды.

Сипаттамалық статистика ретінде орташа арифметикалық және орташа шаманың стандартты қателігі пайдаланылды. Аталық без, қуық асты безі тіндеріндегі гендік экспрессияны, сонымен қатар қан сарысуындағы тестостерон деңгейін, дене салмағы мен аталық без салмағын салыстыру үшін ANOVA (Analysis of variance) статистикалық критериі қолданылды. Дисперсиялық талдауды орындау кезінде дисперсияның біркелкілігі Ливин статистикалық тестінің көмегімен тексерілді. Дисперсияның біркелкілігі жөнінде болжам қанағаттандырылмаған жағдайда, орташа мәндерді салыстыру үшін Уэлч және Браун-Форсайттың сенімді тесттері қолданылды. Бақылау тобымен салыстыру үшін апостериорлы талдау Даннеттің статистикалық тестінің көмегімен жүргізілді [179].

Айнымалылар арасындағы байланысты бағалау үшін Кендаллдың дәрежелік корреляция коэффициенті қолданылды.

0,05 мәні статистикалық маңызды деңгей ретінде қабылданды. Экспонирленген топтарды бақылаумен салыстыру кезінде бақылау тобына қатысты көрсеткіштердің төмендеуі болжамымен гипотезаларды біржақты тестілеу қолданылды. Сондай-ақ, дозалар мен зертханалық көрсеткіштер арасындағы байланысты бағалау кезінде теріс корреляция қабылданды.

**3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ**

**3.1 Аталық бездер мен қуық асты безінің ішкі сәулелену дозаларын анықтау нәтижелері**

Радиобиологтар 56MnO2-мен ішкі сәулелеуден кейін әрбір органда жинақталған дозаны зерттеді [180]. Ішкі сәулелену дозалары экспериментальды жануарлардың мүшелері мен тіндеріндегі 56Mn белсенділігін өлшеу нәтижелері мен фотондар және электрондармен ішкі сәулеленудің сіңірілген фракцияларының есептелген мәндерінің негізінде бағаланды. 56Mn өлшенетін меншікті белсенділігі (өлшенетін орган немесе тін үлгісі салмағының бірлігіне Бк-де көрсетілген) әрбір 56Mn әсеріне ұшыраған топ үшін жартылай ыдырау кезеңін ескере отырып, жануарларды сәулелендіру басталған кезде қайта есептелді. Ішкі сәулеленудің жұтылған дозасы сәулелену басталуынан шексіздікке дейінгі уақыт аралығында өлшенді (яғни 56Mn толық ыдырауына дейін). Егеуқұйрықтар организмінде 56Mn физикалық ыдырауы MnO2 ұнтағының биологиялық қайта таралуына қарағанда айтарлықтай жылдамырақ болады деген болжам жасалды.

Радиобиологтардың зерттеу нәтижелері бойынша барлық дененің ішкі сәулелену дозалары 56Mn×1, 56Mn×2 және 56Mn×3 топтарында сәйкесінше 41±8, 91±3 және 100±10 мГр болды. Аталық бездер мен қуық асты безі үшін есептелген жұтылған доза 0,3 мГр (56Mn×1 тобы), 0,6 мГр (56Mn×2 тобы) және 1,0 мГр (56Mn×3 тобы) төмен болды (3 кесте).

Кесте 3 – Эксперименттік егеуқұйрықтардың аталық безі мен қуық асты безі тіндерінің ішкі сәулеленуден жұтылған дозасы

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Мүшелер | 56Mn\*1 | 56Mn\*2 | 56Mn\*3 |
| Доза, мГр | Доза, мГр | Доза, мГр |
| Аталық без және қуық асты безі | 0,3 | 0,6 | 1,0 |
| **Ішкі сәулелену дозасы**  **(барлық дененің)** | 41±8 | 91±3 | 100±10 |

**3.2 Зертханалық жануарлардың дене және аталық безінің салыстырмалы салмағына, тестостерон деңгейіне ингаляциялық нейтронды белсендірілген марганецтің (56Mn), белсенді емес марганец диоксидінің (MnО2) және сыртқы γ – сәуле (60Co) әсерінің (3-ші және 60-шы тәуліктегі) нәтижелері**

Радиобиологиялық зерттеулерді жүргізу кезінде жануарлардың дене салмағын ескеру қажет, себебі бұл көрсеткіш сәулеленуден туындайтын биологиялық әсерлерді жүзеге асыруда белгілі бір мәнге ие. Егеуқұйрықтардың дене салмағының 180 г-нан 350 г дейін жоғарылауы биологиялық әсердің төмендеуіне әкеледі [181]. Қойылған мақсатқа сәйкес егеуқұйрықтар нейтронды белсендендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен 41 мГр (56Mn×1), 91 мГр (56Mn×2), 100 мГр (56Mn×3) дозаларда ішкі сәулелеу, 2 Гр дозада сыртқы γ – сәуленің (60Co), сонымен қатар нейтронды белсендендірілмеген марганец диоксиді (MnO2) ұнтағымен әсер етуден кейін 3-ші және 60-шы күндері декапитацияға ұшыратылды, содан кейін олардың жалпы дене салмағы, аталық бездің жалпы салмағы өлшенді.

Ғылыми зерттеу жұмысымызда егеуқұйрықтардың дене салмағына қатысты зерттеу нәтижелерін статистикалық талдау барысында эксперименттік жануарлар мен бақылау тобы жануарлары арасындағы көрсеткіштерде маңызды айырмашылықтар болған жоқ. Мәліметтер 4 кестеде келтірілген.

Доза қуаттылығы жоғары сәулелендіру жасушалардың пролиферациясына кері әсерін тигізетіні және сперматогония жасушаларының және олардың кейінгі ұрпақтарының семуі және өлуін тудыратыны, осылайша аталық безінің салмағына теріс әсер ететіні жақсы белгілі [182]. Сондай – ақ аталық без салмағы тестостерон гормонымен реттелетін дифференциацияланған сперматогония, сперматоциттер мен сперматозоидтардың массасына байланысты екенін ғалымдар өз жұмыстарында дәлелдеген [183]. Статистикалық талдау барысында 3-ші және 60-шы тәулікте эксперименттік жануарлар (нейтронды белсендендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен 41 мГр (56Mn×1), 91 мГр (56Mn×2), 100 мГр (56Mn×3) дозаларда ішкі сәулелеу, 2 Гр дозада сыртқы γ – сәуленің (60Co), сонымен қатар нейтронды белсендендірілмеген марганец диоксиді (MnO2) ұнтағымен)) мен бақылау тобы жануарлары арасында аталық безінің салмағында статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалмады. Мәліметтер 5 кестеде берілген.

Сертоли және Лейдиг интерстициальды жасушалары сперматогенезге жетілдіруші әсер ететін тестостеронды өндіретіні белгілі. Көптеген зерттеулерде тестостерон деңгейін анықтау сәулелік ем – шара жұмыстары нәтижесінде нашарлаған функцияны байқау үшін қолданылған, себебі сәулелік әсерден кейін қандағы тестостерон деңгейі төмендейтіні анықталған [184].

Дисперсиялық талдау экспозициядан кейін 3-ші күнгі зерттеу нәтижесінен зертханалық жануарлар топтары арасында тестостерон деңгейіне қатысты статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады. Дегенмен, экспозициядан 60 күн өткен соң топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар табылды. Тестостерон деңгейі бойынша 60-күні 56Mnx2 (p<0,037) және 60Co (p<0,025) сәулесі әсеріне ұшыраған зертханалық жануарлар мен бақылау тобы жануарлары арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар табылды. Оның деңгейі 56Mnx2 және 60Co сәулеленген топтарда бақылау тобымен салыстырғанда төмен болды. Барлық мәліметтер 6 және 7 кестелерде келтірілген.

Кесте 4 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші және 60-шы күндердегі дене салмағы

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | | Күн | n | x̄ (гр) | | Станд. ауытқу | | Орташа шаманың стандартты қателігі | | 95% СИ | | | |
| Төменгі шегі | | Жоғарғы шегі | |
| Бақылау | | 3 | 18 | 247,86 | | 42,361 | | 16,011 | | 208,68 | | 287,03 | |
| 60 | 18 | 329,86 | | 44,05 | | 16,65 | | 289,12 | | 370,60 | |
| MnO2 | | 3 | 18 | 234,71 | | 38,082 | | 14,394 | | 199,49 | | 269,93 | |
| 60 | 18 | 337,43 | | 49,01 | | 18,52 | | 292,11 | | 382,75 | |
| 56Mn×1 | | 3 | 18 | 234,86 | | 28,092 | | 10,618 | | 208,88 | | 260,84 | |
| 60 | 18 | 371,29 | | 56,16 | | 21,23 | | 319,34 | | 423,23 | |
| 56Mn×2 | | 3 | 18 | 245,43 | | 41,339 | | 15,625 | | 207,20 | | 283,66 | |
| 60 | 18 | 336,71 | | 45,77 | | 17,30 | | 294,38 | | 379,05 | |
| 56Mn×3 | | 3 | 18 | 237,29 | | 31,637 | | 11,958 | | 208,03 | | 266,55 | |
| 60 | 18 | 353,33 | | 42,16 | | 17,21 | | 309,09 | | 397,57 | |
| 60Co | | 3 | 18 | 234,00 | | 37,934 | | 14,394 | | 198,92 | | 269,08 | |
| 60 | 18 | 328,00 | | 60,26 | | 22,78 | | 272,27 | | 382,75 | |
| Бірфакторлы дисперсиялық талдау | | | | | | | | | | | | | |
| Күн | Дисперсия | | | | Квадраттардың жиынтығы | | Еркіндік дәрежелері | | Орташа квадрат | | F | | P мәні |
| 3 | Топтар арасында | | | | 1282,690 | | 5 | | 256,538 | | 0,188 | | 0,965 |
| Топтар ішінде | | | | 49096,286 | | 36 | | 1363,786 | |
| 60 | Топтар арасында | | | | 9509,482 | | 5 | | 1901,896 | | 0,755 | | 0,589 |
| Топтар ішінде | | | | 88224,762 | | 35 | | 2520,707 | |

Кесте 5 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші және 60-шы күндердегі аталық без салмағы

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | | Күн | n | x̄ (г/кг тела) | Станд. ауытқу | | Орташа шаманың стандартты қателігі | | 95% СИ | | | |
| Төменгі шегі | | Жоғарғы шегі | |
| Бақылау | | 3 | 18 | 10.47 | 2,30 | | 1,09 | | 7,80 | | 13,15 | |
| 60 | 18 | 9,28 | 1,88 | | 0,71 | | 7,54 | | 11,02 | |
| MnO2 | | 3 | 18 | 11,39 | 1,80 | | 0,68 | | 9,72 | | 13,05 | |
| 60 | 18 | 9,82 | 1,13 | | 0,43 | | 8,78 | | 10,86 | |
| 56Mn×1 | | 3 | 18 | 11,69 | 1,48 | | 0,56 | | 10,32 | | 13,05 | |
| 60 | 18 | 9,16 | 1,62 | | 0,61 | | 7,67 | | 10,66 | |
| 56Mn×2 | | 3 | 18 | 11,30 | 1,62 | | 0,61 | | 9,80 | | 12,79 | |
| 60 | 18 | 9,13 | 1,33 | | 0,50 | | 7,90 | | 10,36 | |
| 56Mn×3 | | 3 | 18 | 12,17 | 1,51 | | 0,57 | | 10,78 | | 13,57 | |
| 60 | 18 | 9,13 | 1,25 | | 0,51 | | 7,81 | | 10,44 | |
| 60Co | | 3 | 18 | 11,50 | 2,12 | | 0,68 | | 9,54 | | 13,46 | |
| 60 | 18 | 9,44 | 1,36 | | 0,52 | | 8,18 | | 10,71 | |
| Бірфакторлы дисперсиялық талдау | | | | | | | | | | | | |
| Күн | Дисперсия | | | Квадраттардың жиынтығы | | Еркіндік дәрежелері | | Орташа квадрат | | F | | P мәні |
| 3 | Топтар арасында | | | 10,925 | | 5 | | 2,185 | | 0,566 | | 0,726 |
| Топтар ішінде | | | 139,099 | | 36 | | 3,864 | |
| 60 | Топтар арасында | | | 2,517 | | 5 | | 0,503 | | 0,237 | | 0,943 |
| Топтар ішінде | | | 74,193 | | 35 | | 2,120 | |

Кесте 6 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші және 60-шы тәуліктегі тестостерон деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | | Күн | n | | x̄ (пг/мл) | Станд.ауытқу | | Орташа шаманың стандартты қателігі | | 95% СИ | | | |
| Төменгі шегі | Жоғарғы шегі | | |
| Бақылау | | 3 | 18 | | 1,20 | 0,66 | | 0,30 | | 0,38 | 2,03 | | |
| 60 | 18 | | 1,45 | 0,92 | | 0,35 | | 0,60 | 2,30 | | |
| MnO2 | | 3 | 18 | | 0,94 | 0,33 | | 0,13 | | 0,60 | 1,28 | | |
| 60 | 18 | | 1,34 | 0,35 | | 0,14 | | 0,98 | 1,70 | | |
| 56Mn×1 | | 3 | 18 | | 0,70 | 0,64 | | 0,24 | | 0,11 | 1,29 | | |
| 60 | 18 | | 1,42 | 0,36 | | 0,14 | | 1,09 | 1,75 | | |
| 56Mn×2 | | 3 | 18 | | 0,80 | 0,29 | | 0,17 | | 0,09 | 1,51 | | |
| 60 | 18 | | 0,68 | 0,70 | | 0,26 | | 0,03 | 1,33 | | |
| 56Mn×3 | | 3 | 18 | | 0,74 | 0,61 | | 0,22 | | 0,11 | 1,30 | | |
| 60 | 18 | | 0,75 | 0,51 | | 0,23 | | 0,12 | 1,38 | | |
| 60Co | | 3 | 18 | | 1,15 | 0,80 | | 0,33 | | 0,31 | 2,00 | | |
| 60 | 18 | | 0,59 | 0,26 | | 0,11 | | 0,32 | 0,86 | | |
| Бірфакторлы дисперсионды талдау | | | | | | | | | | | | | |
| Күн | Дисперсия | | | Квадраттардың жиынтығы | | | Еркіндік дәрежелері | | Орташа квадрат | | | F | p мәні |
| 3 | Топтар арасында | | | 1,061 | | | 4 | | 0,265 | | | 0,718 | 0,589 |
| Топтар ішінде | | | 8,132 | | | 22 | | 0,370 | | |
| 60 | Тесттер | | | Статистика | | | Еркіндік дәрежелері 1 | | Еркіндік дәрежелері 2 | | | p мәні | |
| Уэлч | | | 5,788 | | | 5 | | 14,362 | | | 0,004 | |
| Браун-Форсайт | | | 3,324 | | | 5 | | 20,261 | | | 0,024 | |

Кесте 7 – 60-шы күндегі эксперименттік топтардың тестостерон деңгейін бақылау тобымен салыстыру бойынша апостериорлы талдау нәтижесі

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннет (2-жақты)а | Бақылау | 56Mnx3 | -0,70 | 0,34 | 0,088 | 0,10 |
| **56Mnx2\*** | -0,77 | 0,31 | 0,037 | -0,04 |
| 56Mnx1 | -0,03 | 0,31 | 0,814 | 0,69 |
| **60Co\*** | -0,86 | 0,32 | 0,025 | 0,10 |
| MnO2 | -0,11 | 0,32 | 0,724 | 0,64 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

**3.3 Нейтронды-белсендірілген марганецтің (56Mn), белсенді емес марганец диоксиді ұнтағының (MnО2) ингаляциялық әсері және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі, зертханалық жануарлардың аталық безі тініндегі стероидогенез-ассоциирленген Лейдиг жасушаларындағы (Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1 және StAR), Сертоли жасушаларындағы (Cld11, Clu) және арнайы ұрықтық жасушалардағы (Spag4 және Zpbp) 3 және 60 тәуліктегі гендердің мРНҚ экспрессиясының деңгейін талдауы**

Зерттеудің бұл сатысының мақсаты нақты уақыттағы ПТР әдісімен нейтронды-белсендірілген марганецтің (56Mn), белсенді емес марганец диоксиді ұнтағының (MnО2) ингаляциялық әсері және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі 3 және 60 тәулікте аталық безі тініндегі Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1, StAR, Cld11, Clu және арнайы ұрықтық жасушалардағы Spag4, Zpbp гендердің мРНҚ экспрессиясының талдау нәтижесін бағалау болып табылды.

3.3.1 Ішкі және сыртқы сәуле әсеріне ұшыраған зертханалық жануарлардың (егеуқұйрықтар) аталық безі тініндегі стероидогенез-ассоциирленген Лейдиг жасушаларындағы Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1 және StAR гендерінің мРНҚ экспрессиясы деңгейін бақылау тобы нәтижесімен 3-ші және 60-шы тәуліктегі салыстыру.

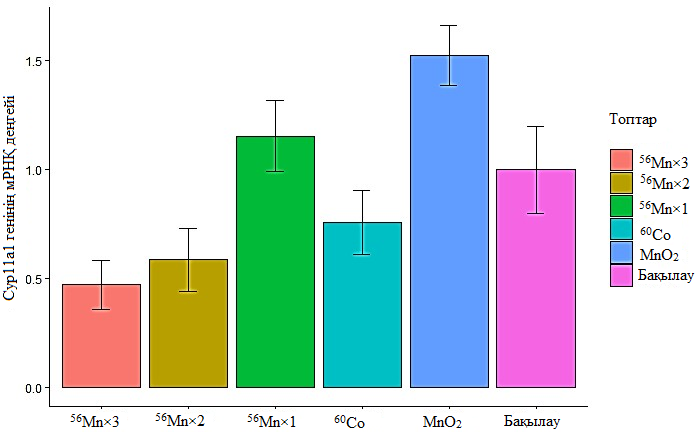
*3.3.1.1 Зерттеу және бақылау тобы жануарларындағы 3-ші және 60-шы тәуліктегі Cyp11a1 генінің мРНҚ деңгейін салыстыру.*

Статистикалық талдау 3-ші күні барлық топтарда Cyp11a1 генінің мРНҚ деңгейінде статистикалық маңызды өзгерістерді көрсетпеді (8 кесте).

Кесте 8 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші тәуліктегі Cyp11a1 генінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | | Орташа шаманың стандартты қателігі | | 95% СИ | | |
| Төменгі шегі | | Жоғарғы шегі |
| 56Mn×3 | 18 | 0,61 | 0,23 | | 0,09 | | 0,40 | | 0,82 |
| 56Mn×2 | 18 | 0,64 | 0,27 | | 0,10 | | 0,39 | | 0,89 |
| 56Mn×1 | 18 | 0,62 | 0,36 | | 0,14 | | 0,28 | | 0,95 |
| 60Co | 18 | 0,96 | 0,32 | | 0,12 | | 0,67 | | 1,25 |
| MnO2 | 18 | 0,69 | 0,25 | | 0,10 | | 0,46 | | 0,93 |
| Бақылау | 18 | 1,0 | 0,46 | | 0,17 | | 0,57 | | 1,43 |
| Бірфакторлы дисперсионды талдау | | | | | | | | | |
| Дисперсия | Квадраттардың жиынтығы | | | Еркіндік дәрежелері | | Орташа квадрат | | F | p мәні |
| Топтар арасында | 1,121 | | | 5 | | 0,224 | | 2,126 | 0,085 |
| Топтар ішінде | 3,797 | | | 36 | | 0,105 | |

Бірақта дисперсиялық талдау 60-шы тәулікте топтар арасында Cyp11a1 генінің мРНҚ деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылықты көрсетті (F = 6,279, p = 0,000339) (4 сурет).



Сурет 4 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 60-шы тәуліктегі Cyp11a1 генінің мРНҚ деңгейі (фмоль/фмоль βact)

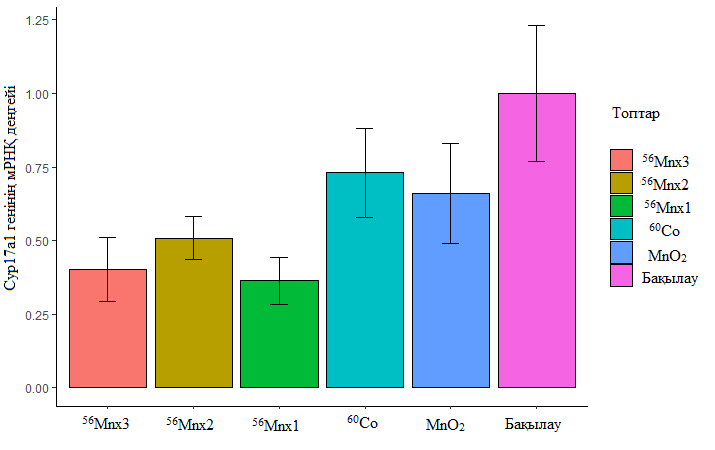
Даннеттің статистикалық тестін қолданған апостериорлық талдау бақылау тобымен салыстырғанда 56Mn×3 тобындағы Cyp11a1 генінің мРНҚ деңгейінің статистикалық маңызды төмендеуін анықтады (9 кесте). Топтар арасында «56Mnx1, бақылау», «56Mnx2, бақылау», «56Mnx3, бақылау», «60Co, бақылау» және «MnО2, бақылау» жүргізілген апостериорлы салыстыру 60-шы тәулікте аталық бездегі Cyp11a1 мРНҚ генінің экспрессия деңгейінің орташа мәнінде бақылау тобымен салыстырғанда үщінші (56Mnx3) (p=0,046) топта статистикалық мәнді айырмашылықты анықтады. Ал басқа топтарда бақылау тобымен салыстарғанда 60-шы тәулікте Cyp11a1 мРНҚ генінің экспрессия деңгейінің орташа мәнінде статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ.

Кесте 9 – Ішкі және сыртқы сәуле әсеріне ұшыраған топтардың бақылау тобына қатысты Cyp11a1 генінің мРНҚ деңгейін апостериорлы талдау

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннет (2-жақты)а | Бақылау | **56Mnx3\*** | -0,53 | 0,22 | 0,046 | -0,01 |
| 56Mnx2 | -0,41 | 0,22 | 0,125 | 0,10 |
| 56Mnx1 | 0,15 | 0,21 | 0,969 | 0,65 |
| 60Co | -0,24 | 0,22 | 0,388 | 0,28 |
| MnO2 | 0,52 | 0,21 | 1,000 | 1,02 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

*3.3.1.2 Зерттеу және бақылау тобы жануарларындағы 3-ші және 60-шы тәуліктегі Cyp17a1 генінің мРНҚ деңгейін салыстыру.*

Дисперсиялық талдау зертханалық жануарлар топтары арасында 3-ші тәулікте, яғни жедел кезеңде Cyp17a1 генінің мРНҚ деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылықтар бар екенін анықтады (F = 2.647, p = 0.039) (5 сурет).



Сурет 5 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші тәуліктегі Cyp17a1 генінің мРНҚ деңгейі (фмоль/фмоль βact)

Даннеттің статистикалық тестінің көмегімен Post hoc бағалау 3-ші тәулікте топтар арасында «56Mnx1, бақылау», «56Mnx2, бақылау», «56Mnx3, бақылау», «60Co, бақылау» және «MnО2, бақылау» 3-ші тәулікте аталық бездегі Cyp17a1 мРНҚ генінің экспрессия деңгейінің орташа мәнінде бақылау тобымен салыстырғанда 56Mn ұнтағының ингаляциялық әсеріне ұшыраған бірінші (56Mnx1, p=0,009), екінші (56Mnx2, p=0,044) және үшінші (56Mnx3, p=0,014) топтарында статистикалық мәнді айырмашылықты анықтады (10 кесте).

Кесте 10 – Зерттеу топтарындағы Cyp17a1 генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобына қатысты 3-ші тәуліктегі зерттеу нәтижелерін апостериорлы талдауы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннет (2-жақты)а | Бақылау | **56Mnx3\*** | -0,60 | 0,21 | 0,014 | -0,12 |
| **56Mnx2\*** | -0,49 | 0,21 | 0,044 | -0,01 |
| **56Mnx1\*** | -0,64 | 0,21 | 0,009 | -0,16 |
| 60Co | -0,27 | 0,21 | 0,291 | 0,21 |
| MnO2 | -0,34 | 0,21 | 0,178 | 0,14 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

Статистикалық талдау 60-шы күні барлық зерттеу тобы жануарлары мен бақылау тобы арасында Cyp17a1 генінің мРНҚ деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады. Деректер 11 кестеде берілген.

Кесте 11 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 60-шы тәуліктегі Cyp17a1 генінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | | Станд.ауытқу | Орташа шаманың стандартты қателігі | | 95% СИ | | |
| Төменгі шегі | | Жоғарғы шегі |
| 56Mn×3 | 18 | 0,86 | | 0,90 | 0,37 | | -0,08 | | 1,80 |
| 56Mn×2 | 18 | 0,85 | | 0,61 | 0,23 | | 0,28 | | 1,42 |
| 56Mn×1 | 18 | 1,50 | | 0,78 | 0,30 | | 0,77 | | 2,23 |
| 60Co | 18 | 0,51 | | 0,27 | 0,10 | | 0,25 | | 0,76 |
| MnO2 | 18 | 1,12 | | 0,55 | 0,21 | | 0,61 | | 1,64 |
| Бақылау | 18 | 1,00 | | 0,63 | 0,24 | | 0,42 | | 1,58 |
| Бірфакторлы дисперсионды талдау | | | | | | | | | |
| Дисперсия | Квадраттардың жиынтығы | | Еркіндік дәрежелері | | | Орташа квадрат | | F | p мәні |
| Топтар арасында | 3,832 | | 5 | | | 0,766 | | 1,832 | 0,132 |
| Топтар ішінде | 14,640 | | 35 | | | 0,418 | |

*3.3.1.3 Зерттеу және бақылау тобы жануарларындағы 3-ші және 60-шы тәуліктегі Hsd3b1 генінің мРНҚ деңгейін салыстыру.*

3-ші күні Hsd3b1 генінің мРНҚ деңгейінің орташа мәндерін дисперсиялық талдау көмегімен салыстыру статистикалық маңызды айырмашылықтардың бар екенін көрсетті. Деректер 12 кестеде көрсетілген.

Кесте 12 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші тәуліктегі Hsd3b1 генінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | Орташа шаманың стандартты қателігі | 95% СИ | |
| Төменгі шегі | Жоғарғы шегі |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 56Mn×3 | 18 | 0,61 | 0,22 | 0,08 | 0,41 | 0,81 |
| 56Mn×2 | 18 | 0,72 | 0,16 | 0,06 | 0,57 | 0,87 |
| 56Mn×1 | 18 | 0,51 | 0,15 | 0,06 | 0,37 | 0,65 |
| 60Co | 18 | 0,84 | 0,23 | 0,09 | 0,63 | 1,06 |
| MnO2 | 18 | 0,66 | 0,26 | 0,10 | 0,42 | 0,91 |
| Бақылау | 18 | 1,00 | 0,34 | 0,13 | 0,68 | 1,32 |

12 - кесте жалғасы

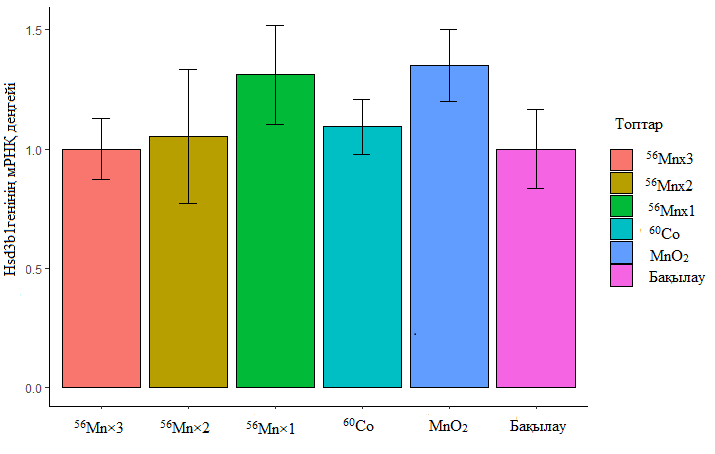
|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Дисперсия | Квадраттардың жиынтығы | Еркіндік дәрежелері | Орташа квадрат | F | p мәні |
| Топтар арасында | 1,071 | 5 | 0,214 | 3,797 | 0,007 |
| Топтар ішінде | 2,031 | 36 | 0,056 |

Апостериорлық талдаудан кейін бақылау тобымен салыстырғанда 56Mnx3, 56Mnx1 және MnO2 ингаляциялық әсер еткен топтарда Hsd3b1 генінің мРНҚ деңгейінің төмендеуі анықталды (13 кесте). Ондағы айырмашылықтар «56Mnx3, бақылау», «56Mnx1, бақылау», «MnО2, бақылау» топтары арасында сәйкесінше p=0,009, p=0,001 және p=0,024 тең болды.

Кесте 13 – Зерттеу топтарындағы Hsd3b1 генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобына қатысты апостериорлы талдауы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннет (2-жақты)а | Бақылау | **56Mnx3\*** | -0,39 | 0,13 | 0,009 | -0,10 |
| 56Mnx2 | -0,28 | 0,13 | 0,062 | 0,01 |
| **56Mnx1\*** | -0,49 | 0,13 | 0,001 | -0,20 |
| 60Co | -0,16 | 0,13 | 0,323 | 0,14 |
| **MnO2\*** | -0,34 | 0,13 | 0,024 | -0,04 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

60-шы тәулікте Hsd3b1 генінің мРНҚ деңгейіне қатысты зерттеу және бақылау топтары көрсеткіштерінің нәтижелеріне жүргізілген дисперсиялық талдау статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады. Деректер 6 суретте көрсетілген.



Сурет 6 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 60-шы тәуліктегі Hsd3b1генінің мРНҚ деңгейі (фмоль/фмоль βact)

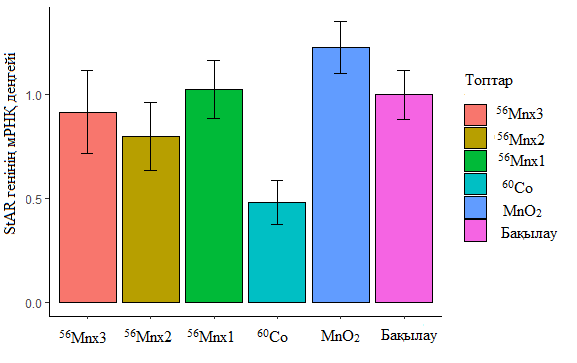
*3.3.1.4 Зерттеу және бақылау тобы жануарларындағы 3-ші және 60-шы тәуліктегі StAR генінің мРНҚ деңгейін бағалау.*

Дисперсиялық талдау 3-ші тәулікте зерттеу мен бақылау тобы жануарлары арасындағы көрсеткіштер нәтижелерінен StAR генінің мРНҚ деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады. Деректер 14 кестеде берілген.

Кесте 14 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші тәуліктегі StAR генінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | Орташа шаманың стандартты қателігі | 95% СИ | | | |
| Төменгі шегі | | Жоғарғы шегі | |
| 56Mn×3 | 18 | 0,93 | 0,60 | 0,23 | 0,38 | | 1,48 | |
| 56Mn×2 | 18 | 0,84 | 0,30 | 0,11 | 0,56 | | 1,11 | |
| 56Mn×1 | 18 | 0,80 | 0,22 | 0,21 | 0,29 | | 1,31 | |
| 60Co | 18 | 1,39 | 0,48 | 0,18 | 0,94 | | 1,83 | |
| MnO2 | 18 | 0,98 | 0,46 | 0,17 | 0,56 | | 1,40 | |
| Бақылау | 18 | 1,00 | 0,44 | 0,17 | 0,59 | | 1,41 | |
| Дисперсия | Квадраттардың жиынтығы | | | Еркіндік дәрежелері | Орташа квадрат | F | | p мәні |
| Топтар арасында | 1,543 | | | 5 | 0,309 | 1,342 | | 0,269 |
| Топтар ішінде | 8,282 | | | 36 | 0,230 |

60-шы тәулікте StAR генінің мРНҚ деңгейіне қатысты дисперсиялық талдау топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар бар екенін көрсетті (F = 2.935, p = 0.026). Деректер 7 суретте көрсетілген.



Сурет 7 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 60-шы тәуліктегі StAR генінің мРНҚ деңгейі (фмоль/фмоль βact)

Даннеттің статистикалық тестін қолданған апостериорлық талдау топтар арасында («56Mnx1, бақылау», «56Mnx2, бақылау», «56Mnx3, бақылау», «60Co, бақылау» және «MnО2, бақылау») 60-шы тәулікте аталық бездегі StAR генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобымен статистикалық айырмашылықты анықтады (15 кесте). Оның деңгейі радиобелсенді 60Со (p=0,046) сәулелендірілген зертханалық жануарлар тобында төмендеді. Ал басқа топтарда бақылау тобымен салыстарғанда 60-шы тәулікте StAR мРНҚ генінің экспрессия деңгейінің орташа мәнінде статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ.

Кесте 15 – Зерттеу топтарындағы 60-шы тәуліктегі StAR генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобына қатысты апостериорлы талдауы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннет (2-жақты)а | Бақылау | 56Mnx3 | -0,083 | 0,208 | 0,697 | 0,402 |
| 56Mnx2 | -0,202 | 0,200 | 0,418 | 0,264 |
| 56Mnx1 | 0,028 | 0,200 | 0,876 | 0,494 |
| **60Co\*** | -0,519 | 0,208 | 0,035 | -0,034 |
| MnO2 | 0,229 | 0,200 | 0,990 | 0,695 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

3.3.2 Ішкі және сыртқы сәуле әсеріне ұшыраған зертханалық жануарлардың (егеуқұйрықтар) аталық безіндегі Сертоли жасушаларындағы Cldn11, Clu және ұрық жасушаларындағы арнайы Spag4, Zpbp мРНҚ гендерінің экспрессиясы деңгейін бақылау тобы нәтижесімен 3-ші және 60-шы тәуліктегі бағалау

Сонымен, статистикалық талдау Cyp11a1 мРНҚ генінің экспрессия деңгейінде бақылау тобымен салыстырғанда 3-ші күні барлық топтарда статистикалық маңызды өзгерістерді көрсетпеді. Апостериорлық талдау 60-шы тәулікте бақылау тобымен салыстырғанда 56Mn×3 тобындағы Cyp11a1 генінің мРНҚ деңгейінің статистикалық маңызды төмендеуін анықтады. Ал басқа топтарда бақылау тобымен салыстарғанда Cyp11a1 мРНҚ генінің экспрессия деңгейінің орташа мәнінде статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ.

Аталық бездегі Cyp17a1 генінің мРНҚ деңгейі 3-ші тәулікте ішкі сәулеленуге (56Mn) ұшыраған егеуқұйрықтардың бірінші, екінші және үшінші топтарында бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді төмендеді. Бұл топтарда анықталған айырмашылықтар қысқа мерзімді болды және 60-шы тәулікте бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық айырмашылықтар анықталған жоқ.

Тәжірибелік топтардың аталық безі тіндеріндегі Hsd3b1 генінің мРНҚ деңгейінің орташа мәндерін дисперсиялық талдау көмегімен салыстыру 3-ші күні статистикалық маңызды айырмашылықтардың бар екенін көрсетті. Оның деңгейі ішкі сәулеленуге (56Mn) ұшыраған егеуқұйрықтардың бірінші, үшінші топтарында және нейтронды – белсенді емес 56MnО2 әсер еткен топтарда бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді төмен болды.

Зертханалық жануарлардың аталық безі тініндегі стероидогенез-ассоциирленген Лейдиг жасушаларындағы StAR генінің мРНҚ экспрессиясы деңгейін бақылау тобына қатысты апостериорлы талдау 3-ші тәулікте бақылау тобына қатысты зерттеу топтарында статистикалық мәнді айырмашылықты анықтамады. Оның деңгейі зерттеудің алшақ кезеңінде (60-шы тәулікте) сыртқы γ-сәулемен (60Co) әсер еткен топта статистикалық мәнді төмендеді.

*3.3.2.1 3-ші және 60-шы тәуліктегі Сертоли жасушаларындағы Cldn11, Clu гендерінің мРНҚ деңгейінің салыстырмалы талдауы*

мРНҚ гендерінің экспрессиясының сандық мәліметтерінің қалыпты таралуын ескере отырып салыстырмалы талдау ANOVA дисперсиялық талдауын қолданып жүргізілді. Бұл талдау 3-ші және 60-шы тәулікте зертханалық жануарлар топтары арасында аталық бездегі Сертоли жасушаларындағы Cldn11 генінің мРНҚ деңгейінің экспрессиясында статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетпеді (16 кесте).

Сондай – ақ Сертоли жасушаларындағы Clu генінің мРНҚ деңгейін бағалау бойынша ANOVA статистикалық әдісін қолданып жүргізілген талдау 3 -ші және 60-шы тәулікте зертттеу тобы жануарларынан (56Mn×1, 56Mn×2, 56Mn×3, 60Co, MnO2) бақылау тобында қатысты статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады. Барлық нәтижелер 16 кестеде көрсетілген.

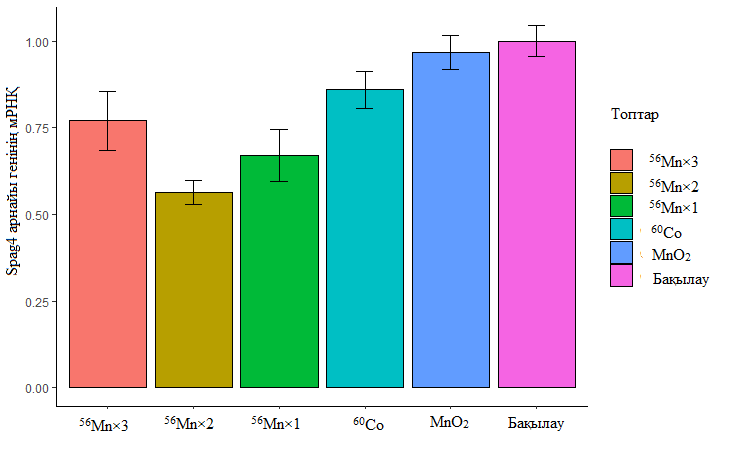
Кесте 16 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші және 60-шы тәуліктегі Cldn11, Clu гендерінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Cldn11 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Топтар | | 3 тәулік | | | | | | | | 60 тәулік | | | | | | | | |
| n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | Орташа шаманың стандартты қателігі | | 95% СИ | | | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | | Орташа шаманың стандартты қателігі | | 95% СИ | | |
| Төменгі шегі | | Жоғарғы шегі |
| Төменгі шегі | Жоғарғы шегі | |
| 56Mn×3 | | 18 | 0,96 | 0,14 | 0,05 | | 0,84 | 1,09 | | 18 | 1,02 | 0,20 | | 0,08 | | 0,81 | | 1,23 |
| 56Mn×2 | | 18 | 1,11 | 0,33 | 0,13 | | 0,80 | 1,42 | | 18 | 1,21 | 0,10 | | 0,04 | | 1,11 | | 1,31 |
| 56Mn×1 | | 18 | 0,99 | 0,33 | 0,13 | | 0,68 | 1,30 | | 18 | 1,03 | 0,23 | | 0,09 | | 0,83 | | 1,24 |
| 60Co | | 18 | 1,03 | 0,13 | 0,05 | | 0,91 | 1,15 | | 18 | 0,93 | 0,10 | | 0,04 | | 0,83 | | 1,02 |
| MnO2 | | 18 | 0,96 | 0,10 | 0,04 | | 0,87 | 1,05 | | 18 | 1,13 | 0,24 | | 0,09 | | 0,91 | | 1,35 |
| Бақылау | | 18 | 1,00 | 0,17 | 0,06 | | 0,84 | 1,16 | | 18 | 1,00 | 0,49 | | 0,18 | | 0,55 | | 1,45 |
| Clu | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 56Mn×3 | | 18 | 0,77 | 0,17 | 0,06 | 0,61 | | 0,92 | | 18 | 0,92 | 0,22 | | 0,09 | | 0,70 | | 1,15 |
| 56Mn×2 | | 18 | 0,96 | 0,29 | 0,11 | 0,69 | | 1,24 | | 18 | 1,08 | 0,12 | | 0,04 | | 0,97 | | 1,19 |
| 56Mn×1 | | 18 | 0,93 | 0,37 | 0,14 | 0,58 | | 1,28 | | 18 | 1,09 | 0,38 | | 0,15 | | 0,74 | | 1,45 |
| 60Co | | 18 | 0,96 | 0,16 | 0,06 | 0,81 | | 1,11 | | 18 | 0,90 | 0,20 | | 0,07 | | 0,72 | | 1,08 |
| MnO2 | | 18 | 1,01 | 0,18 | 0,07 | 0,85 | | 1,18 | | 18 | 0,88 | 0,12 | | 0,04 | | 0,77 | | 0,98 |
| Бақылау | | 18 | 1,00 | 0,21 | 0,08 | 0,80 | | 1,20 | | 18 | 1,00 | 0,22 | | 0,08 | | 0,80 | | 1,20 |
| Бірфакторлы дисперсионды талдау | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Күн | Дисперсия | | | | Квадраттардың жиынтығы | | | | Еркіндік дәрежелері | | | | Орташа квадрат | | F | | p мәні | |
| Cldn11 | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Топтар арасында | | | | 0,109 | | | | 5 | | | | 0,022 | | 0,442 | | 0,816 | |
| Топтар ішінде | | | | 1,773 | | | | 36 | | | | 0,049 | |
| 60 | Топтар арасында | | | | 0,334 | | | | 5 | | | | 0,067 | | 0,952 | | 0,460 | |
| Топтар ішінде | | | | 2,388 | | | | 34 | | | | 0,070 | |
|  | Clu | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Топтар арасында | | | | 0,276 | | | | 5 | | | | 0,055 | | 0,928 | | 0,474 | |
| Топтар ішінде | | | | 2.140 | | | | 36 | | | | 0,059 | |
| 60 | Топтар арасында | | | | 0,308 | | | | 5 | | | | 0,062 | | 1,195 | | 0,332 | |
| Топтар ішінде | | | | 1,801 | | | | 35 | | | | 0,051 | |

Осылайша, Сертоли жасушаларындағы Cldn11, Clu гендерінің мРНҚ деңгейін салыстырмалы талдау зертттеу тобы жануарларынан (56Mn×1, 56Mn×2, 56Mn×3, 60Co, MnO2) бақылау тобында қатысты 3-ші және 60-шы тәулікте де статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады.

*3.3.2.3 3-ші және 60-шы тәуліктегі ұрық жасушаларындағы арнайы Spag4 генінің мРНҚ деңгейінің салыстырмалы талдауы*

Статистикалық талдау барысында 3-ші тәулікте топтар арасында ұрық жасушасындағы арнайы Spag4 генінің мРНҚ деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылықты анықталды (F = 8.125, p = 0.000033). Деректер 8 суретте көрсетілген.



Сурет 8 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші тәуліктегі Spag4 арнайы генінің мРНҚ деңгейі (фмоль/фмоль βact)

Топтар арасында апостериорлы салыстыру үшін t Даннеттің (2-жақты) статистикалық тесті қолданып жүргізілді. Топтар арасында «56Mnx1, бақылау», «56Mnx2, бақылау», «56Mnx3, бақылау», «60Co, бақылау» және «MnО2, бақылау» жүргізілген апостериорлы салыстыру 3-ші тәулікте аталық безіндегі ұрық жасушасындағы Spag4 арнайы генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобымен салыстырғанда 56Mnx1 (p=0,001), 56Mnx2 (p=0,000), 56Mnx3 (p=0,021) топтарда статистикалық мәнді айырмашылықтарды көрсетті. Нәтижелер 17 кестеде көрсетілген.

Кесте 17 – Зерттеу топтарындағы 3-ші тәуліктегі Spag4 арнайы генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобына қатысты апостериорлы талдауы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннет (2-жақты)а | Бақылау | **56Mnx3\*** | -0,23 | 0,08 | 0,021 | -0,03 |
| **56Mnx2\*** | -0,44 | 0,08 | 0,000 | -0,24 |
| **56Mnx1\*** | -0,33 | 0,08 | 0,001 | -0,13 |
| 60Co | -0,14 | 0,08 | 0,170 | 0,06 |
| MnO2 | -0,03 | 0,08 | 0,692 | 0,16 |
| \*.Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

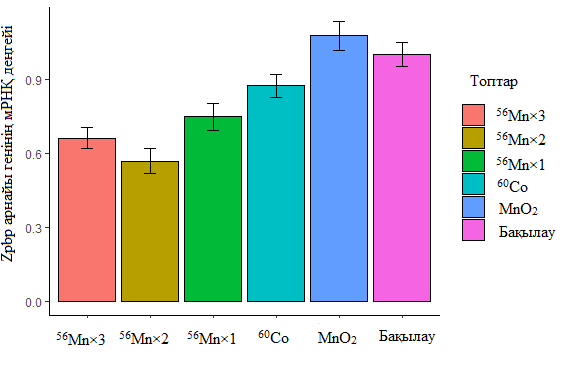
Алайда, статистикалық талдау 60-шы күні аталық бездегі арнайы ұрық жасушаларындағы Spag4 спецификалық генінің мРНҚ деңгейінде топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды таппады. Нәтижелер 18 кестеде көрсетілген.

Кесте 18 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 60-шы тәуліктегі Spag4 спецификалық генінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | Орташа шаманың стандартты қателігі | 95% СИ | |
| Төменгі шегі | Жоғарғы шегі |
| 56Mn×3 | 18 | 1,12 | 0,14 | 0,06 | 0,97 | 1,27 |
| 56Mn×2 | 18 | 1,27 | 0,18 | 0,07 | 1,10 | 1,43 |
| 56Mn×1 | 18 | 1,38 | 0,52 | 0,20 | 0,90 | 1,87 |
| 60Co | 18 | 1,34 | 0,35 | 0,13 | 1,02 | 1,66 |
| MnO2 | 18 | 1,14 | 0,27 | 0,10 | 0,89 | 1,38 |
| Бақылау | 18 | 1,00 | 0,40 | 0,15 | 0,63 | 1,37 |
| Тесттер | Статистика | | Еркіндік дәрежелері 1 | Еркіндік дәрежелері 2 | | p мәні |
| Уэлч | 1,194 | | 5 | 16,087 | | 0,355 |
| Браун-Форсайт | 1,326 | | 5 | 22,521 | | 0,289 |

*3.3.2.4 3-ші және 60-шы тәуліктегі ұрық жасушаларындағы арнайы Zpbp генінің мРНҚ деңгейінің салыстырмалы талдауы*

Үшінші күні дисперсиялық талдауды қолдана отырып, Zpbp арнайы генінің мРНҚ деңгейін салыстырмалы бағалау топтар арасындағы статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті (F = 15.267, p <0.001). Нәтижелер 9 суретте көрсетілген.



Сурет 9 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 3-ші тәуліктегі Zpbp арнайы генінің мРНҚ деңгейі (фмоль/фмоль βact)

Топтар арасында апостериорлы салыстыру үшін t Даннеттің (2-жақты) статистикалық тесті қолданып жүргізілді. Топтар арасында «56Mnx1, бақылау», «56Mnx2, бақылау», «56Mnx3, бақылау», «60Co, бақылау» және «MnО2, бақылау» жүргізілген апостериорлы салыстыру 3-ші тәулікте аталық безіндегі ұрық жасушасындағы Zpbp арнайы генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобымен салыстырғанда 56Mnx1 (p=0,000), 56Mnx2 (p=0,000), 56Mnx3 (p=0,002) топтарда статистикалық мәнді айырмашылықтарды көрсетті. Нәтижелер 19 кестеде көрсетілген.

Кесте 19 – Зерттеу топтарындағы 3-ші тәуліктегі Zpbp арнайы генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобына қатысты апостериорлы талдауы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннет (2-жақты)а | Бақылау | **56Mnx3\*** | -0,34 | 0,07 | 0,000 | -0,17 |
| **56Mnx2\*** | -0,43 | 0,07 | 0,000 | -0,27 |
| **56Mnx1\*** | -0,25 | 0,07 | 0,002 | -0,09 |
| 60Co | -0,13 | 0,07 | 0,135 | 0,04 |
| MnO2 | 0,08 | 0,07 | 0,987 | 0,24 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

Zpbp спецификалық генінің мРНҚ деңгейіне қатысты статистикалық талдау 60-шы тәулікте топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады. Нәтижелер 20 кестеде көрсетілген.

Кесте 20 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы зертханалық жануарларының 60-шы тәуліктегі ұрық жасушаларының Zpbp спецификалық генінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | Орташа шаманың стандартты қателігі | 95% СИ | | |
| Төменгі шегі | Жоғарғы шегі | |
| 56Mn×3 | 18 | 1,18 | 0,24 | 0,10 | 0,92 | 1,43 | |
| 56Mn×2 | 18 | 1,11 | 0,19 | 0,07 | 0,93 | 1,28 | |
| 56Mn×1 | 18 | 0,99 | 0,21 | 0,09 | 0,77 | 1,21 | |
| 60Co | 18 | 1,07 | 0,19 | 0,08 | 0,87 | 1,28 | |
| MnO2 | 18 | 1,05 | 0,25 | 0,09 | 0,82 | 1,28 | |
| Бақылау | 18 | 1,00 | 0,36 | 0,14 | 0,67 | 1,33 | |
| Дисперсия | | Квадраттардың жиынтығы | | Еркіндік дәрежелері | Орташа квадрат | F | p мәні |
| Топтар арасында | | 0,148 | | 5 | 0,030 | 0,475 | 0,792 |
| Топтар ішінде | | 2,059 | | 33 | 0,062 |

Сонымен, ұрық жасушаларындағы арнайы Spag4 генінің мРНҚ деңгейінің экспрессиясын талдау 3-ші тәулікте ішкі сәулеленуге (56Mn) ұшыраған егеуқұйрықтардың бірінші, екінші және үшінші топтарында бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді төмендеді. Бұл топтарда анықталған айырмашылықтар қысқа мерзімді болды және 60-шы тәулікте бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық айырмашылықтар анықталған жоқ.

Ұрық жасушаларындағы Zpbp спецификалық генінің мРНҚ деңгейі де 3-ші тәулікте ішкі сәулеленуге (56Mn) ұшыраған егеуқұйрықтардың бірінші, екінші және үшінші топтарында бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді төмендеді. 60-шы тәулікте бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ.

**3.4 Нейтронды-белсендірілген марганецтің (56Mn), белсенді емес марганец диоксиді ұнтағының (MnО2) ингаляциялық әсері және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі, зертханалық жануарлардың 3 және 60 тәуліктегі қуық асты безі тініндегі секреторлық ақуыздар генінің (PrstC3, CRP1, KS3 және PSP94) мРНҚ экспрессиясының деңгейін талдауы**

Зерттеу жұмысының бұл сатысының міндеті нейтронды-белсендірілген марганецтің (56Mn), белсенді емес марганец диоксиді ұнтағының (MnО2) ингаляциялық әсері және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі 3 және 60 тәуліктен соң зертханалық жануарлардың қуық асты безі тініндегі секреторлық ақуыздар генінің (PrstC3, CRP1, KS3 және PSP94) мРНҚ экспрессиясын нақты уақыттағы ПТР әдісімен нәтижелерді бағалау болып табылады.

*3.4.3.1 Секреторлық ақуыз PrstC3 генінің мРНҚ деңгейін 3-ші және 60-шы тәуліктегі салыстырмалы талдау*

PrstC3 спецификалық генінің мРНҚ деңгейіне қатысты статистикалық талдау 3-ші тәулікте топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады. 60-шы тәуліктегі зерттеу нәтижелерін талдау кезінде дисперсияның біртектілігі туралы болжам қабылданбағандықтан, топтар арасындағы орташа мәнді салыстыру үшін әрі қарай Уэлч пен Браун-Форсайттың сенімді тесттері қолданылды. Уэлч критерийі 60-шы тәулікте статистикалық маңызды айырмашылықтардың болуын көрсетті. Деректер 21 кестеде берілген.

Кесте 21 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы зертханалық жануарларының 60-шы тәуліктегі секреторлық ақуыз PrstC3 генінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | Күн | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | Орташа шаманың стандартты қателігі | | 95% СИ | | |
| Төменгі шегі | Жоғарғы шегі | |
| 56Mn×3 | 60 | 18 | 483,21 | 58,97 | 24,07 | | 421,33 | 545,10 | |
| 56Mn×2 | 60 | 18 | 611,47 | 271,56 | 102,64 | | 360,31 | 862,62 | |
| 56Mn×1 | 60 | 18 | 716,03 | 200,41 | 81,82 | | 505,71 | 926,36 | |
| 60Co | 60 | 18 | 557,47 | 208,42 | 78,78 | | 364,71 | 750,23 | |
| MnO2 | 60 | 18 | 565,67 | 100,65 | 38,04 | | 472,58 | 658,76 | |
| Бақылау | 60 | 18 | 650,73 | 118,97 | 44,97 | | 540,70 | 760,76 | |
| Тесттер | Статистика | | Еркіндік дәрежелері 1 | | | Еркіндік дәрежелері 2 | | p мәні |
| Уэлч | 2.932 | | 5 | | | 15,317 | | 0,048 |
| Браун-Форсайт | 1.314 | | 5 | | | 21,503 | | 0,295 |

Алайда, Даннетт тестін қолданып жүргізілген апостериорлы статистикалық талдау бақылау тобымен салыстырғанда факторлар әсер еткен топтар (56Mn×1, 56Mn×2, 56Mn×3, 60Co, MnO2) арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетпеді. Нәтижелер 22 -кестеде көрсетілген.

Кесте 22 – Зерттеу топтарындағы 60-шы тәуліктегі PrstC3 арнайы генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобына қатысты апостериорлы талдауы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннетт (2-жақты)а | Бақылау | 56Mnx3 | -167,519 | 98,560 | 0,163 | 61,988 |
| 56Mnx2 | -39,266 | 94,693 | 0,689 | 181,237 |
| 56Mnx1 | 65,302 | 98,560 | 0,962 | 294,808 |
| 60Co | -93,260 | 94,693 | 0,430 | 127,243 |
| MnO2 | -85,064 | 94,693 | 0,470 | 135,439 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

*3.3.3.2 Секреторлық ақуыз CRP1 генінің мРНҚ деңгейін 3-ші және 60-шы тәуліктегі салыстырмалы талдау.*

мРНҚ гендерінің экспрессиясының сандық мәліметтерінің қалыпты таралуын ескере отырып салыстырмалы талдау ANOVA дисперсиялық талдауын қолданып жүргізілді. Бұл талдау 3-ші тәулікте зертханалық жануарлар топтары арасында қуық асты безіндегі секреторлық ақуызының негізгі гендерінің бірі CRP1 мРНҚ деңгейінің экспрессиясында статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетпеді. Бірақта бірфакторлы дисперсиялық талдау 60-шы күні топтар арасында CRP1 секреторлы ақуыз генінің мРНҚ деңгейінде статистикалық маңызды айырмашылықтар бар екенін көрсетті. Нәтижелер 23 кестеде көрсетілген.

Кесте 23 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 60-шы тәуліктегі секреторлық ақуыз CRP1 генінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | Орташа шаманың стандартты қателігі | | 95% СИ | | |
| Төменгі шегі | Жоғарғы шегі | |
| 56Mn×3 | 18 | 91,29 | 25,67 | 10,48 | | 64,35 | 118,23 | |
| 56Mn×2 | 18 | 76,78 | 37,38 | 14,13 | | 42,21 | 111,36 | |
| 56Mn×1 | 18 | 206,27 | 82,24 | 33,58 | | 119,97 | 292,58 | |
| 60Co | 18 | 79,21 | 49,68 | 18,78 | | 33,26 | 125,16 | |
| MnO2 | 18 | 168,43 | 70,00 | 26,46 | | 103,69 | 233,17 | |
| Бақылау | 18 | 158,12 | 57,72 | 21,82 | | 104,74 | 211,51 | |
| Тесттер | Статистика | | Еркіндік дәрежелері 1 | | Еркіндік дәрежелері 2 | | | p мәні |
| Уэлч | 4,821 | | 5 | | 15,488 | | | 0,007 |
| Браун-Форсайт | 5,992 | | 5 | | 22,937 | | | 0,001 |

Post hoc бағалау бақылау тобымен салыстырғанда 56Mnx2 (р=0,023) және 60Co (р=0,028) топтарындағы CRP1 секрециялы ақуыз генінің мРНҚ деңгейінің статистикалық маңызды төмендеуін анықтады. Нәтижелер 24 кестеде көрсетілген.

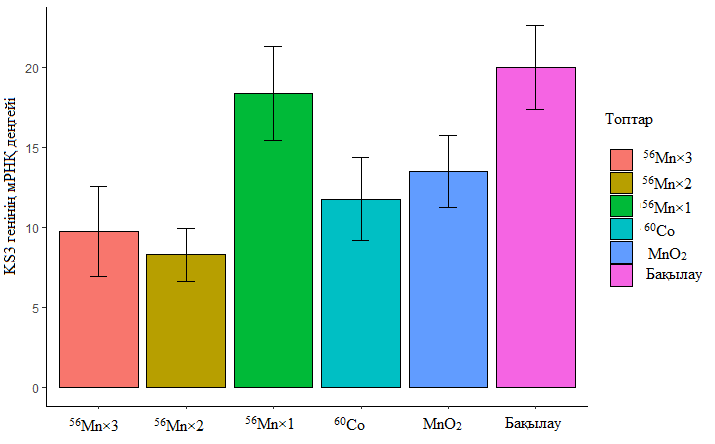
Кесте 24 – Зерттеу топтарындағы 60-шы тәуліктегі CRP1 арнайы генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобына қатысты апостериорлы талдауы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннетт (2-жақты)а | Бақылау | 56Mnx3 | -66,831 | 31,602 | 0,077 | 6,759 |
| **56Mnx2\*** | -81,340 | 30,362 | 0,023 | -10,638 |
| 56Mnx1 | 48,153 | 31,602 | 0,997 | 121,742 |
| **60Co\*** | -78,909 | 30,362 | 0,028 | -8,207 |
| MnO2 | 10,307 | 30,362 | 0,918 | 81,010 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

*3.3.3.3 Секреторлық ақуыз KS3 генінің мРНҚ деңгейін 3-ші және 60-шы тәуліктегі салыстырмалы талдау.*

мРНҚ гендерінің экспрессиясының сандық мәліметтерінің қалыпты таралуын ескере отырып салыстырмалы талдау ANOVA дисперсиялық талдауын қолданып жүргізілді. Бұл талдау 3-ші тәулікте зертханалық жануарлар топтары арасында қуық асты безіндегі секреторлық ақуызының негізгі гендерінің бірі KS3 мРНҚ деңгейінің экспрессиясында статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетпеді.

60-шы тәуліктегі дисперсиялық талдауды қолдана отырып, секреторлық ақуыз KS3 генінің мРНҚ деңгейін салыстырмалы бағалау топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті (F = 3.613, p <0,010). Нәтижелер 10 суретте көрсетілген.



Сурет 10 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 60-шы тәуліктегі KS3 генінің мРНҚ деңгейі (фмоль/фмоль βact)

Даннеттің статистикалық тестін қолданып апостериорлы талдау 56Mn×3 (р=0,014) тобы мен бақылау тобы арасында, 56Mn×2 (р=0,003) мен бақылау тобы арасында және 60Co (р=0,041) пен бақылау тобы арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті. Нәтижелер 25 кестеде көрсетілген.

Кесте 25 – Зерттеу топтарындағы 60-шы тәуліктегі KS3 арнайы генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобына қатысты апостериорлы талдауы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннетт (2-жақты)а | Бақылау | **56Mnx3\*** | -10,247 | 3,538 | 0,014 | -2,007 |
| **56Mnx2\*** | -11,701 | 3,400 | 0,003 | -3,784 |
| 56Mnx1 | -1,652 | 3,538 | 0,667 | 6,587 |
| **60Co\*** | -8,223 | 3,400 | 0,041 | -0,306 |
| MnO2 | -6,499 | 3,400 | 0,113 | 1,418 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

*3.3.3.4 Секреторлық ақуыз PSP94 генінің мРНҚ деңгейін 3-ші және 60-шы тәуліктегі салыстырмалы талдау.*

PSP94 спецификалық генінің мРНҚ деңгейіне қатысты статистикалық талдау 3-ші тәулікте топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады. Секреторлық ақуыз PSP94 генінің мРНҚ деңгейінің орташа мәндерін 60-шы күні дисперсиялық талдау көмегімен салыстыру статистикалық маңызды айырмашылықтардың бар екенін көрсетті. Деректер 26 кестеде көрсетілген.

Кесте 26 – 56MnO2, белсенді емес MnO2 және 60Co әсеріне ұшыраған және бақылау тобы жануарларының 60-шы тәуліктегі секреторлық ақуыз PSP94 генінің мРНҚ деңгейі

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Топтар | n | x̄ (фмоль/фмоль βact) | Станд.ауытқу | Орташа шаманың стандартты қателігі | 95% СИ | | |
| Төменгі шегі | Жоғарғы шегі | |
| 56Mn×3 | 18 | 49,10 | 26,11 | 10,66 | 21,70 | 76,49 | |
| 56Mn×2 | 18 | 74,89 | 23,85 | 9,01 | 52,83 | 96,94 | |
| 56Mn×1 | 18 | 85,96 | 75,56 | 33,79 | -7,86 | 179,77 | |
| 60Co | 18 | 71,04 | 22,97 | 9,38 | 46,93 | 95,15 | |
| MnO2 | 18 | 83,34 | 29,63 | 11,20 | 55,93 | 110,74 | |
| Бақылау | 18 | 102,55 | 16,27 | 7,28 | 82,35 | 122,75 | |
| Тесттер | Статистика | | Еркіндік дәрежелері 1 | | Еркіндік дәрежелері 2 | | p мәні |
| Уэлч | 3,231 | | 5 | | 13,427 | | 0,040 |
| Браун-Форсайт | 1,211 | | 5 | | 8,531 | | 0,381 |

Апостериорлы талдаудан кейін 56Mnx3 (р=0,04) тобында бақылау тобымен салыстырғанда секреторлық ақуыз PSP94 генінің мРНҚ деңгейінің статистикалық маңызды төмендеуі табылды (27 кесте).

Кесте 27 – Зерттеу топтарындағы 60-шы тәуліктегі PSP94 арнайы генінің мРНҚ деңгейінің бақылау тобына қатысты апостериорлы талдауы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Топтар  (I) | Салыстырылған топтар  (J) | Орташалардың айырмашылығы  (I-J) | Стд.  қате | p мәні | Жоғарғы шегі |
| t Даннетт (2-жақты)а | Бақылау | **56Mnx3\*** | -53,45 | 21,73 | 0,04 | -3,18 |
| 56Mnx2 | -27,67 | 21,01 | 0,27 | 20,95 |
| 56Mnx1 | -16,60 | 22,69 | 0,52 | 35,91 |
| 60Co | -31,51 | 21,73 | 0,23 | 18,76 |
| MnO2 | -19,22 | 21,01 | 0,44 | 29,40 |
| \*. Орташалардың айырмашылығы 0,05 деңгейінде маңызды | | | | | | |
| a. Даннеттің t-критериі бір топты бақылау тобы ретінде қарастырады және онымен басқаларын салыстырады | | | | | | |

Сонымен, қуық асты безі тініндегі секреторлық ақуыздағы негізгі гендердің бірі PrstC3 мРНҚ деңгейін салыстырмалы талдау зертттеу тобы жануарларынан (56Mn×1, 56Mn×2, 56Mn×3, 60Co, MnO2) бақылау тобында қатысты 3-ші және 60-шы тәулікте де статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады.

Қуық асты безіндегі секреторлық ақуыздағы CRP1 генінің мРНҚ деңгейінің статистикалық талдау зертттеу тобы жануарларынан (56Mn×1, 56Mn×2, 56Mn×3, 60Co, MnO2) бақылау тобында қатысты 3-ші тәулікте статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады. Post hoc бағалау бақылау тобымен салыстырғанда 56Mnx2 және 60Co топтарында маңызды төмендеуін анықтады.

**3.5 Иондаушы сәулелену дозасына байланысты аталық безі мен қуықасты безі тіндерінің гендерінің мРНҚ экспрессиясы деңгейінің корреляциясын талдау**

Корреляциялық талдау тек ішкі сәулелену дозасына (41, 91, және 100 мГр) жүргізілді, себебі сыртқы сәуле дозасы бір ғана көрсеткішке (2 Гр) ие.

Айнымалылар арасындағы байланысты бағалау үшін Кендаллдың дәрежелік корреляция коэффициенті қолданылды.

Ішкі сәулелену дозасы мен зерттеліп отырған көрсеткіштер арасындағы «доза-әсер» тұжырымдамасы тестостерон деңгейі, аталық және қуықасты бездері тіндеріндегі гендердің мРНҚ деңгейі бойынша анықталды. 3-ші тәуліктегі тестостерон, аталық без, қуық асты безі тіндері гендерінің мРНҚ деңгейі мен ішкі иондаушы сәулелену дозасы арасында статистикалық маңызды корреляция табылған жоқ. Нәтижелер 28 кестеде көрсетілген.

Кесте 28 – Ішкі иондаушы сәулелену дозасы мен гендер экспрессиясының деңгейлері арасындағы 3-ші тәуліктегі корреляциялық байланыс

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Айнымалылар | Доза – корреляция коэффициенті | р мәні |
| Тестостерон | 0,42 | 0,93 |
| Cyp11a1 | 0,02 | 0,54 |
| Cyp17a1 | 0,01 | 0,51 |
| Hsd3b1 | 0,17 | 0,82 |
| Spag4 | 0,18 | 0,18 |
| Zpbp | -0,19 | 0,14 |

Зерттеудің 60-шы тәуліктегі зертханалық нәтижелеріне келер болсақ Лейдигтің стероидогенез – ассоциирленген арнайы гендерінің, атап айтқанда Cyp11a1 (τ=-0,475, р=0,006), Cyp17a1 (τ=-0,321, р=0,039) мРНК экспрессиясының деңгейі, қуықасты безінің секреторлық ақуыздары гені CRP1 (τ=-0,489, р=0,004), KS3 (τ =-0,377, р=0,022) мРНК экспрессиясының деңгейі және тестостерон деңгейі бойынша (τ=-0,386, р=0,020) көрсеткіштер мен ішкі сәуле дозасы арасында корреляциялық байланыс орташа күшті және теріс болды. Мәндері 29-ші кестеде келтірілген.

Кесте 29 – Ішкі иондаушы сәулелену дозасы мен гендер экспрессиясының деңгейлері арасындағы 60-шы тәуліктегі корреляциялық байланыс

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Айнымалылар | Доза – корреляция коэффициенті | р мәні |
| Тестостерон\* | -0,386 | 0,020 |
| Cyp11a1\*\* | -0,475 | 0,006 |
| Cyp17a1\* | -0,321 | 0,039 |
| Hsd3b1 | -0,195 | 0,141 |
| Spag4 | -0,157 | 0,193 |
| Zpbp | 0,237 | 0,102 |
| CRP1\*\* | -0,489 | 0,004 |
| KS3\* | -0,377 | 0,022 |
| PSP94 | -0,148 | 0,220 |

\*Корреляция 0.05 деңгейінде маңызды (1–жақты).

\*\*Корреляция 0.01 деңгейінде маңызды (1–жақты).

Алдыңғы ғылыми зерттеулер көрсеткендей Сертоли жасушалары Лейдиг жасушаларымен салыстырғанда иондаушы сәуле әсеріне біршама тұрақты болып келеді [190,191], бұл жағдай біздің зерттеуіміздің нәтижесінде де дәлелденді. Зерттеу нәтижелері тестостеронның негізгі көзі болып табылатын Лейдиг жасушаларындағы стероидогенез үрдісіне иондаушы сәуле әсерінің болатынын растайды.

**4 ҚОРЫТЫНДЫ**

Ядролық қарудың алғашқы сынақтары мен олардың қолданылуынан бері 75 жылдан астам уақыт ішінде иондаушы сәулелердің адам ағзасына әсері туралы көптеген ғылыми зерттеулер жүргізілді. Радиобиология мен радиациялық медицинаның дамуымен қатар ғылыми әлем алдында біршама күрделі мәселелер пайда болды. Шынында да, жоғары ену қабілеті бар толқындық сәулелену арқылы бүкіл организмді сыртқы сәулелендірудің қарапайым модельдері алғашында басым корпускулярлық сәулеленетін біркелкі таралатын инкорпорирленген радионуклидтердің әсері туралы мәліметтермен және нақты мүшелер мен тіндерде жинақталатын біркелкі емес таралу моделімен толықтырылды. Иондаушы сәулеленудің шағын дозаларының әсеріне қатысты тұжырымдамалық даулар орын алды. Жеке организмдерге қатысты шағын дозалар мен сәулелену интенсивтілігінің оң биологиялық рөлін растайтын гормезис теориясының жақтастары әлі де бар.

Алайда, сәулеленудің кез-келген түрі күрделі организмдер үшін теріс әсерлер көрсететіні жөнінде, яғни иондаушы сәуле әсерінің шегі жоқ тұжырымдамасын растайтын мәліметтер көбірек жиналуда.

Сәулеленудің ағзаға әсерін талдағанда, тіндік, жүйелік және организмдік әсерлерді нақтылау негізгі қағида болып табылады. Олар сәулелену түріне, оның дозасы мен дозалық жүктемеге және радионуклидтің организмде таралуына байланысты айтарлықтай ерекшеленуі мүмкін. Дәл осы саладағы аспектілер әлі күнге дейін аз зерттелген болып отыр.

Жоғары ену қабілеті бар сыртқы сәулеленудің әсерін бағалау біршама оңай. Себебі барлық тіндердің сәулелену тығыздығы бірдей және γ-кванттың немесе жылдам нейтронның затпен соқтығысу энергиясының бөлінуінің тікелей әсерінің даму ықтималдығы бірдей. Бұл жағдайда бүкіл организм физикалық тұрғыдан біртекті деп есептеледі, ал биологиялық тұрғыдан сәулеленудің әсері әсер ететін тін мен жасушалардың ерекшеліктеріне байланысты болады.

Қоршаған ортада радиобелсенді нуклидтердің әсерінен болатын зақымдалу радиациялық биология тұрғысынан әлдеқайда күрделі жағдай болып табылады. Нуклидтердің ағзаға ену жолдары, олардың шырышты қабықтан өту қабілеті, соның ішінде белсенді сіңіру, дененің белгілі бір ұлпаларында шөгу, жартылай шығарылу кезеңі мен белсенділік ерекшеліктері қосымша факторлар ретінде орын алады. Осындай факторлардың көптігі сәулеленудің әсерін нақты жағдайда дәл талдауды қиындатады.

Сіңірілген және тиімді дозаның көрсеткіштері нақты элементке, оның ағзаға ену факторларына және ары қарай тіндерде таралуына байланысты күрт өзгеруі мүмкін.

Mn радиобелсенді изотоптары ядролық реакторлармен байланысты апаттарда жиі кездесетіндер қатарына жатады [96, 185]. Осы уақытқа дейін олардың ағзаға әсері әлі толық зерттелмеген болып отыр. Бұрын айтылғандай, ядролық ыдырауға сезімтал изотоптармен тіндердің сәулеленуі олардың радиобелсенділік түрімен анықталады. Тұрақты 55Mn изотобының бір нейтронды сіңіруі нәтижесінде пайда болған 56Mn үшін орташа энергияның β- және γ-белсенділігі тән (энергияның барлығы дерлік энергиясы 0,8 МэВ болатын β-бөлшектермен есептеледі), оның жартылай ыдырау кезеңі 2,58 сағат және реактивтілігі жоғары химиялық элемент болып табылады. Көп жағдайда атмосфералық оттегімен реакцияға түсу арқылы (MnO2) марганец диоксиді түзіледі. Оның дисперсия дәрежесі жану кезінде және ыдырау өнімдеріне және нейтронды сәулеленуге жылулық әсер етудің басқа нұсқаларында өте жоғары болуы мүмкін.

Сондықтан біз радиоэкологиялық апаттар кезінде MnO2-нің организмді радиациялық зақымдануына қатысты келесі сценарийлерін ұсына аламыз. Субмикродисперстің (нанобөлшектердің) қоршаған ортаға көп түсуі және оларды ингаляциялық жолмен және сумен немесе тағаммен оргнизмге түсуі, тері жабынының, өкпенің, ішек түтігінің мүшелерінің зақымдалуына әкелуі мүмкін, сонымен қатар пассивті және белсенді биологиялық тасымалдау мен жалпы β-сәулелену есебінен организмнің барлық тіндеріне енуіне әкелуі мүмкін.

Жұтылған және жинақталмаған радионуклидтердің әсерінен болатын радиациялық зақымдану радиоэкологиялық апаттарда өте кең таралған нұсқа болып табылады, сондықтан біз зерттеуге алған тәсілді адекватты және қажет деп санаймыз.

Алынған мәліметтер кейбір радионуклидтердің, соның ішінде 56Mn радиобиологияда организмге түсу жағдайы ескерілмеген немесе белгісіз ерекшеліктерінің болуын анық көрсетеді.

Зертханалық жануарларға жасалған эксперименттер - иондаушы сәулелердің биологиялық ағзаға әсері туралы ақпарат көздерінің бірі болып табылады. Егеуқұйрықтардың мүшелері мен тіндерінің химиялық құрамы, олардың тығыздығы адам ағзасына ұқсас, бұл оларды эксперименттік модель ретінде қолдануға болатынына дәлел [170].

Жоғарыда айтылғандардың барлығын ескере отырып, марганец диоксидінің нейтронды-белсендірілген ұнтағымен (56Мn) ингаляциялау арқылы ішкі сәулеленудің әсерін зерттеу мақсатында зертханалық жануарларға эксперименттік зерттеу жүргізілді. Эксперименттік жұмыс «Семей медицина университеті» КеАҚ-ның «Нейтрондық белсендендіруден кейінгі қалдық радиоактивтіліктен организмнің әр түрлі деңгейіндегі ішкі сәулеленудің әсері: ядролық реактор нейтрондарын пайдаланып мультиорталықты эксперименттік зерттеу» ғылыми жобасы шеңберінде орындалды, мемлекеттік тіркеу номері 0118РКИ0544.

Марганец ұнтағын нейтронды белсендендіру (56Mn) Курчатов қаласындағы «Байкал-1» ядролық реактор кешенінде орындалды. Жылулық нейтрондардың флюенсі 4×1014 н/см2, 8×1015 н/см2 және 1,2×1015 н/см2 (шағын дозадағы иондаушы сәулеленудің ингаляциялық әсеріне ұшыраған бірінші, екінші және үшінші тобы үшін) құрады. Сәулелену соңында 56Mn үлгісінің белсенділігі 2,75×108 Бк (7,43 мКи) болды. Бұл физикалық интеграл 1949 жылғы Хиросимадағы атом бомбасы кезінде нейтрондық өлшеміне сәйкес келеді [176, 185].

Эксперименттік жануарлар 6 топқа бөлінді: І топ – 56Mn (41±8 мГр), ІІ топ - 56Mn (91±3 мГр); ІІІ топ - 56Mn (100±10 мГр) ішкі сәулелеу; ІV топ – сыртқы 60Co (2 Гр) γ-сәулелеу; V– радиобелсенді емес марганец диоксиді (MnO2) әсер еткен топ және VІ –бақылау тобы. Диссертациялық жұмыс тақырыбына сәйкес алға қойылған мақсат пен міндеттерге қол жеткізу үшін барлық зерттелген топ жануарлары 3-ші және 60-шы күндері изофлуран пайдаланылып эвтанизацияланды.

Аталық бездер мен қуық асты безінің сәуле әсерінен зақымдануын ерте диагностикалау бұл мүшелердің ауруларының алдын алу мен емдеуде өте маңызды. Сондықтан, аталық безі мен қуық асты безінің радиациялық индуцирленген зақымдалуын болжау, диагностикалау үшін молекулярлық-генетикалық әдістерді қолдану анағұрлым маңызды (асқынуларды ерте ескерту, қосымша радиациялық әсер жоқ), сонымен қатар экономикалық жағын да ескеру қажет.

Айта кету керек, бұл экспериментте ішкі және сыртқы сәулеленудің ерлердің репродуктивті функциясына әсері аталық безі мен қуық асты безі тіндеріндегі гендер экспрессиясының және тестостерон деңгейінің өзгеруін анықтау арқылы зерттелген. Сәулелену дозасы 110 мГр-ден төмен болса да, 3 және 60-шы күндері стероидогенезге байланысты гендердің мРНҚ деңгейінің өзгеруі, сондай-ақ қуық асты безі ақуыздарының гендерінің экспрессиясының өзгеруі де болды.

Эндокриндік жүйеге ди (н-бирил) фталаттың әсерін талдайтын зерттеу ұрық гендерінің экспрессиясының өзгеруін көрсетті, олар SD егеуқұйрықтарында сезімтал маркер болып шықты [186]. Зерттеу нәтижелері стероидогенезге байланысты гендер мен жыныс жасушаларының маркерлік гендері химиялық агенттердің уыттылығын бағалауға мүмкіндік беретінін көрсетеді. SD егеуқұйрықтарын қолдану арқылы жүргізілген зерттеулерде авторлар уыттылықты және аталық безге қатысты бағалау кезінде стероидогенезге байланысты гендерді, сондай-ақ патологиялық өзгерістер табылмаған арнайы Сертоли жасушаларының гендерін қосқанда, мРНК экспрессиясының ерекше өзгерістері анықталды [187]. Радиобиологтардың еңбектерінде 1 Гр рентген сәулесінің жергілікті әсеріне ұшыраған тышқандардың аталық безінде жүйелі транскриптомды профильдеу туралы бұрынырақта хабарланған [188]. 56Mn әсер ету нәтижесінен кейін аталық бездердің гендерінің экспрессиясы туралы зерттеулердің жоғарыда келтірілген мәліметтеріне сүйене отырып, біз стероидогенезге байланысты гендердің, Лейдиг пен Сертоли жасушаларының спецификалық гендерінің, сондай-ақ Spag4 пен Zpbp қоса алғанда, жыныс жасушаларының гендерінің экспрессиясын анықтауды шештік. Экспозициядан кейін 3-ші күні жыныс және соматикалық жасушалар қызметінің бұзылуын көрсететін гендер экспрессияның төмендеуі байқалады. Бір қызығы, сыртқы сәулелендіру (60Co) Spag4 және Zpbp гендерінің экспрессиясын аз дәрежеде төмендетеді, ал ішкі сәулелену (56Mn) айтарлықтай айқын төмендеу әсерімен сипатталды. Айта кету керек, 56Mn және 60Co аталық бездердің гендеріне әр түрлі әсер етеді. Экспозициядан кейінгі 60-шы күні 56Mn×3 тобында Cyp11a1 мРНҚ деңгейі айтарлықтай төмен болды, ал 60Co тобында StAR генінің экспрессиясы төмендеді. Сондай-ақ, авторлар жүргізген Wistar егеуқұйрықтарының аталық бездерінің гендерінің экспрессиясын зерттеуде гамма сәулеленуден кейін StAR генінің экспрессиясының айтарлықтай төмендеуіне негізделген ұқсас әсерді тапты [189]. Осылайша, зерттеу нәтижелері бойынша ішкі және сыртқы сәуле стероидогенез гендерінің экспрессиясына әсер етеді, бұл тестостерон өндірілуінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Иондаушы сәулелену нәтижесінде Лейдиг жасушаларының функционалдық бұзылыстары, мүмкін, аталық безінің гистологиялық өзгерістерімен байланысты емес [190,191]. Лейдиг жасушаларының қызметін реттейтін стероидогенезге байланысты гендердің экспрессиясының өзгеруі бұл жұмыста көрсетілгендей қандай да бір морфологиялық өзгерістерге әкелмеуі мүмкін. Алдыңғы эксперименттік зерттеулер көрсеткендей Сертоли жасушалары Лейдиг жасушаларымен салыстырғанда иондаушы сәулеге төзімді болып келеді [190,191], біздің зерттеген гендеріміздің экспрессиясы да осыны көрсетті. 3-ші күні 56Mn×3 тобындағы Clu генінің мРНҚ деңгейінің статистикалық мәнді емес төмендеуін қоспағанда, экспозициядан кейін Cld11 және Clu гендерінің мРНҚ деңгейлерінде өзгерістер болмағанын атап өткен жөн.

Зерттеу жұмысының екінші міндетіне сәйкес 56Mnерлердің репродуктивті функциясына әсерін толығырақ бағалау үшін біз қуық асты безінің қызметін де зерттедік. Кеміргіштердің қуық асты бездері вентральды, дорсолатеральды және алдыңғы (ұю бездері) бөліктерден тұрады, олардың әрқайсысы әр түрлі ақуыз бөледі [192]. Біз қуық асты безінің вентральды бөлігінен бөлінетін ақуыздар prstC3, CRP1 және KS3, сонымен қатар дорсолатеральды бөлігі секреттейтін PSP94 ақуызының мРНҚ экспрессиясы деңгейін анықтадық. Экспозициядан кейін 60-шы күні ингаляциялық жолмен енген шағын дозадағы 56Mn және сыртқы 60Co иондаушы сәуле әсер еткен топтарда CRP1, KS3, PSP94 ақуыздарының мРНҚ деңгейінің айтарлықтай төмендеуі байқалды, бұл иондаушы сәуле әсерінен қан сарысуындағы тестостерон деңгейінің төмендеуі салдарынан қуық асты безінің дисфункциясын тудырады деп болжауға болады.

Негізінен екі айнымалы арасында қандай да бір тәуелділіктің бар немесе жоқ екенін корреляциялық талдаулар арқылы анықтауға болады. Сондықтан зерттеуіміздің тағы бір міндеті алынған нәтижелерге сәйкес аталық бездегі стероидогенез – ассоциирленген Лейдиг жасушалары гендерінің (Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1), арнайы ұрықтық жасушалары гендерінің (Spag4 және Zpbp), қуықасты безі ақуыздарының (CRP1, KS3, PSP94) гендерінің мРНК экспрессиясы өзгеру деңгейінің көрсеткіштері, тестостерон көрсеткіштері мен ішкі сәулелену дозасы арасында дозаға тәуелділікті анықтау мақсатында корреляциялық талдау жүргізілді. Зерттелген басқа да көрсеткіштер мен ішкі сәуле дозасы арасында корреляциялық талдаудың жүргізілмеу себебі бұл көрсеткіштер ішкі сәулелену жағдайында радиация дозасына тұрақты болды. Яғни зерттеу нәтижесі бойынша аталық бездегі Лейдиг жасушасындағы StAR, Сертоли жасушасындағы Cldn11, Clu, аталық бездегі PrstC3 гендерінің мРНК экспрессиясы деңгейінде әсер етуден кейін бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ. Сондықтан бұл көрсеткіштер мен ішкі сәулелену дозалары арасында корреляциялық талдауды жүргізудің маңызы болмады. Зерртеу нәтижесіне сәйкес Лейдигтің стероидогенез – ассоциирленген арнайы гендерінің, атап айтқанда Cyp11a1, Cyp17a1 мРНК экспрессиясының деңгейі, қуықасты безінің секреторлық ақуыздары гені CRP1, KS3 мРНК экспрессиясының деңгейі және тестостерон деңгейі бойынша көрсеткіштер мен ішкі сәуле дозасы арасында корреляциялық байланыс орташа күшті және теріс болды.

Ішкі сәулеленуден кейін белгілі бір радионуклидтердің организмде таралуы олардың химиялық сипатына байланысты болады [193, 194]. Егеуқұйрықтар тұрақты және ерімейтін MnO2 молекулаларына ұшыраған кезде олар асқазан-ішек жолдарына, теріге және өкпеге жеткізіледі. Радиобелсенді бөлшектерден болатын сәулелену канцерогенез тұрғысынан онша қауіпті емес деп есептеледі. Алайда, радиобелсенді бөлшектер «нысана мүшеде» біршама айқын биологиялық әсер көрсетуі мүмкін, себебі ғалымдар бұрын 56Mnәсер еткеннен кейін егеуқұйрықтардың өкпесінде және аш ішегінде гистологиялық өзгерістерді анықтаған [195]. Бұл зерттеуде де шағын дозадағы радиобелсенді бөлшектердің белгілі бір нысана мүшелерге биологиялық әсерін көрсеткені байқалды. 56Mnәсері аталық без генінің экспрессиясына 2 Гр дозадағы сыртқы сәулелендіру әсеріне қарағанда әлдеқайда айқын болды.

Бұл эксперименттік зерттеуде біз нейтронмен белсендірілген марганец (56MnO2) әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтарда стероидогенезге байланысты, сонымен қатар Лейдиг жасушаларының гендері мен ерлердің репродуктивті қызметінің реттелуіне жауап беретін қуық асты бездерінен синтезделетін ақуыздардың экспрессиясының төмендеуі болатынын анықтадық [203].

Әдеби дереккөздерден белгілі болғандай, аталық бездегі гендер экспрессиясының өзгеруі иондаушы сәулелену немесе химиялық заттардың әсерінен болған аталған мүшенің функционалдық бұзылыстарын анықтау үшін пайдалы маркер болып табылады [158-160].

Осылайша, алынған нәтижелер бірқатар мРНҚ гендерінің экспрессия деңгейінің сезімталдығы клиникалық симптомдар мен патоморфологиялық белгілер пайда болғанға дейін, аталық безі мен қуық асты безінің зақымдалуын молекулалық деңгейде анықтайтын маркер бола алатынын көрсетеді.

Олай болса, иондаушы сәуле әсерінен болатын аталық және қуықасты безі тіндеріндегі деструкциялық, дистрофиялық, қабынулық және некроздық үдерістерді, сонымен қатар аталған мүшенің функционалдық бұзылыстарын молекулярлы – генетикалық деңгейде ерте болжау маңызды болып табылады, ал оларды ерте анықтау үшін аталық без және қуықасты безі тіндеріндегі кейбір гендердің экспрессиясын зерттеудің маңызы зор. Осы уақытқа дейінгі жүргізілген эксперименттік зерттеулер сыртқы сәулелену жағдайында және жоғары дозада зерттелген, ал шағын дозадағы ингаляциялық жолмен ішкі сәулелену жағдайында аталық және қуықасты безі тіндеріндегі гендердің эспрессиясы туралы мәліметтер жоқ. Сондықтан жоғарыда аталған гендердің ішкі сәулелену жағдайында иондаушы сәуле әсерінен кейінгі экспрессиясы деңгейін зерттеу аталық және қуықасты безіндегі радиация әсерінен болатын зақымдануларды, олардағы функционалдық бұзылыстарды ерте болжауға мүмкіндік беруі мүмкін.

**ТҰЖЫРЫМ**

Ингаляциялық жолмен шағын дозадағы нейтронды-белсендендірілген марганец (56Mn) ұнтағымен, белсендендірілмеген марганец диоксидімен (MnО2) және 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәулемен (60Со) әсер еткеннен кейінгі егеуқұйрықтардың аталық без тіндеріндегі (Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1, StAR, Cld11, Clu, Spag4 және Zpbp), қуық асты безі тіндеріндегі (PrstC3, CRP1, KS3 және PSP94) мРНК гендерінің экспрессиясын және тестостерон деңгейін бағалау бойынша зерттеу нәтижесі негізінде келесі тұжырымға келдік:

1. А) Аталық безі тініндегі стероидогенез – ассоциирленген Лейдиг жасушаларындағы гендердің мРНҚ экспрессиясының деңгейін бағалау нәтижелері бойынша ішкі сәулелену 56Mn\*3 тобында (p=0,046) 60-шы тәулікте Cyp11a1 генінің экспрессиясы бақылау тобымен салыстырғанда төмендеді. Cyp11a1 ақуызының мРНК экспрессиясының төмендеуі тестостерон синтезі үшін қажет прегненолонның мөлшерін азайтуы мүмкін, соның салдарынан тестостерон синтезі де тежеледі.

Cyp17a1 генінің мРНК экспрессиясы 56Mn\*1, 56Mn\*2, 56Mn\*3 топтарда (сәйкесінше p=-0,16, p=0,01, p=-0,12) төмендеді. Cyp17a1 гені 17α-гидроксилазды және де 17,20-лиазды белсенділікке ие, ал бұл андрогендердің синтезін белсендендіреді, сондықтан бұл геннің мРНК экспрессиясының төмендеуі салдарынан андрогендер синтезі бұзылады.

Hsd3b1 генінің экспрессиясы жедел кезеңде (3-ші тәулікте) ішкі сәуле әсер еткен топтарда (56Mn\*1, p=0,009; 56Mn\*3, p=0,001; 56MnО2, p=0,024) төмендеді, 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәуле (60Co, p=0,046) алшақ кезеңде (60-шы тәулікте) StAR генінің экспрессиясын өзгертеді.

Б) Ұрық жасушаларындағы Spag4 (56Mn\*1, p=0,001; 56Mn\*2, p=0,000; 56Mn\*3, p=0,001), Zpbp (56Mn\*1, p=0,000; 56Mn\*2, p=0,000; 56Mn\*3, p=0,002) гендерінің мРНК экспрессиясы да ішкі сәуле топтарында төмендеді. Spag4 ақуызы сперматогенезге қатысады, сперматозоидтың бас бөлігінің қалыптасуына қажет. Акросомалді матриксте Zpbp ақуызының азаюы акросоманың биогенезін және сперматозоидтардың морфогенезін бұзады.

2) Қуық асты безінің тіндерінде гендердің мРНҚ экспрессиясының деңгейін бағалау нәтижелері бойынша анықталды: CRP1 (56Mn\*2, р=0,023), KS3 (56Mn\*2, р=0,003; 56Mn\*3, р=0,014) және PSP94 (56Mn\*3, р=0,04) гендерінің экспрессиясы бақылау тобымен салыстырғанда 60-шы тәулікте төмендеді, 2 Гр дозадағы сыртқы γ-сәуле (60Co) CRP1 (р=0,028), KS3 (р=0,041) гендерінің мРНҚ экспрессиясын өзгертеді.

3) Нейтронды-белсенді марганец ұнтағы әсер еткен эксперименттік топта (56Mn\*2, p=0,037) тестостерон деңгейі (60-шы тәулікте) статистикалық мәнді өзгерді. Аталық бездегі Лейдиг жасушаларындағы тестостерон синтезіне қатысатын гендердің мРНК экспрессиясының өзгеруі тестостерон деңгейінің өзгеруіне әкелуі мүмкін. Сыртқы γ-сәулеленуге ұшыраған топтың көрсеткіштері тұрақты болып шықты.

4) 3-ші тәуліктегі тестостерон, аталық без, қуық асты безі тіндері гендерінің мРНҚ деңгейі мен ішкі иондаушы сәулелену дозасы арасында статистикалық маңызды корреляция табылған жоқ. Зерттеудің 60-шы тәуліктегі зертханалық нәтижелеріне келер болсақ Лейдигтің стероидогенез – ассоциирленген арнайы гендерінің, атап айтқанда Cyp11a1 (τ=-0,475, р=0,006), Cyp17a1 (τ=-0,321, р=0,039) мРНК экспрессиясының деңгейі, қуықасты безінің секреторлық ақуыздары CRP1 (τ=-0,489, р=0,004), KS3 (τ=-0,377, р=0,022) мРНК экспрессиясының деңгейі және тестостерон деңгейі бойынша (τ=-0,386, р=0,020) көрсеткіштер мен ішкі сәуле дозасы арасында корреляциялық байланыс орташа күшті және теріс болды. Бұл ішкі сәуле дозасына тәуелді аталық және қуықасты безі мРНК гендерінің экспрессия деңгейін және тестостерон деңгейін зерттеу кезеңіне байланысты репродуктивті жүйенің зақымдануының әртүрлі кезеңдерінің дамуымен және оның ауырлық дәрежесімен байланысты болуы мүмкін.

**ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ**

1. Douple E.B., Mabuchi K., Cullings H.M., Preston D.L., Kodama K. et al. Long–term radiation–related health effects in aunique human population: lessons learned from the atomic bombsurvivors of Hiroshima and Nagasaki // Disaster Medicine and Public Health Preparedness. – 2011. –Vol. 5, №1. –P. 122–133.

2. Ogawa M.M., Sasaki H. Hiroshima, an experience that can never be forgotten: long term follow up of Hiroshima survivors // International Journal of Dermatology. – 2011. – Vol. 50, №7. P. 890 – 892.

3. Sushko V.O., Kolosynska O.O., Tatarenko O.M., Nezgovorova G.A., Berestjana Z.M., Ustinov S.I., Hapeyenko D.D. Problems of medical expertise for diseases that bring to disability and deathas a result of radiation exposure influence in conditions of the chernobyl catastrophe in remote postaccidental period // Problems of radiation medicine and radiobiology. – 2018. – №23. –P. 471-480.

4. Chen B., Dai Q., Zhang Q., Yan P., Wang A., Qu L., Jin Y., Zhang D. The relationship among occupational irradiation, DNA methylation status and oxidative damage in interventional physicians // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol.98, №39.

5. Prylypko V.A., Morozova M.M., Bondarenko I.V., Pelukh O.O., Ozerova Y.Y. Ecological determinants in the formation of the population's attitude to the development of nuclear energy // Problems of radiation medicine and radiobiology. – 2020. – №25. –P. 249-264.

6. Julie A., Reisz., Nidhi Bansal., Jiang Qian., Weiling Zhao and Cristina M. Furdui. Effects of Ionizing Radiation on Biological Molecules – Mechanisms of Damage and Emerging Methods of Detection // ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING. – 2014. – Vol. 21, №2.

7. Алексахин Р.М. Дозы облучения человека и биоты в современным мире: состояние и некоторые актуальные проблемы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. - №4. – С. 25-31.

8. Казымбет П. Қ., Токбергенов Е.Т., Кашкинбаев Е.Т., Бахтин М.М., Джанабаев Д.Д. Проблема «малых доз» ионизирующей радиации в радиобиологии // Астана медициналық журналы. – 2017. – №4 (94). – С. 71-81.

9. Манатова А.М. 6D110100 «Оценка нарушений неспецической резистентности и психологического статуса у потомков лиц, подгершихся радиационному воздействию» // Диссертация на соискание степени доктора PhD, РК, Семей 2020.

10. Кулабухова Н.С 14.00.07 – гигиена «Гигиенические проблемы формирования гомеостатических нарушений у населения Восточно – Казахстанской области при радиационном воздействи, и их коррекция» // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, РК, Алматы 2008.

11. Imanaka T., Endo S., Kawano N., Tanaka K. Radiation exposure and disease questionnaires of early entrants after the Hiroshima bombing // Radiation Protection Dosimetry. – 2012. – Vol. 149, № 1. – P. 91–96.

12. Kanter M., Topcu–Tarladacalisir Y., Parlar S. Antiapoptotic effect of L–carnitine on testicular irradiation in rats // Journal of Molecular Histology. – 2010. – Vol. 41, № 2/3. – P. 121–128.

13. Grewenig A., Schuler N., Rube C.E. Persistent DNA damage in spermatogonial stem cells after fractionated low–dose irradiation of testicular tissue // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2015. – Vol. 92, №5. – P. 1123–1131.

14. Mazonakis M., Varveris C., Lyraraki E., Damilakis J. Radiotherapy for stage I seminoma of the testis: Organ equivalent dose to partially in–fild structures and second cancer risk estimates on the basis of a mechanistic, bell–shaped,  
and plateau model // Medical Physics. – 2015. – Vol. 42, №11. – P. 6309–6316.

15. Ji H.J., Wang D.M., Wu Y.P., Niu Y.Y., Jia L.L. Wuzi Yanzong pill, a Chinese polyherbal formula, alleviates testicular damage in mice induced by ionizing radiation // BMC Complementary Medicine and Therapies. – 2016. – Vol. 16, №1. – 509 p.

16. Lee W., Son Y., Jang H. et al. Protective Effect of administered rolipram against radiation – induced testicular injury in mice // The World Journal of Men’s Health. – 2015. – Vol. 33, №1. – P. 20 – 29.

17. Esquerre–Lamare C., Isus F., Moinard N., Bujan L. Sperm DNA fragmentation after radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer // Basic and Clinical Andrology. – 2015. – Vol. 25. – 8 p.

18. Gavriliouk D., Aitken R.J. Damage to sperm DNA mediated by reactive oxygen species: its impact on human reproduction and the health trajectory of offspring // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2015. – Vol. 868. – P. 23–47.

19. Belvedere C., Siegler S., Ensini A. et al. Experimental evaluation of a new morphological approximation of the articular surfaces of the ankle joint // Journal of Biomechanics. – 2017. – Vol. 53. – P. 97–104.

20. Hoshi M., Stepanenko V., Rakhypbekov T. et al. Internal exposure experiments of 56Mn using rats simulating radioactive soil dust exposure in Hiroshima and Nagasaki // ACRR 2017 4th Asian Congress Of Radiation Research (16-18 August 2017). – Astana, 2017. – P. 27 – 28.

21. Холл, Э.Дж. Радиация и жизнь / Э.Дж. Холл. – М., 1989. – 256 с.

22. Кеирим-Маркус, И.Б. Поиски усовершенствование дозиметрических параметров, адекватных биологическому эффекту / И.Б. Кеирим-Маркус, Т.И. Юганова // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2006. –Т. 51, №1. – С. 54 – 66

23. Куцый М.П. Влияние γ-радиации и митохондриальных апоптогенных факторов на активность ядерных протеаз / М.П. Куцый, Е.А. Кузнецова, Н.А. Гуляева, А.И. Газиев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, – №4. – С. 357-363.

24. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер. с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. - М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. – 312 с.

25. Аклеев, А.В. Основные заключения по радиобиологическим эффектам для целейрадиационной защиты / А.В. Аклеев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2011. – Т. 51. – №5. – С. 501 – 511.

26. Гуськова А.К. Основные источники ошибок в оценке пожизненного риска дляздоровья у лиц, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения / А.К. Гуськова // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59. – №3. – С. 26 –31.

27. Осипов В.А. Врожденные пороки развития у детей персонала Смоленской АЭС и их связь с профессиональным облучением отцов / В.А. Осипов, А.М. Лягинская, И.М. Петоян, А.П. Ермалицкий // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59. –№4. – С. 18 – 24.

28. Осовец, С.В. Методы оценки дозовых порогов для детерминированных эффектов / С.В. Осовец, Т.В. Азизова, С.Н. Гергенрейдер // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – Т. 54. – №2. – С. 25 – 31.

29. Легеза, В.И. Радиобиология, радиационная физиология и медицина: Словарь-справочник / В.И. Легеза, И.Б. Ушаков, А.Н. Гребенюк, А.Е. Антушевич. – 3-е изд., испр.и доп. – СПб: Фолиант, 2017. – 176 с.

30. Осовец, С.В. Фактор мощности дозы в оценке и моделировании детерминированных эффектов при внешнем облучении / С.В. Осовец // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2005. – Т. 50. –№3. – С. 12 – 17.

31. M. Madiyeva, K. Tanaka, H. Masaharu, et al.Cytogenetic abnormalities of the descendants of permanent residents of heavily contaminated East Kazakhstan // Radiation and environmental biophysics, 2017, pp. 337-343.

32. Губин, А.Т. Квазибиологическая модель радиогенной заболеваемости раком / А.Т. Губин, В.И. Редько, В.А. Сакович // Радиационная гигиена. – 2015. – Т. 8. – №4. – С.23 - 31.

33. Thompson L.H. Origin, recognition, signaling and repair of DNA double-strandbreaks in mammalian cells / L.H. Thompson, C.L. Limoli // In: Caldecott K.W., edit. Eucaryotic DNA Damage Surveillance and Repair. - Kluwer Academic. Plenum Published. – 2004. – P.107-145.

34. ICRP Publication 99. 2005d. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk / Ann. ICRP 35 (4). – 2005. – 141 p. URL: http: // [www.icrp](http://www.icrp).Org / publication. Asp?id = ICRP%20 Publication % 2099 (дата обращения 04.03.2019).

35. Natarajan A.T. DNA repair and chromosomal alterations / A.T. Natarajan, F. Palitti // Mutation Research. – 2008. – №1 (657). – P. 3-7.

36. Jackson, S.P. The DNA-damage response in human biology and diseases / S.P. Jackson, J. Bartek // Nature. – 2009. - №461 (7267). – P. 1071-1078.

37. Asaithamby A. Unrepaired clustered DNA lesions in-duce chromosome breakagein human cells / A. Asaithamby, B. Hu, D.J. Chen // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – №20 (108). – P. 8293-8298.

38. Cadet J. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation / J. Cadet, J.R. Wagner // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2013. - №5(2). [URL: https: // www.ncbi. nlm. nih. Gov / pmc /articles / PMC 3552502 /](http://URL:%20https:%20//%20www.ncbi.%20nlm.%20nih.%20Gov%20/%20pmc%20/articles%20/%20PMC%203552502%20/) (дата обращения: 04.03.2019).

39. UNSCEAR 2000. Sources and Effects of Ionising Radiation / United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.UN., New York, 2000. - Vol. ISources-654 р. URL: [http: // www.unscear. Org / docs / publications / 2000 / UNSCEAR\_2000\_Report\_Vol. I.pdf](http://http:%20//%20www.unscear.%20Org%20/%20docs%20/%20publications%20/%202000%20/%20UNSCEAR_2000_Report_Vol.%20I.pdf) (дата обращения: 04.03.2019).

40. NCRP 2001. Evaluation of the Linear-Nonthreshesold Dose-Response Model for Ionizing Radiation. NCRP Report No.136. / U.S. National Council on Radiation Protection andMeasurements. Bethesda, Maryland – 2001. - 296 p. URL: [https: // www. Ncrp publications. Org / Reports/136](https://www.ncrppublications.org/Reports/136) (дата обращения: 04.03.2019).

41. National Research Council. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. / National Research Council; Division on Earth and Life Studies; Board on Radiation Effects Research; Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. - Washington: National Academies Press. – 2006. – 733 p. URL: https:// [www.nap.edu/catalog /](http://www.nap.edu/catalog%20/) 11340 / health risks from exposure to lowlevel sofioniz in gradiation (дата обращения: 04.03.2019).

42. ICRP Publication 99. 2005d. Low dose Extra polation of Radiation-related Cancer Risk / Ann. ICRP 35 (4). – 2005– 141 p. URL: [http: // www.icrp. Org / publication.asp? id = ICRP % 20 Publication % 2099](http://http:%20//%20www.icrp.%20Org%20/%20publication.asp?%20id%20=%20ICRP%20%25%2020%20Publication%20%25%202099) (дата обращения 04.03.2019).

43. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologist. Philadelphia, PA: Lippincottt Williams & Wilkins, 2012

44. Ильина Л.А. Радиационная медицина. Радиационные поражения человека / под ред. акад. – М.: ИздАТ, 2001. –Т.2. – 432 с.

45. Алексанина С.С., Гребенюка А.Н. Радиационная медицина. Oсновы биологического действия радиации. – Спб., 2013. – Ч. 1. – C.5.

46. Gilbert E.S., Land C.E., Simon S.L., Health effects from fallout // Health Physics. – 2002. – V. 82. – P. 726-735.

47. Pivina L., Semenova Y., Belikhina T., Manatova A., Bulegenov T., et al. Assesment of awareness of Kazakhstan population about influence of on the health status // European Journal of Public Health. – 2018. – V.28.Suppl. 4. – P. 432

48. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и др. Под общей ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. – М.: ИздАТ, 2001. – 752 с.

49. *IARC* Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (γ)-Radiation, and Neutrons. – Lyon: IARC Press, 2000. –Vol. 75. – 491 p.

50. Василенко И.Я. Радиация. Источники. Нормирование облучения // Природа. – 2001. - №4. – С. 10–16.

51. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 99. Low – dose Extrapolation of Radiation – related Cancer Risk. Annals of the ICRP / ed. J. Valentin. – Amsterdam; New York: Elsevier, 2006. – 147 p.

52. Tubiana M., Aurengo A., Averbeck D. et al. Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose – effect relationship // Radiation and Environmental Biophysics. – 2006. – Vol. 44. – P. 245-251.

53. Котеров А.Н. От очень малых доз до очень больших доз радиации: данные по установлению диапазонов и их экспериментально – эпидемиологическое обоснования // Мед.радиология и радиац.безопасность. – 2013. – Т.58, №2. – С. 5-21.

54. Hayes D.P. Non – problematic risks from low – dose radiation – in dDNA damage clusters // Dose Response. – 2008. – Vol. 6. – P. 30-52.

55. Ярмоненко С.П. Низкие уровни излучения и здоровье: радибиологические аспекты // Мед. Радиология и радиац.безопасность. – 2000. – Т. 45, №3. – С. 5-32.

56. Бриллиант Д.М., Воробьев А.И., Гогин Е.Е. Отдаленные последствия действия малых доз ионизирующей радиации на человека // Терап.архив. – 1987. – Т. 59, №6. – С. 3-8.

57. Mothersill C, Rusin A, Seymour C. towards a New Concept of Low Dose. Health.Phys. 2019 Sep; 117(3):330-336.

58. Кутьков В.А. Основные положения рекомендаций МАГАТЭ по критериям защиты населения и работников в случае радиационной аварии // Радиация и риск (бюллетень Национального Радиационно-Эпидемиологического Регистра). – М., 2006.

59. Smathers J.B. Uses of ionizing radiation and medical-care-related problems // Health Physics, 1988 Aug; 55(2):165-7.

60. Ung M.C., Garrett L., Dalke C., Leitner V., Dragosa D., Hladik D., Neff F., Wagner F., Zitzelsberger H., Miller G., de Angelis M.H., et al. Dose-dependent long-term effects of a single radiation event on behaviour and glial cells // International Journal Radiation Biology. – 2021. – Vol. 97(2). – P. 156-169.

61. Kron T, Lehmann J, Greer PB. Dosimetry of ionising radiation in modern radiation oncology.Phys Med Biol. 2016 Jul 21; 61(14):R167-205.

62. Голивец Т.П., Коваленко Б.С., Волков Д.В. «Актуальные аспекты радиационного канцерогенеза: проблема оценки эффектов воздействия «малых» доз ионизирующего излучения. Аналитический обзор» Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, vol. 19, no. 16 (135), 2012, pp. 5-13.

63. Angela R McLean, Ella K Adlen, Elisabeth Cardis, et al. A restatement of the natural science evidence base concerning the health effects of low-level ionizing radiation // ProcBiol Sci. – 2017. – V. 13(284). – P. 1862). doi: 10.1098/rspb.2017.1070.

64. Khan S., Adhikari J.S., Rizvi M.A., Chaudhury N.K. Radioprotective potential of melatonin against ⁶⁰Co γ-ray-induced testicular injury in male C57BL/6 mice // Journal of Biomedecal Science. – 2015. – Vol. 22(1). – P. 61.

65. Mothersill C., Rusin A., Seymour C. Towards a New Concept of Low Dose // Health Physics. – 2019. – Vol. 117(3). – P. 330-336.

66. Yamashita S., Tenth Warren K. Sinclair keynote address - The Fukushima Nuclear Power Plant accident and comprehensive health risk management // Health Physics. – 2014. – Vol. 106, №2. – P. 166-180.

67. Яськова Н.С., Грицук А.И. Показатели тканевого дыхания тонкого кишечника на десятые сутки после γ-облучения в малых дозах // Материалы Международной Научно-практической конференций. «Отдаленные последствия воздействия ионизирующего излучения». – Киев, 2007. – С. 73-74.

68. Seed T.M., Inal C.E., Singh V.K. Radioprotection of hematopoietic progenitors by low dose amifostine prophylaxis // International Journal Radiation Biology. – 2014. – Vol.90, №7. – P. 594-604.

69. Azzam E.I., Colangelo N.W., Domogauer J.D. et. al. Is Ionizing Radiation Harmful at any Exposure, an Echo That Continues to Vibrate // Health Physics. – 2016. – Vol. 110, №3. – P. 249-251.

70. Кравец А. П. Динамические эффекты хронического облучения и проблема их прогнозирования // Материалы Международной Научно-практической конференций. «Отдаленные последствия воздействия ионизирующего излучения». – Киев, 2007. – С. 42-43.

71. Кострюкова Н.К., Карпин В.А «Биологические эффекты малых доз ионизирующего излучения» Сибирский медицинский журнал (Иркутск), vol. 50, no. 1, 2005, pp. 17-22.

72. Кузин A.M. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука, 1995. 158с

73. Kauffman J.M. Radiation hormesis: demonstrated, deconstructed, denied, dismissed, and some implications for public policy // J. of Scient. Exploration. 2003 Vol. 17, N 3. P. 389-407.

74. Ильин, Л. А. Биологическое действие инкорпорированных радионуклидов и основы защиты организма / Л. А. Ильин, В. С. Калистратова // Радиационная медицина: руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности: в 4 т. / Гос. науч. центр Рос. Федерации, Ин-т биофизики; под общ.ред. Л. А. Ильина. - М., 1999-2004. - Т. 1: Теоретические основы радиационной медицины / [подгот.: М. В. Васин и др.]. - М., 2004. - С. 604-653.

75. Feinendegen L.E. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis // Br J Radiol. 2005. 78(925):3–7;

76. Fang F., Gong P.S., Zhao H.G., Bi Y.J., Zhao G., Gong S.L., Wang Z.C. Mitochondrial modulation of apoptosis induced by low-dose radiation in mouse testicular cells // Biomedical and Environmental Sciences. – 2013. – Vol. 26(10). – P. 820–830

77. Fatehi D., Mohammadi M., Shekarchi B., Shabani A., Seify M., Rostamzadeh A. Radioprotective effects of Silymarin on the sperm parameters of NMRI mice irradiated with gamma-rays // Journal PhotochemPhotobiol B. 2018.178:489–495

78. Seong J, Kim SH, Pyo HR, Chung EJ, Suh CO. 2001. Effect of low-dose irradiation on induction of an apoptotic adaptiver esponse in the murine system. Radiat Environ Biophys. 40(4):335–339).

79. Зарицкая, Л.П. Клинико-морфологическиеизменения органов и систем при радиационном поражении// Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. –№ 4. – С.75-80.

80. Britta Langen, Khalil Helou, Eva Forssell-Aronsson //The IRI-DICE hypothesis: ionizing radiation-induced DSBs may have a functional role for non-deterministic responses at low doses//Radiat Environ Biophys, 2020 Aug; 59(3):349-355. doi: 10.1007/s00411-020-00854-x.

81. Munteanu AC, Uivarosi V, Andries A. Recent progress in understanding the molecular mechanisms of radioresistance in Deinococcus bacteria. Extremophiles, 2015; 19(4):707–719.

82. Ильин, Л. А. Биологическое действие инкорпорированных радионуклидов и основы защиты организма / Л. А. Ильин, В. С. Калистратова // Радиационная медицина: руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности: в 4 т. / Гос. науч. центр Рос. Федерации, Ин-т биофизики; под общ.ред. Л. А. Ильина. - М., 1999-2004. - Т. 1: Теоретические основы радиационной медицины / [под.: М. В. Васин и др.]. - М., 2004. - С. 604-653.

83. Казымбет П. Қ., Токбергенов Е.Т., Кашкинбаев Е.Т., Бахтин М.М., Джанабаев Д.Д. Проблема «малых доз» ионизирующей радиации в радиобиологии // Астана медициналық журналы. - 2017. - № 4 (94). – С. 71-81.

84. Ostrau C, Hülsenbeck J, Herzog M, et al. Lovastatin attenuates ionizing radiation-induced normal tissue damage in vivo. Radiother Oncol, 2009; 92(3):492.

85. Barber C, Hickenbotham L, Hatch T, etal. Radiation-induced trans generational alteration singenome stability and DNA damage. Oncogene 2006; 25: 7336–42.

86. Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects invivo, clastogenic factors and trans generational effects. Radiat Res 2003; 159: 581–96.

87. Morozik P.M., Mosse I.B., Melnov S.B., et.al. A study of the nature of “bystander” factors invitro and invivo. Materials of VI Congresson Radiation Research. Vol. 2. M: RUDN, 2010: 72 (inRussian).

88. Рябченко Н.Н., Демин Е.А. . Радиационно-индуцированная нестабильность генома человека. Пробл Рад Мед Радиобиол 2014; 19 : 48–58.

89. 60. Limoli CL, Giedzinski E . Индукция хромосомной нестабильности при хроническом окислительном стрессе. Neoplasia 2003; 5 : 339–46.

90. Узбеков Д.Е., Шабдарбаева Д.М. Радиация әсерінен туындаған жасуша құрылымы мен генетикалық аппараттың зақымдалуы (әдебиетке шолу) // Медицина және экология. – 2017. – №1. – б. 15 – 27.

91. Sasaki M.S., Еndо S., Hоshi M., NоmuraT. Nеutrоn rеlativе biоlоgical еffеctivеnеss in Hirоshima and Nagasaki atоmic bоmb survivоrs: acritical rеviеw // Journal of Radiation Research. – 2016. – Vol. 57, №6. –Р.583–595.

92. Василенко И.Я., Булдакова Л.А. Радионуклидное загрязнение окружающей среды и здоровье населения. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 400с.

93. Tsukasa Okano, Hiroko Ishiniwa, Manabu Onuma, JunjiShindo, Yasushi Yokohata, Masanori Tamaoki // Effects of environmental radiation on testes and spermatogenesis in wild large Japanese field mice (Apodemus speciosus) from Fukushima // Sci Rep 2016 Mar 23; 6:23601. doi: 10.1038/srep23601.

94. Katsumi Hirose // 2011 Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: summary of regional radioactive deposition monitoring results // Journal of Environmental Radioactivity, Volume 111, September 2012, Pages 13-17.

95. N.Momoshima, S.Sugihara, R.Ichikawa, H.Yokoyama //Atmospheric radionuclides transported to Fukuoka, Japan remote from the Fukushima Dai-ichi nuclear power complex following the nuclear accident//Journal of Environmental Radioactivity, Volume 111, September 2012, Pages 28-32

96. Weitz R., Reconstruction of beta-particle and gamma-ray doses from neutron activated soil at Hiroshima and Nagasaki // Health.Phys. – 2014. 107(1): S-43

97. Василенко Е.К., Сокольников М.Э., Востротин В.В., Ефимов А.В., Аладова Е.Е., Романов С.А. Ограничение профессионального облучения при ингаляционном поступлении плутония // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). -2015. – №3. – С.51-58.

98. Gaut B., Yang L., Takuno S., Eguiarte L.E. The patterns and causes of variation in plant nucleotide substitution rates. Annu Rev Ecol Evol Syst.2011; 42: 245–266. <https://doi.org/10.1146/annurevecolsys-102710-145119>.

99. Gryz K, Karpowicz J, Leszko W, Zradziński P. Evaluation of exposure to electromagnetic radiofrequency radiation in the indoor work place accessible to the public by the use of frequency-selective exposimeters.Int J Occup Med Environ Health, 2014; 27(6): 1043–54. <https://doi.org/10.2478/s13382-014-0334-0>.

100. Burgio E, Piscitelli P, MiglioreL.Ionizing radiation and human health: reviewing models of exposure and mechanisms of cellular damage. Anepigenetic perspective. Int J Environ ResPublic Health, 2018; 15(9): pii: E1971. <https://doi.org/10.3390/ijerph15091971>.

101. Wdowiak A, Mazurek PA, Wdowiak A, Bojar I. Low frequencyelectromagnetic waves increase human sperm motility – A pilot studyrevealing the potent effect of 43 kHz radiation. Int J Occup Med Environ Health 2018; 31(6): 723–39. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01262>)

102. Artur Wdowiak, Michal Skrzypek, Magdalena Stec, Lech Panasiuk//Effect of ionizing radiation on the male reproductive system//Annals of Agricultural Environmental Medicinr, 2019, 26(2):210-216. doi: 10.26444/aaem/106085.

103. G. Ahmad, A. Agarwal // Ionizing radiation and male fertility // Male Infertility// Springer India, New Delhi (2017), pp. 185-196

104. Silva A.M., Correia S., Casalta-Lopes J.E., Mamede A.C., Cavaco J.E., Botelho M.F., Socorro S., Maia C.J. 2016. The protective effect of regucalc in against radiation-induced damage in testicular cells.LifeSci. 164:31–41

105. Cordelli E, Eleuteri P, Grollino MG, Benassi B, Blandino G, BartoleschiC, et al. Direct and delayed X-ray-induced DNA damage in male mousegerm cells. Environ Mol Mutagen,2012; 53(6): 429–439. https://doi.org/10.1002/em.21703

106. Haines GA, Hendry JH, Daniel CP, Morris ID. Germ cell and dosedependentDNA damage measured by the comet assay in murinespermatozoa after testicular X-irradiation.BiolReprod, 2002; 67(3):854–861.

107. Haines GA, Hendry JH, Daniel CP, Morris ID. Increased levels ofcomet-detected spermatozoa DNA damage following in vivo isotopicorX-irradiation of spermatogonia.Mutat Res. 2001; 495(1–2): 21–32.

108. Van der Meer Y, Huiskamp R, Davids JA, van der Tweel I, de RooijDG.The sensitivity to X rays of mouse spermatogonia that are committedto differentiate and of differentiating spermatogonia. Radiat Res. 1992;130(3): 296–302.

109. Schulte RT, Ohl DA, Sigman M, Smith GD. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. JAssistReprodGenet.2010; 27(1): 3–12. https://doi.org/10.1007/s10815-009-9359-x

110. Blanco-Rodriguez J. gamma H2A X marks the main events of the spermatogenic process *Microsc. Res. Tech.*, 2009, vol 72 pg.823-832

111. Elham Tajabadi., Abdolreza Javadi, Nasim Ahmadi Azar, Masoud Najafi, Alireza Shirazi., Dheyauldeen Shabeeb., Ahmed Eleojo Musa, // Radioprotective effect of a combination of melatonin and metformin on mice spermatogenesis: A histological study // International Journal of Reproductive Biomedicine. 2020 Dec; 18(12): 1073–1080. doi: 10.18502/ijrm.v18i12.8029.

112. Bagheri H., Salajegheh A., Javadi A., Amini P., Shekarchi B., Shabeeb D., Eleojo Musa A., Najafi M // Radioprotective Effects of Zinc and Selenium on Mice Spermatogenesis// Journal of Biomedical Physics and Engineering. 2020 Dec; 10(6): 707–712. doi: 10.31661/jbpe.v0i0.957

113. R. Micu, B. Petrut, C. Zlatescu-Marton, A. Traila, R. Harsa, Achimas-Cadariu P. // Current strategies and future perspectives in fertility preservation for cancer patients// J BUON, 22 (2017), pp. 844-852

114. Paris L, Cordelli E, Eleuteri P, Grollino MG, Pasquali E, Ranaldi R, et al. Kinetics of gamma-H2AX induction and removal in bone marrow and testicular cells of mice after X-ray irradiation. Mutagenesis. 2011; 26(4): 563–572. https://doi.org/10.1093/mutage/ger017

115. Rube CE, Zhang S, Miebach N, Fricke A, Rűbe C. Protecting the heritable genome: DNA damage response mechanisms in spermatogonial stem cells. DNA Repair, 2011; 10(2): 159–168.

[https://doi.org/10.1016/j. dnarep.2010.10.007](https://doi.org/10.1016/j. dnarep.2010.10.007 )

116. [Eugenia C](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Cordelli%2C+Eugenia)., [Patrizia E](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Eleuteri%2C+Patrizia)., [Maria G. G](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Grollino%2C+Maria+Giuseppa)., [Barbara B.](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Benassi%2C+Barbara), [Giovanni B](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Blandino%2C+Giovanni)., [Cecilia B](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Bartoleschi%2C+Cecilia). // Directandde layed X‐ray‐induced DNA damage in male mouse germ cells // [V.53, 6](https://onlinelibrary.wiley.com/toc/10982280/2012/53/6), 2012, Pages 429-439

117. Erickson BH. 1976. Effect of 60Co gamma radiation on the stemand differentiating spermatogonia of the postpuberalrat. Radiat Res. 68(3):433–448

118. Zhi-cheng Wang, Jian-feng Wang, Yan-bo Li, Cai-xia Guo, Yang Liu, Fang F., et al//Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences], 2013, volume 33, pages 551–558.

119. M.L. Meistrich// Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans // Fertility and Sterility, 100 (2013), pp. 1180-1186

120. R.J. Aitken, K.T. Jones, S.A. Robertson // Reactive oxygen species and sperm function—in sickness and in health // Journal of Andrology, 33 (2012), pp. 1096-1106

121. J. Ramalho-Santos, S. Varum, S. Amaral, P.C. Mota, A.P. Sousa, A. Amaral // Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells // Human Reproduction Update, Volume 15, Issue 5, 2009, Pages 553–572.

122. Liu G, Gong P, Bernstein LR, et al. Apoptotic cell death induced by low-dose radiation in male germ cells: hormesis and adaptation. Crit Rev Toxicol. 2007; 37(7):587–605.

123. Liang X., Zheng S., Cui J., Yu D., Yang G., Zhou L., et al. Alterations of microRNA expression in the liver, heart, and testis of mice upon exposure to repeated low-dose radiation // Dose-Response - 2018. 16:1559325818799561. 10.1177/1559325818799561

124. Г.К. Амантаева, Д.Е. Узбеков, Н.Ж. Чайжунусова, Д.M. Шабдарбаева, Ы.O. Кайрханова, А.А. Жакипова, С.A. Aпбасова, С.Е. Узбекова, Ж.Ж. Абишев, Б. Русланова, А.А. Дюсупова, Ж.Б. Касымбай // Ішкі мен сырткы сәулелеу эсеріне ұшыраған егеуқұйрыттардың аталық бездеріндегі гистоморфологиялык өзгерістердің салыстырмалы сипаттамасы // Медицина и экология. 2020. №1. стр. 88-96.

125. Узбеков Д.Е. Әр түрлі иондаушы сәулелену әсеріне ұыраған зертханалық егеуқұйрықтардың ішкі ағзаларындағы морфофункционалды өзгерістер / диссертация на соис. степени доктора PhD — Семей: 2018 . —157.

126. Г.К. Амантаева, Н.Ж. Чайжунусова, Д.M. Шабдарбаева, М.М. Aпбасова, С.Е. Узбекова, Ж. Ж. Абишев, А. Бауржан, Ф.С. Рахимжанова, А.А. Дюсупова, Б. Русланова, Д.Е. Узбеков, Ы.О. Кайрханова // Шағын дозалы β- мен γ-сәулелеу әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтар атабезі жасушаларының морфометриялық көрсеткіштері // Астана медициналық журналы №1(103), 2020, стр 279-288

127. Kim J, Lee S, Jeon B, et al. Protection of spermatogenesis against gamma ray-induced damage by granulocyte colony-stimulating factor in mice. Andrologia. 2011;43:87–93.

128. Meistrich ML. 2013. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. Fertil Steril. 100(5):1180–1186

129. Khan S., Adhikari J.S., Rizvi M.A., Chaudhury N.K. Radioprotective potential of melatonin against 60Co γ-ray-induced testicular injury in male C57BL/6 mice. J Biomed Sci. – 2015. 22(1):61

130. Zhang X, Yamamoto N, Soramoto S, Takenaka I. 2001. Cisplatin-induced germ cell apoptosis in mouse testes. Arch Androl. 46(1):43–49.

131. Silva AM, Correia S, Casalta-Lopes JE, Mamede AC, Cavaco JE, Botelho MF, Socorro S, Maia CJ. 2016. The protective effect of regucalcin against radiation-induced damage in testicular cells. Life Sci. 164:31–41

132. Demir A, Tanidir Y, Karadag MA, Atasoy BM, Bozkurt S, Cecen K, Türkeri L. 2015. Effects of testosterone treatment on recovery of rat spermatogenesis after irradiation.J Pak Med Assoc. 65(3):300–305

133. Mamina VP, Sheiko LD. Influence of ionizing radiation and xenobiotics on spermatogenesis of the epithelium of laboratory animals. Gigiyena Sanitariya 2001; 6: 24–7 (in Russian).

134. Meistrich M.L., Brown C.C., 1983. Estimation of the in creased risk of human in fertility from alterations in semen characteristics. Fertil Steril. 40(2): 220–230.

135. Sema Y.R., Ali I.G., Levent T., Hatice S.N., Tolga M. Pelvic Radiation-Induced Testicular Damage: An Experimental Study at 1 Gray // Systems Biology in Reproductive Medicine Volume 66, 2020.

136. Cheburakov B.Yu., Cheburakov S.Yu., Belozerov N.Yu. Morphological changes in testicular tissue in liquidators after the Chernobyl accident. Arkh Pathol 2004; 6: 19–21 (in Russian).

137. Garcia C.R., Sammel M.D., Coutifaris Ch., et al. Occupational exposures and male infertility. Am J Epidemiol 2005; 162: 729–33.

138. Muratori M., Luconi M., Marchiani S., et al. Molecular markers of human sperm functions. Int J Androl 2009; 32: 25–45.

139. Gobe GC, Harmon B, Leighton J, et al. Radiation-induced apoptosis and gene expression in neonatal kidney and testis with and without protein synthesis inhibition. Int J Radiat Biol 1999; 75: 973–83.

140. Guitton N., Touzalin A.M., Sharpe R.M., et al. Regulatory influence of germ cells on sertoli cell function in the pre-pubertal rat after acute irradiation of the testis. Int J Androl 2000; 23: 332–9.

141. Nima Almassi, Chad Reichard, Jianbo Li, Carly Russell, Jaselle Perry, Charles J. Ryan, Terence Friedlander and Nima Sharifi // HSD3B1 and Response to a Nonsteroidal CYP17A1 Inhibitor in Castration-Resistant Prostate Cancer // JAMA Oncology, 2018 Apr; 4(4): 554–557;

142. Neeraj Agarwal, Andrew W Hahn, David M Gill, James M Farnham, Austin I Poole, Lisa Cannon-Albright // Independent Validation of Effect of HSD3B1 Genotype on Response to Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer // JAMA Oncology, 2017; 1;3(6):856-857. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0147.

143. Daniel Hettel, Nima Sharifi // Nature Reviews Urology, V.15, p. 191–196, 2018.

144. Navin Sabharwal, Nima Sharifi // HSD3B1 Genotypes Conferring Adrenal-Restrictive and Adrenal-Permissive Phenotypes in Prostate Cancer and Beyond // Endocrinology, 2019, 1; 160(9):2180-2188. doi: 10.1210/en.2019-00366.

145. Eric Johnson, Roberto Nussenzveig, Neeraj Agarwal, Umang Swami // Germline variants and response to systemic therapy in advanced prostate cancer // Pharmacogenomics, 2020; 21(1):75-81. doi: 10.2217/pgs-2019-0125.

146. Phan J., Swanson D.A., Levy L.B., KudchadkerR.J., Bruno T.L. et al. Late rectal complications after prostatebrachytherapy for localized prostate cancer: incidence andmanagement // Cancer. – 2009. – Vol. 115, № 9. – P. 1827–1839.

147. [Hisanori F](https://www.tandfonline.com/author/Fukunaga%2C+Hisanori)., [Hisanori](https://www.tandfonline.com/author/Fukunaga%2C+Hisanori) [K.T. Butterworth](https://www.tandfonline.com/author/Butterworth%2C+Karl+T), [Akinari Y.](https://www.tandfonline.com/author/Yokoya%2C+Akinari), [Takehiko O](https://www.tandfonline.com/author/Ogawa%2C+Takehiko)., [Kevin M. Prise](https://www.tandfonline.com/author/Prise%2C+Kevin+M) // Low-dose radiation-induced risk in spermatogenesis // International Journal of Radiation Biology. - V 93, 2017, - Р. 1291-1298

148. Desouky O., Ding N., Zhou G. Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation. J Radiat Res Appl Sci. 2015; 8(2):247–254.

149. Bernal A.J., Dolinoy D.C., Huang D., Skaar D.A., Weinhouse C., Jirtle R.L. Adaptive radiation-induced epigenetic alterations mitigated by antioxidants. FASEB J. 2013; 27(2):665–671.

150. Suetens A., Moreels M., Quintens R., et al. Carbon ion irradiation of the human prostate cancer cell line PC3: a whole genome microarray study. *Int J Oncol.*2014; 44:1056–72.

151. M. Ahmad Chaudhry. Analysis of Gene Expression in Normal and Cancer Cells Exposed to γ-Radiation // Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume 2008, Article ID 541678, Р. 7

152. Goodhead D.T. New radiobiological, radiation risk and radiation protection paradigms. Mutat Res. 2010; 687:13–16. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.006.

153. Mothersill C., Seymour C.B., Joiner M.C. Relationship between radiation-induced low-dose hypersensitivity and the bystander effect. Radiat Res. 2002; 157: 526–532. doi: 10.1667/0033-7587(2002)157[0526:RBRILD]2.0.CO;2.

154. Mitchell S.A., Marino S.A., Brenner D.J., Hall E.J. Bystander effect and adaptive response in C3H 10T (1/2) cells. Int J Radiat Biol. 2004; 80:465–472. doi: 10.1080/09553000410001725116.

155. Ponnaiya B., Jenkins-Baker G., Brenner D.J., Hall E.J., Randers-Pehrson G., Geard C.R. Biological responses in known bystander cells relative to known microbeam-irradiated cells. Radiat Res. 2004; 162:426–432. doi: 10.1667/RR3236.

156. Sokolov M.V., Smilenov L.B., Hall E.J., Panyutin I.G., Bonner M., Sedelnikova O.A. Ionizing radiation induces DNA double-strand breaks in bystander primary human fibroblasts. Oncogene. 2005; 24:7257–7265. doi: 10.1038/sj.onc.1208886.

157. Chen, M.; Hao, J.; Yang, Q.; Li, G. Effects of icariin on reproductive functions in male rats. *Molecules* 2014, *19*, 9502–9514.

158. Ibrahim, A.A.; Karam, H.M.; Shaaban, E.A.; Safar, M.M.; El-Yamany, M.F. MitoQ ameliorates testicular damage induced by gamma irradiation in rats: Modulation of mitochondrial apoptosis and steroidogenesis. *Life Sci.* 2019, *232*, 116655.

159. Ryu, J.Y.; Lee, B.M.; Kacew, S.; Kim, H.S. Identification of differentially expressed genes in the testis of Sprague-Dawley rats treated with di (n-butyl) phthalate. *Toxicology* 2007, *234*, 103–112.

160. Sharifi N., et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA. 2005; 294:238–244.

161. Ntais C, et al. Molecular epidemiology of prostate cancer: androgens and polymorphisms in androgen-related genes. Eur. J. Endocrinol. 2003;149:469–477.

162. Nichols R.C., Hu C., Bahary J.P., Zeitzer K.L., Souhami L., Leibenhaut M.H., Rotman M., Gore EM., Balogh A.G., Mc Gowan D., et al. Serum testosterone changes in patients treated with radiation therapy alone for prostate cancer on NRG oncology RTOG 9408 // Adv Radiation Oncol. 2017. 2(4):608–614

163. Nima Almassi, Chad Reichard, Jianbo Li, Carly Russell, Jaselle Perry, Charles J. Ryan, Terence Friedlander and Nima Sharifi // HSD3B1 and Response to a Nonsteroidal CYP17A1 Inhibitor in Castration-Resistant Prostate Cancer // JAMA Oncology, 2018 Apr; 4(4): 554–557

164. Auchus RJ. Overview of dehydroepiandrosterone biosynthesis. Sem Reprod Med. 2004;22:281–288

165. Monika K.S., Jana J., Zuzana T., Peter K., Lucia L., Jozef H. // The role of CYP17A1 in prostate cancer development: structure, function, mechanism of action, genetic variations and its inhibition // General Physiology and Biophysics. – 2017. – Vol.36, No.5, p.487–499.

166. Alexandra G., Virginia F., Dimitra K., Achilleas M., Christos K., Theodoros L., and Michael I. CYP17A1 and Androgen-Receptor Expression in Prostate Carcinoma Tissues and Cancer Cell Lines // Curr Urol. 2019; 13(3): 157–165.

167. Chang B., Zheng S., Hawkins G., Isaacs S., Wiley K., Turner A. et al. Joint Effect of HSD3B1 and HSD3B2 Genes Is Associated with Hereditary and Sporadic Prostate Cancer Susceptibility. Cancer Res.2002; 62 (6): 1784–9

168. Hu D., Mackenzie P. Forkhead box protein A1 regulates UDP-glucuronosyltransferase 2B15 gene transcription in LNCaP prostate cancer cells. Drug. Metab. Dispos. 2010; 38 (12): 2105–9.

169. Ho S.M., Lee M.T., Lam H.M., Leung Y.K. Estrogens and prostate cancer: etiology, mediators, prevention, and management. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2011; 40 (3): 591–614.

170. ICRP, Adult reference computational phantoms. ICRP Publication 110 //Ann. ICRP. 2009. V. 39, N 2. Elsevier, 2009. P. 165.

171. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 // Official Journal of the European Union. – 2010. – L. 276. – P. 33-79.

172. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министрлігінің 2007 жылдың 25 шілдедегі №442 «Қазақстан Респуликасындағы клиникаға дейінгі, медициналық-биологиялық эксперименттерді және клиникалық сынақтарды жүргізу туралы» ережесі. – Астана, 2007.

173. Lanin A (2013) Nuclear rocket engine reactor. Springer Ser Mater Sci170:1. Springer, Berlin, Heidelberg.[https://doi.org/10.1007/978-3-642-32430-7\_1https://www.springer.com/gp/book/9783642324291. Accessed 20 Feb 2020](https://doi.org/10.1007/978-3-642-32430-7_1https://www.springer.com/gp/book/9783642324291.%20Accessed%2020%20Feb%202020)

174. Пат. 32409. Экспериментальная установка для распыления порошкообразных источников ионизирующего излучения / Т.К. Рахыпбеков, М. Хоши, В.Ф. Степаненко, А.С. Азимханов, А.Н. Колбаенков, А.П. Маслов, К.Ш. Жумадилов, Н.Ж.Чайжунусова, Д.М.Шабдарбаева, Н.Б.Саякенов, Д.Е. Узбеков, А.Ж.Саимова, Ы.О.Кайрханова; опубл.16.10.2017, Бюл. №19. – С. 2–3.

175. Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Каприн А.Д., и др. Облучение экспериментальных животных активированной нейтронами радиоактивной пылью: разработка и реализация метода – первые результаты международного многоцентрового исследования // Радиация и риск. –2016. – Т. 25, №4. – б. 111-122.

176. Kerr G.D., Egbert S.D., Al-Nabulsi I.et al. Workshop report on atomic bomb dosimetry – review of dose related factors for the evaluation of exposures to residual radiation at Hiroshima and Nagasaki // Health Physics. - 2015. - Vol. 109, №6. - P. 582-600.

177. Пат. 21532. Эксперименттік жануарларды сәулелендіруге арналған тор / Б.А. Жетписбаев, Н.А. Базарбаев, М.Н. Сандыбаев, О.З. Ильдербаев; жариял. 14.08.2009, Бюл. №8-4.

178. Fujimoto, N.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Kitamura, S. Identification of rat prostatic secreted proteins using massspectrometric analysis and androgen-dependent mRNA expression. J. Androl. 2009, 30, 669–678.

179. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здравоохранение. – 2016. - №2.- С. 5-28.

180. Valeriy Stepanenko, Andrey Kaprin, Sergey Ivanov, Peter Shegay, Kassym Zhumadilov. et.al. Internal doses in experimental mice and rats following various exposures to neutron activated 56Mn02 powder: results of international multicenter study // Radiation and Environmental Biophysics. – 2020. – №59. - p. 683–692

181. Верещако Г.Г., Ходасовская А.М. Радиобиология: термины и понятия. Энциклопедический справочник, - 2016, Минск.- б.339.

182. Albuquerque A.V., Almeida F.R., Weng C.C., et al. Spermatogonial behavior in rats during radiation – indused arrest and recovery after hormone suppression // Reproduction. – 2013. – Vol. 146. №4. – P. 63-76

183.N.M. Biswas, R. Sen Gupta, A. Chattopadhyay, G.R. Choudhury, M. Sarkar // Effect of atenolol on cadmium-induced testicular toxicity in male rats // Reproductive Toxicology, Volume 15, Issue 6, (2001), pp. 699-704.

184. Nichols R.C., Hu C., Bahary J.P., Zeitzer K.L., Souhami L., Leibenhaut M.H., Rotman M., Gore E.M., Balogh A.G., McGowan D., et.al. Serum testosterone changes in patients treated with radiation therapyal one for prostate cancer on NRG oncology RTOG 9408. Adv Radiation Oncol. 2017. Volume 2(4): pp. 608–614.

185. Tanaka K, Endo S, Imanaka T, Shizuma K, Hasai H, Hoshi M (2008). Skin dose from neutron-activated soil for early entrants following the A-bomb detonation in Hiroshima: contribution from betaand gamma rays. Radiat Environ Biophys 47:323–330.

186. Ryu, J.Y.; Lee, B.M.; Kacew, S.; Kim, H.S. Identification of differentially expressed genes in the testis of Sprague-Dawley rats treated with di(n-butyl) phthalate. Toxicology 2007, 234, 103–112.

187. Chen, M.; Hao, J.; Yang, Q.; Li, G. Effects of icariin on reproductive functions in male rats. Molecules 2014, 19,9502–9514.

188. Belling K.C., Tanaka M., Dalgaard M.D., Nielsen J.E., Nielsen H.B., Brunak, S., Almstrup K., Leffers H. Transcriptome profiling of mice testes following low dose irradiation. Reprod. Biol. Endocrin. 2013, 11, 1–13.

189. Ibrahim, A.A.; Karam, H.M.; Shaaban, E.A.; Safar, M.M.; El-Yamany, M.F. MitoQ ameliorates testicular damage induced by gamma irradiation in rats: Modulation of mitochondrial apoptosis and steroidogenesis. Life Sci. 2019, 232, 116655.

190. Delic, J.I.; Hendry, J.H.; Morris, I.D.; Shalet, S.M. Dose and time related responses of the irradiated prepubertal rat testis. I. Leydig cell function. Int. J. Androl. 1985, 8, 459–471.

191. Pinon-Lataillade, G.; Viguier-Martinez, M.C.; Touzalin, A.M.; Maas, J.; J égou, B. Effect of an acute exposure of rat testes to gamma rays on germ cells and on Sertoli and Leydig cell functions. Reprod. Nutr. Dev. 1991,31, 617–629.

192. Cunha, G.R.; Donjacour, A.A.; Cooke, P.S.; Mee, S.; Bigsby, R.M.; Higgins, S.J.; Sugimura, Y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. Endocr. Rev. 1987, 8, 338–362.

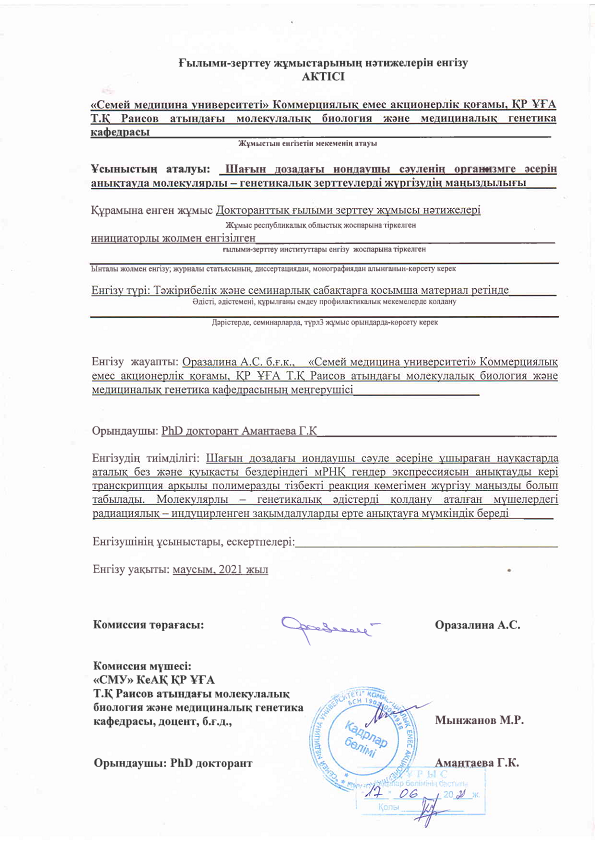
193. Harrison, J.D.; Stather, J.W. The assessment of doses and effects from intakes of radioactive particles. J. Anat.1996, 189, 521–530.

194. Lang, S.; Raunemaa, T. Behavior of Neutron-Activated Uranium Dioxide Dust Particles in the GastrointestinalTract of the Rat. Radiat. Res. 1991, 126, 273.

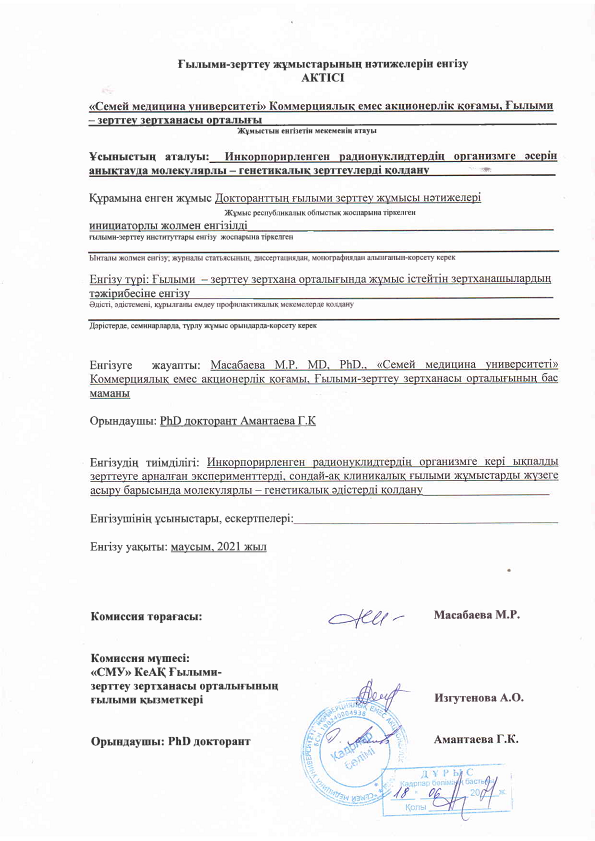
195. Limpanussorn, J.; Simon, L.; Dayan, A.D. Transepithelial transport of large particles in rat: A new model forthe quantitative study of particle uptake. J. Pharm. Pharmacol. 1998, 50, 753–760.

196. N. Fujimoto, G. Amantayeva, N. Chaizhunussova,D. Shabdarbayeva, Zh. Abishev, B. Ruslanova, Y. Zhunussov,A. Azhimkhanov, K. Zhumadilov, A. Petukhov, V. Stepanenkoand M. Hoshi // Low-Dose Radiation Exposure with 56MnO2 Powder Changes Gene Expressions in the Testes and the Prostate in Rats // International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21, 4989; doi:10.3390/ijms21144989

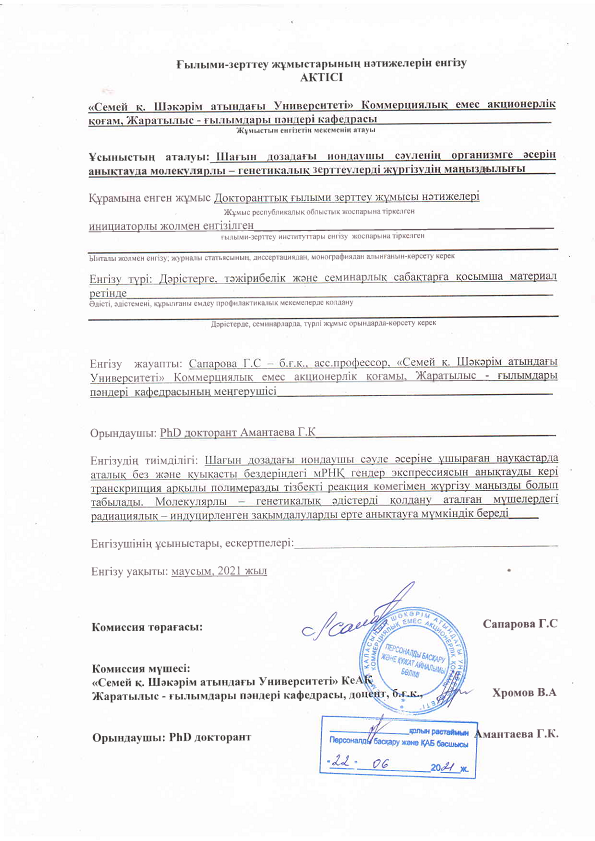
А ҚОСЫМШАСЫ



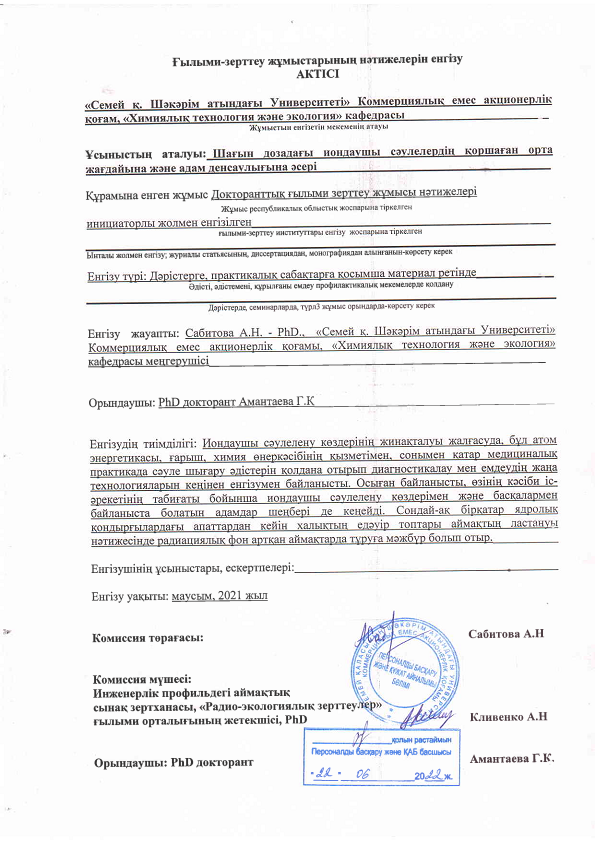
Ә ҚОСЫМШАСЫ



Б ҚОСЫМШАСЫ



В ҚОСЫМШАСЫ



Г ҚОСЫМШАСЫ

