

**Джумашева Р.Т., Молдакарызова А.Ж., Альмухамбетова С.К.,
Нурпеисова И.К., Таракова К.А., Толенова К.Д., Иманбай А.К.**

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
Казахстан, г. Алматы, *e-mail: jumasheva.r@gmail.com

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В ТКАНИ ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ РАДИОТОКСИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Показаны морфологические особенности в ткани легких крыс при ингаляционном воздействии пыли урановой руды. Выявлены деструктивные изменения как на клеточном, так и субклеточном уровнях. Воздействие радиотоксических факторов в дозе 50 предельно допустимой концентрации (ПДК) сопровождалось развитием острого очагового серозного воспаления в стенке мелких бронхов и в паренхиме легкого на ранних сроках эксперимента, фиброзированием пневмонических очагов и развитием выраженных склеротических изменений в перибронхиальной ткани к 30 суткам. Нарастание склеротических изменений в стенке бронхов сопровождалось угнетением реакции со стороны интерстициальных макрофагов и бронхассоциированной лимфоидной ткани, что свидетельствует о напряженном течении компенсаторных процессов. Проведенные электронно-микроскопические исследования подтвердили полученные при световой микроскопии результаты. При воздействии на животных пыли урановой руды (ПУР) дозой 50 ПДК деструктивные изменения в альвеолярном эпителии преобладали с ранних сроков эксперимента. Начиная с 30 суток и до 60 суток отмечалось развитие выраженного фиброза с уменьшением дыхательной поверхности. Компенсаторные реакции характеризовались высокой степенью напряжения в виде регенерации А1, гипертрофии эндотелия, высокой фагоцитарной активностью альвеолярных макрофагов.

Ключевые слова: пыль урановой руды, радионуклиды, патология легких.

Jumasheva R.T., Moldakaryzova A.ZH., Almukhambetova S.K.,
Nurpeisova I. K., Tarakova K. A., Tolanova K.D., Imanbay A.K.

Kazakh National Medical University named after S.D. Asphendiyarov,
Kazakhstan, Almaty, e-mail: jumasheva.r@gmail.com

Morphological features in the lung tissue of rats under the influence of radiotoxic factors in the experiment

The study shows morphological features in the lung tissue of rats found after inhalation of dust of uranium ore. Destructive changes have been detected, both at the cellular and subcellular levels. The effect of radio-toxic factors at a dose of 50 MPC was accompanied by the development of acute focal serous inflammation in the wall of small bronchi and in the lung parenchyma in the early stages of the experiment, fibrosis of pneumonic foci and development of pronounced sclerotic changes in peribronchial tissue for 30 days. The increase in sclerotic changes in the bronchial wall was accompanied by the suppression of the reaction from the interstitial macrophages and bronchial associated lymphoid tissue, indicating that on the intense flow of compensatory processes.

The electron microscopic studies confirmed the results obtained with light microscopy. Under the influence on animals with PUR at a dose of 50 MPC, destructive changes in the alveolar epithelium predominated from the early stages of the experiment. From 30 days up to 60 days marked development of severe fibrosis with a decrease in the respiratory surface. Compensatory reactions characterized by high degree of voltage in the form of regeneration A1, endothelial hypertrophy, high phagocytic activity of alveolar macrophages.

Key words: dust of uranium ore, radio nuclides, lung disease.

Джумашева Р.Т., Молдақарызова А.Ж., Альмухамбетова С.К.,
Нурпеисова И.К., Тарақова К.А., Төленова К.Д., Иманбай А.К.

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,
Қазақстан, Алматы қ., e-mail: jumashewa.r@gmail.com

Радиотоксикалық факторлардың әсерінің нәтижесінде егеуқұйрықтардың өкпесіндегі морфологиялық ерекшеліктері

Уран кеніндегі тозаң әсерінен егеуқұйрықтардың өкпедегі болатын морфологиялық ерекшеліктері көрсетілген. Жасушалық және субжасушалық деңгейде деструктивті өзгерістер анықталды. Уран кеніндегі тозаң әсерінен егеуқұйрықтардың өкпесіндегі болатын морфологиялық ерекшеліктері көрсетілген. Жасушалық және субжасушалық деңгейде деструктивті өзгерістер анықталды. Радиотоксикалық фактордың 50 шектеліп рұхсат етілген концентрация (ШРЕК) мөлшерімен әсер ету тәжірибенің ерте кезінде паренхимада және кіші бронх қабырғасының сірлі қабатында өткір қабыну ошағының дамуына және 30-шы күнге қарай перибронхиалды тінде айқын склероздық өзгерістің пайда болуына және пневматикалық ошақта дәнекер тіннің дамуына алып келетіні анықталды.

Бронх қабырғаларындағы склероздық өзгерістің күшеюі интерстициалды макрофактар реакциясының және бронхассоциацияланған лимфоидты тіндегі процестер барысының күшеюі көрсетеді. Электронды-микроскопиялық жүргізілген зерттеу жарық микроскоппен алынған нәтижені дәлелдеген. Уран рудасының шаңы (УРШ) жануарларға 50 ШРЕК мөлшерімен әсер еткенде, тәжірибенің ерте кезінде альвеолярлық эпителиде деструктивті өзгеріс басым болғаны айқындалды. Отыз күннен бастап алпыс күнге дейін тыныс алу беткейінің кішіреюімен фиброз дамуы айқын анықталған. Компенсаторлық реакция альвеолярлық макрофагтарда жоғары фагоцитарлық белсенділігімен, эндотелий гипотрофиясымен, А1 қалпына келуінің жоғары деңгейде қиындауымен сипатталған.

Түйін сөздер: уран кеніндегі тозаң, радионуклидтер, өкпе патологиясы.

Введение

Казахстан продолжает сохранять лидерство в мировой уранодобывающей отрасли, обеспечивая около 40% от общемирового объема добычи урана. (Балмуханов 2004:6-10). Рост добычи урана в Казахстане и увеличение площади техногенного загрязнения отходами урановой промышленности делают проблему изучения радиотоксического действия инкорпорированных радионуклидов одной из наиболее актуальных. Основными загрязнителями в таких регионах выступают производные урана и его изотопы, которые поступают в организм через пищевые цепи и в составе пыли ингаляционным путем, а также через кожные покровы. Ингаляционное поступление радионуклидов в организм может вносить значительный вклад в общее поступление их в организм. Система дыхания является первичным барьером организма, где оседает подавляющая часть содержащихся в воздушном потоке токсических веществ и в котором присутствует большое количество клеток-мишеней с ярко выраженными межклеточными взаимодействиями. Проникая в легкие, растворимые радионуклиды быстро всасываются в кровь и разносятся по всем органам, тканям; труднорастворимые радионуклиды оседают в альвеолах,

проникают в межальвеолярное пространство и лимфоузлы, которые становятся критическими органами для этих радионуклидов. (Казымбет 2006:22-27.). Результаты исследований радиобиологической обстановки и состояние здоровья населения в уранодобывающих районах Казахстана был выявлен более высокий уровень патологии органов дыхания у рабочих урановых рудников и населения прилегающих территорий, по сравнению с другими регионами. Так, практически у 66,2% горнорабочих урановых рудников диагностировались заболевания органов дыхания. (Карпов 2005:63-70, Казымбет 2010:9-15, Малашенко 2006:42). Несмотря на многочисленные работы, посвященные патологии легких, открытыми остаются вопросы, касающиеся механизмов структурных изменений в легких при воздействии промышленной пыли урановой руды (ПУР) на клеточной и субклеточном уровнях. В связи с этим, целью данного исследования явилось выявление морфологических особенностей в легочной ткани у животных в эксперименте при воздействии ПУР в дозе, превышающей предельно допустимые концентрации (ПДК) в 50 раз. Экспериментальные исследования проводились на базе Института радиобиологии и радиационной защиты при АО «Медицинский университет Астана».

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводились на 80 белых беспородных крысах (самцах) с массой тела 120-180 г. Действие ионизирующей радиации изучалось путем ингаляции промышленной ПУР Степногорского горно-химического комбината в специальных затравочных камерах УИЗ-1 (Виноградова 1999:143). ПДК пыли для воздуха рабочей зоны составляет 2 мг/м³. Изучалось ингаляционное действие ПУР в концентрациях, превышающих ПДК в 50 раз (107,75 мг/м³). Контролем служили животные, которые содержались в таких же затравочных камерах, но не подвергались воздействию ПУР. Затравка ПУР производилась в течение 60 суток по 4 часа в сутки 5 дней в неделю. Забор материала у животных для исследования проводился через 3, 7, 30, 60 суток от начала эксперимента. Морфологические и электронномикроскопические исследования проводили по общепринятым методикам. Животных выводили из эксперимента методом декапитации после кратковременного эфирного наркоза. Ткань легких подвергали общепринятой гистологической обработке с последующей заливкой в парафин. Из парафиновых блоков готовили гистологические срезы толщиной до 5-7 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизон. Для электронно-микроскопического исследования кусочки ткани легкого фиксировали и заливали по общепринятой методике. Из полученных блоков готовили ультратонкие срезы. Исследования проводились на электронном микроскопе ЭВМ 100Л при ускоряющем напряжении 75 кВ (Габдрахов 2011:76).

Результаты исследования

При воздействии ПУР в дозе 50 ПДК структурные изменения в ткани легких характеризовались развитием дистрофических и склеротических изменений с наличием воспалительного компонента. На ранних сроках эксперимента – на 3 и 7 сутки развивался острый экссудативный бронхит в бронхах мелкого калибра, носивший серозно-десквамативный характер (рисунок 1). В непосредственной близости от мелких бронхов имелись очаги серозно-десквамативной пневмонии, что указывало на распространение воспалительного процесса с переходом на паренхиму легкого. Пневмонические очаги захватывали несколько альвеол, в просвете которых располагался серозный экссудат с небольшим количеством десквамированных эпителиальных клеток (рисунок 2).

Через 30 суток в легких обнаруживались участки разрастания соединительной ткани на месте бывших пневмонических очагов. Фибропластические процессы отмечались и вокруг внутриорганных сосудов и вокруг субсегментарных бронхов в виде перибронхиального и периваскулярного склероза. Кроме того, обращали на себя внимание участки накопления пылевых включений – по ходу утолщенных межальвеолярных перегородок и в подплевральных отделах. Состояние бронхиального дерева на уровне субсегментарных бронхов характеризовалось развитием пролиферации бронхиального эпителия, умеренной гиперплазией бронхассоциированной лимфоидной ткани (рисунок 3).

На 60 сутки эксперимента в ткани легкого по сравнению с предыдущим сроком отмечался склероз висцеральной плевры за счет разрастания соединительной ткани вокруг лимфатических сосудов и облитерацией их просвета, что свидетельствовало о нарушении дренажной функции (рисунок 4).

Таким образом, воздействие радиотоксических факторов в дозе 50 ПДК сопровождалось развитием острого очагового серозного воспаления в стенке мелких бронхов и в паренхиме легкого на ранних сроках эксперимента, фиброзированием пневмонических очагов и развитием выраженных склеротических изменений в перибронхиальной ткани к 30 суткам. Нарастание склеротических изменений в стенке бронхов сопровождалось угнетением реакции со стороны интерстициальных макрофагов и бронхассоциированной лимфоидной ткани, что свидетельствует о напряженном течении компенсаторных процессов. Проведенные электронно-микроскопические исследования подтвердили полученные при световой микроскопии результаты.

На 3-7 сутки в респираторном отделе опытных животных отмечались значительные субмикроскопические изменения вплоть до деструкции эпителия альвеолярной выстилки. Наблюдалась десквамация альвеолоцитов 2 типа (A2) (рисунок 5); усиление пиноцитоза в цитоплазматических отростках эндотелия кровеносных капилляров, сегментарный отек базальной мембраны (рисунок 6). На 30 сутки ультраструктурные изменения в респираторном отделе характеризовались развитием выраженного фиброза с уменьшением дыхательной поверхности (рисунок 7) и целым рядом компенсаторных реакций, включавших регенерацию альвеолоцитов 1 типа (A1), гипертрофию эндотелия, высокую фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов (рисунок 8).

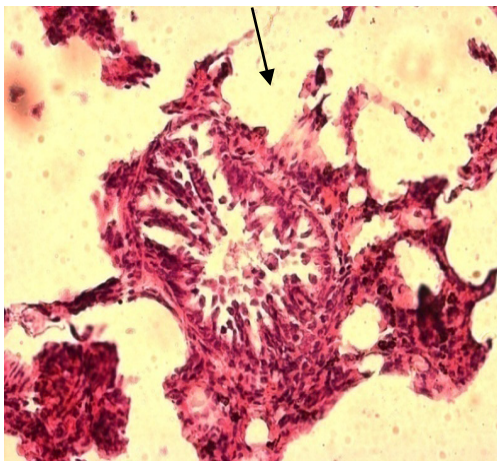


Рисунок 1 – Острый серозно-десквамативный бронхит. 7 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

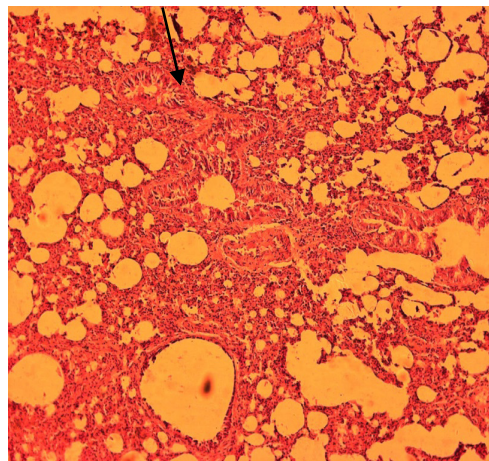


Рисунок 2 – Мелкоочаговая серозно-десквамативная пневмония. 7 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

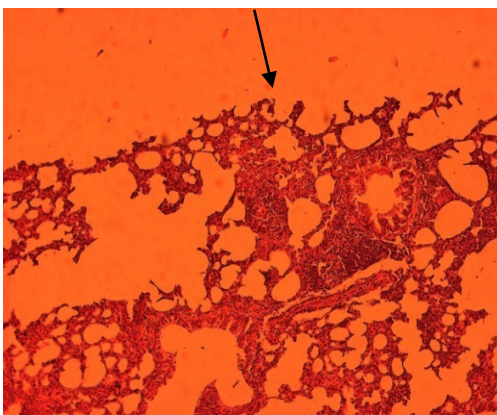


Рисунок 3 – Умеренная гиперплазия бронхоссоциированной лимфоидной ткани. 30 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

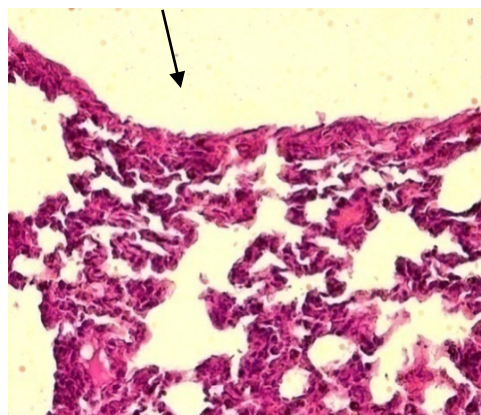


Рисунок 4 – Утолщение висцеральной плевры за счет склероза. 60 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

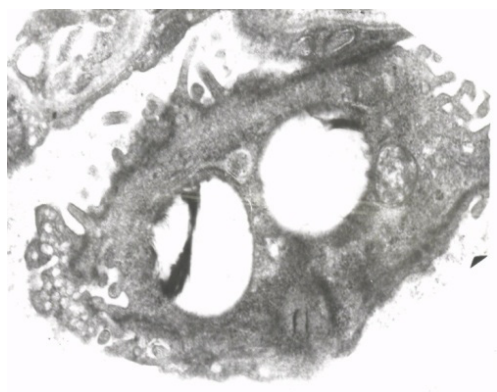


Рисунок 5 – А2 в процессе десквамации. 7 сутки. x 24000.

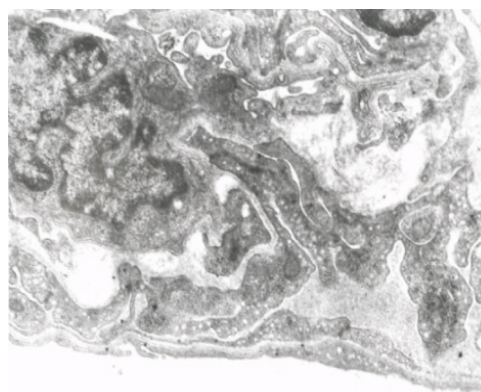


Рисунок 6 – А1 с крупным ядром (Я) и инвагинациями ядерной оболочки и обилием микропиноцитозных пузырьков (МП). 3 сутки. x24000

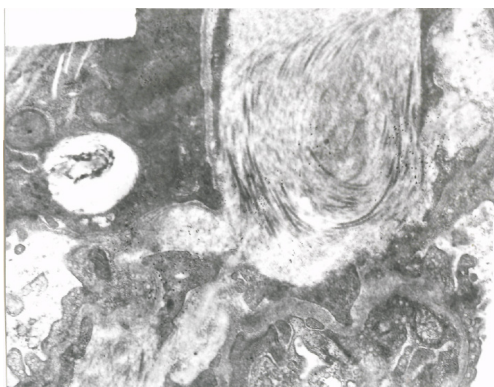


Рисунок 7 – Сформированное коллагеновое волокно (KB). 30 сутки. x24000

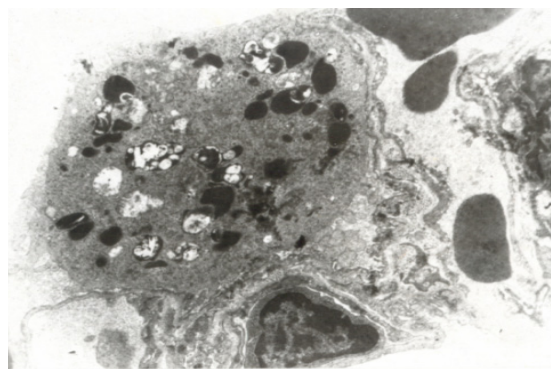
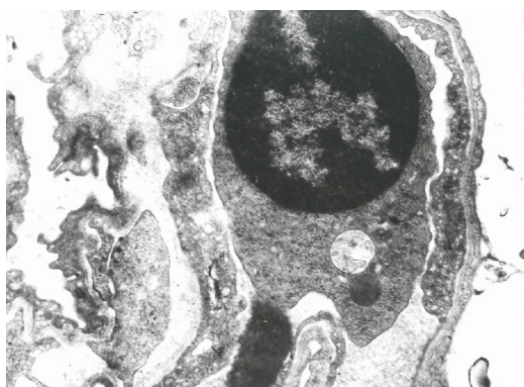


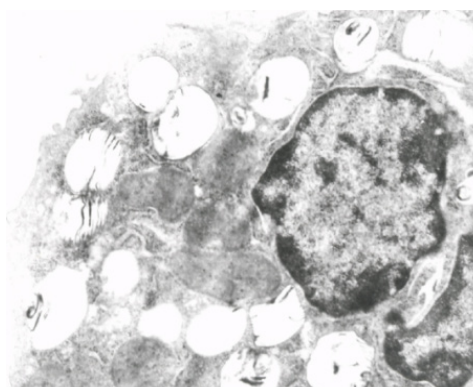
Рисунок 8 – Альвеолярный макрофаг с фагоцитированным материалом. 30 сутки. x 24000

На 60 сутки компенсаторные реакции характеризовались высокой степенью напряжения за счет гипертрофии ядер А1 и ядер эндотелиальных клеток, активного микропиноцитоза в цитоплазме эндотелиальных клеток (рисунок 9), гиперплазии осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) в А2 с сохранением секреции сурфактанта

(рисунок 10), высокой фагоцитарной активности макрофагальных элементов, которая однако снижалась при длительном воздействии, о чем свидетельствовали частично деструктивно измененный гранулярный эндоплазматический ретикулум, деструкция митохондриальных мембран, отсутствие цитоплазматических выростов.



МП
Рисунок 9 – Эндотелиальная клетка с микропиноцитозными пузырьками (МП). 60 сутки. x24000



ОПТ
Рисунок 10 – А2 с признаками тяжелого повреждения ОПТ с сохранением секреции. 60 сутки. x 24000

Таким образом, при воздействии на животных ПУР дозой 50 ПДК деструктивные изменения в альвеолярном эпителии преобладали с ранних сроков эксперимента. Начиная с 30 суток и до 60 суток отмечалось развитие выраженного фиброза с уменьшением дыхательной поверхности. Компенсаторные реакции характеризовались высокой степенью напряжения в виде регенерации А1, гипертрофии эндотелия, высокой фагоцитарной активностью альвеолярных ма-

крофагов. Итак, комплексное морфологическое исследование ткани легких при ингаляционном воздействии ПУР в дозе 50 ПДК выявило:

- развитие альтеративных процессов в виде нарастания дистрофических изменений в компонентах аэрогематического барьера, в частности в альвеолярном эпителии и эндотелиальных клетках, вплоть до некроза, связанного с действием пылевых частиц. На субклеточном уровне дистрофические изменения проявлялись в отеке

цитоплазмы эпителиальных клеток и эндотелия; обеднении цитоплазмы А1, А2, эндотелиальных клеток органеллами – ГЭР и пиноцитозными пузырьками; нарушении межклеточного взаимоотношения между А1 и А2; снижении синтеза сурфактанта;

- развитие склеротических процессов за счет активации фибробластов и процессов коллагенеза с последующим развитием периваскулярного и перибронхиального склероза, формированием склероза в субплевральной области и разрастанием фиброзной ткани;

- активацию макрофагальной реакции в виде наличия альвеолярных макрофагов с признаками высокой функциональной активности;

- развитие компенсаторных процессов, возникающих параллельно с деструктивными изменениями в ответ на радиотоксическое действие ПУР и носящих напряженный характер. Компенсаторные процессы проявлялись формированием полей эмфиземы, гиперплазией бронхассоциированной лимфоидной ткани; в компонентах аэрогематического барьера – повышением функциональной активности А1, А2 и эндотелиальных клеток за счет увеличения числа митохондрий, элементов ГЭР, гипертрофии пластинчатого комплекса, гиперплазии свободных полисом и рибосом; в А2 сохранялись ОПТ, способные к секреции.

Литература

- 1 Балмуханов С.Б., Казымбет П.К., Балмуханов Т.С. Уран: радиологическая характеристика и влияние на здоровье // Астана медициналык журналы. – 2004. – №3 – С. 6 – 10.
- 2 Казымбет П.К., Имашева Б.С., Бахтин М.М. Радиозэкологическое состояние природных объектов вокруг уранодобывающих предприятий Акмолинской области // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2006. – №3 – С. 22 – 27.
- 3 Казымбет П.К., Сейсебаев А.Т. Радиационная обстановка на территории Республики Казахстан // Астана медициналык журналы. – 2007. – №7 – С. 32 – 34.
- 4 Карпов А.Б., Семенова Ю.В., Тахауов Р.М. и др. Роль «малых» доз ионизирующего излучения в развитии неонкологических эффектов: гипотеза или реальность // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – №2 – С. 63 – 70.
- 5 Казымбет П.К. Исследование радиозэкологической обстановки и обеспечение радиационной безопасности населения уранодобывающего региона Северного Казахстана. // Астана медициналык журналы. – 2010. – №3 – С. 9 – 15.
- 6 Olsson Y. «The effect of acute radiation injury on the permeability and ultrastructure on intracerebral capillaries», *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1 (1975):59 – 68.
- 7 Iseneev K.K. «Potable water radioactivity assessment in North-Kazakhstan region» / *Medical-biological and radio-ecological problems on uranium-and oil-producing regions. IV International Theoretical and practical conference materials* (2010):31.
- 8 Габдрахов А.А. Радиозэкологическая обстановка территории населенных пунктов в уранодобывающих регионах // Материалы международной конференции «Радиозэкология 21 века». – Красноярск, 2011. – 76 с.
- 9 Клодзинский А.А., Бекенова Ф.К., Байдурун С.А. Особенности функции внешнего дыхания, окислительного метаболизма и генерации нитроксида у рабочих ураноперерабатывающего завода, страдающих хронической обструктивной болезнью легких // Астана медициналык журналы. – 2005. – №3. – С.123-125.
- 10 Klimentenko N.A., Onyshchenko V.I., Varvarycheva O.S., Zolotukhin V.V. «Cellular response on low dose-ratgamma-irradiationchronik inflammation in rats» // *Chin.J. Pathophysiol* 22 (2006): 353.
- 11 Виноградова А., Ивашкина А., Дружинина Ю. Содержание и распределение урана в организме человека // Бюлл. рад.мед. – 1999. – №4. – С. 143.
- 12 Мордашева В.В. Длительность поступления урана и его распределение в органах и тканях человека // Мед. радиология и радиационная безопасность, 2004. – Т. 49. – №2. – С. 5-12.
- 13 Гнеушева Г.И., Шалаев И.Л., Глушинский М.В. Количественная оценка профессионального риска смерти от рака легкого при подземной добыче урановых руд // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2004. – Т. 49. – № 62. – С. 13-16.
- 14 Mitchel R.E., Jacson J.E. Heinmiller B. «Inhaled uranium ore dust and lung cancer risk in rats», *Health Phys* 76(2) (1999):145-155.
- 15 Young Z., Fan B., Lu Y. et al. «Malignant transformation of human bronchial epithelial cell (BEAS-B'2) induced by depleted uranium», *Aizheng* (2002):944-948.
- 16 Somchit N., Norshahida A.R., Hasiyah A.H., et al. «Hepatotoxicity induced by antifungal drugs itraconazole and fluconazole in rats: a comparative in vivo study», *Hum Exp Toxicol* 23(11) (2004):519- 25.
- 17 Royel A., Lauriero O., Tirmarche M. et al. «Lung cancer rise in the French cohort of uranium miners», *J. Radiol. Prot* 22 (3A) (2002):101-106.
- 18 Мордашева В.В. Длительность поступления урана и его распределение в органах и тканях человека // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2004. – Т.49. – №2. – С. 5-12.
- 19 Estable-Puig R.F. «Differential neuronal radiosensitivity as a tool for the study of short connections», *Experimentia* 26(11) (1970):1250- 1251.

- 20 Ostenda M. «The gliovascular response in irradiation brain tissue. Electron microscopic investigations. Horseradish peroxidase transport», *Acta Physiol. Pol.* 30(4) (1979):455-468.
- 21 Apfel R.E. «Exposure to neutron radiation in commercial flights», *Radiat. Prot. Dosim.* 47(1) (1993):551-554.
- 22 Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Потапенко А.Т., Турбинский В.В., Креймер М.А. Эпидемиологические и радиобиологические особенности опухолевых заболеваний респираторного и желудочно-кишечного тракта у больных, работавших в контакте с ураном // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2005. – №11. – С.43-47.
- 23 Tomasek L., Sevc J., Kunz E., et al. «A survey of the Czechoslovak follow-up of lung cancer mortality in uranium miners», *Health Physics* 64(1993):355-369.
- 24 Royel A., Lauriero O., Tirmarche M. et al. «Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners», *J. Radiol. Prot.* 22 (3A) (2002):101-106.
- 25 Сейтказина Г.Д., Мирманова Г.Ж., Ажмагамбетов А.Е., Сейсенбаева Г.Т., Оспанов М.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Северном регионе Казахстана // *Матер. VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ № 1-4 октября 2010.* – Душанбе. – 28 с.
- 26 Chen Jun. «Effect of ⁶⁰Co γ -irradiation on ammonia content in various brain regions of rat and protective action of AET», *Natur. Sci. Ed.* 4(1983):701-707.
- 27 Xu L, Xiang X, Ji X et al. «Effects and mechanism of dehydroepiandrosterone on epithelial-mesenchymal transition in bronchial epithelial cells», *Exp Lung Res.* 40(5) (2014):211-21.
- 28 Казымбет П.К., Жагуфаров А.Ж., Имашева Б.С., Узбеков В.А. и др. Устройство для ингаляционной заправки животных токсической и радиационной пылью. Патент №19252 РК. – 2008. Бюлл. – №4. – 5 с.
- 29 Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине. – СПб.: «Наука», 1994. – 400 с.
- 30 www.kazatomprom.kz

References

- 1 Balmukhanov S.B., Kazymbet P.K., Balmukhanov T.S. «Uran: radiologicheskaya charakteristika b vliyaniye na zdorovye» [Uranus: a radiological characteristic and influence on health] *Astana medicine magazine* 3 (2004): 6 – 10. (In Russian).
- 2 Kazymbet P.K., Imasheva B.S., Bakhtin M.M. «Radioecologicheskoye sostoyaniye prirodnyh obyektov vokrug uranodobyvayushchih predpriyatii Akmolinskoi oblasti» [Radioecological state of natural objects around uranium mining enterprises of Ak-mola region], *Medical radiology and radiation safety* 3 (2006): 22-27. (In Russian).
- 3 Kazymbet P.K., Seisebaev A.T. «Radiacionnaya obstanovka na territorii Respubliki Kazakhstan» [Radiation situation on the territory of the Republic of Kazakhstan] // *Astana medicine magazine* 7 (2007): 32-34. (In Russian).
- 4 Karpov A.B., Semenova Yu.V., Takhaov R.M. «Role «malyh» doz ioniziruyushchego izlucheniya v razvitii neonkologicheskoyh effectov: gipoteza I realnost» [The role of «small» doses of ionizing radiation in the development of non-oncological effects: a hypothesis or reality], *Bulletin of Siberian Medicine* 2 (2005): 63- 70. (In Russian).
- 5 Kazymbet P.K. «Issledovaniye radioecologicheskoi obstanovki i obespecheniye radiacionnoi bezopasnosti naseleniya uranodobyvayushchego regiona Severnogo Kazakhstana» [Investigation of the radioecological situation and ensuring radiation safety of the population of the uranium mining region of Northern Kazakhstan] *Astana medical journals* 3 (2010): 9 – 15. (In Russian).
- 6 Olsson Y. «The effect of acute radiation injury on the permeability and ultrastructure on intracerebral capillaries», *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1 (1975):59 – 68.
- 7 Iseneev K.K. «Potable water radioactivity assessment in North-Kazakhstan region», *Medical-biological and radio-ecological problems on uranium-and oil-producing regions. IV International Theoretical and practical conference materials* (2010):31.
- 8 Gabdrakhov A.A. «Radioecologicheskaya obstanovka territorii naseleennykh punktov v uranodobyvayushchih regionah» [Radioecological situation in the territory of settlements in uranium-mining regions] *Proceedings of the international conference «Radioecology of the 21st century Krasnoyarsk.* (2011):76. (In Russian).
- 9 Klodzinsky A.A., Bekenova F.K., Baydurin S.A. «Osobennosti funktsii vneshnego dyhaniya, oksidativnogo metabolizma I generatsii nitroksida u rabochih uranopererabatyvayushchego zavoda, stradayushchih khronicheskoi obstruktsionnoi boleznyu legkih» [Features of the function of external respiration, oxidative metabolism and generation of nitroxide in uranium processing plant workers suffering from chronic obstructive pulmonary disease] *Astana medical journals* 3 (2005): 123-125. (In Russian).
- 10 Klimenko N.A., Onyshchenko V.I., Varvarycheva O.S., Zolotukhin V.V. «Cellular response on low dose-rate gamma-irradiation chronik inflammation in rats», *Chin. J. Pathophysiol* 22 (2006): 353.
- 11 Vinogradova A., Ivashkina A., Druzhinina Yu. «Soderzhanie i raspredeleniye urana v organizme cheloveka» [Contents and distribution of uranium in the human body] *Bull. glad. Honey* 4 (1999): 143. (In Russian).
- 12 Mordasheva V.V. «Dlitelnost postupleniya urana i ego raspredeleniye v organah i tkanyah cheloveka» [Duration of uranium enrichment and its distribution in human organs and tissues] *Med. radiology and radiation safety* 49 (2) (2004): 5-7. (In Russian).
- 13 Gneusheva G.I., Shalaev I.L., Glushinsky M.V. «Kolichestvennaya ocenka professionalnogo riska smerti ot raka legkogo pri podzemnoi dobyche uranovykh rud» [Quantitative assessment of occupational risk of death from lung cancer in underground mining of uranium ores] *Med. radiology and radiation safety* 49 (62) (2004): 13-16. (In Russian).
- 14 Mitchel R.E., Jacson J.E. Heinmiller B. «Inhaled uranium ore dust and lung cancer risk in rats», *Health Phys* 76(2) (1999):145-155.
- 15 Young Z., Fan B., Lu Y. et al. «Malignant transformation of human bronchial epithelial cell (BEAS-B'2) induced by depleted uranium», *Aizheng* (2002):944-948. \

- 16 Somchit N., Norshahida A.R., Hasiah A.H., et al. «Hepatotoxicity induced by antifungal drugs itraconazole and fluconazole in rats: a comparative in vivo study», *Hum Exp Toxicol* 23(11) (2004):519- 25.
- 17 Royel A., Lauriero O., Tirmarche M. et al. «Lung cancer risc in the French cohort of uranium miners», *J. Radiol. Prot* 22 (3A) (2002):101-106.
- 18 Mordasheva V.V. «Dlitel'nost postupleniya urana I ego raspredeleniye v organah I tkanyah cheloveka» [Duration of uranium intake and its distribution in human organs and tissues] *Med. radiology and radiation safety* 49 (2) (2004): 5-12. (In Russian).
- 19 Estable-Puig R.F. «Differential neuronal radiosensitivity as a tool for the study of short connections», *Experimentia* 26(11) (1970):1250- 1251.
- 20 Ostenda M. «The gliovascular response in irradiation brain tissue. Electron microscopic investigations. Horseradish peroxidase transport», *Acta Physiol. Pol.* 30(4) (1979):455-468.
- 21 Apfel R.E. «Exposure to neutron radiation in commercial flights», *Radiat. Prot. Dosim.* 47(1) (1993):551-554.
- 22 Shpagina L.A., Panacheva L.A., Potapenko A.T., Turbinsky V.V., Kreimer M.A. «Epidemiologicheskiye I radiobiologicheskiye osobennosti opuholevykh zabolevaniy respiratornogo I zheludochno-kishechnogo tracta u bolnykh» [Epidemiological and radiobiological features of tumor diseases of the respiratory and gastrointestinal tract in patients who worked in contact with uranium] *Medicine of Labor and Industrial Ecology* 11 (2005): 43-47. (In Russian).
- 23 Tomasek L., Sevc J., Kunz E., et al. «A survey of the Czechoslovak follow-up of lung cancer mortality in uranium miners», *Health Physics* 64(1993):355-369.
- 24 Royel A., Lauriero O., Tirmarche M. et al. «Lung cancer risc in the French cohort of uranium miners», *J. Radiol. Prot.* 22 (3A) (2002):101-106.
- 25 Seitkazina G.D., Mirmanova G.Z., Azhmagambetov A.E., Seisenbaeva G.T., Ospanov M.A. «Zabolevaemost zlokachestvennykh novoobrazovaniyami v Severnom regione Kazakhstana» [Morbidity of malignant neoplasms in the Northern region of Kazakhstan] *Mater. VI congress of oncologists and radiologists of CIS countries* (2010): 28. (In Russian).
- 26 Chen Jun. «Effect of ⁶⁰Co γ -irradiation on ammonia content in various brain regions of rat and protective action of AET», *Natur. Sci. Ed.* 4(1983):701-707.
- 27 Xu L, Xiang X, Ji X et al. «Effects and mechanism of dehydroepiandrosterone on epithelial-mesenchymal transition in bronchial epithelial cells», *Exp Lung Res.* 40(5) (2014):211-21.
- 28 Kazymbet P.K., Zhagufarov A.Zh., Imasheva B.S., Uzbekov V.A. «Ustroistvo dlya ingalyacionnoy zatravki zhyvotnykh toksicheskoi I radiacionnoy pylyu» [The device for inhalation of animals with toxic and radiation dust] Patent No. 19252 of the Republic of Kazakhstan 4 (2008): 5. (In Russian).
- 29 Mironov AA, Komissarchik Y.Yu., Mironov V.A. «Metody elektronnoi mikroskopii v biologii I medicine» [Methods of electron microscopy in biology and medicine] *The science* (1994): 400. (In Russian).
- 30 www.kazatomprom.kz