НАО «Карагандинский университет им. академика Е.А. Букетова»

УДК 612.014:574 На правах рукописи

**САБИРОВ ЖAНБОЛ БАЙЖАНОВИЧ**

**Обоснование критериев донозологических состояний у лиц, проживающих в экологически неблагоприятном регионе**

6D060700-Биология

**Диссертация на соискание степени**

**доктора философии PhD**

Зарубежный научный консультант:

PhD, профессор Paule Seite Поль Сиет

Научный консультант:

д.б.н., ассоциированный профессор Мукашева М.А.

Караганда, 2022

Содержание

|  |  |
| --- | --- |
| Определения | 4 |
| Перечень сокращений, условных обозначений | 5 |
| Введение | 7 |
| 1 Обзор современных исследований о влиянии экологически неблагополучных факторов воздействия | 13 |
| 1.1 Экологическое загрязнение и безопасность проживания населения | 13 |
| 1.2 Формирование физиологических нарушений здоровья у населения под влиянием неблагоприятной экологической ситуации | 18 |
| 1.3 Донозологические механизмы развития экологически зависимых нарушений здоровья | 22 |
| 1.4 Обзор последствий проживания в экологически неблагоприятном регионе | 25 |
| 1.5 Выявление зависимостей между донозологическими характеристиками и факторами окружающей среды | 29 |
| 1.6 Характеристика опасности воздействия металлов | 33 |
| 2 Материалы и методы исследования | 40 |
| 2.1 Объем и объекты исследования | 40 |
| 2.2 Методика приготовления препаратов метафазных хромосом и регистрация хромосомных нарушений | 41 |
| 2.3 Неинвазивные методы исследования цитоморфологического статуса слизистой оболочки буккального эпителия щек | 44 |
| 2.4 Лабораторные методы изучения гематологического статуса | 45 |
| 2.5 Изучение метаболических изменений микроэлементного статуса | 46 |
| 2.6 Лабораторное исследование биохимических показателей | 47 |
| 2.7 Методы статистической обработки данных | 48 |
| 3 Результаты исследования и их обсуждения | 49 |
| 3.1 Микроэлементный статус у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия | 49 |
| 3.1.1 Содержание токсичных и эссенциальных элементов у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия Приаралья (группа 1) | 49 |
| 3.1.2 Содержание токсичных и эссенциальных элементов у представителей группы 2 (Темиртау) | 51 |
| 3.1.3 Содержание токсичных и эссенциальных элементов у представителей группы 3 (Усть-Каменогорск) | 53 |
| 3.1.4 Содержание токсичных и эссенциальных элементов у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия | 55 |
| 3.2 Результаты гематологических исследований | 59 |
| 3.2.1 Оценка гематологических показателей периферической крови при действии экофакторов в условиях Приаралья (группа 1) | 59 |
| 3.2.2 Гематологические особенности показателей крови у лиц, проживающих в г. Темиртау (группа 2) | 64 |
| 3.2.3 Гематологические особенности показателей крови у лиц, проживающих в г. Усть-Каменогорск (группа 3) | 69 |
| 3.2.4 Гематологические особенности показателей крови у лиц, проживающих в условиях экологически неблагоприятного региона | 73 |
| 3.3 Результаты биохимических исследований | 81 |
| 3.3.1 Биохимические показатели плазмы крови при действии экофакторов в условиях Приаралья (группа 1) | 81 |
| 3.3.2 Биохимические показатели плазмы крови у лиц, проживающих в г. Темиртау (группа 2) | 84 |
| 3.3.3 Биохимические показатели плазмы крови у представителей группы 3 (Усть-Каменогорск) | 88 |
| 3.3.4 Оценка биохимических параметров плазмы крови в условиях воздействия экологически неблагоприятной обстановки | 91 |
| 3.4 Результаты цитоморфологических исследований | 93 |
| 3.4.1 Цитоморфологическая оценка состояния эпителиальных клеток слизистой у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия Приаралья (группа 1) | 93 |
| 3.4.2 Цитоморфологические показатели у лиц, проживающих в городе Темиртау (группа 2) | 96 |
| 3.4.3 Цитоморфологическая оценка показателей эпителий щек у представителей группы 3 (Усть-Каменогорск) | 99 |
| 3.4.4 Цитоморфологический статус показателей БЭЩ у лиц в экологически неблагоприятной обстановке | 101 |
| 3.4.5. Оценка мутационного процесса по микроядрам в буккальном эпителии у лиц в экологически неблагоприятной обстановке | 105 |
| 3.5 Результаты цитогенетических исследований | 108 |
| 3.5.1 Оценка цитогенетического состояния у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия Приаралья (группа 1) | 108 |
| 3.5.2 Оценка цитогенетического состояния у лиц, проживающих в городе Темиртау (группа 2) | 112 |
| 3.5.3 Оценка цитогенетического состояния у лиц, проживающих на территории города Усть-Каменогорск (группа 3) | 114 |
| 3.5.4 Оценка цитогенетического статуса лиц, проживающих на территории регионов экологического неблагополучия | 116 |
| Заключение | 121 |
| Выводы | 135 |
| Список использованных источников | 137 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 159 |

Определения

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Апоптоз – физиологический процесс клеточной денатурации, контролируемый молекулярными механизмами экспрессии специализированных генов.

Дезоксирибонуклеиновая кислота – высокополимерное природное соединение, содержащееся в ядрах эукариотических клеток, носитель генетической информации.

Делеция – вид хромосомной и генной мутации, в результате которой происходит удаление участка хромосомы или пар нуклеотидов.

Дупликация – вид хромосомной или генной трансформации, приводящая к повторению нуклеотидной последовательности на генном или хромосомном уровне.

[Инверсия](http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/316392) – изменение структуры хромосомы, вызванное поворотом на 180 одного из внутренних её участков.

Кариорексис - распад клеточного ядра на части, является одним из промежуточных этапов некробиоза.

Клетка - структурно-функциональная элементарная единица строения и жизнедеятельности всех организмов.

Микроэлементы – химические элементы, содержащиеся в организме в низких концентрациях и необходимые для его нормальной жизнедеятельности.

Мутагенез - процесс изменения в нуклеотидной последовательности ДНК, приводящий к мутациям.

Токсичность - способность веществ, действуя на биологические системы, вызывать их повреждение, нарушая физиологические функции организма.

Транслокация – вид хромосомной аберрации, характеризующаяся обменом или переносом участка конденсированной ДНК с одной хромосомы на другую.

Фагоцитоз - процесс, при котором клетки захватывают и переваривают твёрдые частицы.

Обозначения и сокращения

АлАТ - аланинаминотрансфераза

АОЗ - антиоксидантная защита

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АФК - активные формы кислорода

БЭЩ - буккальных эпителий щек

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПР - врожденные пороки развития

ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза

ДИ – доверительные интервалы

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНЛ - дегенерированные нейтрофильные лейкоциты

МЯТ - микроядерный тест

МК - мочевая кислота

МЭ – микроэлементы

НЭК - нормальные эпителиальные клетки

ОР – относительный риск

ОФ - одиночные фрагменты

ОШ – отношение шансов

ПДК - предельно допустимая концентрация

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПФ - парные фрагменты

РНК - рибонуклеиновая кислота

СМ - средние молекулы

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТМ - тяжелые металлы

ФГА - фитогемагглютинин

ХА - хромосомные аберрации

ЦП – цветной показатель

ЩФ - щелочная фосфотаза

GRAN abs - абсолютное содержание гранулоцитов

GRAN % - относительное содержание гранулоцитов

НСТ - гематокрит

HGB - Гемоглобин

LYM abs - абсолютное содержание лимфоцитов

LYM % - относительное содержание лимфоцитов

MCH - среднее содержание гемоглобина

MCHC - среднее концентрация гемоглобина

MCV - средний объем эритроцитов

MID - абсолютное содержание моноцитов, базофилов и эозинофилов

MID % - относительное содержание моноцитов, базофилов и эозинофилов

MPV - средний объем тромбоцитов

РСТ - тромбокрит

PLT - тромбоциты абс. число

P-LCR - коэффициент больших тромбоцитов

RBC - эритроциты

RDW% - относительная ширина распределения [эритроцитов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%80%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D1%8B)

WBC - белые кровяные тельца

ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** В настоящее время важной задачей науки, как и в области фундаментальных исследований по естественным наукам, так и в прикладных разработках является изучение влияния неблагоприятных воздействия на организм. Большая часть крупных городов сегодняшнего мира находятся в экологически не благоприятных условиях. Состояние объектов окружающей среды - важный показатель, определяющий условия жизни людей и всех живых существ в биосфере.

В Казахстане остается очень сложная экологическая обстановка в ряде регионах: на юге высыхания Аральского моря, на северо-востоке последствия ядерных испытаний на крупнейшем в мире ядерном полигоне, в центре химическая промышленность.

Ухудшающаяся экологическая обстановка приводит к загрязнению экологии и к накоплению вредных химических компонентов в ней, что обусловливает поступление большинства ксенобиотиков в организм человека, способные оказывать генотоксическое, цитотоксическое воздействие. Среди неблагоприятных факторов, особое внимание заслуживают взвешенные частицы, которые представляют собой пыль, в состав которой входит комплекс химических элементов, которые могут значительно быть выше предельно допустимых концентраций (ПДК) и в связи с этим рассматриваются как фактор риска для здоровья человека. Одним из основных компонентов пыли являются металлы, их кумуляция возрастает при длительной экспозиции в неблагоприятной гигиенической обстановки. Тяжелые металлы (ТМ), с развитием промышленности стали одним из самых распространенных поллютантов во многих районах обитания человека. Накопление их в окружающей среде является следствием экологических бедствий, деятельности промышленных предприятий, влияния автотранспорта и других антропогенных воздействий. Одним из доказательств влияния химических факторов на наследственную информацию является констатация свершившихся фактов, таких как увеличение случаев врожденной патологии генетических и наследственных синдромов, увеличение числа новообразований. Так, к примеру в регионе Приаралье показатели заболеваемости существенно превышают республиканский уровень и характеризуются экологической ситуаций. В индустриальных регионах с развитой химической промышленностью наблюдается аналогичная ситуация [1-4].

Исходя из выше сказанного, можно заключить, что понимания начальных этапов патогенетических процессов и обнаружения предикторов ранних физиологических нарушений у населения, проживающего в неблагоприятной экологической обстановке является весьма актуальными. Поиск ответов на вопросы о степени генотоксической, цитотоксической и метаболической опасности химических веществ, к которым относятся ионы тяжелых металлов ведутся много лет, при этом остаётся больше вопросов о механизмах такого воздействия на организм человека. Различные исследования показывают токсичные и мутагенные свойства химических веществ, хотя к общей концепции патогенеза прийти не удается, поскольку физиологическая роль металлов и их значение в процессе жизнедеятельности организма неопределенны в полной мере. Известно, что концентрация многих токсикантов, в объектах окружающей среды промышленных регионов и территорий экологического кризиса, заметно превышают аналогичные концентрации в объектах окружающей среды сравниваемых регионов, а также общепринятых значений ПДК для данных элементов [1]. В связи с этим, становится актуальным изучить особенности развития неблагоприятных проявлений на молекулярном, клеточном, геномном уровнях.

**Цель исследования** – Выявление биоиндикаторов ранних изменений в организме в условиях проживания в экологически неблагоприятном регионе.

**Задачи исследования:**

1. Выявить уровень микроэлементного статуса в крови у населения, проживающего в экологически неблагоприятных условиях.

2. Определить характер изменений гематологических и биохимических показателей, возникающих у населения, проживающего в экологически неблагоприятных условиях.

3. Дать цитоморфологическую оценку состоянию клеток эпителия у населения, проживающего в экологически неблагоприятных условиях.

4. Обосновать влияние химических факторов на возникновение индуцированного мутагенеза на основе частоты и спектра хромосомных аберраций.

**Научная новизна исследования** заключается в определении особенностей ранних изменений клеточного гомеостаза и характера сдвига процессов клеточной регуляции (апоптоз, процессы репарации, регенерации), до проявления физиологических нарушений на уровне органов и систем организма.

Выявлены цитогенетические, цитоморфологические и метаболические отклонения, способные выступать в качестве донозологических предикторов, свидетельствующих о риски развития нарушения.

Показано, что в патогенезе образования хромосомных мутаций при воздействии химических агентов, в частности тяжелых металлов, одной из особенностей воздействия является цитоморфологические изменения клетки, где ведущим фактором является нарушение ее барьерной функции.

Отличительными чертами настоящей работы в сравнении с предыдущими, заключается:

Во-первых, в проработке дизайна исследования, включающего в себя строгие критерии включения и исключения, согласно которым выборку составили относительно здоровые лица, репродуктивного возраста, без хронических и острых заболеваний. В предыдущих работах основным критерием служили – взаимодействие с фактором воздействия (высокостажированные работники производств, с вредными производственными факторами или лица, проживающие в близлежащих районов к источнику загрязнения, с различными соматическими заболеваниями и возрастными изменениями, из-за чего в различных работа результаты были разнонаправленными, а местами даже противоречивыми);

Во-вторых, для получения более полной картины о кумуляции вредных веществ и их действии на клеточные физиологические процессы, были определены токсические микроэлементы в крови, в качестве основного фактора воздействия, а не в объектах окружающей среды, как в предыдущих работах. Поскольку химические вещества могут поступать в организм с разной интенсивностью и при различных условиях, загрязнение объектов среды может показывать различные концентрации в зависимости от времени года, направления ветра, температурного режима, окружающего ландшафта и многих других факторов, к тому же в организме индивидуума могут по разному работать метаболические процессы трансформации, механизмы детоксикации, связывания, выведения и прочие процессы обусловленные наследственными филогенетическими и эпигенетическими факторами, учесть которые в полной мере не представляется возможным. Также определение аккумуляции тяжелых металлов в организме дает возможность понять их роль в формировании ранних изменений на клеточном и субклеточном уровнях;

В-третьих, в предыдущих работах информативно показаны особенности патологии, отдалённые последствия и изменения в состоянии здоровья на уровне органов и систем, направленные на поиск экологозависимых заболеваний. Данная исследовательская работа, в отличии от предыдущих, направлена на поиск первичных сдвигов клеточного гомеостаза и процессов его обеспечения, а также на поиск начальных этапах изменений на клеточном и субклеточном уровнях, проявляющиеся в лабораторных показателях у здоровых лиц, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Казахстана.

**Теоретическая и практическая значимость результатов**:

При построении схемы патогенеза на клеточном и субклеточном уровнях показано, что одной из особенностей воздействия является цитоморфологические изменения клетки, где ведущим фактором является нарушение ее барьерной функции. В результате денатурации мембраны в межклеточное пространство высвобождаются внутриклеточные ферменты (АСАТ), способные к транспорту некоторых её мономерных компонентов; при нарушение мембран эритроцитов в цитоплазму проникает различные вещества (вода и натрий), в результате чего они увеличиваются в объеме; нарушение целостности клеток делает доступным проникновение в них ксенобиотиков различной природы, способных оказывать мутагенные свойства (тяжелые металлы, вирусы и бактерии).

Выявлен дисбаланс микроэлементов: уровень цитотоксичных металлов в организме (свинец, никель, марганец) были увеличены относительно группы сравнения, при этом уровень жизненно важных микроэлементов (селен, цинк и йод) был значительно снижен, как следствие ингибирование внутриклеточных биохимических процессов на стадии включения эссенциальных элементов в ферменты, на фоне снижения барьерных и защитных функций.

Разработана гипотеза механизма образования хромосомных аберраций и рассмотрены различные пути патогенеза при химическом мутагенезе, от прямого воздействия химического агента на наследственные структуры до роли в нарушении барьерной функции клетки и тем, самым в повышении проницаемости клетки для мутагенов различной природы. На основании корреляционного анализа и регрессионной модели установлен характер патологической активности тяжелых металлов и показана их роль в патогенезе формирования цитоморфологических и цитогенетических изменений. Одним из механизмов образование хромосомных аберраций при действии химического фактора может являться ново образующиеся атомные связи между химическими элементами и молекулой ДНК, как результат конкурирование за не поделённую пару электронов донорных атомов молекулы ДНК.

Дегенеративные цитоморфологические изменения клеток (вакуольная дистрофия клеток и обсемененность микрофлорой) выступает в качестве признака токсического повреждения клетки и промежуточного звена в патогенезе формирования хромосомных аберраций через снижение первичных барьерных и защитных функции.

Биохимические и гематологические исследования показали достоверно значимые различия с контрольной группой, при увеличении среднего объема эритроцитов (MCV), характеризующие анизоцитоз, у преобладающего процента лиц, в регионах с повышенной экологической нагрузкой. Наблюдается общая массовая тенденция в изменении морфологической структуры клеток крови (распространения признака пограничного состояния), при нормальном состоянии основных показателей крови. В качестве биохимических критериев донозологических состояний рекомендованы показатели повышение АСАТ и ГГТ.

В качестве практической значимости предложены показатели, способные выступать как биомаркеры донозологических изменений у лиц проживающих в неблагоприятной экологической обстановке:

уровень хромосомных аберраций частотой выше 1,5%;

повышенный уровень аберраций хроматидного типа;

цитоморфологические изменения в виде вакуольной дистрофии, кариорексиса, фагоцитированного апоптоза (остаточные тельца);

эпителиальных клеток с признаками повреждения;

повышенное содержание токсичных микроэлементов, таких как (Ni, Pb. Mn);

сниженное содержание эссенциальных микроэлементов (I, Zn, Se);

анизоцитоз эритроцитов, повышения значения MCV;

повышение АСАТ и ГГТ.

Рекомендован спонтанный уровень ХА перестроек хромосом не превышающий 1,5 %, включая 0,85 % мутаций хроматидного типа и 0,65 % - хромосомного.

Дана шкала цитогенетического риска, включающая в себя 4 категории: допустимый, повышенный, высокий и сверхвысокий.

Частота ХА у представителей 1, 2 и 3 групп составили 1,7±0,15%, 1,3±0,13% и 1,4±0,14% соответственно, полученные данные свидетельствуют о мутагенезе химического происхождения, на что указывает преобладание ХА хроматидного типа и корреляционно – регрессионный анализ.

Методы культивирования лимфоцитов крови, с целью учёта ХА и кариотипирования, цитоморфологическая оценка эпителиальных клеток, определение микроэлементов в крови, микроядерный тест, гематологический и биохимический анализ крови могут использоваться в качестве индикаторов донозологической диагностики.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Выявлены особенности различий в лабораторных показателях при проведении цитогенетических, цитоморфологических, микроэлементных, биохимических и гематологических исследований у здоровых лиц, проживающих в экологически неблагоприятным регионе.

2. Определены ранние изменения клеточного гомеостаза, характера сдвига процессов клеточной регуляции и лабораторные показатели отражающие данные изменения, до проявления физиологических нарушений на уровне органов и систем организма.

3. Представлен механизм патогенеза отражающий как повышение уровня токсичных микроэлементов вызывают деструктивные процессы в клетках эпителия, цитоморфологически проявляющиеся в виде вакуольной дистрофии клетки и разрушения клеточной мембраны.

4. Представлена модель формирования хромосомных мутаций, показывающая зависимость и причинно-следственную связь частоты хромосомных аберраций с химическими микроэлементами в организме и повышением микрофлоры. Цитоморфологические изменения в клетках оказывают эффект на образования хромосомных аберраций и выступают в качестве промежуточного этапа в процессе мутагенеза.

5. В отличие от ранних работ, предложены лабораторные показатели в качестве биоиндикаторов донозологических состояний.

**Апробация работы.**

Результаты исследований и основные положения работы были и представлены на следующих конференциях и конгрессах:

- Актуальные проблемы биологии и экологии: материалы международной научной конференции (г. Караганда, 2018);

- Интеграция науки, образования и производства: Международная научно-практическая конференция (г.Карагнада, 2018);

- Профессия и здоровье: Материалы II Международного Молодёжного Форума (г. Ялта, 2018);

- Экология. Радиация. Здоровье: материалы XIV международной научно-практической конференции (г. Семей, 2019);

- 15-й Российский национальный конгресс с международным участием «Профессия и здоровье» (г. Самара, 2019);

- Охрана здоровья медицинских работников: Материалы научно-практической конференции (г. Караганда, 2020);

- Наука и здоровье: Материалы Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (г. Семей, 2021);

- Сохранение здоровья работающего населения. медицинские осмотры, проблемы и возможности: Материалы научно-практической конференции (г. Караганда, 2021);

- Результаты опубликованы в журналах базы данных Scopus «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences» ([Macedonia](https://www.scimagojr.com/journalrank.php?country=MK)), «Israel Journal of Ecology and Evolution» ([United Kingdom](https://www.scimagojr.com/journalrank.php?country=GB)), «Медицина труда и промышленная экология» (Россия), и в журналах рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «Вестник Карагандинского университета. Серия: Биология. Медицина. География» и «Астана медициналық журналы».

**Внедрение результатов работы.**

В настоящее время результаты работы внедрены в «Научно-исследовательскую санитарно-гигиеническую лабораторию» Института общественного здравоохранения и профессионального здоровья НАО «МУК» и в исследовательский парк биотехнологии и экомониторинга биолого-географического факультета НАО «КарУ им. Е.А.Букетова» для выполнения исследовательских работ в биомедицинских исследованиях (Приложение А).

**Декларация личного участия автора.**

Автором лично разработан дизайн исследования, проведены цитогенетические, цитоморфологические и гематологические исследования, выполнены приготовления препаратов, анализ микроскопии, статистическая обработка данных. Автор участвовал в сборе биоматериала для биохимических и микроэлементных исследований, проведен статистический анализ результатов по данным видам исследования и анализ полученных результатов. Сформулированы основные положения, выводы и диссертационная работа. Самостоятельно написан текст научных публикаций. Личный вклад автора составил 89 %.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация включает введение, 3 раздела, заключение, выводы и список использованной литературы. Объём диссертации составляет 161 страниц. Диссертация иллюстрирована 12 рисунками, 44 таблицами и 1 формулой. Количество использованной литературы составляет 275, в том числе 123 иностранных источников.

1 ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ О ВЛИЯНИИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ФАКТОРОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ

1.1 Экологическое загрязнение и безопасность проживания населения

Загрязнение химикатами различных экологических объектов, является причиной аккумуляции и поступлению их в организм через водные ресурсы, атмосферных воздух и продукты потребления.

Поскольку использование разнообразных химических соединений получает все большее распространение, приобретает актуальность возможность прогнозирования потенциальной биологической опасности данных веществ. Получение такой оценки - важная предпосылка управления риском. В этой новой области знания проблема оценки экологического риска от химического воздействия в контексте контроля химических веществ привлекает особое внимание. Сложности проведения исследований – в том, что, живя в мире, где используется много химических веществ, а данные по токсичности ограниченны, мы должны делать обобщения, применимые ко многим веществам, внушающим потенциальное или известное опасение, с точки зрения токсикологии [1].

Проблема оценки экологического риска от химического воздействия в контексте контроля химических веществ в последние годы особенно актуальна [2].

Развитие промышленности, экологическое загрязнение, увеличение случаев заболеваний, нарушения правил и норм гигиенического контроля, отсутствие специализированных профилактических мероприятий для экологически неблагоприятных регионов, в силу недостаточного финансирования и отсутствия экспертов, требуют не только санитарного и экологического контроля, а также понимания потенциального риска здоровью населения, с учётом отдаленных эффектов, способных проявлять в следующих поколениях.

Загрязнения всех объектов среды имеет значения для проникновения поллютанты в организм, поскольку загрязнители могут проникать ингаляционно из воздуха, орально с пищей и водой, а также накожно с землей и выпадением осадков. Однако, до сих пор отсутствует понимание патологического эффекта от такого воздействия, поскольку не до конца ясна способность таких веществ к биотрансформации в организме, способность к модификации после проникновения в организм, органы мишени аккумуляции, совместный эффект после взаимодействия между собой и перекрест различных процессов, где химические вещества предусмотрены как коферменты.

В промышленных регионах и в регионах повышенной химической нагрузки, химические вещества могут поступать в организм через разные объекты среды: с вдыхаемым воздухом, употреблением воды и продуктов питания, а также через кожу. Хотя часть биологической роли тех или иных веществ уже известна, до сих пор вопрос больше по их воздействию на организм, чем ответов. С этой целью проводят дорогостоящие фундаментальные исследования для понимания механизма и этапов образования патологии, и способы выявления риска, прогнозирования неблагоприятных эффектов на состояние здоровья организма.

Для решения всех этих вопросов, в первую очередь необходимо понимание механизмов воздействия химического агента и последующие изменения на метаболическом, клеточном, системном уровнях в организме. Это позволит правильно оценивать риски, разработать способы профилактики, рационально использовать ресурсы и оптимизировать экологическую нагрузку до уровня безопасного для проживания в таком регионе.

Имеющиеся многочисленные работы пытаются определить роль экологического влияния на различные заболевания. Данная задача является сложной, поскольку не просто идентифицировать долю дисперсии того или иного фактора, а также их комбинированное действие в развитии патологии, к тому же, такие работы носят однонаправленный характер исследования. Вместо этого, следовало бы сконцентрироваться на изучение общих биологических и физиологических отклонениях, учетом ранних донозологических изменений в организме, в результате такого воздействия.

У некоторых авторов встречается понятия как «экологозависимые и экологообусловленные заболевания», при этом граница между понятия достаточно условная и нечеткая. Под данными терминами авторы имеет виду, болезни на развитие, на распространение, на частоту которых повлияла экологическая обстановка и факторы среды обитания [3].

Во многих регионах обнаружены высокие концентрации диоксид азота, они могут быть объяснены влиянием выбросов автомобилей. Данные вещества вдыхаются вместе с воздухом и взаимодействую со слизистой оболочкой эпителиальных клеток, что вызывает их морфологическую деформацию, возможность проникновения ксенобиотиков и аллергенов, раздражение и иммунный ответ. Это определяет высокий удельный вес аллергических заболеваний в структуре общей заболеваемости, особенно среди подрастающего поколения [4-6].

Для экологического контроля тяжелых металлов в качестве поллютантов на загрязненных территориях используют различные объекты среды: пыль атмосферного воздуха, пробы воды с различных источников. В работах Российских ученых [7] встречаются утверждения, что в летний период года загрязнения значительнее, чем в зимний период.

Загрязнение экологии в результате антропогенного влияния, развития промышленности, индустриализации, с целью повышения экономической выгоды не может быть оправдана в полной мере, если не проводится стратегическое оценивания экосистемы как среды обитания для разных популяции [8]. Поэтому изучение такого воздействия, его влияние на состояние здоровья и экологическую среду в целом необходимо для контролируемого антропогенного воздействия на среду обитания в допустимых и известных пределах. Это поможет снизить уровень экопатологий. Вредные факторы среды они часто становятся причиной возникающих в организме патологических реакций, называемых экологопатическими [9].

Таким образом, наблюдается разнонаправленность, с одной стороны которой рост население, потребность в увеличении производственных благ, а с другой стороны ухудшения экологической ситуации и загрязнение среды обитания, что требует рационального природопользования и сохранения баланса [10]. Известно, что в загрязнения окружающей среды вносит свой вклад климат, так температурные режимы, движения ветра, выпадение осадков сказываются на атмосферном воздухе, водных источниках и почве. К тому же климат является составной частью экологической обстановки и сам непосредственно может влиять на гемостаз по средствам высоких и низких температур, ультрафиолетового излучения [11- 12].

По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) значительная часть болезней развивается в результате проживания на экологически загрязненных территориях. Влияние загрязнение на состояние здоровья увеличивается и имеет тенденцию к росту по многим формам заболевания. Это определяет одну из основных задач современной науки о жизни – сохранение качества жизни и снижение эффекта от возрастающего загрязнения токсикантами окружающей среды [13].

Проблема исследования данного вопроса заключается в сложном химическом составе объектов окружающей среды, через которые химические вещества попадают в организм, их комплексном воздействии, и способности к трансформации в результате взаимодействия с биомолекулами и между собой [14-15].

Данные о пространственной распространенности экологического воздействия на состояние здоровья населения показывают, что значительному риску воздействия условиям среды подвергается население, проживающего в зонах экологического кризиса, население крупных городов и население, проживающие в условиях промышленного региона [16]. Имеется данные о загрязнении атмосферного воздуха поллютантами и мелкодисперсной пыли в промышленном регионе Восточно-Казахстанской области (на примере г. Усть-Каменогорск и г. Риддер) [17].

Одним из основных объектов для накопления поллютантов и через который происходит попадание их в организм является вода. Имеются исследования, показывающее результаты исследования водных источников, в них сообщается о наличие в воде различных веществах относящихся к разным классам опасности [18].

Выявлена связь химического состава питьевой воды и элементного состава волос жителей, отражающая физиологическую неполноценность воды за счет низких концентрацией кальция, магния и селена [19]. Превышение содержания общего железа в воде из подземных водоисточников оказывает влияние на ее мутность [20]. Оценка риска безопасности питьевой воды способствует идентификации мест загрязнения и планирования при их дальнейшем использовании [21]. Предложены 4-уровневая оценка качества воды водохранилищ по среднемноголетним показателям азота аммонийного, нитридов (4 класс), ртути и кадмия (3 класс), никеля, цинка, железа и меди (2 класс), свинца, хрома, фтора, фенолов, синтетических ПАВ (1 класс) [22].

Многочисленные гигиенические исследования почвы на разных экологических территориях и разными коллективами исследователей показывают, что тяжелые металлы являются основным источником загрязнения объектов окружающей среды [23], такие данные представлены для мышьяка, никеля, кадмия, свинца, меди и цинка [24-25]. Экологический риск относится к числу особых характеристик оценки негативных последствий нарушений комфортности территории, его понятию придается особое значение [26-27], уточняются формулировки и терминология, излагается процедура оценки [28-29]. Негативное воздействие техногенного загрязнения свинцом и пылью испытывают жители г. Усть-Каменогорск [30-31], о чем свидетельствуют многочисленные исследования гигиенического направления.

Показано, что в г. Усть-Каменогорск атмосферный воздух и подземные воды подвержены наибольшему техногенному загрязнению [32]. Так, исследования почвы г. Усть-Каменогорска обнаружили в пробах почвы наблюдается повышенное содержание меди в среднем до 24,2 ПДК, цинка - до 18,1 ПДК, хрома - до 15,1 ПДК, никеля -до 9,8 ПДК, свинца до 3,9 ПДК, мышьяка - до 1,4 ПДК, кобальта - до 2,7 ПДК [33].

А исследование пыли атмосферного воздуха в Усть-Каменогорске показывает наличие в ней 16 загрязняющих веществ, значимую долю среди которых занимают - тяжелые металлы [34-37].

Аналогичная экологическая ситуация наблюдается в г. Темиртау, где исследования показывают повышенное содержание тяжелых металлов в пыли г. Темиртау, превышающее предельно допустимые концентрации [38-39]. В 2018 году г. Темиртау занял второе место среди городов РК по количеству выбросов токсикантов в окружающую среду, что составило 587 000 тонн. В веществах, загрязняющих и поступающих в атмосферных воздух г. Темиртау преобладают твердые частицы разного диаметра, соли тяжелых металлов, углеводороды [40].

Проблема высыхания Аральского моря имеют значение для всего мирового сообщества, и является объектом изучения не только Казахстанских экологов, ну и специалистов всего мира. За счет потери Аральским морем 80% от объема воды, 67% площади моря образовалась открытая территория, содержащая соединения соли [41-43], с которой регулярно поднимаются пылевые бури и покрывают близлежащие населённые пункты (25 миллионов гектар) [44]. Исследователями показано, что в пылевых бурях обнаруживаются тонкодисперсная пыль, различные соли, перемешанные с химическими веществами [45]. Вклад в сложную экологическую обстановку Приаралья вносят загрязнение тяжелыми металлами (свинец, кадмий, никель), стойкими органическими веществами, гексахлораном и радионуклидами. Проведенные исследования «Научно-практическим центром санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» показали высокий уровень химической нагрузки на населения в условиях г. Аральск [46-47]. Согласно санитарно - гигиенической оценки атмосферный воздух и открытые водные ресурсы г. Аральск загрязнен солями тяжелых металлов (никель, марганец, свинец, медь, цинк, железо) [48-49]. В г. Атасу, который был выбран нами в качестве региона сравнения гигиенические исследования и экологическая оценка территории повышенное значение аналогичных токсикантов не выявило [50-51].

В исследованиях, было показано, что в населенных пунктах в регионе Аральского моря наблюдается высокая концентрация солей натрия, калия, свинца и кадмия [52-53]. Названные выше токсичные вещества аккумулируются в растениях и по пищевым цепочкам попадают в организм животных, накапливаясь в органах-мишенях – печени и почках. Повышенная концентрация солей (два ПДК) в водных источников, приводит к накоплению их в организме лиц, употребляющих её, что сказывается на состоянии здоровья и проявляется в виде заболеваний пищеварительной и мочеполовой систем [41-43].

В ходе проведенного НИР в 2007-2009 годы ТОО «Центр охраны здоровья и экопроектирования» МООС РК «Разработка экологических методов оздоровления населения в регионе озера Арал» получены выводы показывают, что по причине Аральской катастрофы имеется недостаточность доброкачественной питьевой воды и не безопасность растительной продукции. В данном исследовании показано, что места произрастания растительных продуктов питания и сами продукты (овощи) загрязнены мышяком, кадмием, ртутью и свинцом [54-55].

Предприятия загрязняющие регион Аральского моря это Таджикский алюминиевый завод, Рогунская и Камбаратинская ГЭС [44 - 45].

Другим химическим соединением, пестициды являются одним из основных загрязнителей, вносимых в окружающею среду самим населением, но особую опасность представляют хлорорганические пестициды: дихлордифенилтрихлорэтан и его метаболиты, гексахлорциклогексан и его изомеры, дикофол; металлосодержащие пестициды: гранозан и другие. Остаточные количества этих препаратов распадаются и обнаруживаются до настоящего времени почти во всех объектах окружающей среды и поэтому эти и некоторые другие пестициды данной группы включены в перечень приоритетных загрязняющих веществ фонового мониторинга. Повышенное содержание данных пестицидов были обнаружены при исследовании липидов у подрастающего поколения, проживающего на загрязненных территориях экологического кризиса Приаралья[56-57].

Несмотря на закон «О мерах по социальной защите населения Приаралья», в зонах экологического неблагополучия Приаралья, к сожалению, не проводится по настоящее время мониторинг за состоянием окружающей среды, на основании которых можно было бы принять конкретные оздоровительные меры. В настоящий момент в связи с отсутствием систематических наблюдений не представляется возможным дать объективную оценку одному из указанных ниже главных критериев определения границ зоны катастрофы, кризиса и предкризиса - превышение ПДК загрязняющих веществ в окружающей среде в размерах, угрожающих жизни населения.

Хотя патогенез развития физиологических изменений не изучены в полной мере, последствия воздействия регистрируются как отклонения в работе системы метаболизма, что приводит к дисбалансу микроэлементов (МЭ), изменению соотношения форменного состава крови, структурным изменениям на клеточном, тканевом и органом уровне [58]. Особенно сенсибилитивно реагирует на такого рода воздействия подрастающее поколение, у которого метаболизм протекает интенсивнее [58-60].

Эпидемиология развивающаяся в направлении экологически зависимых заболеваний обращает внимание на уровень загрязнения окружающей среды химикатами и токсикантами, особое внимание уделяется солям тяжелых металлов, как основного фактора при проживания на загрязненных территориях [61-63].

В доказательстве связи состояния здоровья с факторами окружающей среды существуют большие трудности. Стохастический характер возникновения и распространения заболеваний требует комплексного оценивания по совокупности критериев, при длительном мониторировании факторов, что сужает ее использование для грубой оценки связи выявленных заболеваний с загрязнением окружающей среды. Утверждают, что показатели заболеваемости отклоняются на уровне более 8-10 ПДК, функциональные пробы – 5-8 ПДК, накопление веществ и биохимические показатели – на еще более низком уровне [64].

Таким образом, экология и условия среды обитания являются одним из важных факторов, определяющих качество жизни и состояние здоровья населения, в частности, и всего биоценоза, в общем.

1.2 Формирование физиологических нарушений здоровья у населения под влиянием неблагоприятной экологической ситуации

Одной из наиболее актуальных и важных современной науки о жизни становится изучение отсроченных эффектов воздействия, от последствий техногенного загрязнения экологии. Одним из факторов риска в экологически неблагоприятных условиях является химическая нагрузка. Длительное поступление экотоксикантов даже в пороговых значения предельно допустимой концентрации, приводит к ответу организма, в виде иммунного стресса и расхода внутренних резервов, что в конечном итоге проявляется нарушением здоровья. Длительное воздействие химических ксенобиотиков вызывает ответную реакцию со стороны организма, где особое значение имеет их метаболизм, элиминация и детоксикация.

Вместе с тем для оценки химической нагрузки имеет важное значение состояние барьерных функций как первичного защитного звена местного иммунитета. Цитологическое состояние слизистых оболочек носа (СОПН) и буккальных эпителий щек (БЭЩ) непосредственно контактирующие с атмосферным воздухом являются информативным тестом при оценки токсикологического действия, так как они образуют барьер и покрывают все органы, в том числе контактирующие с внешней средой. Клеточный состав и морфологические признаки клеток буккального эпителия относительно постоянны и имеют физиологические пределы, а значит могут служить неинвазивным способом оценки, также их можно рассматривать в качестве мишени и отражают не только местный иммунитет, но отдаленные последствия мутаций [65].

Появление двуядерных клеток при пролиферации буккального эпителия характерно для контакта с мутагенами внутренней и внешней среды [66], о чем говорят разные исследователи, использовавшие этот показатель для оценки экологической обстановки.

Пролиферация клеток связана с увеличением количества двуядерных клеток, количество апоптозных тел в эпителиоцитах, увеличение цитологической кинетики и также характеризует неблагоприятное воздействие загрязнений среды на организм жителей [67].

В литературных источниках неоднократно приводились данные, о цитоморфологических изменениях в клетке (многоядерность, фагоцитозно-апоптозные тельца, микроядра и сдвоенное ядро), характерных при контакте с веществами обладающими мутагенными свойствами [68-69].

Апоптоз может быть стимулирован различными процессами, от механического повреждения мембраны, до запуска внутренних биохимических процессов на фоне интоксикации и при заболеваниях и пр. В связи с этим различают спонтанный и индуцированный апоптоз. Спонтанный апоптоз наблюдается в физиологических условиях. Индуцированный апоптоз, как следует из определения, индуцируется внешними факторами, в том числе токсическими и др. [70].

Зернистые лейкоциты, в первую очередь эозинофилы и тучные клетки играют ведущую роль в развитии реакции гиперчувствительности немедленного типа, дезинтеграция гранул которых приводит к обогащению ткани медиаторами воспаления [71].

При длительном хроническом воздействии химических факторов «малой интенсивности» процесс интоксикации вначале сопровождается снижением метаболической активности и детоксикационной свойств гепатоцитов. Последовательность реакции различных изоформ цитохрома Р-450, оказывают важнейшее влияние на метаболизм и элиминацию ксенобиотиков. Семейство цитокинов, выступающих в роли первичных активных веществ, реагирующих на воспаление, запускают синтез вторичных медиаторов воспаления клетками печени [72]. Взаимодействие химикатов и ксенобиотиков в различных клетках, происходит по схожим сценариям, где ключевым моменты является повреждение мембранных компонентов и утрата синтетической способности клетки к регенеративным процессам. Морфологически эти проявления могут не обнаруживаться в гепатоцитах, в отличие от клеток эпителиальной ткани, однако биохимически и функционально реакции схожи. Так, снижение синтетической способности клеток печеночной ткани характеризуется снижением альбуминов, что приводит к накоплению токсинов в организме, нарушению метаболического потенциала, белок и липидо-синтезирующей функции печени ухудшающие билиарную экскрецию (отток желчи). Хронические заболевания печени сопровождаются существенным снижением белковосинтетической функции печени и мезенхимально-воспалительным процессом (диспротеинемия со снижением содержания альбумина и значительным ростом гамма-глобулинов) [73].

Необходимо обратить внимание на процессы аутосенсибилизации в том числе эритроцитов иммуноглобулинами, что вызывает их преждевременное разрушение (гемолиз) и как следствие анемию. Известно, что печеночный гепсидин ассоциирован с абсорбцией железа в пищеварительном тракте и выведением его из дегенерированных эритроцитов [74-76].

Система крови одна из первых реагирует на присутствие во внешней среде вредных химических веществ, поэтому соотношение клеточного состава крови меняется даже при наличии низких концентраций, следовательно, проведение гематологических тестов является обязательным. Признаки анемизации – эритроцитопения, ретикулоцитоз, выявлены при воздействии соединения свинца. Рядом исследователей изучался токсический эффект меди и кадмия: повышение их содержания вызывает в организме гипохромную анемию и протеинурию. Аналогичные гематологические сдвиги описаны при действии препаратов цинка, фтора, молибдена, диоксида серы и оксида азота. В ряде исследований было выявлено неспецифическое действие стойких органических загрязнений на кровеносную систему, характеризующееся снижением функции клеток, не дозреванием и не полной дифференцировкой их [77].

Описано, что микроэлементы (МЭ) участвуют во многих процессах жизнедеятельности клетки, в качестве составной части ферментов ответственных за регенерацию, дифференцировку, апоптоз и других естественных процессов в клетке, но при этом другие микроэлементы или их дисбаланс (избыток и нехватка) приводят к патологическим и дегенеративным процессам в организме. Микроэлементный баланс определяет функциональность организма и нормальность течения метаболических процессов, тогда как сам уровень микроэлементов в организме определяется поступлением их в организм ингаляционным и пероральным путями из окружающей среды. Дефицит микроэлементов приводит к снижению активности металлосодержащих ферментов и гормонов, что негативно сказывается на состоянии организма, а избыток приводит к аккумуляции их в клетках, тканях и органах, что оказывает токсический эффект [74].

Накопление металлов в различных биообъектах могут характеризовать интенсивность и длительность химической нагрузки. В исследованиях показано, что для определения острого токсического эффекта более показательным является исследования на концентрацию металлов в крови, а для выявления хронического эффекта лучше подойдет исследования волос, так как там выявлено накопление металлов в организме [78].

Биохимические методы исследования крови являются наиболее показательными и достоверными для определения физиологического гомеостаза метаболических процессов и в качестве показателей, отражающих защитно-адаптационные реакции организма [76]. Биохимические показатели – это специфические маркеры, остро и показательно реагирующие на дефицит витаминов и микроэлементов, отображающие обмен белков, углеводов и прочих метаболических процессов и показывающие функциональное состояние эндокринных органов и органов внутренней секреции. Биохимический анализ крови важен для диагностики практически всех болезней, что является особенно важным для выявления и ранней диагностики экологозависимых нарушений. Основным органом детоксикации является печень осуществляющая белок-синтетическую, детоксицирующую, липосинтезирующую функции.

Химические токсиканты при воздействии на внутриядерные структуры могут вызывать мутации и являются основной причиной химического мутагенеза. Механизмы образование мутаций на генном, хромосомном и геномном уровнях не до конца известны, а последствия воздействия низких доз и длительной экспозиции являются актуальными вопросами для экологической генетики и гигиены, поскольку они проявляются в виде наследственных заболеваний, риска новообразований, и снижении защитных возможностей организма.

Таким образом, важным звеном воздействия химических факторов «малой интенсивности» на организм является поликомпонентное воздействие и изучение его механизма расширяет наше представление о спектре его биологического действия и определяет их перспективы в качестве инструмента для обоснования специфических профилактических и лечебных мероприятий. Для оценки донозологического состояния эколого-обусловленных нарушений у лиц, подвергающихся воздействию токсичных веществ, настоятельно необходимы обоснование комплекса надежных показателей и разработка диагностических критериев.

Оценка донозологического состояния здоровья населения позволит определить общее этапы формирования предпатологических процессов, предпринимать меры предостерегающие развития заболевания, охарактеризовать условия среды обитания и избежать медико-социальных последствий.

1.3 Донозологические механизмы развития экологически зависимых нарушений здоровья

Минимизация токсического воздействия факторов среды является приоритетной задачей для гигиенической науки окружающей среды и экологии [79].

Одним из новых направлений в профилактической науки, является донозологическая диагностика, которая основана на изучении ранних физиологических изменениях, характеризующих нарушение здоровья, но еще без явных признаков болезни, другими словами пограничное состояние. При этом определение конкретных и специфических техник, лабораторных показателей, и методов исследования для оценки здоровья недостаточно для общепринятого использования [80]. То есть, процесс развития заболевания можно рассматривать как процесс постепенный и содержащий несколько этапов. На начальных этапов которого, происходит снижение адаптационных возможностей организма к условиям среды, а на финальных этапах наблюдается дезадаптация к условиям среды [81-82].

Снижение резервов организма приводит к неспособности приспособиться к условиям среды и является сигналом для прогноза развития болезни, а также первичной внутренней причиной возникновения самого синдрома. Не одно заболевание не появляется в одночасье (за исключением, этиологически травматических), сперва организм расходует внутренние резервы для поддержания нормального состояния, на этом этапе физиологические показатели находятся в пределах нормы, по истечению их, организм старается адаптироваться к воздействующим условиям или факторам, на этом этапе физиологические показатели не значительно могу изменяться (либо в виде колебаний, либо в виде нахождения на границе нормы), и только после срыва адаптационных возможностей начинается развитие предпатологии, которой должны соответствовать физиологические донозологические критерии, которые позже перерастают в картину характерную тому или иному заболеванию [83].

Снижение способностей организма к приспособлению к окружающей среды - процесс длительный и раннее его обнаружение может не допустить развития заболевания [84]. Но продолжительное воздействие на организм неблагоприятных факторов приводит к истощению его ресурсов и развитию патологических процессов снижающих [85-89].

Одним из факторов риска, способствующих снижению адаптационных способностей организма, является химическая нагрузка. Длительное воздействие химических ксенобиотиков вызывает ответную реакцию со стороны организма, где особое значение имеет их метаболизм, элиминация и детоксикация. Основным органом детоксикации является печень, осуществляющая белок-синтетическую, детоксицирующую, липидосинтезирующую функции.

Ряд химических эссенциальных элементов необходимые организму для синтеза и нормальной работы ферментов и гормонов не образуются в организме самостоятельно, а проникают из внешней среды, что определяет значения состава и качества окружающей среды в системе баланса между средой и живой системой. В естественных условиях сформировались оптимальные обменные процессы определяющие микроэлементный баланс. Микроэлементы - это «пища для эндокринных желез». Они не участвуют в энергетическом обмене, но именно они управляют обменными процессами, входя в состав многих ферментов.

Биохимические показатели – это специфические маркеры, отражающие функциональное состояние органов и систем, общего гомеостаза, процессы метаболизма (процессы обмена основных органических компонентов), дефицит витаминов и дисбаланс микроэлементов. Так, белковая система крови является фактором, защищающим сосудистую стенку и предотвращающим всасывание экотоксикантов и, в первую очередь, это альбумин. Альбумин, будучи единственным катионным белком сыворотки, выполняет функцию транспорта эндогенных и экзогенных соединений. Установлено, что у жителей региона с высоким техногенным загрязнением отмечается отчетливая тенденция к снижению общей, эффективной концентрации альбумина [90-91]. Повышение уровня мочевой кислоты (МК) - гиперурикемия, нередко связано с высоким уровнем содержания триглицеридов.

Различные физиологические изменения при продолжительной химической нагрузке, способны проявляться не только в виде изменения основных лабораторных показателей крови и ферментативных процессах, а также в морфологических изменениях на клеточном уровне, что в конечном итоге может приводить к нарушению цитогенетической стабильности, проявляясь в мутациях на всех уровнях (генный, хромосомный, геномный) превышающих уровень не индуцируемого мутагенеза и регистрируемых в виде разрывов хромосом, поломок хромосом, микроядер, сдвоенных ядер, ядерных перетяжек [92-97].

Иммунная система обладает способностью памяти и обновления способов регуляции гомеостаза через защитную функцию и связи с внутренними органами и системами организма. Учитывая способность иммунной системы первичной ответной реакции на воздействия фактора, можно говорить что среди показателей иммунной системы могут быть маркеры воздействия факторов окружающей среды. Однако оценка ситуации, когда выявляются эффекты последействия, не оставляют места для профилактических мероприятий.

К неблагоприятным факторам воздействия среды, можно отнести и антропогенные факторы, которые также приводят с снижению адаптационных возможностей организма. Примером вредности, оказывающей существенное влияние на иммунную систему, может служить усиленная продукция иммуноглобулинов G, А и М. Иммунологические реакции сопровождаются заметными нарушениями физиологических процессов (характеризуются симптомами), а их запускают сбои в гомеостазе, сдвиги которых предшествуют клиническим проявлениям различных патологий [98-99].

При поступлении ксенобиотиков в организм, происходит активация системы антиоксидантной защиты, ферменты которой предназначены для окисление инородного тела и окисления его, в результате чего в организме образуются продукты их работы, обладающие свободнорадикальными свойствами, регистрация которых возможна путем исследования крови на показатели окислительного стресса [100]. Продолжительная активация системы антиоксидантной защиты, приводит к истощению ее синтезирующей функции, в результате чего увеличивается число свободнорадикальных молекул, что приводит к перекисному окислению липидов (ПОЛ), и последующему обнаружению в крови продуктов данного процесса (малонового диальдегида). На сегодняшний день накоплен фактический материал о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестозов, фетоплацентарной недстаточности, угнетении адгезии, регуляции оксидативных процессов [101-102].

Здоровье нации это один из основных ресурсов любого социального государства, и наиболее важное значение , с точки зрения человеческих ресурсов имеет - репродуктивное здоровье населения. К которому относиться и здоровое созревание в пубертатный и в фертильный период, способность организма к зачатию и вынашиванию потомства, а также защита материнства и детства.

Одой из основных причин нарушения репродуктивного здоровья является хромосомные мутации. В свою очередь, причинами таких мутаций могут вещества обладающие мутагенными свойствами, от элементарных частиц, способные связываться с атомами в молекуле ДНК, до веществ способных повреждать веретено деления и тем самым вызывать геномные мутации двойные ядра в клетках. Это сказывается на демографических показателях, а также на показателях врожденных заболеваний.

Высыхание Аральского моря стало глобальной экологической проблемой и породило Аральский кризис, экологическая проблема, влияющая на здоровья населения, которого заключается в сильным химическим загрязнением территории самого Аральского моря и ближайших населенных пунктов (например, сбросы промышленных отходов). Аккумуляция токсикантов в течение длительного времени, привело к тому, что близлежащие территории вокруг Аральского моря загрязнены химическими веществами.

Цитологическая диагностика часто используется для морфологической оценки состояния клетки организма или культуры клеток, а также этот метод позволяет оценить состояние структурных компонентов клетки.

Как известно, дети являются наиболее уязвимой частью населения, реагирующей на состояние экологической обстановки. Так, в регионах экологического неблагополучия, дети отстают в физическом и половом развитии [103-105]. Поэтому понимание процессов воздействия факторов среды, изучения потенциальных последствий на разных уровнях, а также разработка способов контроля и регулирования этих воздействий должны носить практический характер.

Данные физиологические изменения перерастают в симптому болезни, например, химические токсиканты попадающие в организм, их дальнейшая трансформация и метаболизм, являются причиной увеличения числа липопротеидов низкой плотности и повышения холестерина, а также повышения вязкости крови вследствие склеивания тромбоцитов, что в конечном итоге складывается в нарушение кровообращения, в сосудистую дистонию, в энцефалопатию, на фоне проживания на загрязненных территориях. Подобных исследований, описывающих развития болезни из-за условий проживания или по причине токсико-экологического воздействия становится больше [106-113].

Основываясь на этом, подчёркивается актуальность оценки донозологического состояния здоровья населения, направление на понимание физиологических и биологических процессов формирования изменений в организме.

1.4 Обзор последствий проживания в экологически неблагоприятном регионе

Экологические факторы, несомненно, действуют на биологические системы и могут провоцировать нарушения гомеостаза и последующие развития болезни [114-117]. В современной науке уже много лет идут споры касательно эколого-обусловленных и эколого-зависимых заболеваний, причинами которых являются вредные факторы среды. Сегодня длительное и увеличивающееся воздействия факторов среды обитания оказывает эффект превосходящий ресурс биологической адаптации и резистентность, что проявляется не способностью организма приспособиться к изменениям экологической обстановки, и приводит к различным заболеваниям [118-119]. Доказано, что состояния здоровья подвергается риску у лиц, которые проживают в негативных экологических условиях загрязненной окружающей среды [120-122].

Данные научной литературы показывают, что состояние здоровья населения в города с развитой промышленностью подвергается значительному воздействию факторов среды, что проявляется в увеличении часто заболеваемости [123-127].

Практически нет данных по чисто эндемичным экологическим болезням, т.е. болезни причиной которым была лишь одна экологическая обстановка. Чаще всего мы наблюдаем болезни, развитие которых было обусловлено снижением резервов организма, срыва адаптационных и резистентных способностей. Это самые обычно распределенные заболевание, чья частота увеличилась в результате экологической обстановки [127].

Не удивительно, что основные органы и системы подвергшееся воздействию неблагоприятных факторов среды и болезни которых лидируют в экологически неблагоприятном регионе - это болезни органов выполняющих защитную, барьерную и выделительную функции [128]. Также известно, что любое системное или органное изменение сопровождается изменением ткани органа или системы, чему в свою очередь предшествует изменения на клеточном уровне. Различные данные показывают корреляционные связи между воздействием фактора среды и нозологической формой заболевания, однако это мало что дает в плане понимания патогенеза развития заболевания, особенно ранних физиологических донозологических изменений, а самый сложный момент заключается в отсутствии понимания способов снижения экологического риска [129-130]. При этом, если экологическое влияние не устранимо и имеет частный характер и влияет только на определённую систему или орган, а не комплексно на весь организм (исключение генетический аппарат, здесь влияние не допустимо), то гигиенические исследования и профилактические мероприятия могут являться выходом из ситуации [131-135].

В литературе имеется множество свидетельств о закономерностях возрастания случаев заболевания и факторами загрязнения экологии. К таким заболеванием можно отнести увеличение случаев врожденных пороков развития, наследственных заболеваний, онкологических заболеваний, заболеваний выделительной системы, заболевания органов дыхания и пищеварения, а также иммунологических заболеваний [136-138].

При изучении влияния вредных факторов среды недостаточное внимание удаляется длительному поступлению даже низких концентраций химического вещества, которые могут аккумулироваться в организме и вызывать отсроченный эффект в виде заболевания не ясной этиологии. Поиск индикаторов таких изменения является задачей для многих исследователей занимающихся данным вопросом [139-140].

Всемирная организация здравоохранения отмечает, что одним из основных экологических факторов влияющих на сердечнососудистые заболевания является химические вещества в атмосферном воздухе [53].

Такие первичные и обратимые изменения физиологических параметров, вследствие неблагоприятного воздействия факторов среды, ощутить практически невозможно, а заметный патологических эффект чаще всего становится необратим при продолжающимся воздействии фактора. Николас Э.Эшфорд и Клодиа С.Миллера считают что химические факторы воздействия среды могут вызывать врожденные пороки развития и дефекты, заболевания репродуктивной системы и нарушения спермагенеза и многие другие [141]. Помимо всего прочего возможны какие-нибудь патологические изменения в организме при очень низких дозах химического фактора, отличного от концентрации явного отравления [142-143].

Различные исследования показывают, что загрязнение территория вблизи Аральского моря тяжелыми металлами воздействует на развитие заболеваний различных органов и систем [144-150].

В проведенных ранних исследованиях по Приаралью выявлено, что среди демографических показателей отмечено снижение продолжительности жизни, высокая перинатальная и младенческая смертность [151].

Согласно данным отечественных исследователей, в экологически неблагоприятных районах Приаралья - Карагандинской, Актюбинской и Кызылординской областей закономерны увеличение частоты патологического течения беременности, повышение хронической соматической патологии детей, обуславливающей инвалидизацию, которая в лидирующей структуре включает врожденные пороки развития (ВПР), болезни нервной системы, психические нарушения, заболевания дыхательной системы и эндокринные расстройства [152]. Ухудшение условий жизни и изменения экономики региона проявились в изменении здоровья населения Приаралья: выросла заболеваемость и младенческая смертности [153], большой процент населения (более 60%) региона имели одно или несколько заболеваний, анемия сопутствующее заболевание почти всех рожениц [45]. Для жителей г. Аральск рекомендовали изменения питания для нейтрализации воздействия тяжелых металлов и пестицидов, обнаруженных в окружающей среде, продуктах питания [155]. Ранее проведенными исследованиями, доказано комбинированное действие свинца и линдана в воде на структуру паренхиматозных органов и репродуктивную функцию [156]. Интересные результаты по здоровью жителей Приаралья получены некоторыми авторами [158-160], выявляемость влияния пестицидов на уровни заболеваний ИБС, ЖКТ, ХНЗЛ и МПС, а также тяжелых микроэлементов и сульфатов на рост врожденной патологии, отставании физического развития детей. Состояние репродуктивной функции женщин и рост инфекционной заболеваемости связывали с высокой минерализацией воды р.Сырдарья [161].

Множество исследований посвящено экологическому загрязнению тяжелыми металлами объектов окружающей среды в г. Усть-Каменогорск, и также последствиям такого загрязнения на состояния здоровья, показывающие рост заболеваемости (например рост заболеваемость нервной и сердечнососудистой системы, увеличение случаев врожденных пороков развития и врожденных аномалий, увеличение заболеваемости системы органов пищеварения и выделения) [162-164].

У населения проживающих в экологически неблагоприятных условиях наблюдается схожесть в приросте и видах заболевания. О чем свидетельствуют многочисленные исследования и публикация о разичных экологических районах, в том числе и города Темиртау [165-168].

Так как наиболее чувствительным барометром на воздействие окружающей среды являются дети и подростки, среди них можно наблюдать заболевания дыхательной, выделительной, иммунной, пищеварительной, и нервной системы [169].

Имеются множество исследований показывающих последствия загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами. Это проявляется изменениями на всех уровнях организации жизни, на клеточном, тканевом, органом, системном. Показана влияние химического загрязнения на учащение врожденных пороков развития, наследственных заболеваний, заболеваний органов дыхания и аллергические заболевания, заболевания сердечнососудистой системы, и заболевания крови [170-174].

Одной из характеристик пагубного влияния факторов среды является комплексное отклонение в системе гомеостаза, и проявлением выраженных нарушений в так называемых «слабых местах», которые могут проявляться в различных заболеваниях и синдромах. Наиболее часто встречаются изменения в системе крови, в заболеваемости выделительной, дыхательной и сердечно-сосудистой системы. По некоторым данным изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей в зонах экологического неблагополучия характеризуются чаще развитием вегето-сосудистой дистонии и миокардиодистрофии [171-174].

Продолжительное угнетение функциональных систем поддержания гомеостаза приводит к истощению резервов, в результате чего формируется синдром дезадаптации [175-185].

Большое значение имеет заболевания щитовидной железы и проблема дефицита йода. По своей распространенности данная форма заболевания занимает одно из лидирующих мест нозологий. При этом метаболическая роль тиреоидных гормонов оказывается ключевой, поскольку регулярная функция реагируют раньше [125, 186-189]. Перечень йод дефицитных заболеваний большой, при этом они оказывают заметное влияние на перинатальное развитие врожденных пороков и нарушения репродуктивной функции [190-195]. Помимо йододефицитных состояний, причиной множества метаболических нарушений связанных с отклонением в работе щитовидной железы являются аутоиммунные реакции организма [196].

Таким образом, до настоящего времени отсутствует научно обоснованная система комплексной оценки риска возникновения общей заболеваемости населения, характера развития врожденных пороков и инвалидизации населения, особенно в условиях комбинированного и сочетанного воздействия факторов окружающей среды различной природы на организм человека. Перед учеными остро стоит необходимость решения проблемы раннего выявления первичных физиологических изменений, характеризующих предболезненных состояния и понимая этих процессов в целях первичной профилактики.

1.5 Выявление зависимостей между донозологическими характеристиками и факторами окружающей среды

Оценку воздействия химических токсикантов на развития патологических процессов, усложняет факт разнообразия условий и интенсивности, связанных с спецификой загрязнения различных регионов. Среди объектов окружающей среды, подвергающихся загрязнению тяжелыми металлами и по средствам которых проходит проникновения поллютантов во внутреннюю среду организма выделяют атмосферных воздух, водные источники и почву и снежный покров, которые выступают в качестве депонирующих сред для загрязнителей.

В науке всегда, в том числе и в биологической используются статистически расчётные методы исследования, позволяющие охарактеризовать наблюдение, избежать выбросов, определить случайность или закономерность явления, идентифицировать что является причиной, а что следствием в паре связи. Для этого прибегают к стандартным методам описательной статистики, к корреляционно-регрессионному анализу и т.д. Также это позволять смоделировать развития того или иного процесса, оставляя подконтрольными исходные данные, в результате чего можно получить прогностические данные о вероятностях течения процесса, или о появлении или отсутствии феномена. Развитие данного направление имеет большое значение при изучении предикторов донозологических состояний, поскольку сама по себе данная область подразумевает под собой предупреждение нежелательных последствий.

Математическое моделирование проникновения тяжелых металлов в организм показало, что суммарная доза при загрязнении вдыхаемого воздуха формируется из микродоз отдельно токсикантов (марганца, свинца, никеля, железа), поступление с питьевой водой установлено для соединений марганца, свинца, хрома.

Для решения задач по алгоритму оценки экосистемы «человек – окружающая среда», включающий регрессионный анализы, необходимо доказать зависимость состояния здоровья населения от экологических условий на территории, а также от отдельных факторов окружающей среды.

Созданный алгоритм обработки информации, применяемый для оценки анализа и прогноза физиологических изменений при изменении состояния окружающей среды заключается в следующем:

Отражение направленности связи заключается в формуле регрессии признака и влияющих на него факторов, в которые входят как существенные (х1, х2…, хn) так и несущественные факторы (,,…,). Нарушения в состоянии здоровья рассматриваются как функция от факторов окружающей среды. С использование данной функции, становится возможным не только определить факторы воздействии на признак, а также их направленность, долю влияние каждого из них, а не менее важным возможность оценки ответа признака на изменения того или иного фактора в качественном и в количественном диапазоне, с учётом временной шкалы [197].

Методы моделирования воздействия техногенных факторов на состояние здоровья заключаются в основном на оценки демографических показателях: продолжительности жизни, видов заболеваемости и уровня смертности. При этом, такие модели лучше использовать в качестве доказательной базы или при стратегическом планировании и подготовке к эпидемиологической обстановке в определенном регионе. Поскольку эти методы констатируют свершившиеся факты и последствия уже далеко зашедших изменений уровня здоровья популяции, а иногда и наступивших генетических поломок.

На основе данных ранних физиологических изменений, в отличие от свершившихся нозологических, появляется возможность для выявление ключевых звеньев развития отклонения, что открывает потенциальные перспективы на предупреждения их, не только по средствам контроля и снижения фактора воздействия, а также превентивных мер по поддержанию физиологического постоянства нормального функционирования. Цель модели – расчет допустимых антропогенных нагрузок без нарушения естественного характера функционирования природной экосистемы и принятия решения в обстановке, изменяющейся под воздействием случайных факторов. Это развивает практические навыки по анализу поведения загрязняющих веществ в природной экосистеме и оценке экологической ситуации, ведет к активному применению теоретических знаний в области функционирования экологической системы, экологического мониторинга и экотоксикологии в практике, а также является помощью в овладении умением вырабатывать техники для рационализации эксплуатации экосистемы среды обитания, снижения и прогнозирования видов заболевания по ранним донозологическим изменениям.

Методология по математическому алгоритму заключается в проведении порогового диапазона влияния химического фактора в зависимости от метереологического фактора на уровень популяционного здоровья. Механизм реализации заключается в сопоставлении верхних и нижних границ с определением значений зависимости. Например, определение порогового диапазона химических показателей позволяет ориентироваться на уровень заболеваемости (низкий, высокий), что необходимо для проведения прогнозных классификационных исследовании в системе гигиенического мониторинга. Обычно такие работы состоят из нескольких этапов, которые показывают территориальные различия уровней заболеваемости от специфичности и избирательности воздействия климатических и химических факторов.

Вараксин А.Н. в своей работе показывает практическую значимость использования регрессионных моделей: «Статистические модели регрессионного типа получили достаточно широкое распространение в таких областях, как биология, экология, медицина и др. модели регрессионного типа с точки зрения социально - гигиенического мониторинга, в задачи которого входят: оценка состояния среды обитания человека, оценка состояния его здоровья и нахождение взаимосвязи между параметрами здоровья и окружающей среды. Важной задачей в системе окружающая среда и здоровья является прогнозирование изменения здоровья при изменении внешних условий. Часть этих задач решается путем построения и анализа моделей регрессионного типа. Одним из этапов установления причинно-следственных связей является статистическое моделирование. Основой анализа в области моделирования является информация о состоянии физиологических показателей здоровья населения, загрязнении объектов окружающей среды и других факторах риска потери здоровья. В моделях регрессионного типа Yi = b0 + b1 X1i + b2 X2i + . . , описывающих, например, взаимосвязь между показателям здоровья Y и факторами оказывающими влияние, к которым можно отнести химические вещества в организме или уровни загрязнения окружающей среды Х (Х1, Х2 . . . – различные токсиканты, b0 , b1 , b2 . . . – параметры модели). Если наблюдений достаточно и на предметном (биологическом) уровне обосновано наличие возможной причинно-следственной связи между факторами и физиологическими изменениями, регрессионный анализ дает хорошие результаты» [197].

Идентификация корреляций между факторами воздействия и показателями, отражающие физиологическое состояние не означает, однозначного доказательства влияния одних переменных на интересующие другие. Сама по себе статистически значимая связь имеет большое значение для определения явления как неслучайного или случайного в общем смысле данного утверждения. Однако для подтверждения гипотезы — это лишь составная часть доказательства, поскольку в некоторых случая закономерности могут быть не естественны, поэтому для выявление достоверной закономерности необходимо присутствие логичной направленности корреляции.

Не стоит забывать, что некоторые корреляционные связи могут оказаться случайными и не отражать действительность в понимании закономерности между составными частями явления или процесса. Чаще всего данные связи не логичны, и даже противоречивы, примерами таких случайных связей могут служить выборки наблюдений независимых переменных, чьи диапазоны распределения величин от меньшего к большему совпали, но при этом относились к совершено разным феноменам. Кроме того, порой обнаружение связи между показателями может быть действительным, но при этом не один из показателей не зависим от другого. Такое явление наблюдается в многокомпонентной системе, когда признаки являются частью явления или процесса, в котором помимо данных признаков имеются и другие показатели. В подобной системе связь между признаками объясняется не прямым влиянием одного показателя на другой, а реакционным связанным с третьим признаком. Например, связь между количеством пунктов наблюдения за пожарами и количеством пожаров, не указывает на влияние одного из признаков на другой, а всего лишь показывает, что выявленных случаев стало больше, но причиной пожаров будут совершено другие признаки, такие как повышенная температура или неправильное обращение с огнем. Ещё одним примером такого рода может служить младенческая смертность и место проживание и рождения, так, в местах со слабой перинатальной службой смертность может быть высокой, однако, новорожденные не более подвержены смертности из-за эндемических и филогенетических признаков, как часто указывается в названиях публикаций, это говорит лишь о недостаточном раскрытии подлинных факторов влияния.

Во избежание таких суждений, необходимо помнить о принципах научности и следовать законам логики при построении суждений, на этапе планирование исследования верно выстроить дизайн, придерживаться последовательности и точности в анализе, не забывать о критическом подходе в мышлении при столкновении с противоречиями [198-199].

При изучении экологических болезней в гигиеническом аспекте, исследователи сталкиваются с весьма неоднозначными результатами, ведь связь признаков заболевания и токсическими факторами среды может обнаруживаться не явно, что затрудняет оценку вклада загрязнения среды в развитие заболевания и его роль в причинности нарушения показателей здоровья.

Регрессионные модели в качестве способа проверки гипотез позволяют проверить логичную направленность связи по отношению предмета исследования, например, при оценки воздействия загрязняющих веществ и состояния здоровья. Немало важную роль играют исходные данные при построении моделей регрессионного типа, такие как зависимые и независимые переменные, промежуточные звенья рассевания и т.д. Данные для статистической обработки как правило тождественно различны, теоретически сопоставимы, взаимодействия между ними логичны и достаточно обоснованы.

Таким образом, следует понимать, что даже высокая теснота связи, критерии достоверности и значимости показателей уравнения регрессии сами по себе не позволяют сделать вывод о доказательстве того или иного явления, и всегда нуждаются в теоретическом и логическом аргументировании и в доводах, а точнее говоря, они должны подтверждать изначально логические предположения и гипотезы [197-199].

В биологической науке, как и в науке о жизни и в медицине используются статистически расчётные методы исследования, позволяющие охарактеризовать наблюдение, избежать выбросов, определить случайность или закономерность явления, идентифицировать что является причиной, а что следствием в паре связи. Для этого прибегают к стандартным методам описательной статистики, к корреляционно-регрессионному анализу и т.д. Также это позволять смоделировать развития того или иного процесса, оставляя подконтрольными исходные данные, в результате чего можно получить прогностические данные о вероятностях течения процесса, или о появлении или отсутствии феномена. Развитие данного направление имеет большое значение при изучении предикторов донозологических состояний, поскольку сама по себе данная область подразумевает под собой предупреждение нежелательных последствий [198-199].

Согласно проведенным исследованиям и математическому моделированию, в качестве приоритетных токсикантов среды обитания выделены тяжелые металлы, которые поступают в организм ингаляционным и пероральным путями [200]. Тяжелые металлы – один из основ источников экологического загрязнения нынешнего столетия. В исследованиях показано, что в промышленных регионов данный ксенобиотик попадет в организм через вдыхаемый воздух, в сельской местности через водные источники, и практически везде через продукты питания [201].

Таким образом, поиск причинно-следственных связей между основным и самым распространённым фактором воздействия и лабораторными показателя внутренних систем, а также построение регрессионных моделей используются для прогностических целей и поиска различных маркеров в биомедицинских исследованиях.

1.6 Характеристика опасности воздействия металлов

Аэрозоли металлов и их соединений являются одним из неблагоприятных факторов на предприятиях цветной и черной металлургии [202-203]. Клиника, профилактика и терапия отравлений вызванные металлами изучены достаточно хорошо, но вопросы биохимических механизмов токсического действия металлов и в особенности одновременного действия целой группы металлов изучен недостаточно. Известные патогенетические свойства отдельных металлов изучаются на протяжении долгих лет, но по-прежнему остается открытым вопрос о комбинированном действии группы металлов, и о фундаментальных процессах их взаимодействия с клеточными структурами и молекулами. Вышеуказанное является весьма актуальным т.к. на территории Казахстана сосредоточены крупные запасы цветных и редких металлов с большим содержанием свинца, цинка, меди, кадмия, селена, теллура, серебра, золота и целой группы других металлов, входящих в периодическую систему Д.И. Менделеева. Некоторые из этих месторождений уже разработаны, а некоторым это еще предстоит, но актуальность изучения влияния пылевой патологии, влияния металлов на организм живого как указывалось выше, приобретает все большее значение, поскольку во многих крупных населенных пунктах и городах наблюдается высокое их значения в пыли и в воздухе. С этой точки зрения особый интерес представляют современные предприятия редкометаллической промышленности, характеризующиеся не только непрерывным ростом получения всех редких металлов, а также развитие направления по увеличению ресурсов редкометаллического сырья, попутного извлечения редких металлов из сложных руд при комплексной переработке их и получения этих металлов из отходов других производств.

После поступления аэрозолей токсических веществ (металлов) в легкие, они резорбируются в кровь. Этот процесс можно протекать с различной динамикой и интенсивностью, в зависимости от вида химического элемента, так как они имеет разные электронные массы, количества орбиталей, и значит по-разному могут реагировать с биомолекули, что проявляется в их способности к растворимости и диффузии в внутриклеточную среду через мембранные компоненты. Далее в биологических жидкостях токсины разносятся по органам, где они накапливаются и биотрансформируются. Циркуляция в организме металлов осуществляется путем образования биокомплексов с жирными кислотами и аминокислотами, например с глютаминовой, аспарагиновой кислотами, цистеином, метионином и др. Способность связываться и вступать в структурную организацию с аминокислотами наблюдается у многих тяжелых металлов, например у марганца, ртути, никеля, свинца, меди и кадмия. Продолжительное нахождение металлов в эпителиальных тканях паренхиматозных органов мишенях и их перемещение в организме с кровотоком обеспечивается за счет стойких комплексов металлов с пептидными структурами, так как многие химические элементы являются частью ферментов. Депонирование токсичных химических элементов происходит в тканях, клетки которых используют микроэлементы в биосинтезе активных веществ и внутренних регуляторных процессах, чаще всего это органы с повышенным метаболизмом, поскольку туда приток крови усилен. Способность свинца взаимодействовать с фосфором определяет повышение его отложения в костной ткани в виде мало растворимых фосфатов у лиц в условиях свинцовой интоксикации. А способность хрома соединяться с компонентами клеточной мембраны, определяет его повышение содержание на ней, что показано на примере мембранных структур эритроцитов [204-205].

Выделение поступивших в организм токсических веществ, как известно, происходит различными путями - легкими, почками, через желудочно-кишечный тракт, кожей. Многие яды и их метаболиты, образующиеся в печени, выделяются с желчью в кишечник. Такой путь выделения известен для многих металлов (свинец, ртуть, марганец и др.) Часть металлов может выводится через кишечник, но всё же большая часть путем обратной резорбции в кровь и далее в печень определяет кишечно-печеночную перемещение химических элементов. Многие металлы обладают мультифакторными свойствами и способны оказывать эффект на различные молекулярные и биохимические процессы, примером которых могут служить нарушение работы ферментных систем, ответственных за биосинтез, окисление и метаболизм органических полимерных структур. Такие металлы свинец, ртуть и кадмий подавляют нейросекреторную функцию гипоталамо-нейрогипофизарной зоны. Вследствие сходства в механизмах токсического действия у многих металлов наблюдается и сходные клинические проявления вызываемых ими токсических эффектов. Почти все металлы после вдыхания их в виде мелкодисперсных паров вызывают литейную лихорадку, пыль многих металлов попадая в легкие обусловливает формирование клеточно-пылевых фиброзных очажков и развитие диффузного пневмосклероза. Наибольшую опасность представляет тот факт, что токсичные металлы обладают канцерогенными свойствами [206].

В зависимости от соединения металлов с другими химическими веществами, по-разному может протекать их биологическая трансформация, что определяет различный уровень токсичности, интенсивности интервенции через мембранные компоненты, способность образовывать стойкие комплексы с биомолекулами и метаболизм их для дальнейшего выделения. Тем не менее, уникальность роли металлов в биокаталитических реакциях и их способность снижать или увеличивать направленность и скорость данных реакций имеет большое физиологическое значение. Многообразие соединений, форм и комбинаций взаимодействия определяют многочисленные свойства металлов, что усложняет понимание фундаментальных процессов патогенеза при их воздействии, а также универсальных характеристик и закономерностей их негативного воздействия на организм. Однако хоть и имеются множество вопросов о механизмах воздействия данной химической группы, но хорошо известны токсикобиологические последствия данного воздействия, позволяющие определить их как протоплазматические токсины. Структура металлов и их роль в функционировании ферментов, определяет схожесть в взаимодействии с биологическими молекулами через атомные связи, что выявляет проблему не только дефицита и повышенных концентраций того или иного элемента, а также конкурирующее вытеснение и замещение одних элементов другими, и как следствие отражение таких взаимодействий на нормальном течении молекулярных и биохимических процессах.

Известно, что физико-химические характеристики металлов определяются их местом нахождения в периодической таблице, а точнее с их атомной массой. К тяжелым металлам принято относить элементы с атомным весом больше 50 у.е. Данные элементы обладают более выраженными токсичными свойствами. Общеизвестна большая роль сульфгидрильных групп для нормального состояния белков и осуществления физиологических процессов. Несомненно, и особое сродство металлов с SH - содержащими группами белков, в том числе и ферментных. В настоящее время описано около ста ферментов, где SH группа является элементом от которого зависит функциональность фермента, поскольку при блокировки данной группы можно наблюдать подавления действия. Эта группа ферментов в то же время катализирует многие биохимические реакции и процессы метаболизма, что говорит об её высокой роли в нормальном функционировании данных процессов. Показано, что удаление SH – группы в белковых компонентах обладающих ферментативной активностью вызывает физиологические отклонения в функционировании нейронов, тканевом дыхании, полупроницаемости универсальных мембран, окислительно-восстановительных процессов. Удаление и не активность данной группы ассоциировано с действие ряда металлов. Металлы - яды, которым присущи индивидуальные, специфические действия, хотя многие из них могут оказывать влияние на общие процессы (физиологические, биокаталитические и проч.) организма. Специфическое действие металлов чаще проявляется при невысоких дозах и длительном воздействии.

Имеющиеся в настоящее время сведения о характере действия отдельных металлов не дают всестороннего понимая комплексного влияния их на биологические системы, из-за сложности учёта биотрансформации их, доли влияния каждого в отдельности металла, потенциального суммарного взаимно катализирующего эффекта и т.д. Биотрансформация металлов в ферментативной системе, во многом определяется от контакта металлов и среды, с одной стороны, и металлов с защитными физиологическими механизмами, с другой. Нахождение в среде обитания различных металлов, приводит не только к их совместному проникновению в организм и трансформации в нём, но также их взаимодействию между собой, этот момент добавляет вопросов к понимаю токсичного эффекта. Возможно, потенцирование и усиление совместного действия металлов например хрома, марганца, кобальта, никеля. Известно и антагонистическое действие некоторых металлов благодаря противоположным эффекты при действии на общие процессы. Так, селен снимает токсическое действие мышьяка, что возможно связано с антагонистическим влиянием на сукцинатдегидрогеназу, инактивируемую селеном. Бериллий антагонист магния по влиянию последнего на ряд ферментов. Медь катализирует окисление витамина С, а марганец или цинк активизирует его синтез и способствует накоплению в тканях. Марганец повышает возбудимость холинореактивных веществ, а медь, цинк или кобальт угнетают ее. Марганец активизирует биосинтез холестерина, а ванадий угнетает ее. В присутствии свинца более интенсивно выделяется мышьяк, в свою очередь последний уменьшает отложения свинца в организме, возможно снижая ее резорбцию или повышая его выделение. Молибден и медь могут быть антагонистами друг для друга, они также взаимно влияют на распределение в организме.

С ростом населения планеты и добычей металлических руд, разработкой месторождений тяжелые металлы стали наиболее распространенным и стойким загрязнителем окружающей среды, нахождение которых может быть концентрированным, так и в примеси с различными веществами и породами. Это обуславливает актуальность и экологическую значимость вопроса о токсичности на разных уровнях (организменном, системном, органом, тканевом, клеточном и генетическом) веществ, в составе которых присутствуют ионы тяжелых металлов. Среди исследователей присутствуют разные гипотезы о токсичности металлов, но практически все признают, что вопросов остается значительно больше, чем ответов. Однако, касательно последствий действия тяжелых металлов, практически все едины и выделяют их взаимодействия с нуклеиновыми кислотами, приводящее к повреждению ДНК на различных уровнях спирализации, что определяет их как химические мутагены. Одним из основных способов регистрации повреждения ДНК на хромосомном уровне – является метод учёта хромосомных аберраций (ХА) и кариотипирования (Уильямс, 1975; Маzia, 1954; Ракин, 1990; Тарр, Носkaday, 1977; Sugawara, 1987; Talukderg, 1987) [207].

Хромосомными аберрациями (ХА) называются видимые изменения и повреждения морфологической структуры хромосом. ХА являются одним из трёх основных классов мутаций (генные, хромосомные и геномные), этиология и генезис которых может быть широкого диапазона, и проявление которых состоит из разных видов: делеции (утрата участка), дупликации (повторения участка), инверсии (разворот участка) и транслокаций (обмен участками между гомологичными и негомологичными хромосомами, или перестройка участка с одного плеча на другое плечо внутри одной хромосомы). К внутрихромосомным ХА относятся: делеции, дупликации, инверсии, фрагментации, дефишенси и транспозиции), примером межхромосомных ХА могут служить различные виды транслокации [207].

Имеется мнение, что виды хромосомных перестроек, как результат нарушение целостности полинуклеотидной цепи, связан с фазой клеточного цикла на котором произошло повреждение, так парные разрывы и парные фрагменты образуются во время воздействие на ДНК в пресинтетический период, когда хромосома ещё спирализирована; воздействие в постсинтетический период когда ДНК деконденсированна, приводит к образованию одинарных разрывов и хроматидных разрывов хромосом [207].

Взаимодействия тяжелых металлов с нуклеиновыми кислотами могут проходит на разных стадиях организации нуклеиновых кислот и зависят от состояния химического вещества. Отмечены, активное взаимодействия тяжелых металлов с третичной организацией ДНК, что препятствует её дальнейшей конденсации и приводит к разрушению. Лерин полагал, что 2-ух валентные металлы образуют комплексы с ДНК и вызывают точечные мутации, при которых происходит замена нуклеотида того вида основания (трансверсия), или замена нуклеотида одного типа основания на нуклеотид другого типа (транзиция). Это может приводить к образованию ХА, неправильному процессу транскрипции РНК, что сказывается на морфоструктурной организации ферментов и их активности [207-208].

Взаимодействия ионов тяжелых металлов с аминокислотами, определяет их роль в организации металлоферментов. При взаимодействии с энзимами ответственными за процессы репликации, репарации и рекомбинации, ингибируется их активность. Снижение активности данных ферментов приводит к увеличению случаев различных мутаций. Таким образом, тяжелые металлы могут быть причиной ХА даже без взаимодействия с ДНК, а по средствам промежуточного звена – ферментов различных систем – снижая функциональность одних или увеличивая активность других. Примером косвенного воздействия могут служить ферменты антиоксидантной системы защиты (АОЗ), запуск которых может быть спровоцирован повышенной концентрацией в организме чужеродных агентов, к которым можно отнести тяжелые металлы. Данные ферменты обладают высокой окислительной способностью и их активность сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК), а также свободных радикалов, а длительная продукция и генерация их приводит к окислительному стрессу в организме [208].

Свободнорадикальные формы кислорода служат активатором перекисного окисления. Полиненасыщенные жирные кислоты основная среда для процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а их метаболиты обладают биоактивностью и могут повреждать молекулы и органеллы клетки, что становится заметным при отсутствии их нейтрализации, из-за изменений нуклеотидной последовательности в локусах соответствующих генов [209]. Одним из продуктов ПОЛ становится диеновые коньюгаты, возрастание которых сказывается на клеточной мембране, так как происходит нарастание полярности гидрофобных хвостов фосфолипидов. Такие фосфолипиды, с повышенной полярностью углеводородных участков в процессе самосборки и саморегуляции клеточной мембраны транспортируются из внутреннего слоя к наружному. Свободные радикалы и АФК, увеличение количества которых сопровождается окислительным стрессом и процессами ПОЛ разрушают ДНК. Ещё одним веществом проявляющий характеристики свободного радикала является продукт фермента NO–синтетазы - оксид азота.

Различные метаболиты ПОЛ, такие как: гидроперекиси и малоновый диальдегид при взаимодействии с внутриядерными нуклеиновыми кислотами формируют аддукты, тем самым частично нарушая последовательности и блокируя часть хромосом.

Действие различных химических факторов среды, в том числе и интоксикация тяжелыми металлами приводит к активации системы антиоксидантной защиты, что создает условия для продукции ферментов АОЗ и накоплению активных форм кислорода, их последующее взаимодействие с ДНК и как следствие трансформация генетического материала клетки. Нуклеиновые кислоты являются молекулой-мишенью при избыточной продукции АФК, это приводит к повреждению фосфодиэфирной связи между дезоксирибозы и остатком фосфорной кислоты, гидроксилированию нуклеотидов, точечным сшивкам двойной спирали дезоксирибонуклеиновой кислоты. Такие нарушения, после стадии конденсации ДНК, можно наблюдать в виде повреждения хромосом.

Таким образом, тяжелые металлы оказывают негативное воздействие на биологические системы на всех уровнях организации, влияния на процессы на молекулярном, клеточном, тканевом, органом и системных уровнях, что проявляется в нарушениях от отдельных показателей гомеостаза до клинических проявлений заболеваний, от незначительных изменений в рамках адаптационных возможностей до проявлений мутаций в наследственных структурах.

Таким образом, обзор изучаемой темы в литературных источниках, показывает, что загрязнение окружающий среды и экологической обстановке приводит к негативному воздействию на состояние здоровья населения (на уровне органов и систем) и жизнедеятельности в целом, при этом в литературе отсутствуют данные о начальных этапах таких изменений в экологически неблагоприятных регионах Казахстана. Множество работ посвящённых загрязнению объектов окружающей среды тяжелыми металлами, не отражают аккумуляцию металлов в организме и роль их в формировании ранних изменений на клеточном и субклеточном уровнях. В предыдущих работах информативно показаны этиология, отдалённые последствия проживания в близлежащих районов экологически неблагоприятных регионов или последствия контакта с вредными производственными факторами у высокостажированных лиц, с рядом хронических заболеваний, однако отсутствует какая-либо информация о первичных сдвигах клеточного гомеостаза и процессах его обеспечения у здоровых лиц.

Исходя из выше сказанного, можно заключить, что комплексный подход в изучении лабораторных показателей (цитогенетические, цитологические, биохимические, гематологические и микроэлементные исследования) с использованием прогностических моделей и оценкой риска у относительно здоровых представителей, с целью поиска показателей в качестве биомаркеров ранних изменений является одновременно сложной и актуальной задачей.

2 Материалы и методы исследования

2.1 Объем и объекты исследования

В ходе работы над докторской диссертацией «Обоснование критериев донозологических состояний у лиц, проживающих в экологически неблагоприятном регионе» было получено одобрение локальной этической комиссии за номером протокола № 2 от 31.10.2018 г. (Приложение Б) на проведение диссертационного исследования, а также на обработку и анализ данных полученных докторантом, при выполнении фрагмента работы в научно-исследовательских программах, под наименованием проектов «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» и «Влияние экологических факторов на здоровье населения урбанизированных территорий», на проведение которых были получены одобрения на проведения исследования комиссии по этике за номером протокола № 4 от 26.03.2014 г. и протокол №13 от 24.04.2011 г.

Объектами исследования являлись: базы данных, биологические субстраты, препараты хромосом, культуры клеток, предметные стекла мазков эпителиев, сыворотка и цельная кровь.

В ходе работы были обработаны, обобщены и проанализированы данные по цитогенетическим, цитоморфологическим, микроэлементным, гематологическим и биохимическим показателям.

Всего для проведения диссертационного исследования, с целью выявления генотоксических, цитоморфологических, гематологических и биохимических эффектов в условиях постоянного пребывания в экологически напряженной обстановке на состояние генетического материала и метаболических показателей, а также микроэлементного статуса населения были сформированы 3 группы и изучено 7465 метафазных пластинок у 40 человек репродуктивного возраста (18-45 лет) в группе 1 (проживающих в г. Аральск), 7332 метафазных пластинок у 40 лиц группы 2 (проживающих в городе Темиртау), и 7253 метафазные пластинок у 40 человек группы 3 (проживающих в городе Усть-Каменогорск). В целях сравнения, была сформирована контрольная группа (жители г. Атасу), в которую были включены 40 человек (общее количество исследований составило 7020 метафазных пластинок). Критерием выбора контрольного региона явилось отсутствие неблагоприятных экологических условий и крупных индустриальных объектов, загрязняющих окружающую среду, а также идентичность климатических и социально-экономических условий и географического расположения.

Группы формировались по принципу подобия поло-возрастного состава, длительности проживания, профессии, семейного положения, уровня образования, социального статуса и бытовых условий (когорта). Основное различие между группами состояло в регионе проживания.

Критерием включения в исследование являлось соматическое здоровье (отсутствие заболеваний дыхательной, выделительной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной системы, болезней крови и наследственных заболеваний, острых воспалительных процессов и психических расстройств). Также проживание в исследуемых населенных пунктах на протяжении всей жизни, отсутствие контакта с вредными факторами производства на рабочем месте. В исследуемую выборку входили лица репродуктивного возраста от 18 до 45 лет.

Критерии исключения: лица, с хроническими и текущими острыми заболеваниями различной этиологии, лица не достигнувшие совершеннолетия и старше 46 лет, и профессиональная деятельность связанная с вредными производственными факторами.

В качестве основного оцениваемого результата рассматривали уровень хромосомных аберраций, уровень микроэлементов в крови, цитограмму мазков эпителий, статус метаболических и гематологических показателей, оценки значимости корреляционных связей и регрессионных моделей.

2.2 Методика приготовления препаратов метафазных хромосом и регистрация хромосомных нарушений

Для изучения уровня хромосомных мутаций использовался метод Hungerford D.A.et al. [210-211], приготовления культуры делящихся лимфоцитов, собственной модификации на стадии гипотонизации и фиксации [210-212]. Выбор культуры лимфоцитов обусловлен их циркуляцией по всему организму, относительная легкость получение культуры, в сравнении с клетками костного мозга, многолетние изучение цикла и способа увеличение культуры, высокая сенсибилизация и удобность микроскопирования [212-213].

Исследования проводились в помещении, оборудованном боксом и соответствующем требованиям безопасности.

Забор венозной крови производили в пробирки с гепарином 0,2 мл (т. к. гепарин обладает токсичными свойствами, то его нужно приготовить заранее за неделю). Для исследования забирали один миллилитр крови, который помещали в пробирку через пробку (использовали стерильные, пронумерованные пробирки и в стерильных условиях, над пламенем горелки меняли ватные пробки на резиновые и заклеивали их лейкопластырем).

Используемая аппаратура, посуда и реагенты:

|  |
| --- |
| Спирт этиловый 96º - 40 мл |
| Спирт этиловый 90º - 15 мл |
| Фитогемаглютинин (ФГА) - 0,4 мг (0,4 мл) |
| Гепарин - 0,05 мл |
| Эмбриональная телячья сыворотка - 7 мл |
| Питательная среда - 24 мл |
| Антибиотик (бензилпенициллина натр. соль) - 0,02 мл |
| Ледяная уксусная кислота - 13 мл |
| Кальция хлорид - 35 мг |
| Калий фосфорно-кислый двузамещенный - 27 мг |
| Натрий фосфорно-кислый двузамещенный - 25 мг |
| Масло иммерсионное - 0,5 мл |
| Краска Гимза «Merk» - 1 мл |
| Фильтровальная бумага - 4 шт |
| Колхицин - 0,0002 г |
| Сухожаровой шкаф |
| Термостат |
| Центрифуга |
| Морозильная камера |
| Электроплита |
| Ламинарный шкаф |
| Микроскоп с видео системой |
| Флаконы - 4 шт. |
| Пробирки - 4 шт. |
| Пипетки 2 мл - 2 шт. |
| Пипетки 5 мл - 2 шт. |
| Пипетки 10 мл - 2 шт. |
| Стакан химический 20, 50,100 - по 1 шт. |
| Цилиндр мерный 30, 100 мл - по 1 шт. |
| Предметные стекла - 4 шт. |
| Вата - 20 г. |
| Марля - 15 см |
| Бинт - 0,5 шт. |
| Шприцы 10 мл - 2 шт. |
| Шприцы 2 мл - 2 шт. |
| Пробки - 10 шт. |

На одну пробирку рассчитывали четыре ёмкости объёмом по 10 мл, в которых происходило культивирование. В каждую ёмкость вносили 0,4 миллилитра фитогемаглютинина и проводили ресуспендирование. Далее дозатором на 10 миллилитров вносили 6 мл среды + 0,5 мл 3% раствора глютамина и 1,5 мл телячьей эмбриональной сыворотки. Для иизбежания угрозы инфицирования добавляли антибиотик (например, пенициллин – из расчета 100 ед. на 1 мл культуры).

Культуральную смесь культивировали в термостате при t 37ºС в течение 72 часов. По истечению 70 часов в ёмкости не вынимая из термостата вносили колхицин 1 мкг/мл., данный реагент был 0,001% раствор колхицина (это 1000γ в 10 мл дистиллированной воды - это первый раствор, к 1 мл первого раствора добавляли 9 мл дистиллированной воды - это и будет 0,001% раствор колхицина или 10γ в I мл). при необходимости доза колхицина увеличивалась с 0,5γ на 1 мл до 1,0γ на 1 мл. Флаконы взбалтывались.

Колхицином культура обрабатывалась в течение 1,5 - 2-х часов в термостате при 37 градусах Цельсия. Из термостата вынимали флаконы, взбалтывали содержимое, чтобы клетки не остались на стенках соскабливаем их пипеткой и переливаем в центрифужные пробирки. Режим центрифужирования - 5-10 минут при 1000 оборотах в минуту. Отсасывали насосом надосадочную жидкость, но не до конца, осадок ресуспендировали как описано выше.

Для гипотонической обработки приготовляли 0,075М раствор КСL – (нужно взять навеску КСL-0,5501 г. на 100 мл дистиллированной воды). Подготавливали центрифужные пробирки и подписывали их. Температура гипотонического раствора должна быть равной 37ºС. Надосадочную жидкость удаляли пастеровской пипеткой (остаток – 1 мл) и вливали в пробирку тёплый гипотонический раствор (5-8 мл), затем немедленно суспензировали осадок (осторожно) и пробирки помещали в термостат при t 37ºС не менее чем на 2 часа. Засекали время гипотонизации с момента введения гипотонического раствора.

По окончании гипотонизации суспензию клеток снова осаждали на центрифуге (5-10 минут при 1000 об/ мин.), удаляли гипотонический раствор и начинали этап фиксации. До фиксации тщательно разбивали осадок. Фиксатор состоит из 3-х частей метилового спирта и одной части ледяной уксусной кислоты (3:1).

Дальнейшие действия были направлены на получение препаратов с таким разбросом хромосом, чтобы можно было идентифицировать каждую отдельно и при этом с такой обособленностью метафазной пластинки, которая не перемешивается с ближайшей соседней.

К осадку добавляли 4 мл свежеприготовленного и охлажденного фиксатора, хранящегося в морозильнике. Фиксатор набирали в пипетку, опускали пипетку в пробирку и резко выпускаем фиксатор, чтобы он резко перемешался. Тут же ресуспендировали пипеткой. Культуру аккуратно ресуспендировали, иначе хромосомы все разбросаются. "Мягкая фиксация" - спокойно, по стенке выпускалт I мл фиксатора и осторожно перемешывали, затем добавляли оставшееся количество фиксатора.

Первая фиксация длилась 10 минут, вторая и третья - 20 минут при t +4-6ºС. Готовая суспензия хранилась в холодильнике (не более недели) при t +4-6ºС. Стекла для препаратов заранее помещали в стакан с дистиллированной водой и со льдом. Откладывали верхний слой жидкости, оставляя только верхний слой над осадком и сам осадок. После удаления надосадочной жидкости последней фиксации ресуспендированый осадок становится прозрачным. Осадок ресуспендировали и пипеткой Пастера наносили на стекла, вынутые из воды со льдом, при этом пипетку держали на вытянутой вверх руке для получения эффекта лопнутых клеток, после гипотонизации при ударе под действием силы тяжести.

После препараты окрашивали с использованием лабораторного универсального красителя Гимзы.

В результате окрашивания, окрашенные хромосомы имеют поперечные полосы на гетеро- и эухроматических участках, в виде темных и светлых полос, которые называются G-сегментами. После окраски препараты промывали дистиллированной водой, высушивали при комнатной температуре и использовали для дальнейшего исследования.

Анализ хромосомных препаратов производили на зашифрованных препаратах. От каждого индивида анализировали не менее ста метафазных пластинок, нормальный кариотип для мужского пола - 46,XY; для женского – 46, XX.

Формула для расчета уровня ХА:

Исследование основывается на понимании кариотипа, специфики и морфологических отличиях хромосом, выборе подходящей метафазной пластинки. К подходящим можно отнести следующие наборы хромосом: все хромосомы лежат отдельно, а если имеются наложение, то не представляет труда разглядеть каждую хромосому; степень конденсации позволяет рассмотреть морфологические особенности акроцентрические хромосомы, их спутники (при наличии), хроматиды, центромеры, длину, соотношение плеч [212-213].

2.3 Неинвазивные методы исследования цитоморфологического статуса слизистой оболочки буккального эпителия щек

Изучение мукозальных эпителиоцитов представляет интерес в качестве цитоморфологического метода исследования реакций иммунного ответа (секреция цитокинов) при воспалительных процессах в ответ на стимулирующие воздействия экзогенной и эндогенной интоксикации.

Эпителиоциты слизистой оболочки буккального эпителия щек является первичным барьером при взаимодействии с факторами окружающей среды проникающие в организм при дыхании и приеме пищи, поэтому оценка клеточных структур ответственных за их продуктивную способность (противовоспалительные цитокины, ингибиторы воспаления, и другие белковые медиаторы), состояния целостности эпителия, наличия признаков повреждения, различных поллютантов и т.д. позволяет использовать их в качестве индикатора местных и общих нарушений гомеостаза.

Для оценки изменения состояния метаболического статуса верхних дыхательных путей, возникающих под воздействием неблагоприятных факторов проводили неинвазивным методом цитограммы буккальных эпителий щек.

Цитологический статус слизистых определяли цитоморфологическим методам исследования – исследования отпечатков-мазков со слизистой оболочки букального эпителия щек [214].

Препараты эпителиальных клеток получали способом соскоба с внутренней стороны щек, вблизи от слюнного протока и нижней губы, на уровне II-IV коренных зубов. Данную манипуляцию следует повторить для большего сбора количества клеток. Далее шпателем на чистое и обезжиренное стекло равномерно наносят биоматериал. Предметные стекла следуют высушить при комнатной температуре, а после приступить к фиксации. Для этого рекомендуется использовать раствор Май-Грюнвальда, в котором препараты должны находится от 2 до 3 минут, в зависимости от интенсивности реакции. После фиксации препараты необходимо промыть дистиллированной водой и высушить. Для окрашивания препаратов используется краситель Романовскому-Гимза в течении 5-7 минут. Для микроскопии используется масляная иммерсия. Цитоморфологическая оценка включает исследования и регистрацию в журнал первых сто клеток эпителия с каждого препарата. Для мутагенной оценки рекомендовано учитывать показатели на 1000 клеток. Суть исследования заключается в регистрации и оценки цитоморфологического состояния эпителия, клеточного состава, разновидности видов клеток. Подсчет клеточной формулы выполняются с масляной иммерсией.

Оценка цитоморфологического состояния буккального эпителия включала в себя 12 показателей: нормальные эпителиальные клетки, фагоцитированные апоптозные тельца, кариорексис, безъядерные клетки, дегенерированные нейтрофильные лейкоциты, двуядерные клетки, клеточная вакуольная дистрофия, тучные клетки**,** обсемененность микрофлорой, микроядро, протрузия, многоядерные клетки.

2.4 Лабораторные методы изучения гематологического статуса

Со времени развития лабораторной диагностики одним из основных индикаторов, который показывает состояние организма считается общий анализ крови, поскольку система крови выраженно реагирует на малейшее воздействие факторов окружающей среды на организм [215].

Морфометрическая, цитологическая и количественная оценка эритроцитов (RBC), гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT), лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (LIM), нейтрофилов (NEUT), тромбоцитов (PLT) дают развернутую картину изменения общего состояния организма. Отклонения показателей крови по среднему содержанию гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), распределению эритроцитов по объему (RDW), относительной ширине распределения эритроцитов по объему (RDW-SD) среднему объему эритроцитов (MCV) и среднему объему тромбоцитов (MPV) отражает работу органов и систем и их изменения на микро- и макро- уровнях гомеостаза [216].

Для гематологических исследований был проведен забор капиллярной крови в ваккутейнеры без коагулянтов, для выявления отклонений по эритроцитарным, тромбоцитарным и лейкоцитарным показателям относительно контрольных и физиологических величин. Анализ крови выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе Swelab Alfa, (Швеция), включающий в себя оценку следующих показателей:

WBC (белые кровяные тельца)

LYM abs (абсолютное содержание лимфоцитов)

LYM % ( относительное содержание лимфоцитов)

GRAN abs (абсолютное содержание гранулоцитов)

GRAN % (относительное содержание гранулоцитов)

MID (абсолютное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов)

MID % (относительное содержание моноцитов, базофилов и эозинофилов)

RBC (Эритроциты)

HGB (Гемоглобин)

НСТ (гематокрит)

MCV (средний объем эритроцитов)

MCH (среднее содержание гемоглобина)

MCHC (среднее концентрация гемоглобина)

RDW% (ширина распределения эритроцитов в %)

PLT (тромбоциты абс. число)

MPV (средний объем тромбоцитов)

РСТ (тромбокрит)

P-LCR (коэффициент больших тромбоцитов)

ЦП – цветной показатель

СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таким образом, система крови и методы ее изучения являются информативными способами оценки воздействия неблагоприятных факторов на организм.

2.5 Изучение метаболических изменений микроэлементного статуса

Воздействие комплекса с содержанием тяжелых металлов в различных концентрациях на стабильность генома, цитологический статус и показатели гомеостаза, к которым относятся гематологические и биохимические показатели оценивались путем определения концентраций микроэлементов в крови.

У всех обследованных был определен уровень микроэлементов в крови. Определение микроэлементов, включающих тяжелые металлы и эссенциальные микроэлементы, производили на атомно-абсорбционном спектрометре МГА – 915 «Люмекс» (Россия) с электротермической атомизацией [217].

Проведенные химико-аналитические исследования по выявлению концентрации микроэлементов в крови, включали в себя следующие показатели:

Cu (медь)

Zn (цинк)

Cd (кадмий)

Hg (ртуть)

Pb (свинец)

As (мышьяк)

Cr (хром)

Se (селен)

Mn (марганец)

Fe (железо)

Ni (никель)

I (йод).

2.6 Лабораторное исследование биохимических показателей

Помимо традиционно используемых критериев в системе мониторинга использовалось изучение и оценка распространенности предпатологических состояний на основе функционального состояния систем биохимической защиты.

В среде обитания человека особый интерес вызывают биологически активные вещества малой интенсивности, оказывающие влияние на функциональное состояние организма. Вмешиваясь в обмен веществ, они нарушают метаболические процессы вплоть до патологических проявлений и реализации заболеваний, в этиопатогенезе которых ведущее место может занимать экологическое влияние.

Для биохимических исследований был произведен забор венозной крови и определены показатели, включающие в себя:

аланинаминотрансферазы (Алат)

аспартатаминотрансферазы (Асат)

общей амилазы

общего белка

глюкозы

гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)

креатинина, мочевины

щелочной фосфотазы (ЩФ)

холестерина

триглицеридов

мочевой кислоты (МК)

средние молекулы (СМ).

Молекулы средней массы служат наиболее объективным критерием для оценки тяжести интоксикационного синдрома по мнению многих авторов [218-220].

Для биохимического анализа сыворотки использовали полуавтоматический анализатор StаrDust MC-15.

2.7 Методы статистической обработки данных

Полученные данные подвергались анализу с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Использовались статистические методы, рекомендованные для биомедицинских исследований. Описательная статистика выражалась получение и обработкой следующих величин: подсчет средних арифметических величин (М), стандартных ошибок средних арифметических (m), доверительных интервалов и стандартного отклонения для переменных с нормальным распределением.

Нормальность распределения оценивалось по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ между группами с нормальным распределением проводили методами параметрической статистики (критерий Стьюдента для двух несвязанных групп). Корреляционный анализ, для переменных с нормальным распределением проводили путем расчета коэффициента парной корреляции Пирсона.

Для выборок, содержащих показатели с ненормальным распределением, способом проверки рабочий гипотезы и исследования данных являлись непараметрические методы статистического анализа. В качестве показателей описательной статистики общего характера использовались медиана (Ме), мода (Мо), квартили, квартильный размах.

Сравнительный анализ для переменных с непараметрическим распределением проводили с оценкой критерия Манна-Уитни для двух несвязанных групп. Значимые отличия и оценку получаемых отклонений рассчитывались по методу χ2 (хи-квадрат). О корреляционных связях судили по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

В целях определения направленности связи и ее характера были построены прогностические модели на основе линейной регрессии. Характеристиками модели служили показатели: коэффициент регрессии равен, коэффициент детерминации, коэффициент Фишера и оценка модели.

**3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ**

3.1 Микроэлементный статус у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия

3.1.1 Содержание токсичных и эссенциальных элементов у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия Приаралья (группа 1)

В ходе определения микроэлементов, у лиц сформировавших группу 1 было выявлено, что уровень тяжелых металлов, способных оказывать токсическое действие, а именно свинца, никеля и меди были выше контрольных значений на 50%, на 49,5% и на 29%, соответственно. При этом, наблюдается снижение жизненно важных микроэлементов: цинка на 40%, селена на 38% и йода на 30% . Результаты микроэлементного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Содержание микроэлементов у представителей группы 1 (М±m; 95% ДИ)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологические показатели | Контроль | 95% ДИ | Группа 1 | 95% ДИ | p |
| медь | 800-1300 | 966,33±23,21 | 919,35-1013,31 | 1366,59±35,65 | 1294,05-1439,14 | 0,01 |
| цинк | 4000-8600 | 5859,15±183,45 | 5250,13-5822,88 | 3516,93±89,93 | 3333,93-3699,93 | 0,01 |
| свинец | до 25 | 2,38±0,34 | 1,69-3,07 | 4,72±0,39 | 3,92-5,52 | 0,01 |
| железо | 309-521 | 382,55±11,11 | 360,07-405,03 | 354,31±7,46 | 339,16-369,49 | - |
| кадмий | 0,3-0,9 | 0,59±0,02 | 0,53-0,65 | 0,57±0,03 | 0,49-0,64 | 0,04 |
| селен | 58-234 | 85,62±5,17 | 75,15-96,08 | 52,88±1,83 | 49,15-56,61 | 0,01 |
| никель | 1-7,5 | 2,45±0,21 | 2,03-2,87 | 4,85±0,36 | 4,11-5,61 | 0,01 |
| марганец | 1,6-7,5 | 3,78±0,37 | 3,02-4,54 | 4,81±0,38 | 4,01-5,59 | - |
| йод | 5-12 | 7,03±0,28 | 6,45-7,60 | 4,90±0,35 | 4,17-5,63 | 0,05 |
| ртуть (мкг/дл) | 0,05-5 | 1,71±0,16 | 0,37-2,05 | 0,821±0,08 | 0,65-0,99 | - |
| мышьяк (мкг/дл) | 0,17-2,3 | 1,50±0,14 | 1,21-1,79 | 0,10±0,02 | 0,05-0,15 | - |
| хром (мкг/л) | 0,7-2,8 | 1,52±0,09 | 1,32-1,72 | 1,30±0,08 | 1,13-1,47 | - |

Частотный анализ содержания металлов показал повышенное содержание меди в крови у 23,1% обследованных. Отмечено снижение концентрации селена у 21,25% и цинка 42,5%. По остальным показателям не было установлено значимых отклонений от физиологических норм.

Согласно актуальным научным исследованиям, различным патологиям в организме характерны соответствующие изменения в элементном статусе, при котором нарушается баланс элементов, а значит и их обмен. Подобное соотношение микроэлементов, возможно, способно отражать условия, при которых развивается данное отклонение, и непосредственную роль избытка или дефицита элемента в патогенезе.

По мнению некоторых авторов, дисбаланс микроэлементов приводит в нарушению регуляторной и синтезирующей функции клетки, так как микроэлементы входят в состав биологически активных молекул, что приводит к необходимости задействовать компенсаторные резервы организма, что отражается на физиологических процессах метаболического, защитного, регуляторного и функционального характера, что при продолжительном течении может перерасти в заболевание, причины которого не всегда ясны из-за каскада реакций отклонения, обнаружение маркеров которых позволили бы использовать их в качестве предикторных индикаторов.

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную связь между содержанием никеля в крови и общим уровнем хромосомных аберраций (r=0,61, р<0,05), помимо этого, выявлена корреляционная связь данного элемента с аберрациями хроматидного типа (r=0,56, р<0,05). Выявлена связь между уровнем меди в крови и одиночными фрагментами (r=0,30, р<0,05), обратная корреляционная связь аберраций хроматидного уровня с концентрацией цинка в крови (r= -0,32), при уровне значимости р<0,05 (рисунок 1).

I II

I – уровень ХА и никель; II – уровень ХА хроматидного типа и цинк.

Рисунок 1 – Корреляции хромосомных аберраций и содержанием микроэлементов

Таким образом, полученные данные по микроэлементному статусу, позволяют судить о значительном дисбалансе токсичных и эссенциальных элементах, что приводит к нарушению обменных и регуляторных процессов, по средствам связывания элементов с молекулой ДНК и изменения её конформации, тем самым меняя пространственную конфигурацию структуры молекулы и препятствуя нормальной реализации информации матричных процессов, что подтверждается анализом данных, выявленными изменения, причинно-следственными связями и теоретическими данными литературы.

3.1.2 Содержание токсичных и эссенциальных элементов у представителей группы 2 (Темиртау)

Характеристика микроэлементного статуса и данные о концентрациях токсичных металлов в крови у лиц, составляющих вторую группу приведены в таблице 2.

По результатам статистического количественного анализа было выявлено, что концентрация меди в крови составила 1112,33±8,14 мкг/л, что на 14% достоверно превышало среднее значение концентрации меди в крови в контрольной группе. У представителей группы 2 наблюдается превышения концентраций токсичных тяжелых металлов относительно контрольной группы. Так, выявлена концентрация свинца (4,93±0,81 мкг/дл) в 2 раза выше, чем в контрольной группе (2,38±0,34 мкг/дл) и концентрация хрома (1,77±0,07 мкг/л) на 16% выше в крови относительной контроля 1,52±0,09 мкг/л. Выявлено концентрация никеля, составляющая 8,41±1,17 (мкг/л), что было выше значения концентрации никеля в контрольной группе в 3,4 раза, в которой данный показатель составил 2,45±0,21 (мкг/л). Аналогичное превышение наблюдается по показателю марганца, значение которого в группе 2 составило 10,73±1,12 и в 2,8 раза превышало значение марганца в крови у представителей контрольной группы, где среднее значение данного показателя равнялось 3,78±0,37.

Средние значения концентраций цинка и селена составили 4217,95±10,89 мкг/л и 61,11±2,03 мкг/л, соответственно. Следует отметить, что, хотя оба показателя и находились в пределах физиологических величин, при этом оба достоверно значимо были ниже аналогичных значений в контрольной группе. Так, цинк был снижен на 39%, а селен на 40%.

Среднее значение железа в крови составили 284,7±4,01 мг/л, тогда как в контрольной группе данное значение было на уровне 382,55±11,11 мг/л, таким образом, концентрация железа у представителей группы 2 на 34% была ниже относительно контрольного значения, и на 8,5% относительно физиологических величин. По всем остальным показателям не наблюдалось значимых отклонений от физиологических норм.

Таблица 2 – Содержание микроэлементов в крови у представителей группы 2 (М±m; 95% ДИ)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологические показатели | Контроль | 95% ДИ | Группа 2 | 95% ДИ | p |
| медь  (мкг/л) | 800-1300 | 966,33±23,21 | 919,35-1013,31 | 1112,33±8,14\* | 1039,50-1200,11 | 0,01 |
| цинк  (мкг/л) | 4000-8600 | 5859,15±183,45 | 5250,13-5822,88 | 4217,95±10,89\* | 3980,77-4435,02 | 0,01 |
| свинец  (мкг/дл) | до 25 | 2,38±0,34 | 1,69-3,07 | 4,93±0,81\* | 4,31-5,55 | 0,01 |
| железо  (мг/л) | 309-521 | 382,55±11,11 | 360,07-405,03 | 284,7±4,01\* | 271,44-301,22 | 0,04 |
| кадмий  (мкг/дл) | 0,3-0,9 | 0,59±0,02 | 0,53-0,65 | 0,42±0,02\* | 0,38-0,48 | - |
| селен  (мкг/л) | 58-234 | 85,62±5,17 | 75,15-96,08 | 61,11±2,03\* | 55,54-67,02 | 0,01 |
| никель  (мкг/л) | 1-7,5 | 2,45±0,21 | 2,03-2,87 | 8,41±1,17 | 7,99-8,87 | 0,01 |
| марганец  (мкг/л) | 1,6-7,5 | 3,78±0,37 | 3,02-4,54 | 10,73±1,12 | 9,55-11,95 | 0,01 |
| йод  (мкг/л) | 5-12 | 7,03±0,28 | 6,45-7,60 | 5,08±0,88 | 4,81-5,32 | 0,03 |
| ртуть (мкг/дл) | 0,05-5 | 1,71±0,16 | 0,37-2,05 | 0,55±0,03 | 0,48-0,61 | - |
| мышьяк (мкг/дл) | 0,17-2,3 | 1,50±0,14 | 1,21-1,79 | 0,24±0,06 | 0,11-0,37 | - |
| хром (мкг/л) | 0,7-2,8 | 1,52±0,09 | 1,32-1,72 | 1,77±0,07\* | 1,62-1,94 | 0,05 |

Частотный анализ содержания металлов в крови у обследованных лиц был сделан по МЭ со значительными изменениями в количественном анализе.

Согласно полученным данным можно отметить, что наблюдалось повышенное содержание меди в крови у 37,5% обследованных. Отмечено пониженное содержание цинка у 45% обследованных, селена у 35%, железа у 15% представителей группы 2. По остальным показателям не было зафиксировано статистически значимых отклонений от физиологических норм.

На рисунке два приведена гистограмма показывающая процент лиц, с 1 – превышением референтных значений меди, 2 – с недостатком цинка, 3 – дефицитом селена, 4 - дефицитом железа, 5 – с избыточной концентрацией свинца, 6 - с избыточной концентрацией кадмия, 7 - повышенным содержанием никеля, 8 - повышенным содержанием марганца.

%

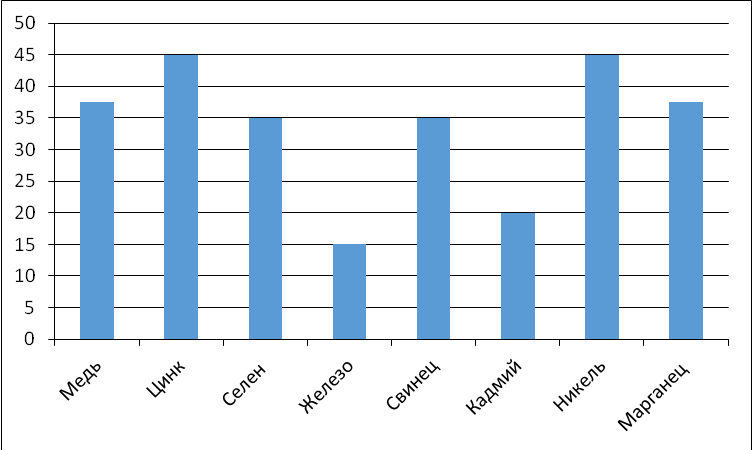


Рисунок 2 - Частотный анализ содержания МЭ в крови у лиц группы 2 (%)

Таким образом, анализ данных показывает дисбаланс токсичных и эссенциальных элементов, что в общей картине начальной стадии патогенеза интоксикационного характера может служит первичным звеном цитоморфологических и цитогенетических изменений на клеточном уровне и функциональным изменениям процессов жизнедеятельности на субклеточном уровне.

3.1.3 Содержание токсичных и эссенциальных элементов у представителей группы 3 (Усть-Каменогорск)

Для выявления уровня содержание тяжелых металлов и эссенциальных микроэлементов у обследуемых была исследуема кровь у представителей группы 3.

При определении элементов в крови у обследуемых было выявлено повышенное содержание кадмия в крови на 52,6% у обследуемых относительно контрольных величин; марганца на 47%; никеля на 69,7% и свинца на 67,2%. Данные представленным в таблице 3, данные элементы могут вступать в пространственную конкуренцию в качестве кофактора или простетической группы с химически схожими эссенциальными элементами (цинк) и способны замещать их в биохимических реакциях, выступая как псевдоактиваторы или ингибиторы содержащих цинк белков и ферментов. Антагонистическая роль кадмия прослеживается в конкуренции с кальцием и железом, так происходит замещение кальция в плотной соединительной ткани, снижение активности некоторых ферментов, ответственных за минеральный и элементный обмен. Так же, при повышенном содержании кадмия в крови, был выявлен недостаток цинка у 17,8% обследованных. При этом, необходимо отметить, что у 75% содержание цинка хоть и было в пределах физиологических колебаний, но значения определялись на границы физиологических норм.

Таблица 3 - Содержание микроэлементов у представителей группы 3 (М±m; 95% ДИ)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологические показатели | Контроль | 95% ДИ | Основная группа | 95% ДИ | p |
| медь  (мкг/л) | 800-1300 | 966,33±23,21 | 919,35-1013,31 | 973,28±22,19 | 1294,05-1439,14 |  |
| цинк  (мкг/л) | 4000-8600 | 5859,15±183,45 | 5250,13-5822,88 | 5447,07±137,14 | 4965,13-5929,00 |  |
| свинец  (мкг/дл) | до 25 | 2,38±0,34 | 1,69-3,07 | 3,98±0,44 \* | 3,08-4,88 | 0,04 |
| железо  (мг/л) | 309-521 | 382,55±11,11 | 360,07-405,03 | 392,79±9,76 | 372,94-412,64 |  |
| кадмий  (мкг/дл) | 0,3-0,9 | 0,59±0,02 | 0,53-0,65 | 0,58±0,03 | 0,50-0,66 | 0,01 |
| селен  (мкг/л) | 58-234 | 85,62±5,17 | 75,15-96,08 | 83,98±3,46 | 76,94-91,03 |  |
| никель  (мкг/л) | 1-7,5 | 2,45±0,21 | 2,03-2,87 | 4,16±0,49 \* | 3,15-5,15 | 0,01 |
| марганец  (мкг/л) | 1,6-7,5 | 3,78±0,37 | 3,02-4,54 | 5,58±0,50 \* | 4,56-6,60 | 0,04 |
| йод  (мкг/л) | 5-12 | 7,03±0,28 | 6,45-7,60 | 6,76±0,30 | 6,13-7,38 | - |
| ртуть (мкг/дл) | 0,05-5 | 1,71±0,16 | 0,37-2,05 | 1,21±0,17 | 0,85-1,55 | - |
| мышьяк (мкг/дл) | 0,17-2,3 | 1,50±0,14 | 1,21-1,79 | 1,17±0,16 | 0,84-1,50 | - |
| хром (мкг/л) | 0,7-2,8 | 1,52±0,09 | 1,32-1,72 | 1,76±0,09 | 1,56-1,95 | - |

Содержание меди у 71,4% обследуемых было в пределах нормы, вместе с тем у 10,7% выявлен недостаток, у 17,8 % его избыток.

Вместе с тем, содержание селена ниже допустимого уровня, т.е. его дефицит наблюдался у 32% обследуемых, при этом среднее значение не выходит из физиологических пределов.

Остальные микроэлементы у представителей группы 3 не выходили за рамки физиологических колебаний и статистически значимо не различались от значений контроля.

Таким образом, выявлено превышение токсичных микроэлементов в группе 3 свинца и никеля в 1,7 раза, марганца в 1,5 раза относительно контроля. Соотношение различных микроэлементов является важной составляющей гомеостаза, а дисбаланс концентраций координационных соединений, в следствии недостатка или избытка ключевых из них, может приводить к цепной реакции отклонений как на микроэлементном уровне, так и на ферментативном, поскольку множество ферментов являются металозависимыми, что может провоцировать процессы патологического характера в организме.

3.1.4 Содержание токсичных и эссенциальных элементов у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия

Исследование результатов анализа крови по концентрации микроэлементов, у обследуемых лиц, составляющих группу 1 обнаружило, что уровень тяжелых металлов в организме, обладающих токсичными свойствами, таких как свинец, никель и медь были выше значений в контрольной группе на 50%, на 50% и на 29%, соответственно, при этом, концентрации эссенциальных микроэлементов были значительно меньше контрольных величин: селен на 38%, цинк на 40% и йод на 30%.

У лиц, сформировавших группу 2 было выявлено, наблюдается повышение уровня марганца в крови на 66%, никеля на 59% и свинца на 38% относительной контрольной группы, данные металлы обладают выраженными токсичными свойствами, кроме того, наблюдается пониженное содержание жизненно важных микроэлементов, концентрация которых была ниже контрольных значений на 33 % для селена, на 25% для цинка, на 30% для железа и на 27% для йода.

Схожая тенденция дисбаланс микроэлементов прослеживается у представителей группы 3, результаты отображены в таблице 4. При увеличение токсичных металлов в крови относительной контрольной группы, способных оказывать негативный эффект на состояние здоровья: свинца на 40%, никеля на 41% и марганца 32%, наблюдается снижение эссенциальных микроэлементов, играющих важную роль в работе ферментов и различных глобулинов – цинка на 8%.

Цинк является важным компонентом ряда металлоферментов. В активном центре щелочной фосфатазы (ЩФ), чья основная функция расщепление эфиров фосфорной кислоты, присутствует цинк, и тем самым микроэлемент в определенной доли влияет на активность ЩФ, а значит на протекание метаболических процессов, в которых учувствует ЩФ. Несомненно, недостаток цинка повлияет на данные процессы, за счет снижения активности ЩФ.

Известно, что цинк является составной частью активных центров цинксодержащих ферментов матричных процессов, ответственных за расщепление, постройку и транспортировку нуклеиновых кислот (ДНК-полимераза, РНК-полимераза, тимидинкиназа, фактор транскрипции – цинк-фингер) [237-239]. Помимо ферментов матричных процессов, цинк выступает как часть фермента АОЗ – супероксиддисмутазы, репаративное свойство которых заключается в инициации специальных протекторов металлотионеинов, большое количество которых коррелирует с нарушение последовательности ДНК [227], и проявление наследственных болезней, таких как, синдром Danbolt — Closs (энтеропатический акродерматит) [240]. И, наоборот, в литературе показано, что нормальные и достаточные концентрации цинка благоприятно сказываются на наследственных структурах [241-242].

Таблица 4 - Содержание микроэлементов в крови (М±m; 95% ДИ)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологические показатели | Контроль  (95% ДИ) | Группа 1  (95% ДИ) | Группа 2  (95% ДИ) | Группа 3  (95% ДИ) |
| медь  (мкг/л) | 800-1300 | 966,33±23,21  (919,35-1013,31) | 1366,59±35,65\*  (1294,05-1439,14) | 1112,33±8,14\*  (1039,50-1200,11) | 973,28±22,19  (1294,05-1439,14) |
| цинк  (мкг/л) | 4000-8600 | 5859,15±183,45 (5250,13-5822,88) | 3516,93±89,93\*  (3333,93-3699,93) | 4217,95±10,89\*  (3980,77-4435,02) | 5447,07±137,14  (4965,13-5929,00) |
| свинец  (мкг/дл) | до 25 | 2,38±0,34  (1,69-3,07) | 4,72±0,39\*  (3,92-5,52) | 4,93±0,81\*  (4,31-5,55) | 3,98±0,44 \*  (3,08-4,88) |
| железо  (мг/л) | 309-521 | 382,55±11,11  (360,07-405,03) | 354,31±7,46\*  (339,16-369,49) | 284,7±4,01\*  (271,44-301,22) | 392,79±9,76  (372,94-412,64) |
| кадмий  (мкг/дл) | 0,3-0,9 | 0,59±0,02  (0,53-0,65) | 0,57±0,03  (0,49-0,64) | 0,42±0,02  (0,38-0,48) | 0,58±0,03  (0,50-0,66) |
| селен  (мкг/л) | 58-234 | 85,62±5,17  (75,15-96,08) | 52,88±1,83\*  (49,15-56,61) | 61,11±2,03\*  (55,54-67,02) | 83,98±3,46  (76,94-91,03) |
| никель  (мкг/л) | 1-7,5 | 2,45±0,21  (2,03-2,87) | 4,85±0,36\*  (4,11-5,61) | 8,41±1,17\*  (7,99-8,87) | 4,16±0,49 \*  (3,15-5,15) |
| марганец  (мкг/л) | 1,6-7,5 | 3,78±0,37  (3,02-4,54) | 4,81±0,38  (4,01-5,59) | 10,73±1,12\*  (9,55-11,95) | 5,58±0,50 \*  (4,56-6,60) |
| йод  (мкг/л) | 5-12 | 7,03±0,28  (6,45-7,60) | 4,90±0,35\*  (4,17-5,63) | 5,08±0,88\*  (4,81-5,32) | 6,76±0,30  (6,13-7,38) |
| ртуть (мкг/дл) | 0,05-5 | 1,71±0,16  (0,37-2,05) | 0,821±0,08  (0,65-0,99) | 0,55±0,03  (0,48-0,61) | 1,21±0,17  (0,85-1,55) |
| мышьяк (мкг/дл) | 0,17-2,3 | 1,50±0,14  (1,21-1,79) | 0,10±0,02  (0,05-0,15) | 0,24±0,06  (0,11-0,37) | 1,17±0,16  (0,84-1,50) |
| хром (мкг/л) | 0,7-2,8 | 1,52±0,09  (1,32-1,72) | 1,30±0,08  (1,13-1,47) | 1,77±0,07\*  (1,62-1,94) | 1,76±0,09  (1,56-1,95) |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Также с цинком для нормально функционирования системы АОЗ и нормального течения синтезирующих процессов значительную роль играют микроэлементы селен и медь, последний микроэлемент является частью клеток крови и нуклеиновых кислот, участвует в синтезе красных кровяных телец (эритроцитопоэз), по средствам взаимодействия феррохелатазы с железом и его проникновением в митохондрии, а также участвует в поддержании опорной функции мембраны.

Как уже говорилось ранее, повышенная активность фермента системы АОЗ супероксиддисмутазы может вызывать повреждения генетического материала и усиливать процессы ПОЛ, что сказывается на барьерной функции клеток, однако, в качестве механизма регуляции выступает медьсодержащий фермент подавляющий активность супероксиддисмутазы, а недостаток меди может привести к сбою регуляции системы АОЗ и к повышению железа. Недостаток селен также ассоциирован с разрушение эритроцитов, поскольку он является условием реакции переноса электрона к атому кислорода.

С целью определения роли микроэлементов в процессах патогенеза физиологических показателей, был проведен поиск причинно-следственных связей с цитогенетическими, цитологическими, биохимическим, гематологическими параметрами, поскольку химические ксенобиотики попадая в организм, после трансформации, ещё долго время циркулируют и аккумулируются в нем, оказывая влияние на весь организм и отражая химическую нагрузку окружающей среды.

Прежде всего, следует отметить, что выявленный дисбаланс микроэлементов подтверждается значимыми корреляционными связями между парами токсический – эссенциальный элемент. Так, выявлена обратная корреляционная связь между снижением цинка и повышением никеля (PCC = -0,25, р<0,05), марганца (PCC = -0,18, р<0,05), свинца (PCC = -0,19, р<0,05), а также меди (PCC = -0,41, р<0,05) в крови. Также, обнаружено, что на снижение уровня селена оказывает влияние концентрация никеля (PCC = -0,22, р<0,05), марганца (PCC = -0,2, р<0,05), свинца (PCC = -0,17, р<0,05) и меди (PCC = -0,28, р<0,05)

Проведенный корреляционный анализ выявил: зависимость общего уровня хромосомных аберраций от уровня никеля в крови (PCC = 0,61, р<0,05); достоверную корреляцию ХА хромосомного типа с концентрацией кадмия (r=0,29, р<0,05); корреляцию хроматидных разрывов с кадмием (r=0,23, р<0,05); определена корреляция одиночных фрагментов с концентрацией меди (PCC = 0,30, р <0,05). Также была определена статистически значимая обратная корреляция между уровнем цинка и аберрациями хроматидного типа (PCC = -0,32, р<0,05).

Среди гематологических показателей обнаружена обратная корреляция показателя MCV с показателем селена в крови (r= -0,56) и прямая связь с концентрацией свинца (PCC = 0,31, р<0,05); прямая корреляция гематокрита с медью в крови (r= 0,48); и показателя тромбоцитов с ртутью в крови (r=0,46). Данные связи согласуются с мнением, что дефицит меди и селена сказывается на отклонения в синтезе гемоглобина и в сокращении эритроцитов.

Выявленная достоверная, прямая корреляционная связь между показателем клеток с вакуольной дистрофией в клетках буккального эпителия и содержанием ртути в крови (r = 0,33 при р< 0,05) и содержанием мышьяка в крови, теснота связи составила r = 0,54, при уровне значимости р< 0,05.

Выявленная достоверная, обратная корреляционная связь между показателям нормальных эпителиальных клеток и уровнем ртути в крови. Теснота связи составила r = -0,27, при уровне значимости р< 0,05.

В ходе корреляционного анализа была выявлена обратная связь уровня цинка в крови с АСАТ (PCC = -0,49, р<0,05) и с АЛАТ (PCC = -0,34, р<0,05); выявлена корреляция между содержанием меди в крови и АСАТ (PCC = 0,43, р 0,05), свинца в крови и АСАТ (PCC = 0,38, р 0,05), никеля и АСАТ (PCC = 0,25, р 0,05). Также была обнаружена статистически значимая корреляция между уровнем меди в крови с АЛАТ (PCC = 0,30, р<0,05), с ГГТ (PCC = 0,29, р 0,05). Проведенный корреляционный анализ показал связи между уровнем средних молекул и уровнем мышьяка (PCC = 0,45, р<0,05), а также уровнем мышьяка и мочевины (PCC = 0,45, р<0,05).

Таким образом, по результатам микроэлементных исследований лабораторными методами:

Анализ данных показал, что наивысшее значение свинца в крови, который относится к 1 классу опасности по токсическому эффекту, наблюдается у представителей группы 1 и 2, поскольку накопление свинца в организме, определяет его поступление из вне и способность организма к детоксикации и выделению химического агента, а также его способности оказывать генотоксическое, гематоксическое и цитотоксическое действие на клетки и ткани различных органов и систем, можно полагать, что данный эффект обусловлен экзогенным воздействием.

Ионы меди, цинка и селена входят в состав белков, принимающих участие в синтезе клеточных ферментов и протеинов, поэтому сниженное содержание данных микроэлементов, в крови могут обуславливать низкое содержание клеточных протеаз или нарушения их конфигурацию и активность. Причинами этому могут служить конкуренция за связывание с активным центром фермента, в качестве кофермента или простатической группы между схожими по валентности микроэлементами.

Примерами таких взаимодействий могут служить конкуренция Mn с Mg в структуре ДНК-полимеразы, так при увеличении ионов Mn наблюдаются увеличение ошибок в новообразующейся нити ДНК, это связывают с отклонениями в процессе спирализации и упаковки ДНК в хромосому [243 - 244].

Для организма человека характерна высокая чувствительность к воздействию химических загрязнителей окружающей среды, поэтому актуальны выявление и оценка отклонений в микроэлементом гомеостазе. В связи с этим массовые стандартные подходы к профилактике, ликвидации и снижению признаков нарушения здоровья необходимо пересмотреть, учитывая научные исследования микроэлементного статуса. Загрязнение окружающей среды в экологически неблагоприятных регионах отрицательно сказывается на состоянии здоровья, но такие изменения проявляются не сразу, поскольку организм имея внутренние резервы, способен компенсировать токсический эффект химического агента, однако, при продолжительной экспозиции (даже в незначительных концентрациях) происходит дисбаланс микроэлементов, сопутствующий аккумуляции токсичных и снижению эссенциальных элементов, что приводит к нарушению функциональных и физиологических процессов на клеточном, тканевом, органом и системном уровнях.

У населения обследованных регионов в крови выявлено накопление токсичного элемента кадмия и никеля, снижение эссенциальных элементов селена и цинка. Множественный дисбаланс микроэлементов, в том числе дефицит эссенциальных микроэлементов (I, Zn, Se), а также повышенный уровень токсичных микроэлементов (Pb, Ni, Mn), могут ингибировать различные биохимические процессы, стадии включения эссенциальных в гормоны и ферменты и нарушать метаболический статус человека.

3.2 Результаты гематологических исследований

3.2.1 Оценка гематологических показателей периферической крови при действии экофакторов в условиях Приаралья (группа 1)

Анализ полученных результатов общеклинического анализа крови у мужчин, представленный в таблице 5 показывает достоверное снижение на 12 % уровня гемоглобина у мужчин в 1 группе в сравнении с контролем, снижение эритроцитов на 16% и увеличение цветного показателя на 5 %. В сочетании со снижением количества эритроцитов и уровня гемоглобина наблюдается достоверное повышение показателя MCV на 5 % у мужчин 1 группы и снижения показателя RDW в 2,9 раза. Это может свидетельствовать об анизоцитозе смешанной гетерогенности с микроцитозом и макроцитозом, как физиологический ответ компенсаторной реакции, для восполнения в достаточном количестве клеток кислородом, например при недостаток железа или его конкурентное ингибирование другими элементами, при свинцовых отравлениях, дефицитных состояний (нехватка железа, фолиевой кислоты, витамина А и В12), гипохромной анемии и костномозговой метаплазии, в условиях которых наблюдается гемолиз.

Похожие изменения по показателям тромбоцитарного ряда у мужчин в группе 1, количество тромбоцитов и MPV снижено на 19% и 9% соответственно, относительно контроля, тогда как значение PDW повышено на 18,5 % относительно контроля. Тромбоцитарный ряд имел следующие характеристики: если количество тромбоцитов, у представителей мужского пола было в физиологических рамках для характеристики группы, то показатель MPV на 9% был ниже контрольных значений. Такое массовое и обширное распространения признака пограничного состояния (небольшое отклонение от нормы) второстепенно значимого показателя (не количество тромбоцитов, а их морфологическая характеристика - тромбоцитопения) свидетельствуют об универсальности фактора воздействия (физическое поражение клеток, химическое действие ядов, дефицитные состояния, гормональные изменения, вирусные и бактериальные инфекции) или же об универсальности реакции организма, в результате чего в форменном составе крови повышается число низкофункциональных форм тромбоцитов.

Таблица 5 - Показатели общего анализа крови мужского населения группы 1 (М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Физиологические нормы | Контроль | ДИ 95% | Группа 1 | ДИ 95% |
| HGB (гемоглобин) | 130-160 г/л | 150,63±2,48 | 145,41-155,85 | 132,29±1,43\* | 129,27-135,32 |
| RBC (эритроциты) | 4,6-5,0\*1012/л | 5,39±0,08 | 5,23-5,55 | 4,52±0,07\* | 4,37-4,68 |
| ЦП (цветной показатель) | 0,85-1,05 | 0,84±0,01 | 0,82-0,86 | 0,88±0,01\* | 0,85-0,91 |
| HCT (гематокрит) | 31,9-37,1 % | 42,69±0,6 | 41,43-43,95 | 36,83±0,51\* | 35,74-37,91 |
| MCH (среднее содержание HGB в эритроците) | 27,5-30,7 пг/кл | 28,0±0,35 | 27,26-28,74 | 29,21±0,77 | 27,58-30,83 |
| MCHC (средняя концентрация HGB в эритроците) | 310-403 г/л (%) | 352,89±2,73 | 347,15-358,64 | 347,29±4,92 | 336,87-357,72 |
| MCV (средний объем эритроцитов) | 73,5-81,1 фл | 79,31±0,63 | 77,99-80,63 | 83,8±1,6\* | 80,40-87,20 |
| PDW% (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 7,9-9,7 % | 11,41±0,32 | 10,74-12,07 | 14,01±0,72\* | 12,48-15,53 |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму) | 27,5-30,7 % | 40,08±0,54 | 38,95-41,21 | 13,68±0,14\* | 13,37-13,98 |
| PLT (тромбоциты) | 197-340\*109/л | 243,42±9,05 | 224,42-262,42 | 204,65±8,47\* | 186,70-222,60 |
| MPV (средний объем тромбоцитов) | 8,0-11,0 фл | 9,36±0,21 | 8,93-9,79 | 8,59±0,24\* | 8,08-9,11 |
| РСТ (тромбокрит) | 0,15-0,40% | 0,23±0,01 | 0,21-0,25 | 0,2±0,02 | 0,16-0,24 |
| WBС (лейкоциты) | 3,5-7,5\*109/л | 7,29±0,44 | 6,36-8,22 | 5,24±0,3 | 4,60-5,87 |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 18-38% | 33,97±2,18 | 29,39-38,55 | 30±1,49 | 26,82-33,18 |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 7,9-13,3% | 10,41±0,55 | 9,25-11,57 | 5,88±0,4 | 5,03-6,72 |
| СОЭ | 2-10 мм/ч | 3,89±0,88 | 2,05-5,74 | 5,29±0,7 | 3,81-6,78 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Лейкоцитарные показатели не имели отклонений от физиологической нормы и достоверных различий относительно контроля, частотный анализ так же не выявил значительного числа лиц с изменениями, что исключает признаков серьезного нарушения гомеостаза в хронической оценки и воспалительных инфекционных состояний в острой.

При изучении показателей крови представителей женского пола в группе 1 (таблица 6) было выявлено достоверное снижение эритроцитов на 16% относительно контроля и показателя RDW в 2,8 раза, а также повышение показателя MCV на 12 %, что характерно при гипохромной анемии, причиной которой часто выступает дефицит железа. Также, выявлено повышенное значение СОЭ в 2 раза относительно контроля, при среднем значении в пределах физиологических норм. Полученные данные характерны для множества состояний, в числе которых и анемические.

Таблица 6 - Показатели общего анализа крови женского населения группы 1 (М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологические нормы | Контроль | ДИ 95% | Группа 1 | ДИ 95% |
| HGB (гемоглобин) | 120-140 г/л | 116,4±5,26 | 105,38-127,42 | 104,83±4,66 | 95,00-114,67 |
| RBC (эритроциты) | 3,9-4,7\*1012/л | 4,59±0,1 | 4,38-4,80 | 3,94±0,1\* | 3,73-4,15 |
| ЦП (цветной показатель) | 0,85-1,05 | 0,75±0,03 | 0,70-0,81 | 0,79±0,02 | 0,74-0,84 |
| HCT (гематокрит) | 31,9-37,1 % | 34,24±1,12 | 31,90-36,58 | 29,84±1,26\* | 27,19-32,50 |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 27,5-30,7 пг/кл | 25,22±0,85 | 23,44-28,91 | 29,09±0,88\* | 27,22-30,95 |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 310-403 г/л (%) | 336,6±5,99 | 324,05-349,15 | 347,33±3,89 | 339,12-355,54 |
| MCV (средний объем эритроцитов) | 73,5-81,1 фл | 74,51±1,41 | 71,56-77,45 | 84,31±2,23\* | 79,61-89,01 |
| PDW% (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 7,9-9,7 % | 11,84±0,31 | 11,19-12,49 | 12,33±0,62 | 11,02-13,63 |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму) | 27,5-30,7 % | 40,76±0,95 | 38,77-42,74 | 14,26±0,37 | 13,48-15,04 |
| PLT (тромбоциты) | 180-340\*109/л | 267,2±18,52 | 228,43-305,96 | 198,83±7,8\* | 182,38-215,29 |
| MPV (средний объем тромбоцитов) | 8,0-11,0 фл | 9,56±0,17 | 9,20-9,93 | 8,64±0,2\* | 8,22-9,06 |
| Продолжение таблицы 6 | | | | | |
| РСТ (тромбокрит) | 0,15-0,40 % | 0,26±0,001 | 0,23-0,29 | 0,22±0,01 | 0,19-0,25 |
| WBС (лейкоциты) | 3,5-7,5\*109/л | 6,32±0,39 | 5,51-7,13 | 5,92±0,42 | 5,04-6,81 |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 18-38 % | 36,11±1,87 | 32,18-40,02 | 29,33±1,08\* | 27,05-31,62 |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 7,9-13,3 % | 11,26±0,66 | 9,87-12,66 | 5,83±0,35\* | 5,10-6,56 |
| СОЭ | 2-15 мм/ч | 5,05±1,01 | 2,94-7,16 | 11,22±2,2\* | 6,57-15,87 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Исследования тромбоцитарных показателей у представителей женского пола, выявили схожую картину с тромбоцитарными индексами у мужчин, что позволяет исключить половые различия. У представителей женского пола в группе 1 наблюдается снижение тромбоцитов и MPV относительно контроля на 34 % и на 11% соответственно. Стоит отметить, что оба показателя находились в пределах физиологической нормы.

Следует отметить, что у лиц женского пола в группе 1 наблюдается снижение показателей лейкоцитарного ряда, лимфоцитов на 22 % относительно контрольной группы и относительной смеси базофилов, нейтрофилов и эозинофилов в 2 раза относительно. При этом относительно физиологических значений отличий не наблюдалось.

Таблица 7 - Распространенность частоты встречаемости гематологических показателей у представителей группы 1(М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Лица с нормальным значением %  M±m (ДИ) | Лица с пониженным значением %  M±m (ДИ) | Лица с повышенным значением %  M±m (ДИ) |
| HGB  (гемоглобин) | 40,0±8,28 (23,44-56,56) | 60,0±8,28 (43,44-76,56) | - |
| RBC  (эритроциты) | 62,86±8,17 (46,52-79,19) | 37,14±8,17 (20,81-53,48) | - |
| ЦП  (цветной показатель) | 45,71±8,42 (28,87-62,55) | 54,29±8,42 (37,44-71,13) | - |
| HCT  (гематокрит) | 54,29±8,42 (37,44-71,13) | 25,71±7,39 (25,1-26,33) | 20,0±6,76 (19,44-20,56) |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 54,29±8,42 (37,44-71,13) | 17,14±6,37 (16,75-17,54) | 28,57±7,64 (13,3-43,84) |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 97,14±2,82 (96,97-97,31) | 2,86±2,82 (2,69-3,02) | - |
| Продолжение таблицы 7 | | | |
| MCV  (средний объем эритроцитов) | 17,14±6,37 (16,73-17,56) | 5,71±3,92 (5,46-5,97) | 77,14±7,1 (76,68-77,6) |
| PDW % (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 8,57±4,73 (8,24-8,91) | - | 91,43±4,73 (91,09-91,76) |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объему) | - | 100 | - |
| PLT  (тромбоциты) | 77,14±7,1 (76,46-77,81) | 22,86±7,1 (22,19-23,52) | - |
| MPV  (средний объем тромбоцитов) | 45,71±8,42 (28,87-62,56) | 45,71±8,42 (28,87-62,56) | 8,57±4,73 (8,22-8,93) |
| РСТ (тромбокрит) | 57,14±8,36 (40,41-73,87) | 20,0±6,76 (19,63-20,37) | 22,86±7,1 (22,47-23,24) |
| WBC  (лейкоциты) | 80,0±6,76 (79,4-80,6) | 2,86±2,82 (2,61-3,11) | 17,14±6,37 (16,59-17,7) |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 100 | - | - |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 5,88±4,04 (5,66-6,11) | 94,12±4,04 (93,89-94,34) | - |
| СОЭ | 77,14±7,1 (76,66-77,63) | - | 22,83±7,1  (22,38-23,34) |

Частотный анализ показал, что у 77 % представителей группы 1 наблюдается повышение показателя MCV и у 100% снижение показателя RDW. Количество тромбоцитов в среднем было в физиологическом диапазоне, при значении MPV на 11% ниже контроля у женщин и на 9% ниже контрольной группы у мужчин. Это подтверждается тем фактом, что 45% лиц группы 1 были со сниженным значением данного показателя и у 91% наблюдается повышение PDW. Таким образом, наблюдается общая массовая тенденция в изменении морфологической структуры клеток крови, вне зависимости от пола, при нормальном состоянии основных показателей крови.

Можно отметить, что у 60% наблюдается снижение HGB, у 37% эритроцитов, у 54% снижение ЦП и 22 % повышение СОЭ (таблица 7).

Таким образом, можно заключить следующее: клетки эритроцитарного ряда у представителей группы 1 имеют признаки морфологический изменений (показатели MCV и RDW), для компенсации последствий нарушения процесса гемоглобинообразования, о чем свидетельствуют показатели HGB и ЦП, характерные преданемическому состоянию; более половины представителей группы 1 имеют признаки тромбоцитопении (PDW и MPV), в виде отклонения в объёме клеток, что сказывается снижением на их функциональную активность.

3.2.2 Гематологические особенности показателей крови у лиц, проживающих в г. Темиртау (группа 2)

В ходе исследования было выявлено что, параметры эритроцитарного ряда у мужчин находились в рамках физиологических величин. Однако, наблюдаются достоверное снижение гемоглобина и эритроцитов на 14% и 18% соответственно относительно контрольной группы. При этом, наблюдается достоверное повышение показателя MCV на 8 % у мужчин 2 группы относительно контроля и снижения показателя RDW в 3 раза (таблица 8).

Наблюдаемая тенденция изменений в показателях MCV и RDW может указывать на увеличения риска развития гипохромной и железодефицитной анемии. Изменения в значении MCV указывает на анизоцитоз, а с учётом увеличения данного параметра можно предположить, что это компенсаторный ответ при первичных признаков гипоксии клетки, который имеет ресурс пластичности для поддержания гомеостаза, и при исчерпании которого следуют гемолиз морфологически видоизмененной клетки. Причинами таких реакций могут служить дефицитные состояния (нехватка железа, фолиевой кислоты, витамина А и В12, микроэлементов). Наиболее вероятнее причиной снижение гемоглобина является недостаток витаминов и минеральных элементов. Вместе с тем, необходимо учитывать, что на уровень гемоглобина оказывает влияние содержание меди, как избыток, так и дефицит данного микроэлемента. В первую очередь, это касается продуктов, содержащих железо и медь, необходимого для синтеза простетической группы сложного белка – гемоглобина. И хотя необходимая ежедневная доза железа и меди для человека исчисляется тысячными долями грамма, его нехватка в рационе приводит к тяжелым последствиям. Поступление железа к рибосомам клеток синтезирующих белок, в частности гемоглобин, может быть нарушено на нескольких этапах. В желудочно-кишечном тракте в виду недостатка витамина С, который переводит ионы железа из трехвалентного в двухвалентные состояние (единственная форма железа, которая способна пройти через эндотелиоциты желудочно-кишечного тракта), также не последнее место в усвоении железа занимает состояние микрофлоры кишечника, ферментных систем пищеварительного тракта, целостность эндотелиального слоя ЖКТ.

Таблица 8 - Показатели общего анализа крови мужского населения группы 2 (М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Физиологические нормы | Контроль | ДИ 95% | Группа 2 | ДИ 95% |
| HGB (гемоглобин) | 130-160 г/л | 150,63±2,48 | 145,41-155,85 | 132,21±7,04\* | 117,42-147,00 |
| RBC (эритроциты) | 4,6-5,0\*1012/л | 5,39±0,08 | 5,23-5,55 | 4,54±0,17\* | 4,19-4,89 |
| Продолжение таблицы 8 | | | | | |
| ЦП (цветной показатель) | 0,85-1,05 | 0,84±0,01 | 0,82-0,86 | 0,88±0,04 | 0,80-0,95 |
| HCT (гематокрит) | 31,9-37,1 % | 42,69±0,6 | 41,43-43,95 | 39,82±1,33 | 37,03-42,61 |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 27,5-30,7 пг/кл | 28,0±0,35 | 27,26-28,74 | 32,18±0,75\* | 30,61-33,75 |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 310-403 г/л (%) | 352,89±2,73 | 347,15-358,64 | 353,45±5,92 | 341,06-365,84 |
| MCV (средний объем эритроцитов) | 73,5-81,1 фл | 79,31±0,63 | 77,99-80,63 | 85,72±1,456\* | 82,69-88,75 |
| PDW% (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 7,9-9,7 % | 11,41±0,32 | 10,74-12,07 | 15,99±0,38\* | 15,19-16,78 |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму) | 27,5-30,7 % | 40,08±0,54 | 38,95-41,21 | 13,33±0,33\* | 12,62-14,03 |
| PLT (тромбоциты) | 197-340\*109/л | 243,42±9,05 | 224,42-262,42 | 231,79±10,72 | 209,27-254,31 |
| MPV (средний объем тромбоцитов) | 8,0-11,0 фл | 9,36±0,21 | 8,93-9,79 | 7,13±0,27\* | 6,55-7,70 |
| РСТ (тромбокрит) | 0,15-0,40% | 0,23±0,01 | 0,21-0,25 | 0,15±0,01\* | 0,12-0,18 |
| WBС (лейкоциты) | 3,5-7,5\*109/л | 7,29±0,44 | 6,36-8,22 | 6,66±0,48 | 5,66-7,66 |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 18-38% | 33,97±2,18 | 29,39-38,55 | 33,69±2,32 | 28,83-38,54 |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 7,9-13,3% | 10,41±0,55 | 9,25-11,57 | 12,19±1,32 | 9,43-14,95 |
| СОЭ | 2-10 мм/ч | 3,89±0,88 | 2,05-5,74 | 7±1,65 | 3,54-10,46 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Можно выделить, что СОЭ у мужчин в группе 2 в 1,8 раз превышала значение контрольной группы, однако, значимость этих различий статистически подтвердить не удалось.

Аналогичная ситуация наблюдается с показателями тромбоцитарного ряда у мужчин группы 2, при среднем значении PLT в диапазоне нормальных значений, и при отсутствии различий с контрольной группой, наблюдается снижение MPV на 31% относительно контроля, и повышение PDW на 28% относительно контроля. Такие изменения могут приводить к агрегации, адгезии, дефицитным состояниям, авитаминозом, анемиям и быть обусловлены тромбоцитопатией.

Лейкоцитарные показатели у мужчин группы 2 не имели отклонений, частотный анализ так же не выявил значительного числа лиц с изменениями, что исключает признаков серьезного нарушения гомеостаза в хронической оценки и воспалительных инфекционных состояний в острой.

Таким образом, при определении показателей анализа крови характеризующих выборку в пределах физиологическим норм, наблюдаются достоверно значимые различия с контролям у представителей мужского пола группы 2, обращает на себя внимание массовый характер распространенности пограничных значений вторичных показателей, таких как относительная ширина распределение и объем клеток крови.

В таблице 9 представлены данные гематологических показателей представителей женского пола группы 2, которые показывают, что эритроциты достоверно снижены на 8 % относительно контроля, RDW-SD в 3 раза снижен относительно контроля, СОЭ увеличена в 3 раза относительно контроля, среднее содержание гемоглобина в эритроците увеличено на 21 %, средняя концентрация гемоглобина в эритроците увеличена на 9 % и средний объем эритроцитов увеличен на 12 % относительно контроля. Данные результаты могут свидетельствовать о развитии анемии различной этиологии, гемоглобинопатии, а повышение СОЭ характерны для воспалительных процессов, интоксикации, острых и хронических инфекции, а также могут быть обусловлены анемическими состояниями. Незначительное повышение СОЭ возникает вследствие накопления на рецепторах эритроцитов молекул интоксикации (средние молекулы, антигены и т.д.), что повышает молекулярную массу эритроцита, а также снижая отрицательный заряд мембраны эритроцита, вызывая тем самым склонность эритроцитов к склеиванию и увеличивая скорость оседания эритроцитов.

Эти изменения говорят о снижении иммунитета, причинами которого в свою очередь могут служить интоксикации и наличии воспалительных процессов инфекционного характера, а также клеточные процессы некротическеского и апоптозного характера, поскольку одной из функций лейкоцитов является нейтрализации продуктов распада. А с учетом того, что на момент забора биоматериала все участники исследования были без признаков воспаления и условиям отбора являлось отсутствие заболеваний, то можно предположить и склониться к относительно повышенным процессам клеточного некроза и апоптоза, что согласуется с результатами цитоморфологических исследований.

Исследования тромбоцитарных показателей у представителей женского пола в группе 2 выявили, что при нормальном среднем значении показателя PLT, наблюдается снижение MPV на 27 % относительно контроля и снижение РСТ в 1,6 раза относительно контроля. Кроме того, наблюдается повышение PDW на 30% относительно контрольной группы. Тромбоцитопатия в виде изменения размеров говорит о склонности клеток к адгезии, изменения объемов тромбоцитов являются характерными при состояниях, связанных с агрегацией клеток.

Таблица 9 - Показатели общего анализа крови женского населения группы 2 (М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологичес-кие нормы | Контроль | ДИ 95% | Группа 2 | ДИ 95% |
| HGB (гемоглобин) | 120-140 г/л | 116,4±5,26 | 105,38-127,42 | 114,11±5,92 | 101,66-126,55 |
| RBC (эритроциты) | 3,9-4,7\*1012/л | 4,59±0,1 | 4,38-4,80 | 4,26±0,08\* | 4,09-4,42 |
| ЦП (цветной показатель) | 0,85-1,05 | 0,75±0,03 | 0,70-0,81 | 0,81±0,04 | 0,72-0,89 |
| HCT (гематокрит) | 31,9-37,1 % | 34,24±1,12 | 31,90-36,58 | 33,9±1,27 | 31,24-36,55 |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 27,5-30,7 пг/кл | 25,22±0,85 | 23,44-28,91 | 30,68±0,77\* | 29,06-32,29 |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 310-403 г/л (%) | 336,6±5,99 | 324,05-349,15 | 368,8±5,51\* | 357,26-380,34 |
| MCV (средний объем эритроцитов) | 73,5-81,1 фл | 74,51±1,41 | 71,56-77,45 | 83,58±1,71\* | 80,01-87,15 |
| PDW% (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 7,9-9,7 % | 11,84±0,31 | 11,19-12,49 | 15,49±0,57\* | 14,30-16,67 |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму) | 27,5-30,7 % | 40,76±0,95 | 38,77-42,74 | 12,87±0,29\* | 12,25-13,49 |
| PLT (тромбоциты) | 180-340\*109/л | 267,2±18,52 | 228,43-305,96 | 225,84±9,95 | 204,93-246,75 |
| MPV (средний объем тромбоцитов) | 8,0-11,0 фл | 9,56±0,17 | 9,20-9,93 | 6,94±0,34\* | 6,23-7,64 |
| РСТ (тромбокрит) | 0,15-0,40 % | 0,26±0,001 | 0,23-0,29 | 0,13±0,01\* | 0,11-0,14 |
| WBС (лейкоциты) | 3,5-7,5\*109/л | 6,32±0,39 | 5,51-7,13 | 6,27±0,38 | 5,47-7,07 |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 18-38 % | 36,11±1,87 | 32,18-40,02 | 36,54±2,35 | 31,62-41,46 |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 7,9-13,3 % | 11,26±0,66 | 9,87-12,66 | 6,71±1,0\* | 4,61-8,80 |
| СОЭ | 2-15 мм/ч | 5,05±1,01 | 2,94-7,16 | 15,25±2,21\* | 10,62-19,88 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Также видоизменение тромбоцитов подтверждается частотным анализом, который показал, что у 97 % лиц была повышена относительная ширина распределения тромбоцитов (PDW) и у 87 % был снижен средний объём тромбоцитов (MPV). Анизоцитоз эритроцитов наблюдается у 70 % лиц по повышению показателя MCV и всех представителей группы 2 наблюдается снижение RDW (таблица 10). Также наблюдается 57 % со сниженным HGB, 31 % со снижение эритроцитов, 47 % с повышенным HCT, 70 % с повышенным MCH, 36 % со сниженным ЦП, 22 % с увеличенной СОЭ и 72% с пониженным РСТ.

Среди показателей лейкоцитарного ряда, можно отметить, что у 45% группы 2 наблюдается снижение показателя MID % и увеличения показателя LYM у 27 %. Полученные данные, свидетельствуют о продолжительном и остром воспалении, которое происходит в организме и при длительном течении может оказать эффект на активность иммунной системы.

Таблица 10 - Распространенность частоты встречаемости гематологических показателей у представителей группы 2 (М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Лица с нормальным значением %  M±m (ДИ) | Лица с пониженным значением %  M±m (ДИ) | Лица с повышенным значением %  M±m (ДИ) |
| HGB  (гемоглобин) | 26,32± 7,14(12,03-40,6) | 57,89± 8,01(41,88-73,91) | 15,79±5,92 (15,13-16,46) |
| RBC  (эритроциты) | 52,63± 8,1 (36,43-68,83) | 31,58±7,54 (16,5-46,66) | 15,79±5,92 (15,17-16,41) |
| ЦП  (цветной показатель) | 60,53±7,93 (44,67-76,38) | 36,84±7,83 (21,19-52,49) | 2,63±2,6 (2,34-2,93) |
| HCT  (гематокрит) | 27,5±7,06 (13,38-41,62) | 25,0±6,85 (24,39-25,61) | 47,5±7,9 (31,71-63,29) |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 17,5±6,01  (17,1-17,91) | 12,5±5,23  (12,15-12, 85) | 70,0±7,25 (55,51-84,49) |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 95,0±3,45  (94,78-95,21) | 5,0±3,45  (4,79-5,22) | - |
| MCV  (средний объем эритроцитов) | 22,5±6,6  (22,04-22,97) | 7,5±4,16 (7,21-7,79) | 70,0±7,25 (69,5-70,5) |
| PDW % (относительная ширина распределения тромбоцитов) | - | 2,5±2,47 (2,31-2, 69) | 97,5±2,47 (97,31-97,68) |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объему) | - | 100 | - |
| PLT  (тромбоциты) | 78,95±6,61 (78,29-79,59) | 21,05±6,61 (20,4-21,7) | - |
| MPV  (средний объем тромбоцитов) | 12,5±5,23 (12,08-12,92) | 87,5±5,23 (87,08-87,92) | - |
| РСТ (тромбокрит) | 22,5±6,6  (22,1-22,9) | 72,5±7,06 (58,38-86,62) | 5,0±3,45  (4,8-5,2) |
| Продолжение таблицы 10 | | | |
| WBC  (лейкоциты) | 73,68±7,14 (59,4-87,97) | - | 26,32±7,14 (25,664-26,98) |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 70,0±7,25 (55,51-84,49) | 2,5±2,47 (2,3-2,71) | 27,5±7,06 (13,38-41,62) |
| MID % (относительное содержание моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 32,5±7,41  (17,69-47,31) | 45,0±7,87 (29,27-60,73) | 22,5±6,6 (22,1-22,9) |
| СОЭ | 77,5±6,6 (77,02-77,98) | - | 22,5±6,6  (22,02-22,98) |

Таким образом, показатели эритроцитарных параметров у мужского и женского населения свидетельствуют о развитии преданемических состояний, о чем свидетельствует выявленные изменения в крови. Обнаружены тромбоцитопения и анизоцитоз у представителей группы 2, характеризующиеся цитоморфологическими изменениями клеток крови вследствие восполнения функциональной активности и нарушением процессов биорегуляции при воздействии эктотоксикантов.

3.2.3 Гематологические особенности показателей крови у лиц, проживающих в г. Усть-Каменогорск (группа 3)

Количественный анализ полученных данных по общему анализу крови, представленный в таблице 11 у лиц мужского пола, репродуктивного возраста в группе 3 показал, что эритроцитарные, тромбоцитарные и лейкоцитарные параметры располагались в диапазоне нормальных уставленных значений для автоматических гематологических анализаторов. Однако проводя сравнения с контрольной группой, стоит подчеркнуть, что показатель эритроцитов в группе 3 был достоверно ниже на 7 % относительно контроля и концентрация гемоглобина на 4,5 %. При этом наблюдается повышение среднего объема эритроцитов на 10 % и показателя относительной ширины распределения эритроцитов по объёму на 8% относительно контроля у мужчин в группе 3.

По показателям тромбоцитарного и лейкоцитарного ряда у представителей мужского пола группы 3 достоверно значимых изменений выявлено не было.

Таблица 11 - Параметры гематологических показателей мужского населения группы 3 (М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Физиологичес-кие  величины | Контроль | ДИ 95% | Группа 3 | ДИ 95% |
| HGB (гемоглобин) | 130-160 г/л | 150,63±2,48 | 145,41-155,85 | 150,55±2,31 | 145,71-155,39 |
| RBC (эритроциты) | 4,6-5,0\*1012/л | 5,39±0,08 | 5,23-5,55 | 5,02±0,09\* | 4,83-5,20 |
| Продолжение таблицы 11 | | | | | |
| ЦП (цветной показатель) | 0,85-1,05 | 0,84±0,01 | 0,82-0,86 | 0,90±0,01\* | 0,88-0,93 |
| HCT (гематокрит) | 31,9-37,1 % | 42,69±0,6 | 41,43-43,95 | 44,17±0,6 | 42,90-45,43 |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 27,5-30,7 пг/кл | 28,0±0,35 | 27,26-28,74 | 29,78±0,31\* | 29,13-30,43 |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 310-403 г/л (%) | 352,89±2,73 | 347,15-358,64 | 340,85±1,82\* | 337,04-344,66 |
| MCV (средний объем эритроцитов) | 73,5-81,1 фл | 79,31±0,63 | 77,99-80,63 | 87,75±0,76\* | 86,15-89,34 |
| PDW% (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 7,9-9,7 % | 11,41±0,32 | 10,74-12,07 | 11,48±0,25 | 10,95-12,00 |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму) | 27,5-30,7 % | 40,08±0,54 | 38,95-41,21 | 43,36±0,65\* | 42,00-44,72 |
| PLT (тромбоциты) | 197-340\*109/л | 243,42±9,05 | 224,42-262,42 | 280±21,18 | 235,68-324,32 |
| MPV (средний объем тромбоцитов) | 8,0-11,0 фл | 9,36±0,21 | 8,93-9,79 | 9,34±0,15 | 9,09-9,70 |
| РСТ (тромбокрит) | 0,15-0,40% | 0,23±0,01 | 0,21-0,25 | 0,26±0,02 | 0,22-0,30 |
| WBС (лейкоциты) | 3,5-7,5\*109/л | 7,29±0,44 | 6,36-8,22 | 6,81±0,36 | 6,06-7,56 |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 18-38% | 33,97±2,18 | 29,39-38,55 | 57,48±20,26 | 15,07-99,88 |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 7,9-13,3% | 10,41±0,55 | 9,25-11,57 | 10,01±0,43 | 9,11-10,90 |
| СОЭ | 2-10 мм/ч | 3,89±0,88 | 2,05-5,74 | 3,45±0,63 | 2,14-4,76 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Гематологические показатели крови женского населения репродуктивного возраста группы 3 представлены в таблице 12. Количественный анализ данных показал, что все эритроцитарные, тромбоцитарные и лейкоцитарные показатели находились в пределах физиологических норм, установленных для лиц женского пола в автоматических гематологических анализаторов, и не отличались от контрольных значений. Необходимо отметить, что средний объем эритроцитов у женщин группы 3 на 12 % превышал значения в контрольной группе.

Таблица 12 - Параметры гематологических показателей женского населения группы 3

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологичес-кие нормы | Контроль | ДИ 95% | Группа 3 | ДИ 95% |
| HGB (гемоглобин) | 120-140 г/л | 116,4±5,26 | 105,38-127,42 | 118,13±5,7 | 105,91-130,36 |
| RBC (эритроциты) | 3,9-4,7\*1012/л | 4,59±0,1 | 4,38-4,80 | 4,63±0,09 | 4,43-4,83 |
| ЦП (цветной показатель) | 0,85-1,05 | 0,75±0,03 | 0,70-0,81 | 0,77±0,04 | 0,69-0,84 |
| HCT (гематокрит) | 31,9-37,1 % | 34,24±1,12 | 31,90-36,58 | 37,05±1,23 | 34,40-39,69 |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 27,5-30,7 пг/кл | 25,22±0,85 | 23,44-28,91 | 24,9±1,54 | 21,57-28,23 |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 310-403 г/л (%) | 336,6±5,99 | 324,05-349,15 | 316,47±6,15\* | 303,28-329,66 |
| MCV (средний объем эритроцитов) | 73,5-81,1 фл | 74,51±1,41 | 71,56-77,45 | 79,96±2,43\* | 74,74-85,18 |
| PDW% (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 7,9-9,7 % | 11,84±0,31 | 11,19-12,49 | 11,87±0,37 | 11,08-12,67 |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму) | 27,5-30,7 % | 40,76±0,95 | 38,77-42,74 | 43,1±0,63 | 41,75-44,45 |
| PLT (тромбоциты) | 180-340\*109/л | 267,2±18,52 | 228,43-305,96 | 271,8±19,15 | 230,74-312,86 |
| MPV (средний объем тромбоцитов) | 8,0-11,0 фл | 9,56±0,17 | 9,20-9,93 | 9,57±0,2 | 9,15-10,00 |
| РСТ (тромбокрит) | 0,15-0,40 % | 0,26±0,001 | 0,23-0,29 | 0,26±0,02 | 0,22-0,30 |
| WBС (лейкоциты) | 3,5-7,5\*109/л | 6,32±0,39 | 5,51-7,13 | 5,66±0,2 | 5,23-6,09 |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 18-38 % | 36,11±1,87 | 32,18-40,02 | 30,79±1,88 | 26,77-34,82 |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 7,9-13,3 % | 11,26±0,66 | 9,87-12,66 | 9,78±0,62 | 8,43-11,12 |
| СОЭ | 2-15 мм/ч | 5,05±1,01 | 2,94-7,16 | 4,07±0,72 | 2,52-5,61 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Необходимо отметить, что при выявленных средних значениях показателей в пределах физиологических норм, наблюдается процент лиц с пониженным или с повышенным значением показателя: так, обнаружено 82 % лиц с повышенным значением среднего объёма эритроцитов и 100% с повышением относительной ширины распределения эритроцитов.

Исследуя распределения тромбоцитарных параметров, выявлено что относительная ширина распределения тромбоцитов было увеличена у 97 % группы 3, средний объем тромбоцитов у 28 % (таблица 13).

Также можно отметить, что было выявлено 20 % со сниженным HGB, 85 % с повышенным HCT, 23 % со сниженным MCH, 31 % со сниженным ЦП и 42 % с повышенными тромбоцитами.

Среди лейкоцитарных показателей, выявлено снижение показателя MID у 17 % и признаки лимфоцитоза у 17 % обследованных группы 3.

Таблица 13 - Распространенность частоты встречаемости гематологических показателей у представителей группы 3 (М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Лица с нормальным значением %  M±m (ДИ) | Лица с пониженным значением %  M±m (ДИ) | Лица с повышенным значением %  M±m (ДИ) |
| HGB  (гемоглобин) | 68,57±7,85 (52,88-84,27) | 20,0±6,76 (19,27-20,73) | 11,43±5,38 (10,85-12,01) |
| RBC  (эритроциты) | 48,57±8,45 (31,68-65,47) | 8,57±4,73 (8,09-9,06) | 42,86±8,36 (26,13-59,59) |
| ЦП  (цветной показатель) | 68,57±7,43 (53,7-83,43) | 31,43±7,43 (16,56-46,29) | - |
| HCT  (гематокрит) | 5,71±3,92 (5,39-6,05) | 8,57±4,73 (8,18-8,97) | 85,72±5,91 (85,22-86,2) |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 61,76±8,33 (45,1-78,43) | 23,53±7,27 (23,08-23,98) | 14,71±6,07 (14,34-15,08) |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 88,57±5,38 (88,25-88,89) | 11,43±5,38 (11,12-11,75) | - |
| MCV  (средний объем эритроцитов) | 5,71±3,92 (5,46-5,97) | 11,43±5,38 (11,08-11,78) | 82,86±6,37 (82,44-83,27) |
| PDW % (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 2,86±2,82 (2,66-3,06) | - | 97,14±2,82 (96,94-97,34) |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объему) | - | - | 100 |
| PLT  (тромбоциты) | 77,14±6,72 (76,47-77,81) | 11,43±5,09 (10,93-11,94) | 11,43±5,09 (10,93-11,93) |
| MPV  (средний объем тромбоцитов) | 65,71±8,02 (49,67-81,76) | 5,71±3,92 (5,42-6,01) | 28,57±7,64 (13,3-43,84) |
| РСТ (тромбокрит) | 51,43±8,45 (34,53-86,32) | 5,71±3,92 (5,5-5,93) | 42,86±8,36 (26,13-59,59) |
| WBC  (лейкоциты) | 85,71±5,91 (85,18-86,24) | - | 14,29±5,91 (13,77-14,81) |
| Продолжение таблицы 13 | | | |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 80,0±6,76 (79,46-80,53) | 2,86±2,82 (2,64-3,08) | 17,14±6,37 (16,65-17,64) |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 82,35±6,27 (81,98-82,72) | 17,65±6,27 (17,28-18,01) | - |
| СОЭ | 97,14±2,82 (96,95-97,33) | - | 2,86±2,82  (2,67-3,05) |

Таким образом, в группе 3 были обнаружены признаки свидетельствующие о тенденции к морфолого-структурным изменениям клеток крови, к которым можно отнести достоверное повышение MCV на 10 % у мужчин и на 12% у женщин, а также повышение RDW на 8 % у мужчин относительно контрольной группы, а количество лиц с повышенным уровнем MPV составило 28 %, со сниженным уровнем RDW - 100 %, с повышенным уровнем PDW 97% и с повышенным уровнем MCV 82 %.

3.2.4 Гематологические особенности показателей крови у лиц, проживающих в условиях экологически неблагоприятного региона

Анализ исследования крови, представленный в таблице 14 и 15 показывает достоверное снижение на 12 % уровня гемоглобина у мужчин в 1 группе в сравнении с контролем, снижение эритроцитов на 16% и увеличение цветного показателя на 5 %. В сочетании со снижением количества эритроцитов и уровня гемоглобина наблюдается достоверное повышение показателя MCV на 5 % у мужчин 1 группы и снижения показателя RDW в 2,9 раза; количество тромбоцитов и MPV снижено на 19% и 9% соответственно, относительно контроля, тогда как значение PDW у мужчин 1 группы повышено на 18,5 % относительно контроля.

У представителей мужского пола группы 2 наблюдаются достоверное снижение гемоглобина и эритроцитов на 14% и 18% соответственно относительно контрольной группы. При этом, наблюдается достоверное повышение показателя MCV на 8 % у мужчин 2 группы относительно контроля и снижения показателя RDW в 3 раза. Выявлено снижение MPV у мужчин в группе 2 на 31% относительно контроля, и повышение PDW на 28% относительно контроля.

Проводя сравнения показателей крови мужского населения группы 3 с с контрольной группой, стоит подчеркнуть, что показатель эритроцитов в группе 3 был достоверно ниже на 7 % относительно контроля и концентрация гемоглобина на 4,5 %. При этом наблюдается повышение среднего объема эритроцитов на 10 % и показателя относительной ширины распределения эритроцитов по объёму на 8% относительно контроля у мужчин в группе 3.

Наблюдаемая тенденция изменений в показателях эритрацитарного ряда может указывать на увеличения риска развития гипохромной и железодефицитной анемии. Изменения в значении MCV и RDW указывает на анизоцитоз, а с учётом увеличения данного параметра (MCV) можно предположить, что это компенсаторный ответ при первичных признаков гипоксии клетки, который имеет ресурс пластичности для поддержания гомеостаза, и при исчерпании которого следуют гемолиз морфологически видоизмененной клетки. Причинами таких реакций могут служить дефицитные состояния (витаминов и микроэлементов).

Таблица 14 - Общий анализ крови мужского населения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Физиологические  величины | Контроль | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 |
| HGB (гемоглобин) | 130-160 г/л | 150,63±2,48 | 132,29±1,43\* | 132,21±7,04\* | 150,55±2,31 |
| RBC (эритроциты) | 4,6-5,0\*1012/л | 5,39±0,08 | 4,52±0,07\* | 4,54±0,17\* | 5,02±0,09\* |
| ЦП (цветной показатель) | 0,85-1,05 | 0,84±0,01 | 0,88±0,01\* | 0,88±0,04 | 0,90±0,01\* |
| HCT (гематокрит) | 31,9-37,1 % | 42,69±0,6 | 36,83±0,51\* | 39,82±1,33 | 44,17±0,6 |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 27,5-30,7 пг/кл | 28,0±0,35 | 29,21±0,77 | 32,18±0,75\* | 29,78±0,31\* |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 310-403 г/л (%) | 352,89±2,73 | 347,29±4,92 | 353,45±5,92 | 340,85±1,82\* |
| MCV (средний объем эритроцитов) | 73,5-81,1 фл | 79,31±0,63 | 83,8±1,6\* | 85,72±1,45\* | 87,75±0,76\* |
| PDW% (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 7,9-9,7 % | 11,41±0,32 | 14,01±0,72\* | 15,99±0,38\* | 11,48±0,25 |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму) | 27,5-30,7 % | 40,08±0,54 | 13,68±0,14\* | 13,33±0,33\* | 43,36±0,65\* |
| PLT (тромбоциты) | 197-340\*109/л | 243,42±9,05 | 204,65±8,47\* | 231,79±10,72 | 280±21,18 |
| MPV (средний объем тромбоцитов) | 8,0-11,0 фл | 9,36±0,21 | 8,59±0,24\* | 7,13±0,27\* | 9,34±0,15 |
| РСТ (тромбокрит) | 0,15-0,40% | 0,23±0,01 | 0,2±0,02 | 0,15±0,01\* | 0,26±0,02 |
| Продолжение таблицы 14 | | | | | |
| WBС (лейкоциты) | 3,5-7,5\*109/л | 7,29±0,44 | 5,24±0,3 | 6,66±0,48 | 6,81±0,36 |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 18-38% | 33,97±2,18 | 30±1,49 | 33,69±2,32 | 57,48±20,26 |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 7,9-13,3% | 10,41±0,55 | 5,88±0,4 | 12,19±1,32 | 10,01±0,43 |
| СОЭ | 2-10 мм/ч | 3,89±0,88 | 5,29±0,7 | 7±1,65 | 3,45±0,63 |
| Примечание: \* - сравнение с физиологическими показателями при р<0,05 | | | | | |

При изучении показателей крови представителей женского пола в группе 1 было выявлено достоверное снижение эритроцитов на 16% относительно контроля и показателя RDW в 2,8 раза, а также повышение показателя MCV на 12 %, что характерно при гипохромной анемии, причиной которой часто выступает дефицит железа. Также, выявлено повышенное значение СОЭ в 2 раза относительно контроля, при среднем значении в пределах физиологических норм. У представителей женского пола в группе 1 наблюдается снижение тромбоцитов и MPV относительно контроля на 34 % и на 11% соответственно. Стоит отметить, что оба показателя находились в пределах физиологической нормы. Следует отметить, что у лиц женского пола в группе 1 наблюдается снижение показателей лейкоцитарного ряда, лимфоцитов на 22 % относительно контрольной группы и относительной смеси базофилов, нейтрофилов и эозинофилов в 2 раза относительно.

В группе 2, у женского пола выявлено, что эритроциты достоверно снижены на 8 % относительно контроля, RDW-SD в 3 раза снижен относительно контроля, СОЭ увеличена в 3 раза, среднее содержание гемоглобина в эритроците увеличено на 21 %, средняя концентрация гемоглобина в эритроците увеличена на 9 % и средний объем эритроцитов увеличен на 12 % относительно контроля. Наблюдается снижение MPV на 27 % относительно контроля и снижение РСТ в 1,6 раза относительно контроля, наблюдается повышение PDW на 30% относительно контрольной группы.

У представительниц группы 3 все эритроцитарные, тромбоцитарные и лейкоцитарные показатели находились в пределах физиологических норм, и не отличались от контрольных значений, кроме среднего объема эритроцитов, который у женщин группы 3 на 12 % превышал значения в контрольной группе.

Параметры клеток эритроцитарного ряда показывают преданемическую тенденцию. Полученные данные указывают на неправильное течение процессов кроветворения и гемоконцентрационные отклонения [233-234]. Снижение значения RDW свидетельствет об анизоцитозе эритроцитов и признаках анемии не нормоцитрного типа, с учётом показателя МСV, который свидетельствовал об увеличение объёма красный кровенёных телец; об отклонениях в механизмах гемоглобинообразования свидетельствует снижение МСНС у представителей группы 3.

Таблица 15 - Общий анализ крови женского населения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологические пределы | Контроль | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 |
| HGB (гемоглобин) | 120-140 г/л | 116,4±5,26 | 104,83±4,66 | 114,11±5,92 | 118,13±5,7 |
| RBC (эритроциты) | 3,9-4,7\*1012/л | 4,59±0,1 | 3,94±0,1\* | 4,26±0,08\* | 4,63±0,09 |
| ЦП (цветной показатель) | 0,85-1,05 | 0,75±0,03 | 0,79±0,02 | 0,81±0,04 | 0,77±0,04 |
| HCT (гематокрит) | 31,9-37,1 % | 34,24±1,12 | 29,84±1,26\* | 33,9±1,27 | 37,05±1,23 |
| MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) | 27,5-30,7 пг/кл | 25,22±0,85 | 29,09±0,88\* | 30,68±0,77\* | 24,9±1,54 |
| MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) | 310-403 г/л (%) | 336,6±5,99 | 347,33±3,89 | 368,8±5,51\* | 316,47±6,15\* |
| MCV (средний объем эритроцитов) | 73,5-81,1 фл | 74,51±1,41 | 84,31±2,23\* | 83,58±1,71\* | 79,96±2,43\* |
| PDW% (относительная ширина распределения тромбоцитов) | 7,9-9,7 % | 11,84±0,31 | 12,33±0,62 | 15,49±0,57\* | 11,87±0,37 |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму) | 27,5-30,7 % | 40,76±0,95 | 14,26±0,37 | 12,87±0,29\* | 43,1±0,63 |
| PLT (тромбоциты) | 180-340\*109/л | 267,2±18,52 | 198,83±7,8\* | 225,84±9,95 | 271,8±19,15 |
| MPV (средний объем тромбоцитов) | 8,0-11,0 фл | 9,56±0,17 | 8,64±0,2\* | 6,94±0,34\* | 9,57±0,2 |
| РСТ (тромбокрит) | 0,15-0,40 % | 0,26±0,001 | 0,22±0,01 | 0,13±0,01\* | 0,26±0,02 |
| WBС (лейкоциты) | 3,5-7,5\*109/л | 6,32±0,39 | 5,92±0,42 | 6,27±0,38 | 5,66±0,2 |
| Продолжение таблицы 15 | | | | | |
| LYM % (относительное содержание лимфоцитов) | 18-38 % | 36,11±1,87 | 29,33±1,08\* | 36,54±2,35 | 30,79±1,88 |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | 7,9-13,3 % | 11,26±0,66 | 5,83±0,35\* | 6,71±1,0\* | 9,78±0,62 |
| СОЭ | 2-15 мм/ч | 5,05±1,01 | 11,22±2,2\* | 15,25±2,21\* | 4,07±0,72 |
| Примечание: \* - сравнение с физиологическими показателями при р<0,05 | | | | | |

Частотный анализ, представленный в таблице 16 показал, что у 77 % представителей группы 1 наблюдается повышение показателя MCV и у 100% снижение показателя RDW. Наблюдается у 45% лиц группы 1 со сниженным значением MPV и 91% с повышенным PDW. У 60% наблюдается снижение HGB, у 37% эритроцитов, у 54% снижение ЦП и 22 % повышение СОЭ в группе 1.

В группе 2 у 97 % лиц была повышена относительная ширина распределения тромбоцитов (PDW) и у 87 % был снижен средний объём тромбоцитов (MPV). Анизоцитоз эритроцитов наблюдается у 70 % лиц по повышению показателя MCV у всех представителей группы 2 наблюдается снижение RDW, также в группе 2 наблюдается 57 % со сниженным HGB, 31 % со снижение эритроцитов, 47 % с повышенным HCT, 70 % с повышенным MCH, 36 % со сниженным ЦП, 22 % с увеличенной СОЭ и 72% с пониженым РСТ. Среди показателей лейкоцитарного ряда, можно отметить, что у 45% группы 2 наблюдается снижение показателя MID % и увеличения показателя LYM у 27 %.

В группе 3, обнаружено 82 % лиц с повышенным значением среднего объёма эритроцитов и 100% с повышением относительной ширины распределения эритроцитов. Исследуя распределения тромбоцитарных параметров выявлено, что относительная ширина распределения тромбоцитов была увеличена у 97 % группы 3, средний объем тромбоцитов у 28 %, Помимо этого в группе 3 было выявлено 20 % со сниженным HGB, 85 % с повышенным HCT, 23 % со сниженным MCH, 31 % со сниженным ЦП и 42 % с повышенными тромбоцитами. Среди лейкоцитарных показателей, выявлено снижение показателя MID у 17 % и признаки лимфоцитоза у 17 % обследованных группы 3.

Наиболее выраженными с значимыми различия в частотном анализе наблюдались по показателям характеризующие морфологию клеток крови, к котором относятся средний объем тромбоцитов (MPV), средний объем эритроцитов (MCV), относительная ширина распределения эритроцитов (RDW). Причем изменения наблюдается у большого процента групп исследования.

Таблица 16 - Распространенность гематологических показателей периферической крови (М±m, 95% ДИ)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Группа | % лиц с нормальным значением  M±m (ДИ) | % лиц с пониженным значением  M±m (ДИ) | % лиц с повышенным значением  M±m (ДИ) |
| HGB | Контроль | 66,67±7,55 (51,57-81,76) | 20,51±6,47 (19,78-21,26) | 12,82±5,35 (12,21-13,44) |
| Группа 1 | 40,0±8,28 (23,44-56,56) | 60,0±8,28 (43,44-76,56) |  |
| Группа 2 | 26,32± 7,14  (12,03-40,6) | 57,89± 8,01  (41,88-73,91) | 15,79±5,92 (15,13-16,46) |
| Группа 3 | 68,57±7,85 (52,88-84,27) | 20,0±6,76 (19,27-20,73) | 11,43±5,38 (10,85-12,01) |
| RBC | Контроль | 43,59±7,94 (27,71-59,47) | 2,56±2,53 (2,29-2,84) | 53,85±7,98 (37,88-69,81) |
| Группа 1 | 62,86±8,17 (46,52-79,19) | 37,14±8,17 (20,81-53,48) |  |
| Группа 2 | 52,63± 8,1 (36,43-68,83) | 31,58±7,54 (16,5-46,66) | 15,79±5,92 (15,17-16,41) |
| Группа 3 | 48,57±8,45 (31,68-65,47) | 8,57±4,73 (8,09-9,06) | 42,86±8,36 (26,13-59,59) |
| Цветной  показатель | Контроль | 33,33±7,55 (27,71-59,47) | 66,67±7,55 (51,56-81,76) |  |
| Группа 1 | 45,71±8,42 (28,87-62,55) | 54,29±8,42 (37,44-71,13) | - |
| Группа 2 | 60,53±7,93 (44,67-76,38) | 36,84±7,83 (21,19-52,49) | 2,63±2,6 (2,34-2,93) |
| Группа 3 | 68,57±7,43 (53,7-83,43) | 31,43±7,43 (16,56-46,29) | - |
| HCT | Контроль | 20,51±6,47 (19,94-21,09) | 12,82±5,35 (12,35-13,3) | 66,67±7,55 (51,57-81,76) |
| Группа 1 | 54,29±8,42 (37,44-71,13) | 25,71±7,39 (25,1-26,33) | 20,0±6,76 (19,44-20,56) |
| Группа 2 | 27,5±7,06 (13,38-41,62) | 25,0±6,85 (24,39-25,61) | 47,5±7,9 (31,71-63,29) |
| Группа 3 | 5,71±3,92 (5,39-6,05) | 8,57±4,73 (8,18-8,97) | 85,72±5,91 (85,22-86,2) |
| MCH | Контроль | 53,85±7,98 (37,88-69,81) | 46,15±7,98 (30,19-62,12) | 53,85±7,98 (37,88-69,81) |
| Группа 1 | 54,29±8,42 (37,44-71,13) | 17,14±6,37 (16,75-17,54) | 28,57±7,64 (13,3-43,84) |
| Группа 2 | 17,5±6,01  (17,1-17,91) | 12,5±5,23  (12,15-12, 85) | 70,0±7,25 (55,51-84,49) |
| Группа 3 | 61,76±8,33 (45,1-78,43) | 23,53±7,27 (23,08-23,98) | 14,71±6,07 (14,34-15,08) |
| Продолжение таблицы 16 | | | | |
| MCHC | Контроль | 94,87±3,53 (94,65-95,09) | 5,13±3,53 (4,91-5,35) |  |
| Группа 1 | 97,14±2,82 (96,97-97,31) | 2,86±2,82 (2,69-3,02) | - |
| Группа 2 | 95,0±3,45  (94,78-95,21) | 5,0±3,45  (4,79-5,22) | - |
| Группа 3 | 88,57±5,38 (88,25-88,89) | 11,43±5,38 (11,12-11,75) | - |
| MCV | Контроль | 64,10±7,68 (48,74-79,47) | 17,95±6,15 (17,53-18,37) | 17,95±6,15 (17,53-18,37) |
| Группа 1 | 17,14±6,37\*  (16,73-17,56) | 5,71±3,92 (5,46-5,97) | 77,14±7,1 (76,68-77,6) |
| Группа 2 | 22,5±6,6\*  (22,04-22,97) | 7,5±4,16 (7,21-7,79) | 70,0±7,25 (69,5-70,5) |
| Группа 3 | 5,71±3,92\* (5,46-5,97) | 11,43±5,38 (11,08-11,78) | 82,86±6,37 (82,44-83,27) |
| PDW % (относительная ширина распределения тромбоцитов) | Контроль | 5,13±3,53 (4,86-5,4) | 2,56±2,53 (2,38-2,76) | 92,31±4,27 (91,99-92,62) |
| Группа 1 | 8,57±4,73 (8,24-8,91) | - | 91,43±4,73 (91,09-91,76) |
| Группа 2 | - | 2,5±2,47 (2,31-2,69) | 97,5±2,47 (97,31-97,68) |
| Группа 3 | 2,86±2,82 (2,66-3,06) | - | 97,14±2,82 (96,94-97,34) |
| PLT  (тромбоциты) | Контроль | 84,62±5,78 (84,03-85,18) | 10,26±4,86 (9,77-10,74) | 5,13±3,53 (4,78-5,48) |
| Группа 1 | 77,14±7,1 (76,46-77,81) | 22,86±7,1 (22,19-23,52) | - |
| Группа 2 | 78,95±6,61 (78,29-79,59) | 21,05±6,61 (20,4-21,7) | - |
| Группа 3 | 77,14±6,72 (76,47-77,81) | 11,43±5,09 (10,93-11,94) | 11,43±5,09 (10,93-11,93) |
| MPV  (средний объем тромбоцитов) | Контроль | 74,36±6,99 (60,37-88,34) | 7,69±4,27 (7,36-8,03) | 17,95±6,15 (17,47-18,43) |
| Группа 1 | 45,71±8,42\* (28,87-62,56) | 45,71±8,42 (28,87-62,56) | 8,57±4,73 (8,22-8,93) |
| Группа 2 | 12,5±5,23\* (12,08-12,92) | 87,5±5,23 (87,08-87,92) | - |
| Группа 3 | 65,71±8,02\* (49,67-81,76) | 5,71±3,92 (5,42-6,01) | 28,57±7,64 (13,3-43,84) |
| РСТ (тромбокрит) | Контроль | 63,16±7,83 (47,51-78,81) | 2,63±2,6 (2,49-2,78) | 34,21±7,7 (18,82-49,6) |
| Группа 1 | 57,14±8,36 (40,41-73,87) | 20,0±6,76 (19,63-20,37) | 22,86±7,1 (22,47-23,24) |
| Группа 2 | 22,5±6,6\*  (22,1-22,9) | 72,5±7,06 (58,38-86,62) | 5,0±3,45  (4,8-5,2) |
| Группа 3 | 51,43±8,45 (34,53-86,32) | 5,71±3,92 (5,5-5,93) | 42,86±8,36 (26,13-59,59) |
| Продолжение таблицы 16 | | | | |
| WBC  (лейкоциты) | Контроль | 69,23±7,39 (54,45-84,01) | - | 30,77±7,39 (15,99-45,55) |
| Группа 1 | 80,0±6,76 (79,4-80,6) | 2,86±2,82 (2,61-3,11) | 17,14±6,37 (16,59-17,7) |
| Группа 2 | 73,68±7,14 (59,4-87,97) | - | 26,32±7,14 (25,664-26,98) |
| Группа 3 | 85,71±5,91 (85,18-86,24) | - | 14,29±5,91 (13,77-14,81) |
| LYM  (абсолютное содержание лимфоцитов) | Контроль | 64,1±7,68 (48,74-79,47) | 5,13±3,53 (4,84-5,43) | 30,77±7,39 (15,99-45,55) |
| Группа 1 | 100 | - | - |
| Группа 2 | 70,0±7,25 (55,51-84,49) | 2,5±2,47 (2,3-2,71) | 27,5±7,06 (13,38-41,62) |
| Группа 3 | 80,0±6,76 (79,46-80,53) | 2,86±2,82 (2,64-3,08) | 17,14±6,37 (16,65-17,64) |
| MID % (относительное содержание клеток моноцитов, базофилов и эозинофилов) | Контроль | 72,97±7,3 (58,37-64,73) | 10,81±5,1 (10,52-11,11) | 16,22±6,06 (15,87-16,57) |
| Группа 1 | 5,88±4,04 (5,66-6,11) | 94,12±4,04 (93,89-94,34) | - |
| Группа 2 | 32,5±7,41  (17,69-47,31) | 45,0±7,87 (29,27-60,73) | 22,5±6,6 (22,1-22,9) |
| Группа 3 | 82,35±6,27 (81,98-82,72) | 17,65±6,27 (17,28-18,01) | - |
| RDW-SD (относительная ширина распределения эритроцитов) | Контроль | - | - | 100 |
| Группа 1 | - | 100 | - |
| Группа 2 | - | 100 | - |
| Группа 3 | - | - | 100 |
| СОЭ | Контроль | 94,87±3,53 (94,61-95,12) | - | 5,13±3,53  (4,88-5,38) |
| Группа 1 | 77,14±7,1 (76,66-77,63) | - | 22,83±7,1  (22,38-23,34) |
| Группа 2 | 77,5±6,6 (77,02-77,98) | - | 22,5±6,6  (22,02-22,98) |
| Группа 3 | 97,14±2,82 (96,95-97,33) | - | 2,86±2,82  (2,67-3,05) |
| Примечание: \* - сравнение с физиологическими показателями при р<0,05 | | | | |

Корреляционный анализ показал связь между средним объемом MCV и содержанием селена в крови (r= -0,56), гематокритом и медью (r= 0,48), а также между уровнем тромбоцитов и ртутью (r=0,46).

Таким образом, результаты гематологических исследований показали, что у лиц исследуемых групп выявлены признаки невыраженной тромбоцитопении. Тромбоцитопатия в виде изменения размеров говорит о склонности клеток к адгезии, изменения объемов тромбоцитов являются характерными при состояниях, связанных с агрегацией клеток.

Лейкоцитарные показатели не имели отклонений, частотный анализ так же не выявил значительного числа лиц с изменениями, что исключает признаков серьезного нарушения гомеостаза в хронической оценки и воспалительных инфекционных состояний в острой.

Изменения показателей эритроцитарного ряда характерны для анемических состояний, наиболее выраженные изменения обнаружены по показателям относительная ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) и средний объем эритроцитов (MCV), что позволяет судить о наличие анизоцитоза, и как следствие снижение функциональной активности красных кровеносных тел. Недостаток железа или его конкурентное ингибирование другими элементами способствует развитию гипохромной анемии, при которой наблюдается снижения ЦП и снижение RDW, как физиологический ответ компенсаторной реакции, для восполнения в достаточном количестве клеток кислородом, например, при свинцовых отравлениях, дефицитных состояний, в условиях которых наблюдается гемолиз.

Таким образом, при проведении гематологических исследований, обращает на себя внимание массовый характер распространенности пограничных значений вторичных показателей, таких как относительная ширина распределение и объем клеток крови. Обнаружены тромбоцитопения и анизоцитоз у представителей групп, характеризующиеся цитоморфологическими изменениями клеток крови вследствие восполнения функциональной активности и нарушением процессов биорегуляции при воздействии эктотоксикантов. Такое массовое и обширное распространения признака пограничного состояния (небольшое отклонение от нормы) второстепеннозначимого показателя (не количество тромбоцитов, а их морфологическая характеристика - тромбоцитопения) свидетельствуют об универсальности фактора воздействия (физическое поражение клеток, химическое действие ядов, дефицитные состояния, вирусные и бактериальные инфекции) или же об универсальности реакции организма, в результате чего в форменном составе крови повышается число низкофункциональных и видоизменных форм клеток.

3.3 Результаты биохимических исследований

3.3.1 Биохимические показатели плазмы крови при действии экофакторов в условиях Приаралья (группа 1)

Исследования количественных параметров биохимии крови обследованных группы 1 отображены в таблице 17 (количественный анализ), по результатам которого видно, что биохимические параметры по своему среднему значению находились в пределах физиологических норм, за исключением значения общего креатинина, который был ниже известных физиологических величин – 80-115 ммоль/л. Превышение физиологических норм по верхней границе доверительного интервала зафиксировано по следующим показателям:

1) по асат до 40 ед/л,

2) по алат до 42 ед/л,

3) по креатинину до 60 ммоль/л,

4) по средним молекулам до 0,1 ед/л.

Выявлены достоверные различая по показателям Алат и Асат относительно контрольной группы, повышение Алата на 62 % и Асата на 86 %. Увеличение данных показателей в крови по сравнению с контрольными значениями, можно быть обусловлено более интенсивными дегенеративными процессами мембранных структур в клетках гепатоцитах у лиц первой группы, относительно контроля. В результате нарушения опорной и защитной структуры, в клетке запускаются патологические процессы денатурации, что приводит к её дистрофии и характерной картине в биохимии, где обнаруживаются компоненты внутреннего (лизосомального) содержимого и признаки апоптоза, к которым можно отнести средние молекулы.

Таблица 17 - Показатели биохимии плазмы крови обследованных группы 1 (М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Физиологичес-кие величины | Контроль | ДИ 95% | Группа 1 | ДИ 95% |
| Алат | До 40 ед/л | 22,14±1,39 | 19,32-24,96 | 35,97±3,38\* | 29,09-42,85 |
| Асат | До 35 ед/л | 18,63±1,32 | 15,92-21,33 | 34,67±2,72\* | 29,13-40,22 |
| Билирубин | 2-20 мкмоль/л | 3,53±0,36 | 2,79-4,27 | 15,27±1,49\* | 12,05-18,49 |
| Амилаза | До 100 ед/л | 67,99±3,24 | 61,40-74,58 | 59,97±4,01 | 51,81-68,13 |
| Белок | 66-88 г/л | 69,76±0,65 | 68,45-71,08 | 78,50±1,33 | 75,78-81,22 |
| Глюкоза | 3,9-6,4 ммоль/л | 4,66±0,16 | 4,33-4,98 | 4,35±0,21 | 3,92-4,77 |
| ГГТ | До 49 ед/л | 18,41±2,11 | 14,10-22,71 | 26,53±3,55 | 19,29-33,76 |
| Креатинин | 80-115 ммоль/л | 68,24±1,93 | 64,30-72,18 | 66,47±2,89 | 60,58-72,35 |
| Щелочная фосфатаза | До 258 ед/л | 92,45±19,71 | 52,35-132,55 | 83,50±6,34 | 70,59-96,41 |
| Мочевина | 2,6-9,2 ммоль/л | 6,03±0,22 | 5,58-6,47 | 3,63±0,28\* | 3,05-4,22 |
| Холестерин | До 5,2 ммоль/л | 4,79±0,13 | 4,53-5,07 | 4,15±0,15\* | 3,83-4,46 |
| Триглицериды | 0,14-1,82 ммоль/л | 0,98±0,17 | 0,63-1,33 | 1,09±0,12 | 0,84-1,34 |
| Мочевая кислота | 208-428 ммоль/л | 270,82±5,36 | 259,90-281,74 | 302,5±21,89 | 257,96-347,04 |
| Средние молекулы | 0,2-0,3 ед/л | 0,30±0,04 | 0,22-0,38 | 0,12±0,01\* | 0,10-0,14 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Для понимания и изучения распространённости признаков биохимических исследований был проведен частотный биохимический анализ крови, который выявил в группе 1(таблица 18):

1) увеличение содержания алат у 23 % ,

2) увеличение содержания асат у 23 %,

3) увеличение содержания амилазы у 9 %,

4) увеличение содержания глюкозы у 10 %,

5) увеличение содержания холестерина у 12 %,

6) увеличение содержания триглицеридов у 12 %,

7) сниженный уровень средних молекул у 97 %,

8) сниженный уровень глюкозы у 32 %,

9) сниженный уровень креатинина у 78 %,

10) сниженный уровень мочевины у 26 %,

11) сниженный уровень мочевой кислоты у 20 %.

Таблица 18 - Биохимические показатели плазмы крови у лиц группы 1 (частотный анализ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологические величины | Процент лиц,  % М±m | ДИ |
| Алат | До 40 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 76,47±8,74 | 76,12-76,82 |
| % с повышенным значением |  | 23,53±4,85 | 23,18-23,88 |
| Асат | До 35 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 76,47±8,74 | 76,12-76,82 |
| % с повышенным значением |  | 23,53±4,85 | 23,18-23,88 |
| Амилаза | До 100 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 91,17±9,54 | 90,93-91,4 |
| % с повышенным значением |  | 8,83±2,97 | 8,59-9,06 |
| Общий белок | 66-88 г/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 97±9,85 | 96,92-97,2 |
| % с повышенным значением |  | 3±1,73 | 2,86-3,14 |
| Глюкоза | 3,9-6,4 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 58±7,67 | 58,4-59,2 |
| % с пониженным значением |  | 32±5,68 | 31,96-32,74 |
| % с повышенным значением |  | 10±3,16 | 9,75-10,25 |
| ГГТ | До 49 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 97,05±9,85 | 96,92-97,2 |
| % с повышенным значением |  | 2,94±1,71 | 2,8-3,1 |
| Креатинин | 80-115 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 20,6±4,53 | 20,26-90,93 |
| % с пониженным значением |  | 78,4±8,9 | 78,1-78,7 |
| % с повышенным значением |  | 1±0,7 | 1,1-0,9 |
| Мочевина | 2,6-9,2 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 73,5±8,57 | 73,14-73,86 |
| % с пониженным значением |  | 26±5,1 | 25,6-26,4 |
| % с повышенным значением |  | 0,5±0,5 | 0,6-0,4 |
| Продолжение таблицы 18 | | | |
| Щелочная фосфатаза | До 258 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 97,05±9,85 | 96,9-97,2 |
| % с повышенным значением |  | 2,94±1,71 | 2,8-3,1 |
| Холестерин | До 5,2 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 88±9,38 | 87,7-88,3 |
| % с повышенным значением |  | 12±3,46 | 11,73-12,27 |
| Триглицериды | 0,14-1,82 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 88±9,38 | 87,73-88,27 |
| % с пониженным значением |  | 0±0 | 0-0 |
| % с повышенным значением |  | 12±3,46 | 11,7-12,3 |
| Мочевая кислота | 208-428 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 70,58±8,40 | 70,21-70,95 |
| % с пониженным значением |  | 20,58±4,53 | 20,25-20,92 |
| % с повышенным значением |  | 8,82±2,96 | 8,59-9,05 |
| Средние молекулы | 0,2-0,3 ед/л |  |  |
| Продолжение таблицы 36 | | | |
| % лиц в пределах нормы |  | 2,94±1,72 | 2,80-3,08 |
| % с пониженным значением |  | 97,05±9,85 | 96,92-97,20 |
| % с повышенным значением |  | 0±0 | 0-0 |

Также наблюдалось незначительный процент лиц с повышенном содержанием таких биохимических показателей, как общий белок в 3 % случаев, мочевой кислоты в 8 % случаев, щелочной фосфатазы в 3 % случаев.

Сравнивая биохимические показатели первой и второй группы стоит отметить, что представителей группы 1 чаще встречались патологические изменения со стороны Алата, Асата, средних молекул, чем у представителей группы 2. Также со стороны средних молекул наблюдалось снижение у 97 % в группе 1, а в группе 3 только у 82%, тогда как в группе 2 такие случаи отсутствуют.

Таким образом, можно отметить биохимические показатели со стороны которых чаще всего встречались изменения - это креатинин, Алат, Асат, средние молекулы и мочевина.

3.3.2 Биохимические показатели плазмы крови у лиц, проживающих в г. Темиртау (группа 2)

В ходе статистической обработки данных у обследованного контингента репродуктивного возраста, описательные статистические характеристики биохимических параметров группы находились в диапазоне физиологических норм, хотя доверительные интервалы для некоторых показателей выходили за пределы нормы, таких как интервалы общего белка и средних молекул, и только значение креатинина было значительно ниже физиологических пределов Результаты биохимического анализа плазмы крови отображены в таблице 19.

Таблица 19 - Биохимические параметры крови группы 2 (количественный анализ, М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Физиологические  величины | Контроль | ДИ 95% | Группа 2 | ДИ 95% |
| Алат | До 40 ед/л | 22,14±1,39 | 19,32-24,96 | 21,11±1,40 | 18,26-23,95 |
| Асат | До 35 ед/л | 18,63±1,32 | 15,92-21,33 | 22,72±1,42\* | 19,84-25,61 |
| Билирубин | 2-20 мкмоль/л | 3,53±0,36 | 2,79-4,27 | 14,24±0,35\* | 13,52-14,95 |
| Амилаза | До 100 ед/л | 67,99±3,24 | 61,40-74,58 | 41,97±3,06\* | 35,76-48,18 |
| Белок | 66-88 г/л | 69,76±0,65 | 68,45-71,08 | 66,00±1,61\* | 62,73-69,26 |
| Глюкоза | 3,9-6,4 ммоль/л | 4,66±0,16 | 4,33-4,98 | 4,94±0,27 | 4,39-5,47 |
| ГГТ | До 49 ед/л | 18,41±2,11 | 14,10-22,71 | 26,39±1,93\* | 22,49-30,29 |
| Креатинин | 80-115 ммоль/л | 68,24±1,93 | 64,30-72,18 | 62,68±3,07 | 56,45-68,92 |
| Щелочная фосфатаза | До 258 ед/л | 92,45±  19,71 | 52,35-132,55 | 184,15±  12,58\* | 158,65-209,66 |
| Мочевина | 2,6-9,2 ммоль/л | 6,03±0,22 | 5,58-6,47 | 4,58±0,28 | 4,01-5,15 |
| Холестерин | До 5,2 ммоль/л | 4,79±0,13 | 4,53-5,07 | 3,92±0,18\* | 3,53-4,29 |
| Триглице-риды | 0,14-1,82 ммоль/л | 0,98±0,17 | 0,63-1,33 | 1,78±0,10\* | 1,58-1,98 |
| Мочевая кислота | 208-428 ммоль/л | 270,82±  5,36 | 259,90-281,74 | 242,50±  14,16 | 213,79-271,20 |
| Средние молекулы | 0,2-0,3 ед/л | 0,30±0,04 | 0,22-0,38 | 0,20±0,01\* | 0,17-0,23 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

При этом, в сравнении со значениями в контрольной группе, наблюдается достоверное снижение показателей белкового и углеводного обмена: амилазы на 38 %, общего белка на 6 %, мочевины на 24 % и средних молекул на 33 %. Это проявляется в достоверном повышение других показателей биохимического анализа: например, повышение уровня билирубина в 4 раза относительно контроля, можно объяснить снижением уровня транспортных белков.

Повышение уровня ГГТ на 43 % в группе 2 относительно контроля, означает высвобождение внутриклеточного содержимого в результате дегенеративных процессов, поскольку ГГТ локализуется в цитоплазме, лизосомах и в самой мембране, также повышение ГГТ может происходить в результате увеличение в крови свободных аминокислот, что чаще всего бывает при денатурации белковых структур, а основная функции ГГТ это участие в обмене аминокислот. Аналогичными являются причины увеличения щелочной фосфатазы в 2 раза, так как данный фермент участвует в метаболизме отдельных нуклеотидов и олигопептидов, которые образуются при деструктивных клеточных процессах, также причиной повышения щелочной фосфатазы в крови может выступать дефицит цинка, необходимый для нормального функционирования данного фермента, а недостаток цинка приводит к снижению функции фермента и последующего увеличения количество его не активной формы. Сюда же можно отнести причины повышения Асат в крови на 22 % в группе 2 относительно контроля.

Распределение частоты встречаемости состояния биохимических параметров плазмы крови у обследованных группы 2 представлены в таблице 20, из которой видно, что по ряду показателей, средние значения которых не отличались от физиологических, наблюдается более 20 процентов лиц с признаками отклонения:

1) увеличение содержания глюкозы у 18 %,

5) увеличение содержания щелочной фосфатазы у 19 %,

6) увеличение содержания триглицеридов у 26 %,

4) увеличение содержания холестерина у 16 %,

7) сниженный уровень средних молекул у 97 %,

8) сниженный уровень глюкозы у 29 %,

9) сниженный уровень креатинина у 81 %,

10) сниженный уровень мочевины у 18 %,

11) сниженный уровень мочевой кислоты у 31 %.

Изменения в биохимических параметрах происходят из-за активации процессов разрушения клеток, в следствии повреждения клеток и запуска процессов некроза, помимо этого при низких концентрация и продолжительном воздействия ксенобиотиков возрастает число клеток в предапоптозном состоянии, так при цитолизе гепатоцитов можно наблюдать повышение Алата в крови, при повреждении кардиомиоцитов возрастает Асат, повышенное разрушение клеток желчных протоков приводит к увеличению значения ГГТ.

Таблица 20 - Биохимические параметры крови группы 2 (частотный анализ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологические  величины | Процент лиц, % М±m | ДИ |
| Алат | До 40 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 97,00±9,84 | 96,85-97,14 |
| % с повышенным значением |  | 3,00±1,73 | 2,86-3,14 |
| Асат | До 35 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 94,00±9,69 | 93,80-94,19 |
| % с повышенным значением |  | 6,00±2,44 | 5,81-6,19 |
| Амилаза | До 100 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 92±8,81 | 91,11-93,12 |
| Продолжение таблицы 38 | | | |
| % с повышенным значением |  | 8,00±2,0,2 | 7,59-8,66 |
| Общий белок | 66-88 г/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 98±9,79 | 97,03-99,01 |
| % с повышенным значением |  | 2±0,99 | 1,85-2,25 |
| Продолжение таблицы 20 | | | |
| Глюкоза | 3,9-6,4 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 52,63±7,25 | 52,22-53,04 |
| % с пониженным значением |  | 28,95±5,38 | 28,57-29,32 |
| % с повышенным значением |  | 18,42±4,29 | 18,10-18,74 |
| ГГТ | До 49 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 97,37±9,86 | 97,24-97,50 |
| % с повышенным значением |  | 2,63±1,62 | 2,50-2,76 |
| Креатинин | 80-115 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 18,00±4,24 | 17,69-18,32 |
| % с пониженным значением |  | 81,00±9,00 | 80,68-81,32 |
| % с повышенным значением |  | 1±0,6 | 0,80-1,20 |
| Мочевина | 2,6-9,2 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 81,00±8,99 | 80,00-82,00 |
| % с пониженным значением |  | 18,40±4,28 | 18,08-18,72 |
| % с повышенным значением |  | 0,6±0,5 | 05,-0,7 |
| Щелочная фосфатаза | До 258 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 81,50±9,03 | 81,18-81,82 |
| % с повышенным значением |  | 18,50±4,30 | 18,81-18,81 |
| Холестерин | До 5,2 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 84,20±9,17 | 83,90-84,50 |
| % с повышенным значением |  | 15,80±3,97 | 15,50-16,10 |
| Триглицериды | 0,14-1,82 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 73,70±8,58 | 73,34-74,06 |
| % с пониженным значением |  | 0±0 | 0-0 |
| % с повышенным значением |  | 26,30±5,13 | 25,94-26,66 |
| Мочевая кислота | 208-428 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 65,78±8,11 | 65,39-66,17 |
| Продолжение таблицы 38 | | | |
| % с пониженным значением |  | 31,57±5,62 | 31,20-31,96 |
| % с повышенным значением |  | 2,63±1,62 | 2,50-2,76 |
| Средние молекулы | 0,2-0,3 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 100±10 | 99-101 |
| % с пониженным значением |  | 0±0 | 0-0 |
| % с повышенным значением |  | 0±0 | 0-0 |

Следует отметить, что имелись показатели значение которых было в норме и по количественному, и по частотному анализам относительно физиологических пределов: амилаза, средние молекулы.

Таким образом, анализ результатов биохимических исследований позволяет полагать о патологических процессах на клеточном уровне, связанных с нарушение целостности клеток и снижению резервно-функциональных свойств, о чём свидетельствуют приграничные значения показателей внутриклеточного содержимого (креатинин, Асат, ГГТ, щелочная фосфатаза) и частота их проявления.

3.3.3 Биохимические показатели плазмы крови у представителей группы 3 (Усть-Каменогорск)

Биохимические исследования плазмы крови у лиц группы 3 представлены в таблицах 21 - 22. Результаты имеют аналогичную направленность с данными в группах 1 и 2 по характеру направленности признака в выборки, то есть наблюдается отсутствие ярких значимых метаболических изменений, но проявляется тенденция к адаптационному сдвигу и истощению резервов.

Количественный анализ биохимических показателей плазмы крови представлен в таблице 21. Отмечалось снижение креатинина до 61 г/л (нижняя граница ДИ) при нормальных физиологических величинах, равных 80-115 ммоль/л. Также было зафиксировано увеличение уровня триглицеридов в плазме крови. Уровень общего белка находился на нижней границе нормы. Снижение общего белка и креатинина в плазме крови проявляется в случаях снижения синтеза альбуминовых, либо альфа-, либо бета-глобулиновых составляющих компонентов, совокупность которых и представляет уровень общего белка в плазме крови человека.

Относительной значений контрольной группы в группе 3 наблюдается увеличение Алат на 21 % и Асат на 27 %, при снижении амилазы на 17 %.

Таблица 21 - Биохимические исследования плазмы крови у представителей группы 3 (количественный анализ, М±m, ДИ 95%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Физиологи-ческие  величины | Контроль | ДИ 95% | Группа 3 | ДИ 95% |
| Алат | До 40 ед/л | 22,14±1,39 | 19,32-24,96 | 26,82±1,86\* | 23,03-30,61 |
| Асат | До 35 ед/л | 18,63±1,32 | 15,92-21,33 | 23,66±1,53\* | 20,55-26,77 |
| Билирубин | 2-20 мкмоль/л | 3,53±0,36 | 2,79-4,27 | 3,20±0,12 | 2,94-3,45 |
| Амилаза | До 100 ед/л | 67,99±3,24 | 61,40-74,58 | 56,41±2,05\* | 52,25-60,57 |
| Белок | 66-88 г/л | 69,76±0,65 | 68,45-71,08 | 68,98±0,81 | 67,33-70,63 |
| Глюкоза | 3,9-6,4 ммоль/л | 4,66±0,16 | 4,33-4,98 | 4,87±0,14 | 4,58-5,16 |
| ГГТ | До 49 ед/л | 18,41±2,11 | 14,10-22,71 | 20,57±1,31 | 17,89-23,25 |
| Креатинин | 80-115 ммоль/л | 68,24±1,93 | 64,30-72,18 | 66,63±2,43 | 61,68-71,57 |
| Щелочная фосфатаза | До 258 ед/л | 92,45±  19,71 | 52,35-132,55 | 79,08±2,79 | 73,40-84,76 |
| Мочевина | 2,6-9,2 ммоль/л | 6,03±0,22 | 5,58-6,47 | 5,82±0,17 | 5,46-6,19 |
| Холестерин | До 5,2 ммоль/л | 4,79±0,13 | 4,53-5,07 | 4,78±0,15 | 4,46-5,10 |
| Триглице-риды | 0,14-1,82 ммоль/л | 0,98±0,17 | 0,63-1,33 | 3,16±1,86 | 0,62-6,95 |
| Мочевая кислота | 208-428 ммоль/л | 270,82±  5,36 | 259,90-281,74 | 256,74±  10,16 | 236,08-277,39 |
| Средние молекулы | 0,2-0,3 ед/л | 0,30±0,04 | 0,22-0,38 | 0,23±0,02 | 0,19-0,28 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Повышение Алат и Асат в крови по сравнению с контрольными значениями, обусловлено дегенеративными процессами в клетках печени у лиц третьей группы, в сравнении с контрольной группой. В результате нарушения целостности мембраны гепатоцитов, в клетке запускаются патологические процессы денатурации, что приводит к её дистрофии и характерной картине в биохимии, где обнаруживаются компоненты внутриклеточного (лизосомального) содержимого.

Снижение амилазы может быть объяснено блокировкой метаболического пути анаболизма при синтез белковых структур и ферментов. Это может происходить вследствие недостаточного поступления алиментарным путем заменимых и незаменимых аминокислот, необходимых в качестве субстрата синтеза белковых молекул. Также снижение фермента в плазме крови может быть вызвано дегенеративными процессами в панкриоцитах. Остальные биохимические показатели не превышали пределов физиологических норм.

Проведя частотный анализ встречаемости количества лиц с нормальным, повышеным и пониженым значением биохимических показателей крови, можно отметить следующие характеристики (таблица 22):

1) Понижение уровня средних молекул в плазме крови у 82 % обследованных лиц;

2) Понижение уровня креатинина в плазме крови встречалось у 76 % обследованных лиц;

3) Понижение уровня мочевой кислоты встречалось в 17 % случаев;

4) Понижение уровня глюкозы в плазме крови встречалось в 9 % случаев;

5) Понижение уровня общего белка встречалось у 2 %;

6) Повышение уровня холестерина у 34%;

7) Повышение уровня асат у 9 %;

8) Повышение уровня глюкозы встречалось у 3 % обследованных лиц;

Данные изменения свидетельствуют о наличие тенденции нарушения белкового, углеводного и жирового обменов, также стоит отметить наличие признаков патологических процессов в регуляции функциональных процессов выделительной системы, возможно, повлекшей сдвиг водно-солевого обмена.

Повышение значений биохимических параметров крови у значительного процента выборки, при значениях характеризующих выборку (таких как среднее арифметическое или медиана) в пределах нормы, могут свидетельствовать о начальной стадии тенденции к нарушению гомеостаза и метаболическому сдвигу, поскольку резервы организма способны к определенной компенсации и поддержанию гомеостаза при воздействии неблагоприятных факторов. Однако, при продолжительной экспозиции, происходит истощение ресурсов организма и проявление патологического признака.

Таблица 22 - Биохимические параметры крови у лиц группы 3 (частотный анализ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Физиологические  величины | Процент лиц, % М±m | ДИ |
| Алат | До 40 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 94,00±9,69 | 93,80-94,19 |
| % с повышенным значением |  | 6,00±2,45 | 5,81-6,20 |
| Асат | До 35 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 91,00±9,53 | 90,76-91,23 |
| % с повышенным значением |  | 9,00±3,00 | 8,76-9,24 |
| Амилаза | До 100 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 93±7,45 | 91,50-94,51 |
| % с повышенным значением |  | 7,01±1,88 | 6,04-7,99 |
| Общий белок | 66-88 г/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 98±9,91 | 97,12-97,21 |
| % с повышенным значением |  | 2±0,85 | 1,83-2,19 |
| Глюкоза | 3,9-6,4 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 88,57±9,41 | 88,31-88,83 |
| % с пониженным значением |  | 8,57±2,92 | 8,34-8,80 |
| % с повышенным значением |  | 2,85±1,69 | 2,72-3,00 |
| ГГТ | До 49 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 98,05±9,91 | 97,01-99,5 |
| % с повышенным значением |  | 1,95±0,79 | 1,55-2,25 |
| Креатинин | 80-115 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 23,00±4,79 | 22,66-23,35 |
| % с пониженным значением |  | 76,00±8,71 | 75,65-76,35 |
| % с повышенным значением |  | 1±0,7 | 0,92-1,08 |
| Мочевина | 2,6-9,2 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 98,00±9,89 | 97,00-99,00 |
| % с пониженным значением |  | 1,00±0,77 | 0,90-1,10 |
| % с повышенным значением |  | 1,00±0,77 | 0,90-1,10 |
| Щелочная фосфатаза | До 258 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 98,05±9,89 | 97,88-98,11 |
| % с повышенным значением |  | 2,00±1,41 | 1,87-2,12 |
| Холестерин | До 5,2 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 65,70±8,12 | 65,31-66,09 |
| % с повышенным значением |  | 34,30±5,86 | 33,91-34,69 |
| Триглицериды | 0,14-1,82 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 94,00±9,69 | 93,80-94,19 |
| % с пониженным значением |  | 0±0 | 0-0 |
| % с повышенным значением |  | 6,00±2,45 | 5,80-6,19 |
| Мочевая кислота | 208-428 ммоль/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 80,00±8,94 | 79,67-80,33 |
| % с пониженным значением |  | 17,14±4,14 | 16,83-17,45 |
| % с повышенным значением |  | 2,85±1,68 | 2,72-2,98 |
| Средние молекулы | 0,2-0,3 ед/л |  |  |
| % лиц в пределах нормы |  | 14,28±3,78 | 14,00-14,57 |
| % с пониженным значением |  | 82,85±9,10 | 82,55-83,17 |
| % с повышенным значением |  | 2,85±1,69 | 2,72-2,99 |

Таким образом, можно отметить следующие особенности результатов биохимического исследования:

1) Признаки нарушений со стороны жирового обмена у 34% обследованных лиц.

2) Патологии белкового и углеводного обменов, а также повышение уровня мочевой кислоты.

3) Патологические процессы на клеточном уровне, связанных с нарушение целостности клеток, о чём свидетельствуют увеличения уровня значения показателей внутриклеточного содержимого (креатинин, Алат, Асат, средние молекулы) относительно контроля, и частота их проявления.

3.3.4 Оценка биохимических параметров плазмы крови в условиях воздействия экологически неблагоприятной обстановки

По результатам полученных данных, следует отметить три категории показателей: одни имели достоверные различия с контрольной группой, но при этом находились в рамках физиологических значений; а другие не отличались от показателей контрольной группы, но при этом сильно отклонялись от физиологических величин; третьи характеризовались отличаем как от контроля, так и от физиологической нормы (таблица 23). К примеру, показатель Асат во всех группах превышал значения в контроле на 86 % в первой группе, на 22 % во второй группе и на 27 % в третьей. Подобная направленность метаболических параметров биохимии характерна Алат, значения превышали контрольные; билирубин, значения превышали контрольные; амилаза, значения ниже контрольных; ГГТ, значения выше контрольных; мочевина, значения ниже контрольных; холестерин, значения ниже контрольных; белок, значения которого были выше контрольных и свойственны при свободно-радикальных процессах с активацией глюкуронилсвязывающей функцией гепатоцитов в качестве одной из его функций - детоксикация ксенобиотоков. Снижение мочевины во всех группах, по-видимому связано с интенсивностью окислительных процессов в организме. Как известно, ураты могут оказывать позитивное действие на развитие и при патологии центральной нервной системы, не допуская взаимодействие супероксиданионов О-2 с NO, а значит формированию пероксинитрита (ONOO-) и спонтанной денатурации белков. Примером другой характеристики выступает креатинин, значения которого во всех группах, включая контрольную были ниже физиологических пределов. А вот значения параметра средних молекул достоверно отличались от уровня в контроле и выходили за рамки физиологического диапазона (справедливо для группы 1, в группе 2 значение расположилось на границе физиологической нормы).

Интерпретирование данных показало сходство метаболических параметров биохимии крови при химической нагрузке, в условии продолжительного неблагоприятного экологического воздействия, где биохимическими маркерами показаны, что воздействию подвергаются органы выделительной системы, в большей мере - печень [235-236], поскольку основной функции данных органов является детоксикации и выведение ксенобиотиков из организма, однако при длительной нагрузки химического фактора резервы и ресурсы могут истощаться, что приводит к нарушениям, сперва функциональному замедлению, затем морфологическому изменению клеток и тканей органа, и затем к полному нарушению функции органа. Морфологические изменения часто сопровождаются процессами денатурации, что означает наличие биохимических маркеров таких изменений, часть из которых успешно используется при биохимическом анализе крови. Такие изменения происходят поэтапно, следовательно поиск маркеров начальных этапов логичен и актуален.

Таблица 23 – Параметры биохимии крови, в зависимости от региона проживания (М±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Физиологические показатели | Контроль | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 |
| Алат | До 40 ед/л | 22,14±1,39 | 35,97±3,38\* | 21,11±1,40 | 26,82±1,86\* |
| Асат | До 35 ед/л | 18,63±1,32 | 34,67±2,72\* | 22,72±1,42\* | 23,66±1,53\* |
| Билирубин | 2-20 мкмоль/л | 3,53±0,36 | 15,27±1,49\* | 14,24±0,35\* | 3,20±0,12 |
| Амилаза | До 100 ед/л | 67,99±3,24 | 59,97±4,01 | 41,97±3,06\* | 56,41±2,05\* |
| Белок | 66-88 г/л | 69,76±0,65 | 78,50±1,33\* | 66,00±1,61\* | 68,98±0,81 |
| Глюкоза | 3,9-6,4 ммоль/л | 4,66±0,16 | 4,35±0,21 | 4,94±0,27 | 4,87±0,14 |
| ГГТ | До 49 ед/л | 18,41±2,11 | 26,53±3,55 | 26,39±1,93\* | 20,57±1,31 |
| Креатинин | 80-115 ммоль/л | 68,24±1,93 | 66,47±2,89 | 62,68±3,07 | 66,63±2,43 |
| Щелочная фосфатаза | До 258 ед/л | 92,45±19,71 | 83,50±6,34 | 184,15±12,58\* | 79,08±2,79 |
| Мочевина | 2,6-9,2 ммоль/л | 6,03±0,22 | 3,63±0,28\* | 4,58±0,28\* | 5,82±0,17 |
| Холестерин | До 5,2 ммоль/л | 4,79±0,13 | 4,15±0,15\* | 3,92±0,18\* | 4,78±0,15 |
| Триглицериды | 0,14-1,82 ммоль/л | 0,98±0,17 | 1,09±0,12 | 1,78±0,10\* | 3,16±1,86 |
| Мочевая кислота | 208-428 ммоль/л | 270,82±5,36 | 302,5±21,89 | 242,50±14,16 | 256,74±10,16 |
| Средние молекулы | 0,2-0,3 ед/л | 0,30±0,04 | 0,12±0,01\* | 0,20±0,01\* | 0,23±0,02 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Результаты биохимических исследований крови экспонированного населения выявили отклонения, причинами которых может послужить наличие микроэлементного дисбаланса состава крови (CA, K, Mg, Na), что может являться следствием метаболических нарушений, вызванных экологическим воздействием.

В биотрансформации металлоорганических соединений важная роль принадлежит детоксикацирующей функции печени.

Проведенный корреляционный анализ показал связи между уровнем средних молекул и уровнем мышьяка (PCC = 0,45, р<0,05), а также уровнем мышьяка и мочевины (PCC = 0,45, р<0,05). В ходе корреляционного анализа была выявлена обратная связь уровня цинка в крови с АСАТ (PCC = -0,49, р<0,05) и с АЛАТ (PCC = -0,34, р<0,05); выявлена корреляция между содержанием меди в крови и АСАТ (PCC = 0,43, р 0,05). Также была обнаружена статистически значимая корреляция между уровнем меди в крови и АЛАТ (PCC = 0,30, р<0,05). Наиболее выраженно и тесно данные связи проявлялись в первой группе.

Таким образом, в целом, прослеживается изменение метаболического процесса у экспонированного населения в условиях неблагоприятного воздействия техногенных факторов химической природы на все системы и органы, в основе которых лежат процессы повреждения и лизис клеток, высвобождение внутриклеточных компартментов, их содержимого и продуктов их разложения вне клеточную среду.

3.4 Результаты цитоморфологических исследований

3.4.1 Цитоморфологическая оценка состояния эпителиальных клеток слизистой у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия Приаралья (группа 1)

Среднее значение нормальных эпителиальных клеток (НЭК) в мазках буккального эпителия щек (БЭЩ) у обследованных в группе 1 было значительно ниже физиологических норм и в 2,8 раза ниже значения в контрольной группе (таблица 24) и составило всего 20,30±1,72%, при этом число клеток у одной варианты колебалось от 7 до 55%.

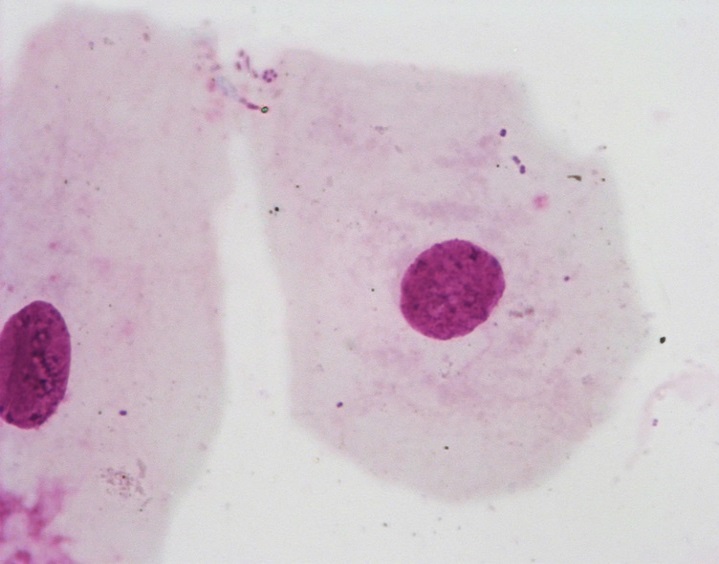
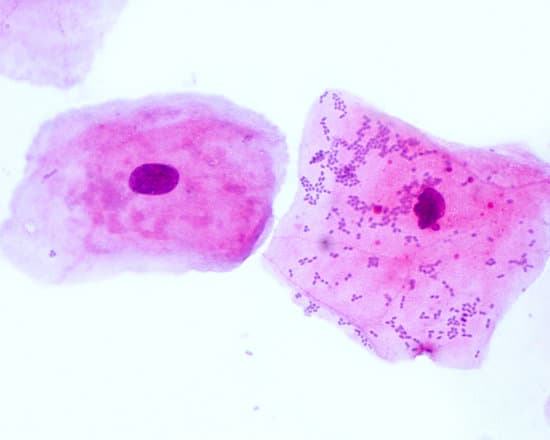
Среднее количество дегенерированных нейтрофильных лейкоцитов (ДНЛ) нормальных величин всех обследованных лиц составило 2,18±0,95 и колебалось от 0-15%. Среднее значение количества клеток с кариорексисом составило 18,06±2,60, что значительно превышало физиологические нормы и в 2 раза контрольные значения.

Также выявлено превышения количества безъядерных клеток в 3 раза относительно физиологических пределов. Среднее значение клеток с повышенной обсемененностью (стафилококками и стрептококками) у всех обследованных лиц составило 91,11±3,00%. При исследовании на частотный анализ распространения признака, обсемененность микрофлорой была выявлена у 89,7% обследованных, число клеток у каждого колебалось от 89,6 – 89,8%.

Таблица 24 – Типы клеток БЭЩ у обследованных в группе 1 (M±m, ДИ %)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Типы клеток | Физиологи-ческие данные | Контроль | 95% ДИ | Группа 1 | 95% ДИ |
| Число нормальных эпителиальных клеток | 85,00±4,25  (78-94) | 57,60±2,32 | 54,13-60,52 | 20,30±1,72\* | 18,56-22,26 |
| Число фагоцитированных (апоптозных остаточных телец) | 1,00±0,01  (0-2) | 5,82±1,40 | 2,96-8,68 | 6,22±1,09 | 3,98-8,45 |
| Число клеток с кариорексисом | 4,00±0,75  (0-2) | 8,44±1,74 | 4,88-11,99 | 18,06±2,60\* | 13,38-23,94 |
| Число безъядерных ядерных клеток | 1,00±0,25  (0-2) | 3,58±0,94 | 1,66-5,51 | 3,05±0,59 | 1,84-4,26 |
| Число дегенерированных нейтрофильных лейкоцитов | 6,00±1,20  (0-12) | 5,15±1,01 | 4,85-7,45 | 2,18±0,95 | 1,04-3,15 |
| Число двуядерных клеток | 2,00±0,70  (0-4) | 0,80±0,22 | 0,34-1,23 | 1,63±0,25\* | 1,12-2,15 |
| Количество клеток с вакуольной дистрофией | 2,00±0,02  (0-4) | 11,73±2,18 | 7,29-16,17 | 43,52±2,89\* | 38,65-50,40 |
| Количество тучных клеток | 3,00±0,35  (0-6) | 0 | 0-0 | 1,60±0,30\* | 1,05-2,15 |
| Количество клеток с обсемененной микрофлорой | 12,10±0,24  (5-19) | 86,91±4,96 | 76,80-97,02 | 91,11±3,00\* | 85,01-97,20 |
| Количество клеток с сдвоенным ядром и с центральной перетяжкой | 0±2  (0-4) | 0,43±0,21 | 0,01-0,86 | 0,20±0,04 | 0,10-0,25 |
| Количество клеток с микроядром | 0±2  (0-4) | 1,03±0,01 | 1,00-1,06 | 3,03±0,01\* | 3,01-3,05 |
| Количество клеток с протрузией | 0±2  (0-4) | 0,01±0,00 | 0-0,02 | 0,10±0,04 | 0,02-0,17 |
| Количество многоядерных опухолевых клетки | 0±2  (0-4) | 5,41±3,05 | 0,71-11,62 | 0,11±0,03 | 0,05-0,17 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

При исследовании среднего значения нормального количества клеток с вакуольной дистрофией у лиц в группе 1 составило 43,52±2,89% и колебалось у отдельного индивидуума от 18-49%, что выше физиологических норм и в 3,7 раза выше, чем в контрольной группе. Число клеток с признаками апоптоза (фагоцитированных апоптозных остаточных телец) превышало физиологические нормы в 6 раз (рисунок 3). Необходимо отметить, что уровень двуядерных клеток в группе 1 был в 2 раза выше относительно контроля; уровень клеток с микроядром в 3 раза выше, чем в контроле.

I II

I - нормальная клетка; II - фагоцитированная апоптозная клетка (справа).

Рисунок 3 - Эпителиальные клетки полости рта у представителей 1 группы (увеличение в 1000 раз)

Результаты частотного анализа выявил 88,4 % обследованных со сниженным количеством нормальных эпителиальных клеток, при этом число клеток колебалось от 88,4 -88,5%.

При исследовании частотного анализа общего количества лиц с патологическими изменениями выявило повышенное количество клеток с кариорексисом у 37,6 ±1,6% обследованных, при этом число клеток колебалось 34,5 – 40,9%.

При исследовании частотного анализа общего количества лиц с патологическими изменениями выявило 27,1% лиц в группе 1 с повышенным содержанием ДНЛ, чьи значения колебались 24,2 – 30,1 у отдельных представителей группы (таблица 25). Среднее значение количества двуядерных клеток было в пределах физиологических показателей. При исследовании частотного анализа на повышенное количество двуядерных клеток у общего количества лиц составило 13,2 ±1,1%.

При исследовании частотного анализа с повышенным содержанием количества клеток со сдвоенным ядром с центральной перетяжкой у всех обследованных лиц было выявлено у 5%. При исследовании среднего количества и частотного анализа клеток с микроядром и протрузией число повышенных клеток было в пределах нормы (на уровне физиологических величин). При исследовании средних величин многоядерных опухолевых клеток обнаружено повышенное количество клеток у 20%.

Таблица 25 – Распространенность лиц с патологическими изменениями в БЭЩ в группе 1 (%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели патологических изменений | Группа 1 | | |
| M±m | СКО | ДИ 95 % |
| Нормальные эпителиальные клетки | 88,4±1,05 | 1,1 | 88,4-88,5 |
| Фагоцитированные апоптозные (остаточные тельца) | 46,4±1,6 | 2,7 | 43,1-49,7 |
| Кариорексис | 37,6±1,6 | 2,6 | 34,5-40,9 |
| Безъядерные клетки | 26,8±1,5 | 2,1 | 23,9-29,7 |
| Дегенерированные нейтрофильные лейкоциты | 27,1±1,5 | 2,2 | 24,2-30,1 |
| Двуядерные клетки | 13,2±1,1 | 1,2 | 13,1-13,3 |
| Клеточная вакуольная дистрофия | 72,5±1,5 | 2,2 | 69,5-75,5 |
| Тучные клетки | 17,5±1,2 | 1,6 | 15,6-25,7 |
| Обсемененность микрофлорой (стрептоккоки, стафилоккоки) | 89,7±1,0 | 1,01 | 89,6-89,8 |
| Сдвоенное ядро с центральной перетяжкой | 5±0,6 | 0,5 | 4,8-5,2 |
| Микроядро | 29±0,85 | 1,26 | 24-34 |
| Протрузия | 5,0±0,9 | 0,8 | 4,4-5,8 |
| Многоядерные опухолевые клетки | 20,8±1,5 | 2,3 | 18,7-23,8 |

Таким образом, исходя из наших исследований, вытекает следующее: что у всех обследованных в группе 1 обнаружено снижение количества нормальных эпителиальных клеток буккального эпителия щек, повышение количества клеток с вакуольной диструфией, а также клеток с кариорексисом и количества многоядерных опухолевых клеток, что говорит о снижении резистентности организма у обследуемых лиц.

3.4.2 Цитоморфологические показатели у лиц, проживающих в городе Темиртау (группа 2)

Среднее значение нормальных эпителиальных клеток в мазках букального эпителия щек (БЭЩ) у лиц группы 2 было значительно ниже физиологических норм (таблица 26) и составило всего 60,00±2,85% , при этом число клеток у отдельного представителя выборки колебалось от 55 до 65%. Результаты частотного анализа выявил 50,0% лиц, со сниженным количеством нормальных эпителиальных клеток.

При исследовании среднего значения нормального количества клеток с вакуольной дистрофией у лиц в группе 2 составило 16,53±4,24%, что выше физиологических норм и на 41% превышает значения в контрольной группе.

Таблица 26 – Типы клеток БЭЩ у представителей группы 2 (M±m, ДИ 95 %)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Типы клеток | Физиологи-ческие данные | Контроль | 95% ДИ | Группа 2 | 95% ДИ |
| Число нормальных эпителиальных клеток | 85,00±4,25  (78-94) | 57,60±2,32 | 54,13-60,52 | 60,00±2,85 | 55,88-65,01 |
| Число фагоцитированных (апоптозных остаточных телец) | 1,00±0,01  (0-2) | 5,82±1,40 | 2,96-8,68 | 1,38±0,82\* | 0,01-3,08 |
| Число клеток с кариорексисом | 4,00±0,75  (0-2) | 8,44±1,74 | 4,88-11,99 | 7,32±3,62 | 0,45-15,39 |
| Число безъядерных ядерных клеток | 1,00±0,25  (0-2) | 3,58±0,94 | 1,66-5,51 | 3,23±1,52 | 0,09-6,36 |
| Число дегенерированных нейтрофильных лейкоцитов | 6,00±1,20  (0-12) | 5,15±1,01 | 4,85-7,45 | 2,12±0,84 | 1,95-3,07 |
| Число двуядерных клеток | 2,00±0,70  (0-4) | 0,80±0,22 | 0,34-1,23 | 3,61±0,96\* | 1,62-5,60 |
| Количество клеток с вакуольной дистрофией | 2,00±0,02  (0-4) | 11,73±2,18 | 7,29-16,17 | 16,53±4,24\* | 7,79-25,27 |
| Количество тучных клеток | 3,00±0,35  (0-6) | 0 | 0-0 | 0,6±0,42 | 0-1,2 |
| Количество клеток с обсемененной микрофлорой | 12,10±0,24  (5-19) | 86,91±4,96 | 76,80-97,02 | 94,61±2,99\* | 88,43-100,79 |
| Количество клеток с сдвоенным ядром и с центральной перетяжкой | 0±2  (0-4) | 0,43±0,21 | 0,01-0,86 | 0,07±0,01 | 0-0,23 |
| Количество клеток с микроядром | 0±2  (0-4) | 1,03±0,01 | 1,00-1,06 | 2,02±0,01\* | 2,01-2,03 |
| Количество клеток с протрузией | 0±2  (0-4) | 0,01±0,00 | 0-0,02 | 0,02±0,01 | 0-0,03 |
| Количество многоядерных опухолевых клетки | 0±2  (0-4) | 5,41±3,05 | 0,71-11,62 | 3,12±0,63 | 1,81-4,43 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Среднее значение количества клеток с кариорексисом (нормальные величины) составило 7,32±3,62, что практически в 2 раза превышало физиологические значения (рисунок 4), при этом не отличались от контрольных. При исследовании частотного анализа общего количества лиц с патологическими изменениями выявило повышенное количество клеток с кариорексисом 41,0%.

В группе 2 число клеток с двуядерными клетками в 4,5 раз были выше относительно контроля и в 1,8 раза относительно физиологических пределов. Аналогичная ситуация с клетками с микроядрами, которые в 2 раза превышали значения в контрольной группе.

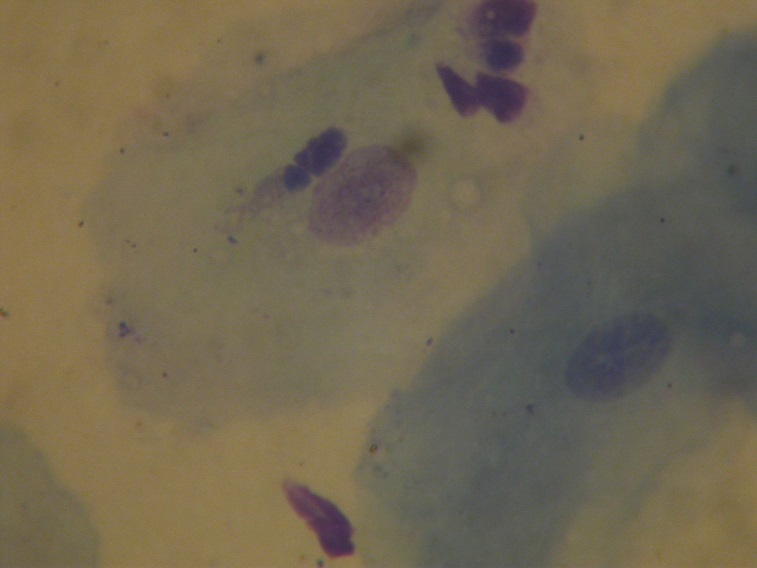


Рисунок 4 – Кариорексис клетки слизистого эпителия полости рта (увеличение в 1000 раз)

Среднее значение клеток с повышенной обсемененностью (стафилококками и стрептококками) у всех обследованных лиц составило 94,61±2,99%.

При исследовании средних величин многоядерных опухолевых клеток у общего количества лиц обнаружено повышенное количество клеток у 7,5% обследованных в группе 2 (таблица 27).

Таблица 27 – Распространенность лиц с патологическими изменениями в БЭЩ у представителей группы 2 (%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели патологических изменений | Всего | | |
| M±m | СКО | ДИ 95 % |
| Нормальные эпителиальные клетки | 50,0 | 9,1 | 44,8- 56.9 |
| Кариорексис | 41,0 | 8,8 | 35,0-46,9 |
| Клеточная вакуольная дистрофия | 68,1 | 7,9 | 62,4-73,7 |
| Многоядерные опухолевые клетки: | 7,5 | 4 | 4-9 |

Остальные виды клеток букального эпителия щек на уровне популяции не выходили за рамки физиологической нормы.

Таким образом, исходя из наших исследований, вытекает следующее: что у всех обследованных в группе 2 обнаружено снижение количества нормальных эпителиальных клеток буккального эпителия щек, повышение количества клеток с вакуольной дистрофией, а также клеток с цитогенетическими нарушениями, проявляющиеся как микроядра и сдвоенные ядра.

3.4.3 Цитоморфологическая оценка показателей эпителий щек у представителей группы 3 (Усть-Каменогорск)

Анализ цитограммы слизистых эпителей щёк у лиц, сформировавших группу 3 показал, что количество НЭК было в 2,5 раза меньше относительно физиологических норм и в 1,7 раза меньше относительно контроля. Выявлено значительное увеличение числа клеток с вакуольной дистрофией, значение которых были выше физиологических пределов в 19 раз и в 3,4 раза выше контрольных значений (таблица 28). Клеточная вакуольная дистрофия сигнализирует об деструктивных процессах в клетки, в результате истощение репарационных резервов или сильной токсичности действия фактора. Вакуолизация клетки характерных признак начальной стадии апоптоза.

Также выявлено, что показатель безъядерных клеток в 4,7 раза был выше относительно физиологических данных и на 31 % превышал аналогичный показатель в контрольной группе. Увеличение частоты встречаемости безъядерных клеток может свидетельствовать о нуклеотоксичности фактора воздействия, так как при этом, зачастую, не наблюдаются признаки повреждения итоплазмы клетки.

Выявлено увеличение фагоцитированных апоптозных (остаточных) телец, значение которых были выше физиологических пределов в 5,7 раза. Такое повышение клеток с признаками повреждение внутриклеточных структур свидетельствует об отклонении в работе её функциональности в виде сбоя процессов саморегуляции – отсутствие или сбой процесса апоптоза, приводит к остаточным фагацитозно-апаптозным образованием в клетки.

Таблица 28 – Типы клеток БЭЩ у представителей группы 3 (M±m, ДИ 95 %)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Типы клеток | Физиологи-ческие данные | Контроль | 95% ДИ | Группа 3 | 95% ДИ |
| Число нормальных эпителиальных клеток | 85,00±4,25  (78-94) | 57,60±2,32 | 54,13-60,52 | 32,74±1,85\* | 29,63-36,02 |
| Число фагоцитированных (апоптозных остаточных телец) | 1,00±0,01  (0-2) | 5,82±1,40 | 2,96-8,68 | 5,71±1,06 | 3,56-7,86 |
| Число клеток с кариорексисом | 4,00±0,75  (0-2) | 8,44±1,74 | 4,88-11,99 | 8,37±1,80 | 4,71-12,03 |
| Число безъядерных ядерных клеток | 1,00±0,25  (0-2) | 3,58±0,94 | 1,66-5,51 | 4,71±1,08\* | 2,51-6,92 |
| Продолжение таблицы 28 | | | | | |
| Число дегенерированных нейтрофильных лейкоцитов | 6,00±1,20  (0-12) | 5,15±1,01 | 4,85-7,45 | 2,65±0,97\* | 1,44-3,90 |
| Число двуядерных клеток | 2,00±0,70  (0-4) | 0,80±0,22 | 0,34-1,23 | 2,51±0,44\* | 1,60-3,42 |
| Количество клеток с вакуольной дистрофией | 2,00±0,02  (0-4) | 11,73±2,18 | 7,29-16,17 | 38,77±2,26\* | 34,17-43,36 |
| Количество тучных клеток | 3,00±0,35  (0-6) | 0 | 0-0 | 0 | 0-0 |
| Количество клеток с обсемененной микрофлорой | 12,10±0,24  (5-19) | 86,91±4,96 | 76,80-97,02 | 90,00±2,04\* | 85,83-94,16 |
| Количество клеток с сдвоенным ядром и с центральной перетяжкой | 0±2  (0-4) | 0,43±0,21 | 0,01-0,86 | 0,92±0,29 | 0,32-1,51 |
| Количество клеток с микроядром | 0±2  (0-4) | 1,03±0,01 | 1,00-1,06 | 3,06±0,03\* | 2,96-3,12 |
| Количество клеток с протрузией | 0±2  (0-4) | 0,01±0,00 | 0-0,02 | 0,12±0,05 | 0,02-0,22 |
| Количество многоядерных опухолевых клетки | 0±2  (0-4) | 5,41±3,05 | 0,71-11,62 | 0,44±0,10 | 0,23-0,65 |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Выявленное двукратное увеличение числа клеток БЭЩ с кариорексисом в сравнении с физиологическими пределами, говорит о запущенных процессах некроза в результате действия токсических факторов, а также о сбоях в процессах запрограммированной смерти клетки. Если же допустить, что процессы клетки с распадающимся ядром является одной из конечной стадий апоптоза, то это никак не объяснит тот, факт что количество таких клеток не допустимо для нормальной жизнедеятельности организма.

В группе 3 обсемененность микрофлорой в клетках буккального эпителия в 7,5 раза была выше допустимого уровня. Наблюдается увеличение числа клеток с микроядром в 1,5 раза относительно физиологической нормы и в 3 раза относительно контроля. Отмечено увеличение количества двуядерных эпителиальных клеток на 25,5 % относительно нормы и в 3 раза превышающие количества двуядерных клеток в контрольной группе (рисунок 5).

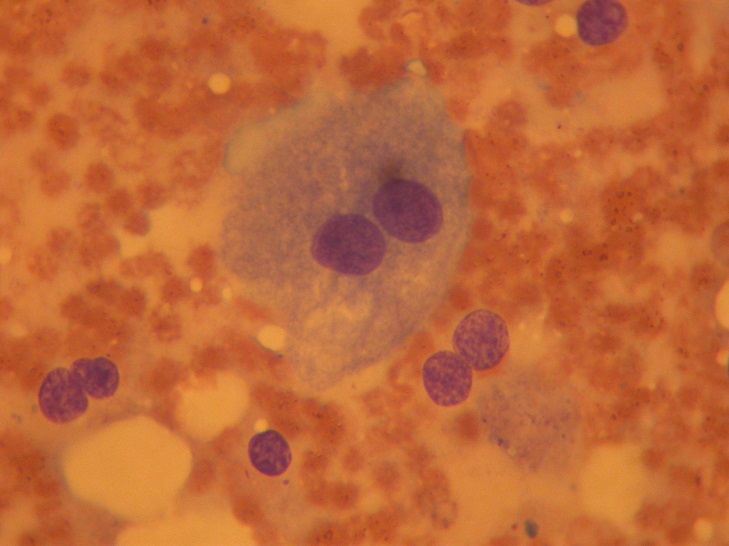


Рисунок 5 - Двуядерная клетка (увеличение в 1000 раз)

Цитоморфологические исследования клеток буккального эпителия щек показали, что в цитограмме присутствуют клетки с признаками повреждения (кариорексис, безъядерные клетки, клетки с остаточными фагоцитировано-апоптозными телами, клетки с вакуольной дистрофией и обсемененностью микрофлорой), что указывает на нарушение регулярных и функциональных процессов на клеточном уровне, в результате повышенной химической нагрузки.

Выявленные нарушения в эпителиоцитах с кариологическими отклонениями, можно объяснить истощением функиональных и сентизирующих возможностей организма на клеточном уровне (например: способность репарации генетических повреждений), в результате ферментотивного стресса при длительной химической нагрузки.

Цитоморфологическая оценка результатов исследования продемонстрировала у представителей группы 3 цитологические и кариологические отклонения в соматических клетках в виде роста распространенности клеток с кариорексисом, с остаточными фагоцитировано-апоптозными тельцами, с вакуольной дистрофией, а также безъядерных эпителиоцитов, что может указывать на влияние негативных факторов среды.

3.4.4 Цитоморфологический статус показателей БЭЩ у лиц в экологически неблагоприятной обстановке

Параллельно с микроэлементными, гематологическими, биохимическими и цитогенетическими исследованиями была проведена цитоморфологическая оценка состояния клеток буккального эпителия у этих же обследованных. Так, у обследованных лиц, проживающих на территории Приаралья (группа 1) отмечено повышение количества клеток с кариорексисом в 2,2 раза, по сравнению с контрольной группой. У обследованных из группы 2 и группы 3 выявлено увеличение количества клеток с кариорексисом в 1,98 и 2,1 раза соответственно, относительно физиологических норм.

Количество безъядерных клеток у обследованных в группе 1 было в 3 раза допустимого предела, во 2-ой группе в 3,23 раза выше, и у обследованных из 3 группы в 4,71 раз выше относительно физиологических норм.

Выявлено достоверное увеличение количества двуядерных клеток во всех группах обследованных как относительно физиологических показателей, так и относительно показателей контрольной группы. Так, в группе 1 количество двуядерных клеток в 2 раза превышало значение контрольной группы. Количество двуядерных эпителиоциотов у обследованных, группы 2 повышено в среднем в 4,5 раза. Также количество двуядерных клеток было в 3 раза, чме в контроле в третьей группе.

Обнаружено достоверное уменьшения количества нормальных эпителиоцитов на 75% в первой группе и на 43% в третьей группе, относительно контроля. Отмечается повышенная обсемененность микрофлорой относительно контрольной группы на 5 %, на 9 % и на 3,5% соответственно. При этом физиологические нормы данный показатель превышал в каждой группе в 7,5 раза, 7,8 и 7,4 раза соответственно в группах 1, 2 и 3.

При обследовании буккальный эпителий щек у лиц, в группе 1 обнаружено повышение фагоцитарных апоптозных (остаточных) телец клеток в 6,2 раза, а в группе 3 в 5,7 раза в сравнение с физиологическими величинами клеточных состояний.

Во всех группах обнаружено увеличение числа клеток с вакуольной дистрофией, при чем данное увеличение наблюдается в сравнении не только с контролем, но также и с физиологическими величинами. В группы 1 данное увеличение числа клеток с вакуольной дистрофией в 4 раза больше, чем в контрольной группе и в 22 раза чем физиологические параметры. У лиц составляющих 2 группу количество обсемененности микрофлорой на 41% выше относительно контроля и в 8 раза выше физиологических значений. В группе 3 данный показатель в 3,3 раза выше контрольных значений и в 19 раз физиологических.

Клетки эпителия выполняя защитную функцию , являются первичным барьером при проникновении ксенобиотиков в организм, что определило их способность к восприимчивости экзогенных и эндогенных факторов. Это оказывает влияние на функциональную активность эпителиоцитов и проявляется в качестве повреждение клеток.

Сравнительный анализ цитоморфологических показателей представлен в таблице 29.

Таблица 29 – Цитоморфологические показатели (в %) клеток буккального эпителия щек (М±m; 95% ДИ)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Типы клеток | Физиологичес-кие данные | Контроль | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 |
| Число нормальных эпителиальных клеток | 85,00±4,25  (78-94) | 57,60±2,32  (54,13-60,52) | 20,30±1,7\*  (18,56-22,26) | 60,00±2,85  (55,88-65,01) | 32,74±1,8\*  (29,63-36,02) |
| Число фагоцитированных (апоптозных остаточных телец) | 1,00±0,01  (0-2) | 5,82±1,40  (2,96-8,68) | 6,22±1,09\*  (3,98-8,45) | 1,38±0,82\*  (0,01-3,08) | 5,71±1,06\*  (3,56-7,86) |
| Число клеток с кариорексисом | 4,00±0,75  (0-2) | 8,44±1,74  (4,88-11,99) | 18,06±2,60\*  (13,38-23,94) | 7,32±3,62  (0,45-15,39) | 8,37±1,80  (4,71-12,03) |
| Число безъядерных ядерных клеток | 1,00±0,25  (0-2) | 3,58±0,94  (1,66-5,51) | 3,05±0,59  (1,84-4,26) | 3,23±1,52\*  (0,09-6,36) | 4,71±1,08\*  (2,51-6,92) |
| Число дегенерированных нейтрофильных лейкоцитов | 6,00±1,20  (0-12) | 5,15±1,01  (4,85-7,45) | 2,18±0,95  (1,04-3,15) | 2,12±0,84  (1,95-3,07) | 2,65±0,97  (1,44-3,90) |
| Число двуядерных клеток | 2,00±0,70  (0-4) | 0,80±0,22  (0,34-1,23) | 1,63±0,25\*  (1,12-2,15) | 3,61±0,96\*  (1,62-5,60) | 2,51±0,44\*  (1,60-3,42) |
| Количество клеток с вакуольной дистрофией | 2,00±0,02  (0-4) | 11,73±2,18  (7,29-16,17) | 43,52±2,89\*  (38,65-50,40) | 16,53±4,24\*  (7,79-25,27) | 38,77±2,26\*  (34,17-43,36) |
| Количество тучных клеток | 3,00±0,35  (0-6) | 0  (0-0) | 1,63±0,25\* (1,05-2,15) | 0,6±0,42  (0-1,2) | 0  (0-0) |
| Количество  клеток с обсемененной микрофлорой | 12,10±0,24  (5-19) | 86,91±4,96  (76,80-97,02) | 91,11±3,00\*  (85,01-97,20) | 94,61±2,99\*  (88,43-100,79) | 90,00±2,04\*  (85,83-94,16) |
| Количество клеток с сдвоенным ядром и с центральной перетяжкой | 0±2  (0-4) | 0,43±0,21  (0,01-0,86) | 0,20±0,04  (0,10-0,25) | 0,07±0,01  (0-0,23) | 0,92±0,29  (0,32-1,51) |
| Количество клеток с микроядром | 0±2  (0-4) | 1,03±0,01  (1,00-1,06) | 3,03±0,01\*  (3,01-3,05) | 2,02±0,01\*  (2,01-2,03) | 3,06±0,03\*  (2,96-3,12) |
| Количество клеток с протрузией | 0±2  (0-4) | 0,01±0,00  (0-0,02) | 0,10±0,04  (0,02-0,17) | 0,02±0,01  (0-0,03) | 0,12±0,05  (0,02-0,22) |
| Количество многоядерных опухолевых клетки | 0±2  (0-4) | 5,41±3,05  (0,71-11,62) | 0,11±0,03  (0,05-0,17) | 3,12±0,63  (1,81-4,43) | 0,44±0,10  (0,23-0,65) |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

Взаимодействие ксенобиотиков с клетками приводит к их проникновению во внутрь клеток, что провоцирует переключение сентезирующих ресурсов клетки с репаративной на лизосомальную активность до момента их исчепрания и преобладание внешней нагрузки над резервами, в результате складывается благоприятная среда для увеличения числа микрофлоры и проникновению их в клетки.

Конечно не будет правильным проектировать морфологическое состояния эпителиальных клеток покровной ткани на клетки других систем и органов, особенно на половые клетки. Однако, для эпителиоцитов слизистой совершенно другие характеристики физиологических показателей мутагенеза, нежели например, чем для клеток крови, и всяческие структурные изменения в них указывают на патогенетические процессы, а если не брать во внимание функциональные и морфологические особенности клеток, то становится ясным, что генетический материалы и репарационные системы во всех клеток идентичны, и повышеная деструкция и мутагенез одних клеток является тревожным звонком для других.

Выявленая достоверная, прямая корреляционая связь между показателем клеток с вакуольной дистрофией в клетках буккального эпителия и содержанием ртути в крови (r = 0,33 при р< 0,05) и содержанием мышьяка в крови, теснота связи составила r = 0,54, при уровне значимости р< 0,05.

Выявлена достоверная, обратная корреляционная связь между показателям нормальных эпителиальных клеток и уровнем ртути в крови. Теснота связи составила r = -0,27, при уровне значимости р< 0,05.

Таким образом, исследование буккальных эпителий позволило выявить значительные изменения на клеточном уровне. Накопление поврежденных нейтрофилов является пусковым механизмом в усиленной пероксидации на молекулярном и клеточном уровне. Ксенобиотики (тяжелые металлы), оказывают влияние на регуляцию апоптоза клеток, вмешиваясь в процессы регуляции синтеза белков. Это подтверждается современными исследования о роли микроэлементов в апоптозе (Gu X, 2015) [232]. Увеличенное количество клеток с признаками повреждения является звеном в патогенезе генетических структур, что проявляется в виде цитогенетических нарушений. Характер нарушений со стороны клеток БЭЩ связаны с токсическим действием факторов о чем свидетельствует вакуольная дистрофия клеток количество которых было увеличено. Полученные результаты указывают на степень и характер напряжения местных регуляторных механизмов. Вследствие значительного изменения местного иммунитета идет и рост микроорганизмов (стафилоккоков и стрептококков).

3.4.5 Оценка мутационного процесса по микроядрам в буккальном эпителии у лиц в экологически неблагоприятной обстановке

Для оценки мутационного процесса были определены показатели: микроядер, а также кариорексис, безъядерные клетки, двуядерные клетки и клетки с протрузией ядра, примеры таких изменений представлены на рисунке 6 и 7. Анализ полученных результатов указывает на увеличение количества клеток с кареорексисом у лиц составляющих первую группу в 2,2 раза относительно группы сравнения и в 4,6 раза относительно физиологических значений. При этом в группах 2 и 3 уровень показатель кариорексиса возрастал в 2 раза относительно физиологических значений.

Количество безъядерных и двуядерных клеток было значительно увеличено. У лиц третьей группы были выявлены наиболее выраженные изменения (показатель безъядерных клеток) и превышали значения контрольной группы на 31,5 %, а физиологические значения в 4,7 раза. Выявлено достоверное увеличение количества двуядерных клеток во всех группах обследованных как относительно физиологических показателей, так и относительно показателей контрольной группы. Так, показатель двуядерных клеток в группе 1 был в 2 раза выше, чем в контрольной группе и состави 1,63±0,25; в группе 2 в 4,5 раза выше и составил 3,61±0,96; а в группе 3 количесвто двуядерных клеток было выше в 3 раза и составил 2,51±0,44.

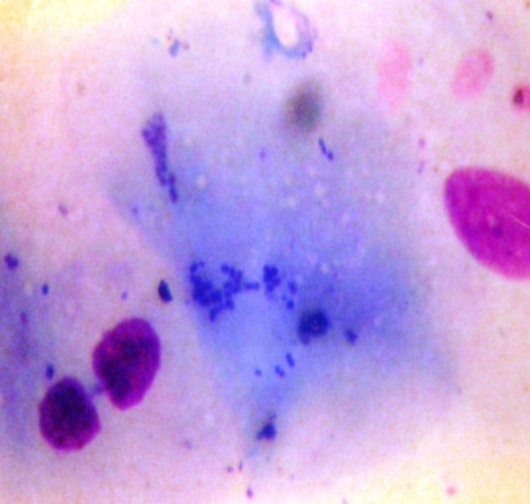


Рисунок 6 - Буккальный эпителий щек: клетка с протрузией, фагоцитарные апоптозные (остаточные) тельца, обсемененность микрофлорой (увеличение в 1000 раз)

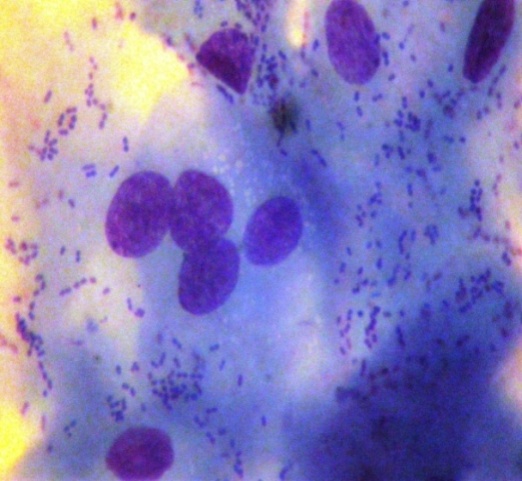


Рисунок 7 – Буккальный эпителий щек, многоядерная клетка с вакуольной дистрофией и высокой обсемененностью (увеличение в 1000 раз)

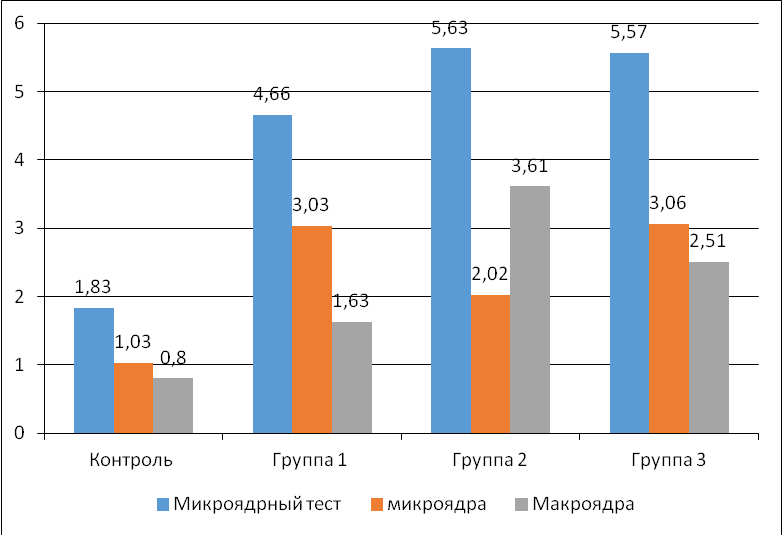
В популяциях человека имеются индивидуумы с различной резистентностью к мутагенным факторам, для выявления которых удобно использовать простые не инвазивные методы, к которым относится микроядерный тест. Микроядра - результат неверного функционирования митотического аппарата клетки, они образуются из хромосомного материала отставшего на стадии метафазы, и состоят из фрагментов, содержащих ДНК, или из полноценной одной или нескольких хромосом, по причине повреждения митотического веретена, кинетохора и неправильного расхождения к полюсам новообразующихся клеток. Такие крупные макроядра образуются под влиянием факторов, воздействующих на веретено деления. Полученные результаты микроядерного теста представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Показатели микроядерного теста (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Контроль | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 |
| Микроядрный тест | 1,83±0,25 | 4,66 ± 0,27 | 5,63 ± 0,99\* | 5,57 ± 0,51 |
| Макроядра | 1,03±0,01 | 3,03±0,01\* | 2,02±0,01\* | 3,06±0,03\* |
| Микроядра | 0,80±0,22 | 1,63±0,25\* | 3,61±0,96\* | 2,51±0,44\* |
| Примечание: р<0,05достоверные данные по сравнению с контрольными показателями | | | | |

Анализ и обобщение данных позволило обнаружить, что уровень цитогенетических измененных клеток по микроядерному тесту в группе 1 в 2,5 раза был выше показателя в контрольной группе, в группе 2, составил 5,63 ± 0,99%, что в 3 раза выше, чем в контроле, где данное значение было равно 1,83±0,25%, аналогичное превышение наблюдалось в группе 3. При анализе микроядерного теста у лиц в группах 1 и 3, было установлено, что более чем в 60% случаях встречаются микроядра и лишь только около 40% обнаруживаются макроядра. Это свидетельствует о преобладании хромосомных нарушений над геномными.

Был проведен сравнительный анализ микроядерного теста в зависимости от региона проживания. Результаты представлены на рисунке 8.



‰

Рисунок 8- Сравнительный анализ уровня микроядер у обследуемых лиц

Анализ и обобщение данных позволило обнаружить, что уровень цитогенетических измененных клеток по микроядерному тесту в группе 2 составил 5,63 ± 0,99%, что в 3 раза выше, чем в контроле, где данное значение было равно 1,83±0,25%. При анализе микроядерного теста у лиц, проживающих в группе 1 и в группе 3, было установлено, что в 65% и в 55% случаях встречаются микроядра и лишь только в 35% и 45% случаев обнаруживаются макроядра, соответственно.

Геномные изменения, связанные с нарушениями веретена деления, о чем свидетельствовал уровень клеток с макроядрами, не отличался в исследуемых регионах. Необходимо отметить, что структура анализируемых микроядер отличалась по размеру. Считается, что мелкие микроядра характерны для ацентрических фрагментов, тогда как наличие более крупных микроядер свидетельствует о геномных нарушениях веретена деления.

Изучению мутагенных эффектов факторов окружающей среды особенно химических веществ уделяется в современной литературе большое внимание. Мутагенные загрязнения в объектах окружающей среды приводят к росту генетической патологии, злокачественных опухолей, преждевременному старению и сокращению продолжительности жизни.

Оценка предмутационных повреждений представляет большой интерес, поскольку эффективность раннего обнаружения генотоксичности химических соединений превышает эффективность истинных мутаций. Согласно литературным данным установлена высокая степень корреляции между повышением частоты однонитевых разрывов ДНК и предмутационными событиями.

Как показатель генотоксичности экологической обстановки и изучения мутагенного действия на генетический аппарат, можно использовать характер и частоту хромосомных аберраций, микроядерный тест (МЯТ) в эритроцитах периферической крови и микроядерный тест в клетка эпителия слизистых оболочек при обследовании лиц населения, проживающих в зоне техногенного загрязнения окружающей среды.

3.5 Результаты цитогенетических исследований

Изучению мутагенных эффектов факторов окружающей среды особенно химических веществ уделяется в современной литературе большое внимание. Мутагенные загрязнения в среде обитания человека приводят к росту генетической патологии, злокачественных опухолей, преждевременному старению и сокращению продолжительности жизни. В качестве показателя генотоксичности экологической обстановки, можно использовать характер и частоту хромосомных аберраций при обследовании лиц, проживающих в экологически неблагоприятном регионе.

3.5.1 Оценка цитогенетического состояния у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия Приаралья (группа 1)

Выявленные хромосомные мутации, проявляющиеся как перестройки и разрывы структурных элементов наследственности представлены аберрациями хромосомного и хроматидного типа. Общая частота аберраций у обследуемого населения составила 126 случаев и была на уровне 1,697±0,149%, что на 40% превышала аналогичный показатель в контрольной группе 1,011±0,119%. Средние частота аберраций хроматидного типа (1,205±0,126%) так же превышала соответствующие значение в контрольной группе (0,655±0,096%) на 45%. Между аберрациями хромосомного типа достоверно значимых различай выявлено не было (таблица 31).

Относительный риск повышения общего уровня ХА (ОР=1,66, ОШ=1,68 ДИ 1,25-2,25) и ХА хроматидного типа (ОР=1,83, ОШ=1,85 ДИ 1,29-2,64) у лиц, проживающих в зоне экологической катастрофы выше, относительно контроля. Значимость результата подтверждается значением величины χ2=11,84 для общего уровня ХА, и χ2=11,19 для ХА хроматидного типа.

Анализ результатов данных показал, что среди поломок обоих типов преобладало количество аберрации хроматидного типа, чей уровень составил (1,205±0,126%). Среди ХА хроматидного типа встречалис делеции, одиночные фрагменты (ОФ) и хроматидные разрывы. Среди аберраций хроматидного типа преобладали одиночные фрагменты, чей вклад в общее число аберраций хроматидного типа составил 83%.

Таблица 31 - Уровень хромосомных аберраций у лиц группы 1 (М±m%; 95% ДИ, СКО)

| Показатели | Группа 1 | СКО | Контроль | СКО |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Общая частота аберраций | 1,687±0,149\*  (1,395-1,979) | 0,128 | 1,011±0,119  (0,777-1,245) | 0,101 |
| Хромосомного типа | 0,482±0,080  (0,325-0,639) | 0,069 | 0,356±0,071  (0,216-0,495) | 0,059 |
| Хроматидного типа | 1,205±0,126\*  (0,957-1,453) | 0,109 | 0,655±0,096  (0,466-0,844) | 0,081 |
| Примечание: \* - достоверные различия относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | |

По типам ХА, у представителей первой группы зафиксировано соотношение 71% аберрации хроматидного типа и 29% аберрации хромосомного типа (рисунок 9).

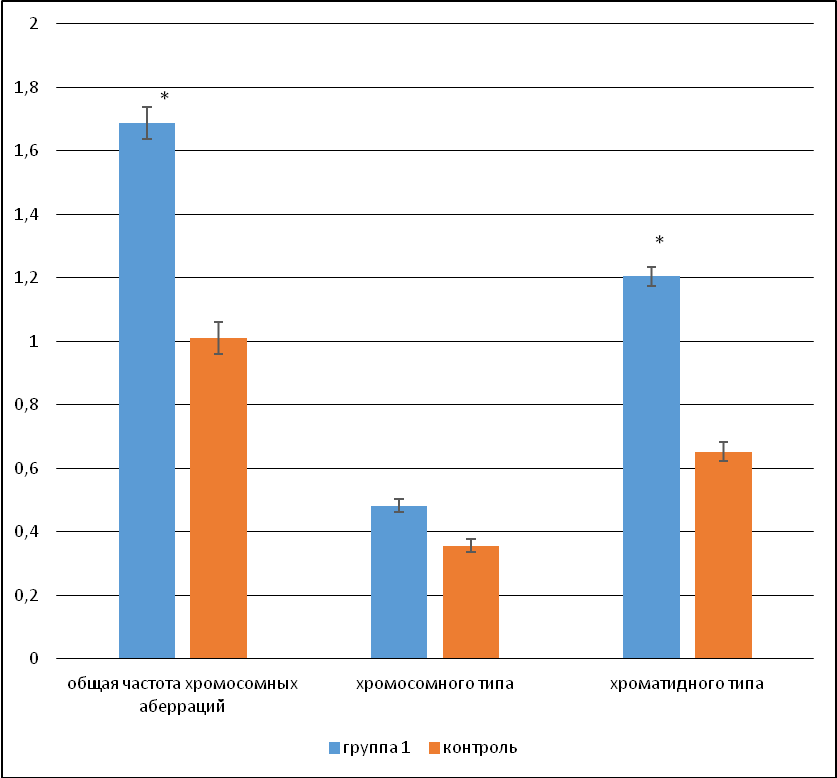


Рисунок 9 - Частота хромосомных аберраций у лиц группы 1

Хромосомный тип аберраций, представлен чаще всего парными фрагментами (ПФ), которые составили 88% от общего числа ХА хромосомного типа, остальные 12% ХА хромосомного типа приходится на разрывы по центромере, межхромосомные транслокации, кольцевые хромосомы. Цитогенетические изменения хромосом контрольной группы составили подобные виды ХА и соотношение типов хромосомных аберраций (таблица 32).

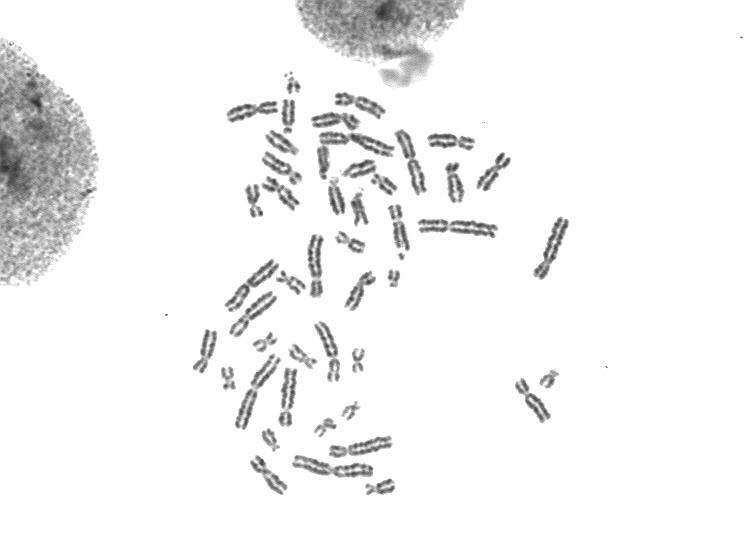
Таблица 32 – Виды хромосомных аберраций у лиц группы 1 (% М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | | Исследуемая группа | | p |
| Контроль | Группа 1 |
| Аберрации хромосомного типа | Парные фрагменты | 0,285±0,063  (0,160-0,409) | 0,428±0,075  (0,280-0,576) | - |
| Разрывы по центромере | 0,057±0,028  (0,001-0,112) | 0,027±0,018  (0,009-0,045) | - |
| Межхромосомная транслокации | 0,014±0,013  (0,001-0,027) | 0,013±0,012  (0,001-0,025) | - |
| Ацентрический фрагмент | - | 0,013±0,012  (0,001-0,025) | - |
| Всего | 0,356±0,071  (0,216-0,495) | 0,482±0,080  (0,325-0,639) | - |
| Аберрации хроматидного типа | Хроматидные разрывы | 0,099±0,037  (0,025-0,173) | 0,147±0,044  (0,060-0,234) | - |
| Одиночные фрагменты | 0,498±0,084  (0,333-0,663) | 0,991±0,114  (0,766-1,215) | 0,0006 |
| Делеции | 0,057±0,028  (,001-0,112) | 0,067±0,029  (0,008-0,125) | - |
| Всего | 0,655±0,096  (0,466-0,844) | 1,205±0,126  (0,957-1,453) | 0,0005 |

Аберрации хроматидного типа включали в себя следующие виды хромосомных перестроек в группе 1 в 59,52% были обнаружены одиночные фрагменты, тогда как в контрольной группе данный вид поломок составил 49%; в 7,14% были обнаружены хроматидные разрывы в группе 1, а в контрольной группе почти 10% пришлось на хроматидные разрывы; и 4,76% или 6 выявлений были делеции в группе 1, при 5,63% делеций в контрольной группе.

Аберрации хромосомного типа в группе 1 в большей мере были представлены: парными фрагментами 25,39%, что абсолютном значении составило 32 случая; разрывами по центромере в 1,58% или 2 выявленные поломки; межхромосомными транслокациями также в 1,58%; выявлен один случай наблюдения кольцевой хромосомы или 0,79%. Не отличающиеся наблюдения выявлены и при сравнении по ХА хромосомного типа, так парные фрагменты в 28% от всех ХА данного типа, разрывы по центромере выявлены в 5,63%, обмены участками между хромосомами обнаружены в 1,4%.

Цитогенетические исследования хромосомных аберраций показали, что чаще преобладали аберрации хроматидного типа, среди которых наиболее распространенными были одиночные фрагменты и хроматидные разрывы. Среди аберраций хромосомного типа преобладали парные фрагменты (рисунок 10).

I II

I - одиночный фрагмент; II - парный фрагмент.

Рисунок 10 – Хромосомные аберрации у лиц группы 1 (увеличение в 1600 раз)

Таким образом, результаты показали, что уровень ХА хроматидного типа на 60% был выше уровня ХА хромосомного типа (рисунок 11). Как известно из литературных данных, проявления аберраций хроматидного типа характерны для химического мутагенеза [221-224]. Многими авторами поддерживается мнение что, аберрации хроматидного типа образуются в результате воздействия мутагенов и повреждение молекулы ДНК в синтетической стадии [225-227].

Хромосомные аберрации при химическом мутагенезе чаще возникают в S-фазе, даже при воздействии фактора в другой фазе. Следовательно, фрагменты ДНК оторванные от целостной молекулы будут конденсироваться в одиночные фрагменты, а не в целостную хромосому. Хроматидный тип аберраций свойственен по кинетике и механике образования при контакте с химическими веществами, с мутагенной активностью, однако не исключается вероятность, что при повреждении наследственных структур в фазе G-1, сразу после завершения деления клетки повреждается конденсированная ДНК, что проявляется в аберрациях хромосомного типа, тогда как повреждение полностью неконденсированной ДНК в фазе G-2 приводит к образованию ХА хроматидного типа [227- 231].

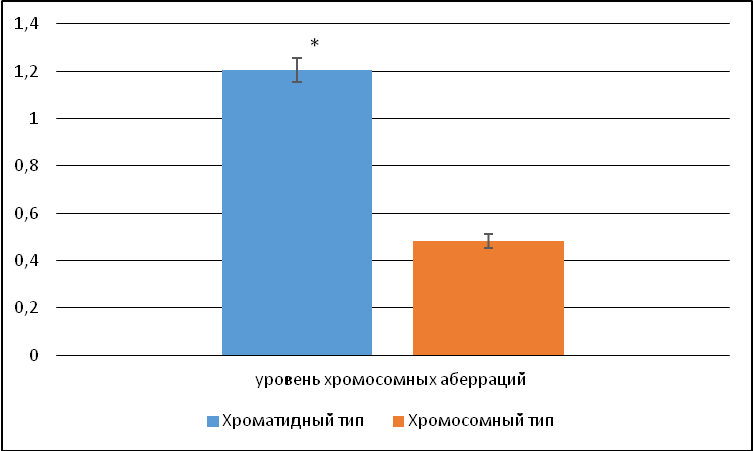


Рисунок 11 – Соотношение типов хромосомных аберрации в лимфоцитах периферической крови у лиц группы 1

Относительный риск (ОР=2,50, ОШ=2,49, ДИ 1,71-3,71) повышения уровня ХА хроматидного типа относительно уровня ХА хромосомного типа, обнаружен у лиц группы 1. Значимость результата подтверждается значением величины χ2=22,48 (таблица 33).

Рассматривая уровень хромосомных аберраций в зависимости от пола обследованных достоверных различий выявлено не было.

Таблица 33 - Типы хромосомных аберраций у лиц группы 1 (М±m%; 95% ДИ, СКО)

| Показатели | М±m | 95% ДИ | СКО | χ2 | ОР | ОШ | Р |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Хроматидного типа | 1,205±0,126 | 0,957-1,453 | 0,109 | 22,48 | 2,50 | 2,49 | 0,01 |
| Хромосомного типа | 0,482±0,080 | 0,325-0,639 | 0,069 |

Таким образом, выявленный уровень хромосомных аберраций у обследуемых лиц, проживающих в зоне экологической катастрофы на 40% превышал аналогичный показатель в контрольной группе (1,011±0,119%) и составил 1,697±0,149%. Выявленные хромосомные аберрации в большей части представлены аберрациями хроматидного типа, что свидетельствует о химической природе мутагенеза.

3.5.2 Оценка цитогенетического состояния у лиц, проживающих в городе Темиртау (группа 2)

При проведении цитогенетических исследований у обследуемого населения группы 2 было изучено 7322 метафазные пластинки, все цитогенетические нарушения представлены ХА хромосомного и хроматидного типов.

Общая частота аберраций у обследуемого населения проживающих на территории экологического неблагополучия составила 92 случаев и была на уровне 1,268±0,130%. При этом уровень ХА хроматидного типа составил 0,764±0,101%, а уровень ХА хромосомного типа 0,532±0,084% у лиц, сформировавших группу 2 (таблица 34).

Таблица 34 - Уровень хромосомных аберраций у представителей группы 2 (М±m%; 95% ДИ, СКО)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | М±m | 95% ДИ | СКО |
| Общая частота аберраций | 1,268±0,130 | 1,101 – 1,524 | 0,112 |
| Хроматидного типа | 0,764±0,101 | 0,564– 0,963 | 0,087 |
| Хромосомного типа | 0,532±0,085 | 0,365 – 0,698 | 0,073 |

При изучении типов хромосомных аберраций хроматидного и хромосомного типа у представителей группы 2, можно отметить, что выявленные аберрации состояли из хроматидных разрывов, одиночных фрагментов, делеций, парных фрагментов и разрывов по центромере.

Хромосомный тип ХА, включал в себя парные фрагменты в 75,67% или 28 выявленных поломок, что проявлялась в симметричных разрывах двух плеч одной хромосомы и наличие фрагментации в рамках одной метафазной пластинки. Хроматидный тип ХА состоял из одиночных фрагментов, чей вклад в общее число аберраций хроматидного типа составил 85,71% или 47 выявленных поломок, данные отображены в таблице 35.

Таблица 35 – Виды хромосомных аберраций у представителей группы 2 (% М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Аберрации хромосомного типа | | | | Аберрации хроматидного типа | | | |
| ПФ | Разрывы по центромере | Межхромо-сомная трансло-кации | Всего | Хроматид-ные разрывы | ОФ | Делеции | Всего |
| 0,423±  0,075 | 0,068±  0,030 | 0,027±  0,019 | 0,532±0,08 | 0,068±  0,030 | 0,655±  0,094 | 0,041±  0,023 | 0,764±0,101 |
| Примечание: \* - достоверные данные по сравнению с контрольными показателями р<0,05 (χ2=2,71; ОР=1,43; ОШ=1,43) | | | | | | | |

Соотношение типов ХА, у представителей группы 2 поделились в соотношение на 60% хроматидного и на 40% хромосомного типов (таблица 36).

Таблица 36 - Типы хромосомных аберраций у представителей группы 2 (М±m%; 95% ДИ, СКО)

| Показатели | М±m | 95% ДИ | СКО | χ2 | ОР | ОШ | Р |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Хроматидного типа | 0,764±0,101 | 0,564–0,963 | 0,087 | 2,71 | 1,43 | 1,43 | - |
| Хромосомного типа | 0,532±0,085 | 0,365–0,698 | 0,073 |

Таким образом, проведенный анализ цитогенетических данных по результатам позволил выявить у обследованных лиц группы 2 уровень хромосомных аберрации в лимфоцитах периферической крови на уровне 1,268±0,130%.

3.5.3 Оценка цитогенетического состояния у лиц, проживающих на территории города Усть-Каменогорск (группа 3)

При проведении цитогенетических исследований у обследованных лиц группы 3 было изучено 7253 метафазные пластинки. Всего у представителей группы 3 было выявлено 101 случай цитогенетических поломок, что определило частоту ХА на уровне 1,392±0,137%. Все ХА представлены двумя типами и были на уровнях: 1,047±0,119% - уровень ХА хроматидного типа и 0,344±0,068% - уровень ХА хромосомного типа (таблица 37).

Таблица 37 - Уровень хромосомных аберраций у лиц группы 3 (М±m%; 95% ДИ, СКО)

| Показатели | М±m | 95% ДИ | СКО |
| --- | --- | --- | --- |
| Общая частота аберраций | 1,392±0,137 | 1,122-1,662 | 0,117 |
| Хромосомного типа | 0,344±0,068 | 0,209-0,479 | 0,058 |
| Хроматидного типа | 1,047±0,119 | 0,813-1,282 | 0,102 |

Анализируя виды поломок хромосомных аберраций хроматидного и хромосомного типа у представителей группы 3, заметно, что наибольшее число перестроек представлено одиночными фрагментами, процент которых был – 58,42% или 59 выявленных поломок хромосом, на втором месте парными фрагментами в 19,80% ил 20 выявленных поломок, далее хроматидные разрывы в 14,85% или 15 обнаруженных поломок, разрывами по центромере – 2,97% или 3 поломки, делециями 1,98% или 2 выявленных случая и транслокациями – 1,98%.

Анализируя полученные данные по типам хромосомных аберраций можно отметить, что уровень ХА хроматидного типа в 3 раза выше уровня ХА хромосомного типа. Различными авторами показано, что проявления аберраций хроматидного типа связано с мутагенным действием химических соединений [221-224].

Аберрации хроматидного типа состояли из следующих видов ХА: одиночными фрагментами, хроматидными разрывами и делециями. Наиболее распространенным видом хромосомных нарушений хроматидного типа были одиночные фрагменты, на долю которых пришлось 77% от всех поломок данного типа. Аберрации хромосомного типа включали парные фрагменты, частота встречаемости которых достигала 80% среди ХА хромосомного типа, выявленных у лиц, сформировавших группу 3, на оставшиеся 20% наблюдаются такие ХА как разрывы по центромере и межхромосомные транслокации (таблица 38).

Общее количество аберраций хромосомного и хроматидного типа разделились на 75% аберрации хроматидного типа и 25% аберрации хромосомного типа.

Таблица 38 – Виды хромосомных аберраций у лиц группы 3 (% М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Аберрации хромосомного типа | | | | Аберрации хроматидного типа | | | |
| ПФ | Разрывы по центромере | Межхромо-сомная трансло-кации | Всего | Хроматид-ные разрывы | ОФ | Делеции | Всего |
| 0,275±  0,061 | 0,041±  0,023 | 0,027±  0,019 | 0,344±0,06 | 0,206±  0,053 | 0,813±  0,105 | 0,027±  0,019 | 1,047±0,119 |
| Примечание: \* - достоверные данные по сравнению с контрольными показателями р<0,05  (χ2=24,92; ОР=3,04; ОШ=3,02) | | | | | | | |

Таким образом, у представителей группы 3 выявленная частота хромосомных аберраций была на уровне 1,392±0,137%. Большая часть хромосомных аберраций составили ХА хроматидного типа, а проявления аберраций хроматидного типа связано с мутагенным действием химических соединений.

3.5.4 Оценка цитогенетического статуса лиц, проживающих на территории регионов экологического неблагополучия

В результате проведенного цитогенетического анализа полученных данных можно заключить, что у лиц, сформировавших группы исследования наблюдалась схожая направленность цитогенетических изменений, хотя и проявлялась с различной выраженностью, что отражалось в частоте и видах ХА. Абсолютные значения зарегистрированных случаев хромосомных нарушений представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Абсолютные значения хромосомных аберраций у лиц, проживающих на территории регионов экологического неблагополучия

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа | Число лиц | Всего изучено метафаз | Всего ХА | Типы ХА | |
| Хромосомного типа | Хроматидного типа |
| Группа 1 | 40 | 7465 | 126\* | 36 | 90\* |
| Группа 2 | 40 | 7322 | 92 | 37 | 55 |
| Группа 3 | 40 | 7253 | 101\* | 25 | 76\* |
| Контроль | 40 | 7020 | 71 | 25 | 46 |
| Примечание:\* - р<0,05 достоверные данные по сравнению с контрольными показателями при χ2<3,84 | | | | | |

Анализ полученных данных выявил, что представители группы 1 подвержены в большей степени мутагенной нагрузке, что проявлялось в достоверном превышении уровня хромосомных мутаций на 40% относительно контроля. В группе 2 значимых отличай по показателю хромосомных перестроек в сравнении с контролем не обнаружено, но стоит отметить, что на 20% хромосомных поломок наблюдалось больше в группе 2. В группе 3 уровень хромосомных аберраций на 27% был достоверно выше, чем уровень ХА в контроле (таблица 40).

Таблица 40 - Уровень хромосомных аберраций в группах, проживающих на территории регионов экологического неблагополучия (М±m%; 95% ДИ, СКО)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | Контроль |
| Общая частота аберраций | 1,687±0,149\*  (1,395-1,979) | 1,268±0,130  (1,101 – 1,524) | 1,392±0,137\*  (1,122-1,662) | 1,011±0,119  (0,777-1,245) |
| Хромосомного  типа | 0,482±0,080  (0,325-0,639) | 0,532±0,084  (0,365 – 0,698) | 0,344±0,068  (0,209-0,479) | 0,356±0,071  (0,216-0,495) |
| Хроматидного типа | 1,205±0,126\*  (0,957-1,453) | 0,764±0,101  (0,564– 0,963) | 1,047±0,119\*  (0,813-1,282) | 0,655±0,096  (0,466-0,844) |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | |

Выявленные аберрации всех типов были представлены: хроматидными разрывами, ОФ, делециями, ПФ и разрывами по центромере. Хромосомные аберрации хромосомного типа представлены парными фрагментами, разрывами по центромере и транслокациями. Хроматидный тип аберраций включал в себя одиночные фрагменты, хроматидные разрывы и делеции. Выявленные цитогенетические нарушения во всех группах обследованных в большей части были представлены схожим соотношением типов и виды ХА (таблица 41).

Таблица 41 - Типы хромосомных аберраций у лиц, проживающих на территории регионов экологического неблагополучия (М±m%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | | Исследуемая группа | | | |
| Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | Контроль |
| Аберрации хромосомного типа | ПФ | 0,428±0,075  (0,421-0,424) | 0,423±0,075  (0,421-0,424) | 0,275±0,061  (0,274-0,277) | 0,285±0,063 |
| Разрывы по центромере | 0,027±0,018  (0,026-0,027) | 0,068±0,030  (0,067-0,068) | 0,041±0,023  (0,040-0,042) | 0,057±0,028 |
| Межхромосомная  транслокация | 0,013±0,013  (0,013-0,014) | 0,027±0,019  (0,026-0,027) | 0,027±0,019  (0,027-0,028) | 0,014±0,014 |
| Ацентрический фрагмент | 0,013±0,013  (0,013-0,014) | - | - | - |
| Всего | 0,482±0,080  (0,325-0,639) | 0,532±0,084  (0,365 – 0,698) | 0,344±0,068  (0,209-0,479) | 0,356±0,071  (0,216-0,495) |
| Аберрации хроматидного типа | Хроматидные разрывы | 0,147±0,044  (0,146-0,148) | 0,068±0,030  (0,067-0,068) | 0,206±0,053  (0,205-0,208) | 0,099±0,037  (0,098-0,100) |
| ОФ | 0,991±0,114\*  (0,988-0,993) | 0,655±0,094  (0,652-0,656) | 0,813±0,105\*  (0,810-0,815) | 0,498±0,084  (0,496-0,500) |
| Делеции | 0,067±0,029  (0,066-0,067) | 0,041±0,023  (0,040-0,041) | 0,027±0,019  (0,027-0,028) | 0,057±0,028  (0,056-0,057) |
| Всего | 1,205±0,126\*  (0,957-1,453) | 0,764±0,101  (0,564– 0,963) | 1,047±0,119\*  (0,813-1,282) | 0,655±0,096  (0,466-0,844) |
| Примечание: \* - достоверные различая относительно контрольных показателей по Стьюденту р<0,05 | | | | | |

При изучении типов хромосомных аберраций хроматидного и хромосомного типов у представителей всех групп, можно отметить, что во всех регионах наблюдается превалирование аберраций хроматидного типа над хромосомными, что указывает на процесс мутагенеза химического характера. Так, общее количество аберраций хромосомного и хроматидного типа у лиц группы 1 разделились в соотношении: 71% аберрации хроматидного типа и 29% аберрации хромосомного типа; у представителей группы 2 аберрации хроматидного типа составили 60%, хромосомного - 40%; уровень ХА хроматидного и хромосомного типа у лиц, сформировавших группу 3 равнялись 75% и 25% соответственно. В контрольной группе соотношение ХА хроматидного и хромосомного типов разложились в пропорции 65% ХА хроматидного на 35% ХА хромосомного типа (таблица 42).

Таблица 42 - Виды хромосомных аберраций у лиц, проживающих на территории регионов экологического неблагополучия (М±m%)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Группа 1 | χ2 | Группа 2 | χ2 | Группа 3 | χ2 | Контроль |
| Парные фрагменты | 0,428±  0,075  (0,426-0,430) | 1,70  ОР=1,50  ОШ=1,49 | 0,423±  0,075  (0,421-0,424) | 0,75  ОР=1,34  ОШ=1,33 | 0,275±  0,061  (0,274-0,277) | 0,06  ОР=0,96  ОШ=0,96 | 0,285±0,063  (0,283-0,286) |
| Разрывы по центромере | 0,027±  0,018  (0,026-0,027) | 1,69  ОР=0,47  ОШ=0,52 | 0,068±  0,030  (0,067-0,068) | 0,28  ОР=1,67  ОШ=1,59 | 0,041±  0,023  (0,040-0,042) | 0,63  ОР=0,72  ОШ=0,72 | 0,057±0,028  (0,056-0,057) |
| транслокация | 0,0133±  0,013  (0,0130-0,0137) | 0,00  ОР=1,88  ОШ=1,56 | 0,027±  0,019  (0,026-0,027) | 0,00  ОР=1,91  ОШ=1,59 | 0,027±  0,019  (0,027-0,028) | 0,00  ОР=1,93  ОШ=1,61 | 0,014±0,014  (0,013-0,014) |
| Хроматидные разрывы | 0,147±  0,044  (0,146-0,148) | 0,01  ОР=1,21  ОШ=1,19 | 0,068±  0,030  (0,067-0,068) | 0,88  ОР=0,68  ОШ=0,70 | 0,206±  0,053  (0,205-0,208) | 2,00  ОР=2,07  ОШ=2,00 | 0,099±0,037  (0,098-0,100) |
| Одиночные фрагменты | 0,991±  0,114  (0,988-0,993) | 11,63  ОР=2,01  ОШ=2,01 | 0,655±  0,094  (0,652-0,656) | 1,05  ОР=1,28  ОШ=1,28 | 0,813±  0,105  (0,810-0,815) | 4,93  ОР=1,63  ОШ=1,62 | 0,498±0,084  (0,496-0,500) |
| Делеции | 0,067±  0,029  (0,066-0,067) | 0,04  ОР=1,41  ОШ=1,35 | 0,041±  0,023  (0,040-0,041) | 0,65  ОР=0,71  ОШ=0,74 | 0,027±  0,019  (0,027-0,028) | 1,60  ОР=0,48  ОШ=0,53 | 0,057±0,028  (0,056-0,057) |
| Примечание: р<0,05достоверные данные по сравнению с контрольными показателями при χ2˃3,84 | | | | | | | |

Уровень ХА у лиц группы 1 равнялся 1,697±0,149%, при выявленных 126 случаев цитогенетических отклонений, что на 25% превышала частоту аберраций у обследуемых группы 2, где выявлено 92 случая хромосомных поломок и среднее значение их частоты составило 1,268±0,130%. Уровни хромосомных перестроек хроматидного и хромосомного типа в группе 1 располагались на значениях 1,21±0,13% и 0,48±0,08% соответственно, а в группе 2 хроматидный тип был равен 0,76±0,10% и хромосомный равнялся 0,53±0,08%.

При этом, мутации хромосом по хроматидному типу в группе 1 в 1,6 раза были выше, чем в группе 2.

Достоверных различай по аберраций хромосомного типа выявлено не было, тем не менее, нужно принимать во внимание, что уровень аберраций хромосомного типа у обследуемых группы 2 на 10% был выше, чем у обследуемых проживающих в группе 1.

С целью определения мутагенного действия химических веществ, на примере тяжелых металлов, совершен корреляционно-регрессионный анализ между показателями цитогенетических нарушений и концентрацией микроэлементов (МЭ) в организме.

Проведенный корреляционный анализ показал, что количество корреляционных связей между показателями ХА и содержанием микроэлементов в крови зависело от группы обследуемых. Так наибольшее количество связей (4 связи) выявлено у обследуемых лиц группы 1.

В ходе корреляционного анализа была выявлена значимая прямая корреляция показателя ХА хромосомного типа и концентрации ртути (r=0,42, р=0,01), кадмия (r=0,39, р=0,02) и железа (r=0,36, р=0,03) в крови, также показатель ХА хромосомного типа обратно пропорционально связан с концентрацией селеном (r= -0,35, р=0,03).

Выявлена корреляционная достоверная обратная связь между общем уровнем ХА у лиц группы 2 и содержанием цинка в крови обследованных (r= -0,56, р=0,0002). Также обратная корреляционная связь выявлена между уровнем ХА хроматидного типа и содержанием цинка в крови (r= -0,47, р=0,003).

У лиц группы 3 достоверно значимых связей между уровнем ХА и содержанием микроэлементов в крови выявлено не было. Две достоверные корреляционные связи выявлены между уровнем ХА хромосомного типа, у группы контроля и содержанием свинца в крови обследованных (r=32, р=0,04). Также выявлена обратная корреляционная связь между содержанием марганца в крови и общем уровнем ХА (r=-0,36, р=0,02), а также обратная связь марганца с уровнем ХА хроматидного типа (r=-0,45, р=0,003).

Таким образом, выявленные у относительно здоровых людей цитогенетические изменения могут являться тревожным сигналом о возможно возникнувших в будущем генетических последствиях, так как поврежденные генетические структуры могут провоцировать различные заболевания, передаваться следующему поколению, нарушать развитие клеток, вызывать наследственные болезни. Наследственность человека и качество среды его обитания определяют как состояние его здоровья, так и генетического здоровье следующих поколений, поэтому мутагенные риски требуют повышенного внимания, во избежание допущения ситуаций, когда репарационные процессы не смогут справлять с генетическим грузом мутаций и обычные перестройки хромосом превратиться в врожденные аномалии и в наследственные заболевания.

Методика приготовления препаратов метафазных хромосом и регистрация хромосомных нарушений, а также метод кариотипирования является индикатор мутагенного воздействия и позволяет диагностировать различные хромосомные болезни и патологии. Общий уровень аберрации в лимфоцитах периферической крови у обследуемых лиц группы 1, 2 и 3 составили 1,697±0,149%, 1,268±0,130% и 1,392±0,137% соответственно. Выявленный уровень хромосомных аберраций у обследуемых лиц, всех регионов указывает на процесс мутагенеза химического характера, что подтверждается превалированием показателя по аберрациям хроматидного типа. Повышенный уровень ХА в основных группах относительно групп сравнения идет за счет повреждений как хроматидного, так и хромосомного типов. Требуется дальнейшее изучение генетических последствий, вызванных мутагенным воздействие среды и факторов его вызывающих.

**Заключение**

Загрязнение окружающей среды и последствия последующего воздействия на биологические системы является одной из наиболее актуальных экологических повесток. Не контролируемое антропогенное и безразмерное техногенное разрастание приводит к различным экологическим осложнением, проявляющиеся в большей мере как накопление поллютантов в воздушной, водной и в почвенной среде, а в некоторых случаях изменением климата, экосистем, повышением температуры, обмелением и высыханием водных ресурсов, что сказывается на биологических системах на различных уровнях (молекулярный, клеточный, органный, системный) [245-249].

Загрязнение окружающей среды и его отрицательное влияние на здоровье населения приобрело особую значимость для индустриальных и промышленных регионов, а также для регионов экологического изменения экосистем (Приаралье).

Многочисленные научные исследования свидетельствуют о том, что причины, вызывающие нарушения в состоянии здоровья населения, имеют мультифакториальную природу, и одной из них признается качество среды обитания. Ухудшение экологической обстановки в результате выбросов заводов химической промышленности, цветной металлургии, в условиях экологической катастрофы, вследствие неразмеренной антропогенной деятельности сопровождается увеличением многокомпонентности поллютантов и вариантов их комбинации. На сегодняшний день имеется много данных по действию различных химических загрязнителей, таких как тяжелые металлы, а так же данных об их эффекте вызывающие негативные последствия в биологической системе, которой можно отнести гомеостаз. Тем не менее, вопрос о патогенезе действия на ту или иную физиологическую систему, практически не освещен, как и не освещен вопрос о комплексных изменений ряда систем, их взаимном влиянии друг на друга в процессе действия неблагоприятного фактора, и самое главное нет данных о начальных изменениях – предпатологии, не выявлены первичные звенья на начальных этапах.

Определения доли влияние неблагоприятных условий среды на состояние здоровья имеет множество затруднений: во-первых, не всегда удается оценить уровень ксенобиотика в среде; во-вторых, ещё сложнее определить концентрации вещества поступившего в организм; в-третьих, оценка затрудняется способностью различных веществ к трансформации и модификации, после взаимодействия, в результате чего вещество может приобрести новые свойства; в-четвертых, детоксикационные возможности организмы – индивидуальны и определяются филогенетическими и эпигенетическими факторами; в-пятых, по–прежнему остаются неизвестными пути патогенеза развития отклонений в состоянии здоровья, их первичные признаки и критерии оценки в измеримом отношении.

Большое значение приобретает экологическая ситуация вокруг накопление в объектах среды тяжелых металлов, поскольку данный поллютант обладает способностью к кумуляции, способен вызывать повреждение ДНК, что потенциально может сказать на развитии поколений, является этиологической причиной различных заболеваний и состояний.

Загрязнение окружающей среды солями тяжелых характерно как для регионов промышленной металлургии, так и для крупных городов, а также для территория вблизи Аральского моря, о чем свидетельствую различные исследования [144-150]. Проведенные исследования «Научно-практическим центром санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» показали высокий уровень химической нагрузки на населения в условиях г. Аральск [47]. Согласно санитарно-гигиенической оценки атмосферный воздух и открытые водные ресурсы г. Аральск загрязнен солями тяжелых металлов (никель, марганец, свинец, медь, цинк, железо) [48-49], в тот же период не было выявлено превышения данных поллютантов в контрольном регионе (г. Атасу) при гигиенической оценки объектов среды [50-51].

Токсичность металлов вызывает большой интерес для изучения в связи с тем, что оказывает биологические эффекты при их относительно низких концентрациях.

Сродство различных субклеточных структур к тяжелым металлам неодинаково: некоторые металлы сосредоточены в основном в ядрах (свинец, никель, цинк), кадмий локализуется в цитоплазме, а марганец накапливается в митохондриях клеток. Поступая в цитоплазму клетки, они вступают в реакции с биологически активными веществами и формируют соединения с аминокислотами, фосфолипидами, и т.д., приводя к нарушению структуры тканевых белков и ферментов. Основной негативный эффект для организма от воздействия химического агента – это мутагенный эффект, вызывающий наибольшие последствия и проявляющийся в качестве мутацией на геном, хромосомном и геномном уровнях [250-251]. Поэтому, с точки зрения экологической и гигиенической направленности биологической науки о жизни и здоровье, загрязнение веществами, обладающими мутагенными свойствами становится приоритетными, что подтверждается констатацией свершившихся последствий в качестве которых выступают не только единичные мутации в соматических клетках (переход в апоптоз), а также злокачественные трансформации этих клеток, увеличение случаев генетических, аутоиммунных, метаболических (ферментопатии) заболеваний и врожденных пороков развития [252-254].

Различные медико-биологические исследования показывают корреляции между загрязнением объектов среды тяжелыми металлами и изменениями цитогенетических, цитологических, биохимических и метаболических параметров, причём такие исследования показаны как для промышленных и индустриальных регионов, так и для регионов экологического неблагополучия аграрных и сельских регионов [255-257]. Оценка цитогенетических изменений, вследствие проживания в экологическом регионе риска, базируется на учёте хромосомных аберраций, их типов и микроядерном тесте.

В ходе поиска и проверки прогностических предикторов донозологических состояний среди цитогенетических, цитологических, биохимических, микроэлементных и гематологических параметров выполнен сравнительный анализ и анализ взаимосвязей между ними, а также построены модели линейной регрессии.

В ходе исследования хромосомных поломок среди представителей всех групп, можно отметить, общую направленность изменений, характеризующаяся преобладанием поломок хроматидного типа относительно хромосомного, что свойственно при воздействии мутагенов химического происхождения: в группе 1 поломки хроматидного типа в 2,5 раза встречались чаще, чем поломки хромосомного типа; у представителей группы 2 поломки хроматидного типа встречались в 1,5 раза чаще; в группе 3 поломки хроматидного типа встречались в 3 раза чаще, относительно хромосомных. Такая же направленность изменений в цитогенетической оценке определена в контрольной группе, где поломки хроматидного типа в 1,8 раза чаще встречались, чем поломки хромосомного типа. Увеличение частоты хромосомных нарушений во всех группах, обусловлено действием ксенобиотиков химического происхождения, о чём свидетельствует увеличение частоты поломок хроматидного типа и представленные ниже данные причинно-следственных связей.

С целью определения мутагенного эффекта на цитогенетическом уровне химических веществ, присутствующих, как в объектах среды, так и в организме (примером которых являются тяжелые металлы), был выполнен поиск причинно–следственных связей в корреляционно–регрессионном исследовании среди показателей цитогенетической нестабильности и концентрацией микроэлементов в крови.

При определении микроэлементов в крови во всех группах, была обнаружена общая характеристика: концентрация тяжелых металлов, обладающих токсическими и мутагенными свойствами, такие как свинец, никель, марганец и медь были выше относительно контрольных величин; на ряду с этим, наблюдается уменьшение жизненно важных микроэлементов относительно контроля.

У населения обследованных регионов в крови выявлено накопление токсичного элемента свинца и никеля, при этом наблюдается снижение эссенциальных элементов селена и цинка. Множественный дисбаланс микроэлементов, в том числе дефицит эссенциальных микроэлементов (Zn, Se), а также повышенный уровень токсичных микроэлементов (Pb, Ni, Mn), могут ингибировать различные биохимические процессы, стадии включения эссенциальных в гормоны и ферменты и нарушать метаболический статус человека. Таким образом, микроэлементный статус, а точнее его дисбаланс (парная связь повышения токсического элемента и снижение эссенциального) может являться значимым критерием для профилактики, диагностики, мероприятий по оздоровлению и биологической безопасности.

Сегодня не стоит вопрос о влияние поллютантов на живую систему, основной задачей является определение роли экологического влияния, в зависимости от степени насыщения и рода этих поллютантов. При продолжительной экспозиции, даже в незначительных концентрациях, в организме наблюдается процессы генерации поллютантов, что вызывает реакцию организма (например: иммунный ответ), запускающую каскад функциональных и физиологических изменений, поэтому изучение микроэлементного статусу имеет биологическую значимость.

Проведенный анализ показал корреляционные связи между проявлениями хромосомных аберраций и содержанием микроэлементов в крови. В ходе корреляционного анализа была выявлена связь аберраций хромосомного типа с кадмием (PCC = 0,29, р<0,05); выявлена корреляция между содержанием меди в крови и одиночными фрагментами (PCC = 0,30, р 0,05). Также была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция концентрации цинка в крови с поломками хроматидного типа (PCC = -0,32, р<0,05). Направленность данных связей логична и подтверждается многочисленными исследованиями, поскольку цинк является составной частью активных центров цинксодержащих ферментов матричных процессов, ответственных за расщепление, постройку и транспортировку нуклеиновых кислот (ДНК-полимераза, РНК-полимераза, тимидинкиназа, фактор транскрипции – цинк-фингер) [237-239]. Помимо ферментов матричных процессов, цинк выступает как часть фермента АОЗ – супероксиддисмутазы, репаративное свойство которых заключается в инициации специальных протекторов металлотионеинов, большое количество которых коррелирует с нарушение последовательности ДНК [227], и проявление наследственных болезней, таких как, синдром Danbolt — Closs (энтеропатический акродерматит) [240]. И, наоборот, в литературе показано, что нормальные и достаточные концентрации цинка благоприятно сказываются на наследственных структурах [241-242].

Во множестве выявленных корреляционных зависимостей, следует отметить выраженную корреляцию между уровнем никеля в крови и цитогенетическими изменениями. Корреляционный анализ показал зависимость общего уровня хромосомных аберраций от уровня никеля в крови (PCC = 0,61). На основе результатов регрессии была разработана модель линейной прогностической зависимости общего уровня хромосомных аберраций от уровня никеля в крови: y (общий уровень хромосомных аберраций) = 0,53+0,54 \* x (коэффициент регрессии равен R = 0,61, коэффициент детерминации - R2 = 0,36, коэффициент Фишера – F = 41,05, оценка модели р < 0,01); которая показала, что при повышение концентрации никеля в крови на 10 %, можно прогнозировать увеличение частоты хромосомных аберраций на 8 %. Анализ микроэлементов показал, что уровень никеля в основной группе выше, чем в контрольной группе, на 49,5%. Корреляция между общими уровнями хромосомных аберраций и уровнем никеля в крови заключается в увеличении аберраций хроматидного типа (PCC = 0,56, р < 0,01), и именно из-за увеличения числа одиночных фрагментов (PCC = 0,50, р<0,05).

Обнаружение явления или подтверждение гипотезы биологических и медико-биологических исследований, не всегда дают представление о механизме патогенез. Никель и другие ТМ, обладающие токсикологическими, мутагенными свойствами способны нарушать целостность нуклеосомной нити (третичная структура), что приводит к деконденсации; а 2-ух валентные ТМ способны образовывать ионные связи с ДНК, образуя металонуклеосомы, что может приводит к однонуклеотидным точечным генным мутациям, к таким как транверсии и транзиции, последствия от данных мутаций проявляются в различных ферментопатиях и аутоиммунных нарушениях.

В дезоксирибонуклеиновой кислоте можно выделить различные сайты связывания её с ионами ТМ, к таким сайтам можно отнести 7-ой атом азота гуанина, анионы кислорода фосфатных остатков, атомы азотистых оснований [258-259], кроме того образование лигандов зависит от структуры электронной оболочки и заряда элемента, так как переходные ТМ способны соединяться с нуклеозидами и фосфатными остатками, а щелочные ТМ только с фосфатными остатками [258]. Соединение никеля с азотистыми основаниями было отображено путем фиксации изменения спектральных характеристик нуклеотидной последовательности, после добавления никеля [258]. Этапы процесса патогенеза наследственных структур при влиянии низких концентраций поллютантов среды по-прежнему неизведанны, но известно, что влияние бывает прямое (непосредственно на ДНК) и косвенное (опосредованное через активацию системы детоксикации и снижение защитной функции) [227, 258, 260 - 262]. При этом практически нет данных, о механизме образование хромосомных мутаций при действии ионов ТМ. По-прежнему слабо изучен механизм повреждение молекулы ДНК ионами ТМ.

На основании результатов исследования и теоретических данных литературы, выдвинута гипотеза о патогенезе образования некоторых видов хромосомных мутаций. Было установлено, что в присутствии ионов некоторых металлов (Ni, Pb, Mn) наблюдается увеличение хроматидных разрывов, это обусловлено способностью данных элементов взаимодействовать с первым атомам азота по донорно-акцепторной связи (азот является донор, потому что имеет не поделённую электронную пару), что может приводить к транзициям, потери основания и точечным мутациям.

Ионы данных металлов способны образовывать ионную связь с фосфатной группой, поскольку здесь молекула ДНК принимает электронную пару, за счет электростатического притяжение катионов и анионов, что приводит к разрыву фосфодиэфирной связи между остатком фосфорной кислоты и дезоксирибозы, вследствие чего могут образовываться одиночные фрагменты на стадии метафазы.

Пути формирования хромосомных перестроек при воздействии химического фактора могут быть различны. Кроме прямого генотоксичного действия химических факторов оказываемого на ДНК, также тяжелые металлы способны оказывать косвенное воздействие: по средствам конкурирующего связывания с активными центрами (в качестве коферментов/ простетической группы) ферментов матричных процессов ковалентной связью, и влияя на их активность (например, снижается функция связывания белков с ДНК, вследствие не распознавания сайтов связывания в геномах) наблюдается снижение точности синтеза и репарации ДНК. Также продолжительная химическая нагрузка приводит к кумуляции химического агента в организме, что способствует активации ферментов системы антиоксидантной защиты, которые при длительном химической нагрузке способны повреждать клеточные структуры, в том числе и ядерные. Помимо этого, путем окисление мембранных компонентов клетки, они нарушают целостность клетки и внутриклеточных органелл, вследствие чего снижается защитная функция клетки (в частности барьерная), что в свою очередь способствует проникновению в цитоплазму клетки мутагенов различной природы, и тем самым усиливается мутагенная нагрузка на наследственные структуры. Так, поврежденная мембрана становится более проницаемой не только для химических мутагенов, но и для биологических (вирусы, бактерии, активные органические соединения), что приводит к возрастанию частоты мутаций, в том числе и мутаций на хромосомном уровне, которые проявляются в виде хромосомных аберраций, а на поздних стадиях в виде различных ядерных изменениях в клетки. Данное предположение подтверждается известными знаниями о свойствах наследственных структур, органелл, клеточной мембраны и естественных мутагенов и логически вытекающими отсюда умозаключениями. А также, косвенными эмпирическими результатами исследования, основанными на линейной регрессионной модели, показывающей вероятность увеличение хромосомных аберраций и ядерных изменений в клетки при действии сочетанного фактора тяжелых металлов и увеличение микрофлоры в клетках БЭЩ (таблица 43).

Таблица 43 – Зависимость уровня хромосомных аберраций от факторов риска химической и естественной природы в моделях линейной регрессии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Зависимая и независимые переменные | Модель линейной регрессии | Оценка модели |
| Y-уровень хромосомных аберраций;  X1-обсемененность микрофлорой клетки; X2-содержание никеля в крови. | Y1= – 1,92 + 0,03\*X1+0,50\*X2 | R=70, R2=49, p=0,001;  р1=0,001; р2=0,001 |

Статистически значимая связь показателя общего уровня хромосомных аберраций и факторов риска у обследованных были выявлены в линейной регрессионной модели, при использовании которых после устранения факторов рисков, выявленных при корреляционном анализе, можно ожидать вероятное снижение уровня хромосомных мутаций. Так выявлено, что возрастание уровня хромосомных аберраций зависело от увеличения уровня никеля в крови и от обсемененности микрофлорой клетки. Регрессионная модель была качественная и весовые коэффициенты значимы (R=70, R2=49%, p=0,001), и позволяли рассчитать долю влияния каждого фактора в их комплексном воздействии на уровень хромосомных аберраций (59% для никеля и 41% для обсемененности). Зависимость показателя уровня хромосомных аберраций увеличивалась при повышении уровня никеля в организме и при повышении обсемененности микрофлорой, что подтверждает гипотезу каскада патогенезов при химическом мутагенезе, от прямого воздействия химического агента на наследственные структуры до роли в нарушение барьерной функции и тем, самым повышении проницаемости для мутагенов различного генеза, а также запуске окислительных процессов.

Коэффициент корреляции между показателями ХА и уровням никеля в крови (PCC = 0,61, р < 0,01) был выше, чем аналогичный показатель между ХА и обсемененностью микрофлорой (PCC = 0,42, р < 0,01). Так установлено, что при повышение концентрации никеля в крови на 10 %, можно прогнозировать увеличение частоты хромосомных аберраций на 8 %, тогда как увеличение обсемененности на 10 %, повышает риск увеличение частоты хромосомных аберраций на 10%.

Можно заключить, что повышенная концентрация никеля в организме и обсемененности микрофлорой имели высокую долю в увеличение частоты ХА, повышали вероятность их возникновения, а линейная зависимость частоты ХА (R=0,7) от повышения концентрации данных факторов (R2=49) подтверждена тесными положительными корреляционными связями.

Таким образом, в результате ухудшения экологической обстановки наблюдается снижение резистентности организма к неблагоприятным факторам, вследствие воздействия химических веществ техногенного и косвенно-естественного происхождения. Такая ситуация приводит к нежелательным генетическим последствиям, что проявляется в росте заболеваемости, увеличении врожденных пороков развития, высокой смертности, а также в увеличении частоты бесплодных браков, самопроизвольных абортов и мертворождений. Метод учёта хромосомных аберраций позволяет оценивать интенсивность действия мутагенных свойств экологической обстановки.

Понимание того, что хромосомные нарушения могут вызывать множество химических поллютантов, которые могут воздействовать напрямую на генетический материал, так и косвенно без воздействия на нуклеиновые кислоты, но при этом увеличивая риск появления новых мутаций, расширяет виденье патогенеза в целом, однако попытки регистрации дисперсной доли вариантов полиморфизма отдельных ассоциированных с хромосомными перестройками генов системы детоксикации, репарационной системы и системы АОЗ с хромосомными аберрациями, а также количественный эффект влияния всех потенциальных мутагенов, особенно комбинации нескольких мутагенов, с учетом уникальности набор генов индивидуума становится непостижимой задачей, что требует выделения групп риска.

Основываясь на результаты исследования и теоретический обзор, можно заключить, что уровень спонтанных перестроек хромосом не должен превышать 1,5 %, включая 0,85 % мутаций хроматидного типа и 0,65 % - хромосомного. К подобному заключению пришли исследователи во многих работах посвященных изучению цитогенетических нарушений [226, 231, 263 - 275]. Уровень ХА можно отнести к индикаторам мутагенного воздействия. С учётом установленного уровня спонтанного мутагенеза при цитогенетической оценки, в ходе исследования была разработана шкала цитогенетического риска:

0 - 1,5% - допустимый уровень (до 3 случаев перестроек хромосом на 200 метафазных пластинок);

1,6% - 2,5% - повышенный уровень риска (4 - 5 случаев перестроек хромосом на 200 метафазных пластинок);

2,6% - 3,5% - высокий уровень риска (6 -7 случаев перестроек хромосом на 200 метафазных пластинок);

3,6% и более - сверхвысокий уровень риска (8 и более случаев перестроек хромосом на 200 метафазных пластинок).

Графическое распределение групп риска по уровням ХА представлено на рисунке 12:

Рисунок 12 – Распределение градации уровней ХА по группам риска

Уровень спонтанного мутагенеза и градации цитогенетического риска является одним из наиболее важных достижений данной работы, поскольку в Казахстане отсутствует какое-либо актуальное регламентирование данного показателя, и данный вопрос не освещается авторами генетического направления. При определении спонтанного уровня мутаций хромосом (1,5) отправной точкой послужило значение частоты ХА (1,011±0,119), полученное в группе здоровых лиц, не проживающих в загрязненных и промышленных регионах и не контактирующих с вредными производственными факторами. Данное значение достоверно отличалось от значений в опытных группах, что позволило сузить область поиска диапазона размаха. В целях оценки вариации признака ХА на первом этапе был взят диапазон девяносто процентного доверительного интервала (ДИ 0,777-1,245), размах которого от среднего значения ХА составил 0,234 к верхней границы интервала (или 23,14% от средней частоты ХА). Можно отметить, что данный размах практически соответствовал двум ошибкам среднего, что позволила разделить диапазон интервала на 4 равные части. Поскольку анализ 7020 метафаз не позволял категорировать данный диапазон как неоспоримый, было принято решение удвоить границы ДИ, с целью охвата более 99% вероятностных значений размаха, в результате данный диапазон соответствовал 99,9% доверительному интревалу. В результате верхняя граница диапазона увеличилась на 46% от среднего и составила 1,468, что соответствует 3 аберрациям на 200 метафаз. В данный диапазон вышло 67% всех наблюдений (контрольная и опытные группы) и 87% наблюдений в контрольной группе. Также об уровне спонтанного мутагенеза свидетельствуют регрессионный анализ и значение относительного риска, указывающие на повышенный риск хромосомных мутаций за пределами рассмотренного выше диапазона.

Подобные градации рассмотрены и другими авторами, в которых показано, что спонтанный мутагенез на хромосомном уровне соответствует распределению Пуассона и в 97% метафазных пластинок наблюдается не более 3 перестроек, и лишь в трёх процентах метафазных пластинок это значение может быть выше [274 -275].

Стоит помнить, что повышенный относительно спонтанного мутагенеза уровень мутаций, означает риск появления этих мутаций не только в соматических клеток, а также в половых и слабо дифференцированных стволовых клетках, что означает повышение генетического риска, где они способны провоцировать злокачественные трансформации клеток, снижать функциональные возможности, а проявляясь в половых клетках становятся причинными наследственных и генетических заболеваний, синдромов и аномалий.

Наследственность человека и качество среды его обитания определяют как состояние его здоровья, так и общества в целом и поэтому акцентированное внимание и соответственное отношение к вопросом экологии и здоровья нации необходимы.

Цитологические исследования показали, что у всех обследованных групп обнаружено снижение количества нормальных эпителиальных клеток буккального эпителия щек, повышение количества клеток с вакуольной дистрофией, эпителиальных клеток с признаками повреждения и с обсемененностью микрофлорой, кариорексисом, безъядерных клеток, а также фагоцитированных апоптозных (остаточные тела), что говорит о снижении резистентности организма у обследуемых лиц, поскольку функциональные способности клеток не могут быть реализованы поврежденными морфологическими структурами химическими и биологическими агентами. Это отражается на их способности к адгезивным взаимодействиям с микроорганизмами, что приводит к их накоплению. Отмечается повышенная обсемененность микрофлорой, так как снижена фагоцитарная и барьерная функция (как следствие нарушение микробиоценоза и дисбактериоз). Выявленные в соматических клетках изменения в виде увеличения числа многоядерных эпителиоцитов и двуядерных клеток, указывают на нарушения репаративных процессов и нарушенную пролиферацию клеток, что сказывается на возрастании риска здоровью.

Выявленная достоверная, прямая корреляционная связь между показателем клеток с вакуольной дистрофией в клетках буккального эпителия и содержанием ртути в крови (r = 0,33 при р< 0,05) и содержанием мышьяка в крови, теснота связи составила r = 0,54, при уровне значимости р< 0,05. Выявленная достоверная, обратная корреляционная связь между показателям нормальных эпителиальных клеток и уровнем ртути в крови, теснота связи составила r = -0,27, при уровне значимости р< 0,05.

Таким образом, исследование буккальных эпителий позволило выявить значимые изменения внутриклеточных структур и нарушения процессов репарации, что указывает на значительные изменения на клеточном уровне. Накопление поврежденных нейтрофилов является пусковым механизмом в усиленной пероксидации на молекулярном и клеточном уровне.

Стойкие изменения со стороны клеток БЭЩ связаны с токсическим действием факторов, о чем свидетельствует вакуольная дистрофия клеток, количество которых было увеличено. Полученные результаты указывают на компонент и свойства нагрузки на внутриклеточные регуляторные процессы (субклеточный уровень) и снижение первичных барьерных и защитных функции организма. Данный факт, также подтверждается корреляционными связями и уже установленными фактами, что тяжелые металлы запускаю процессы ПОЛ, что напрямую сказывается на состоянии мембран, а снижение таких эссенциальных микроэлементов как цинк и селен, необходимых для работы ферментов восстановление и защиты мембраны (глютатион-пероксидаза, супероксиддисмутаза и динуклеотид-фосфо-оксидаза) усугубляет токсическое действие ТМ. Признаки повреждения клеточных мембран является первичным сигналом и промежуточным звеном развития нарушения при действии токсического фактора.

Цитологический статус слизистых БЭЩ характеризовался изменениями деструктивного характера, что проявлялось в функциональных (синтез белка, репарация, апоптоз) и морфологических (клетоки с вакуольной дистрофией, и с признаками повреждения) изменениях.

О подобных изменениях косвенно свидетельствуют гематологические и биохимические показатели крови. Так, характерной чертой донозологических нарушений на клеточном уровне было морфологическое изменения клеток крови, проявляющиеся как увеличения среднего объема эритроцитов (анизоцитоз) и снижение среднего объема тромбоцитов (тромбоцитопатия), вне зависимости от пола.

Изменение размеров клеток крови связано с их функциональной активностью, содержанием в них биологически активных веществ. Анизоцитоз эритроцитов и тромбоцитопатия и в виде изменения размеров говорит о склонности клеток к адгезии, изменения морфологии клетки являются признаками повреждения клетки вследствие воздействия агрессивного фактора и напряженности репарационной функции. Так же такие изменения могут быть обусловлены дефицитным состояниям (микроэлементный дисбаланс), авитаминозом, в результате воздействия широкого спектра факторов (физическое поражение клеток, химическое действие ядов, дефицитные состояния, вирусные и бактериальные инфекции), что в свою очередь может приводить к нарушению гомеостаза. Были выявлены значимые корреляции: MCV с содержанием свинца в крови (r= 0,31) и с содержанием селена в крови (r= -0,56), HTC с медью (r= 0,48), а также PLT с содержанием ртути (r=0,46), при уровне значимости р<0,05. Повышение среднего объема эритроцитов у более 50% обследуемых, на фоне не отличающихся от физиологической нормы основных показателей крови, и при наличие повышенного фактора воздействия (ТМ в крови), позволяют использовать данный показатель в качестве раннего биомаркера гематологических изменений при химической нагрузке. Следует отметить, что при данных условиях (наличие фактора, массовый характер распределения) достаточным будет удаленность от контрольных значений не менее двух 95% доверительных интервалов, расчет относительного риска и выраженный сдвиг с положительным избыточным эксцессом. В наших исследованиях все опытные группы были удалены на 4 доверительных интервала, а эксцесс был равен 4,79 в группе 1, 2,76 в группе 2 и 2,37 в группе 3, тогда как в контрольной группе эксцесс не был избыточным 1,22. Относительный риск составил 3,7 в группе 1, 3,4 и 4 в группах 2 и 3 соответственно.

Биохимические исследования свидетельствуют о функциональных изменениях вследствие морфологических повреждений клетки, характеризующиеся выраженностью отдельных компонентов метаболического статуса. Следовало ожидать, что нарушения целостности клеток и признаки ее интоксикации носят общий характер, и в крови должны быть обнаружены внутриклеточные лизосомальные продукты. Так, биохимические исследования выявляли существенные изменения со стороны показателей АСАТ, ГГТ, АЛАТ и амилазы. В ходе корреляционного анализа была выявлена обратная связь уровня цинка в крови с АСАТ (PCC = -0,49, р<0,05) и с АЛАТ (PCC = -0,34, р<0,05); выявлена корреляция между содержанием меди в крови и АСАТ (PCC = 0,43, р 0,05), свинца в крови и АСАТ (PCC = 0,38, р 0,05), никеля и АСАТ (PCC = 0,25, р 0,05). Также была обнаружена статистически значимая корреляция между уровнем меди в крови с АЛАТ (PCC = 0,30, р<0,05), с ГГТ (PCC = 0,29, р 0,05). В качестве биохимического маркера донозологических состояний рекомендован показатель АСАТ, при следующих условиях: наличия факторов воздействия; признаки повреждения клеточных мембран; достоверные различия с сравниваемой группой контроля; весовое однонаправленное распределение вариаций выборки от средней величины к асимметрии с отрицательным перекосом и с положительным избыточным эксцессом, что свидетельствует о выраженным сдвиге значений в группе наблюдения в результате действия токсического фактора. Так, в проведенных исследованиях, была этиологическая обоснованность (корреляционные связи АСАТ с свинцом (PCC = 0,38, р 0,05) и с цинком (PCC = -0,49, р<0,05) в крови); имелись признаки повреждения мембран, значимые различия между группами, показатели характеризующие сдвиг среднего значения в сторону повышения (в группе 1 асимметрия 1,96, эксцесс 5,3, в группе 2 асимметрия 2,2 и эксцесс 7,8, в группе 3 асимметрия 1,95 и эксцесс 6,2) относительно контрольной группы (асимметрия 0,8 и эксцесс -0,3). Таки образом, размещение интервальных значений опытных групп в 4 и 3 квартилях, а контрольной группы в медиальном значение, отражают эффект воздействия в зависимости от концентрации МЭ и свидетельствуют о тенденции направленного отклонения, а также сигнализирует о развитии нарушения.

Выявлен дисбаланс микроэлементов, которой подтверждается значимыми корреляционными связями между парами токсический – эссенциальный элемент. Так, выявлена обратная корреляционная связь между снижением цинка и повышением никеля (PCC = -0,25, р<0,05), марганца (PCC = -0,18, р<0,05), свинца (PCC = -0,19, р<0,05), а также меди (PCC = -0,41, р<0,05) в крови. Также, обнаружено, что на снижение уровня селена оказывает влияние концентрация никеля (PCC = -0,22, р<0,05), марганца (PCC = -0,2, р<0,05), свинца (PCC = -0,17, р<0,05) и меди (PCC = -0,28, р<0,05)

Таким образом, можно заключить, что при хроническом воздействии неблагоприятных факторов, в организме происходит дисбаланс микроэлементов, что приводит к накоплению токсичных и снижению жизненно важных эссенциальных микроэлементов. Определение уровня эндогенной интоксикации организма, вызванной токсическим действием загрязняющих веществ, сопровождается патологическим белковым катаболизмом и развитием токсических состояний. Окислительная деструкция белков ведет к нарушению структуры клеточных мембран и изменению функциональной активности рецепторного аппарата, что является патогенетическим звеном ряда патологических состояний, сопровождающихся окислительным стрессом, обусловленного нарушением сбалансированности антиоксидантной и прооксидантной системы. В результате, при взаимодействии химического агента с клетками происходит нарушения ее целостности, по средствам активации системы антиоксидантной защиты и последующих процессов перекисного окисления липидов, что приводит к дегенеративным нарушениям клетки, а также проникновению к клеточным компонентам химического агента. В результате в межклеточную среду высвобождаются лизосомальное содержимое, запускаются процессы апоптоза, фагоцитоза и регенерации. Нарушение целостности клетки приводит к взаимодействую мутагенов различной природы с ДНК, что приводит к индуцированному мутагенезу и образованию поломок конденсированной ДНК. Выявленные на ранних стадиях мутации выше уровня спонтанного мутагенеза означают повышенный риск, так как увеличивая генетический груз, они способны провоцировать злокачественные трансформации клеток, снижать функциональные возможности, а проявляясь в половых клетках становятся причинными наследственных и генетических заболеваний, синдромов и аномалий. Наследственность человека и качество среды его обитания определяют, как состояние его здоровья, так и общества в целом и поэтому акцентированное внимание, и соответственное отношение к вопросам экологии и здоровья нации необходимы.

Полученные результаты, аналитическое обобщение данных литературы позволили составить гипотезу патогенеза генетических эффектов у человека в оценке воздействия химического фактора:

* Идентификации загрязнителей в среде обитания
* Уровень содержания микроэлементов в крови
* Признаки повреждения клеток: цитоморфологические изменения клеток с вакуольной дистрофией, кариорексис и фагоцитированных апоптозных (остаточные тела) эпителиальных клеток с признаками повреждения, анизоцитоз и тромбоцитопатия, повышение АСАТ и ГГТ
* Повышенная обсемененность микрофлорой
* Цитогенетические показатели (МЯТ, ХА)
* Проверка статистических достоверностей и связей

На основании проделанной работы, в качестве предикторов донозологических изменений у лиц проживающих в неблагоприятной экологической обстановке могут служить уровень хромосомных перестроек частотой свыше 1,5%; повышенный уровень ХА хроматидного типа, при действии поллютантов химического происхождения; цитоморфологические изменения в виде клеток с вакуольной дистрофией, кариорексиса и фагоцитированных апоптозных (остаточные тела) эпителиальных клеток с признаками повреждения; повышенное содержание токсичных микроэлементов, таких как (Ni, Pb. Mn); сниженное содержание эссенциальных микроэлементов (Zn, Se, I); морфологические изменения клеток крови в виде увеличения среднего объема эритроцитов (MCV), (анизоцитоз) и снижение среднего объема тромбоцитов (тромбоцитопатия); повышение в крови концентрации биохимических показателей АСАТ и ГГТ (таблица 44).

Таблица 44 – Лабораторные показатели рекомендованные в качестве предикторов донозологических состояний

|  |  |
| --- | --- |
| Вид исследования | Показатели |
| Цитогенетические | Частота ХА не превышающая 1,5 %, включая 0,85 % мутаций хроматидного типа и 0,65 % - хромосомного Четыре категории градации цитогенетического риска: допустимый (до 1,5%), повышенный (1,6-2,5%), высокий (2,6-3,5%) и сверхвысокий (свыше 3,6%) |
| Цитоморфологические | Увеличение числа эпителиальных клеток с признаками повреждения, клеток с вакуольной дистрофией, повышенная обсемененность и фагоцитированных апоптозных (остаточные тела) |
| Микроэлементные | Повышенное содержание токсичных микроэлементов, таких как (Ni, Pb. Mn); при снижении эссенциальных микроэлементов (Zn, Se) |
| Гематологические | Увеличения показателя MCV, отражающего морфологические изменения клеток крови |
| Биохимические | Повышение показателей Асат и ГГТ |

**Выводы:**

1. Выявленный дисбаланс микроэлементов является пусковым звеном начальных изменений, при котором наблюдается взаимосвязь между повышением концентрации тяжелых металлов в крови, способных оказывать токсическое действие, таких как свинец, никель, марганец и снижением уровня эссенциальных микроэлементов (селен, цинк), как следствие ингибирование внутриклеточных биохимических процессов на стадии включения эссенциальных элементов в ферменты, на фоне снижения барьерных и защитных функций.

2. Увеличение среднего объема эритроцитов (MCV) у преобладающего процента лиц является раним реакционным гематологическим показателем воздействия цитотоксического фактора, характеризующий анизоцитоз клеток крови. Наблюдается общая массовая тенденция в изменении морфологической структуры клеток крови (распространения признака пограничного состояния), при нормальном состоянии основных показателей крови. В качестве биохимических показателей начальных этапов донозологических состояний рекомендованы показатели повышение АСАТ и ГГТ.

3. Выявленные дегенеративные цитоморфологические изменения в эпителиальных клетках (вакуольная дистрофия клеток и обсемененность микрофлорой) и статистическое подтверждение направленности связи выступает в качестве первичного признака токсического повреждения клетки и является одним из промежуточных звеньев в патогенезе формирования хромосомных аберраций через снижение первичных барьерных и защитных функции.

4. Биоиндикатором повышенной химической мутагенной нагрузки рекомендована частота ХА не превышающая 1,5%. Результаты цитогенетических исследований свидетельствуют о мутагенезе химического происхождения, на что указывает преобладание ХА хроматидного типа и результаты корреляционно – регрессионного анализа.

5. Разработана шкала цитогенетического риска, включающая в себя 4 категории: допустимый (до 1,5%), повышенный (1,6-2,5%), высокий (2,6-3,5%) и сверхвысокий (свыше 3,6%). На основании данной шкалы рекомендован спонтанный уровень ХА перестроек хромосом не превышающий 1,5 %, включая 0,85 % мутаций хроматидного типа и 0,65 % - хромосомного.

6. Предикторами донозологических изменений у лиц проживающих в неблагоприятной экологической обстановке могут служить уровень хромосомных аберраций частотой выше 1,5%; повышенный уровень аберраций хроматидного типа, цитоморфологические изменения в виде клеток с вакуольной дистрофией, повышение эпителиальных клеток с признаками повреждения и обсемененностью; повышенное содержание токсичных микроэлементов, таких как (Ni, Pb. Mn), при снижении эссенциальных микроэлементов (Zn, Se); анизоцитоз эритроцитов; повышение АСАТ и ГГТ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

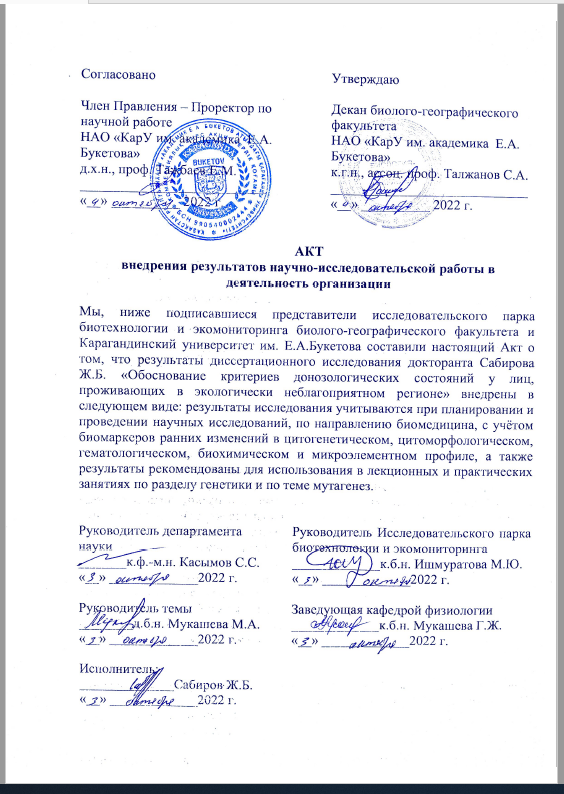
1. Авалиани С.Л., Андрианова М.М., Печенникова Е.В., Пономарева О.В. Окружающая среда. Оценка риска для здоровья (мировой опыт). М., ЦОП RCI, 1997, 160 с.
2. U.S. Environmental Protection Agency. Guidelines for Ecological Risk Assessment; Notice; Federal Register; United States Environmental Protection Agency: Washington, DC, 1998. V. 63, № 93, P. 26846-26924.
3. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска / Под ред. А.П. Щербо. СПб., СПбМАПО, 2002, 376 с.636
4. Вельтищев Ю.П. Этиология и патогенез экопатологии у детей // Экология и здоровье детей / Под ред. М.Я. Студеникина, А.А. Ефимовой. М. Медицина, 1998, 360 с.
5. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека. М. Новосибирск, СО РАМН, 2002, 230 с.
6. Кацнельсон Б.А., Кошелева А.А., Привалова Л.И. и др. Влияние краткосрочных повышений загрязнения атмосферного воздуха на смертность населения // Гигиена и санитария, 2000, № 1, С. 15-18.
7. Даутов Ф.Ф., Хакимова Р.Ф., Юсупова Н.З. Влияние загрязнителей атмосферного воздуха на аллергическую заболеваемость детей в крупном промышленном городе // Гигиена и санитария, 2007, №2, С.10-12.
8. Синицын И. С., Георгица И. М., Иванова Т. Г. Биоклиматическая характеристика территории в медико-географических целях // Ярославский педагогический вестник, 2013, № 4, Т. III (Естественные науки), С. 279-283.
9. Григорьева, Е. А. Оценка дискомфортности климата Еврейской автономной области // География и природные ресурсы, 2004, № 4, С. 101–105.
10. Диханова З. А. и др. Влияние климата на организм человека //Гигиена труда и медицинская экология, 2017, № 1 (54), С. 11-16.
11. Исаев А.А. Экологическая климатология. М. Науч. мир, 2001, 458с.
12. Новикова Н.Н., Головина Е.Г. Оценка уровня комфортности атмосферы г. Москвы // Гидродинамические методы прогноза погоды и исследования климата. СПб. Гидрометеоиздат, 2002, С. 266-271.
13. Терешкевич Д. П. Медико-социальные и эпидемиологические аспекты здоровья населения в зоне экологического бедствия Приаралья Республики Казахстан. Аавтореф. … доктора PhD: 14.00.33. Астана, 2011. 152 с.
14. Малышева А. Г. и др. Химико-аналитические аспекты исследования комплексного действия факторов окружающей среды на здоровье населения // Гигиена и санитария, 2015, Т. 94, № 7, С. 22-25.
15. Отчет Международной конференции по устойчивому развитию бассейна Аральского моря. Нукус, 1995, 154 с.
16. Нурбаев С.К., Арыстанова Г.Т., Грановский Э.И. Влияние загрязнения окружающей среды на врожденные пороки развития у детей и репродуктивную функцию женщин // Экология хабарномаси, Ташкент, 2008, № 9, С. 8-11.
17. Хантурина Г. Р., Ибраева Л. К., Сейткасымова Г. Ж., Бахлуев А. В. Особенности загрязнения воздушного бассейна г. Риддер Восточно-Казахстанской области распространенными поллютантами // Медицина и экология, 2015, № 3, С. 51-53.
18. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Гигиеническое обоснование оптимизации интегральной оценки питьевой воды по индексу качества питьевой воды // Гигиена и санитария, 2015, № 5, С. 5-10.
19. Якубова И.Ш., Мельцер А.В., Ерастова Н.В., Базилевская Е.М. Гигиеническая оценка обеспечения населения Санкт-Петербурга безопасной, безвредной и физиологически полноценной питьевой водой // Гигиена и санитария, 2015, № 4, С. 21-25.
20. Канатникова Н.В., Егорова Н.А., Захарченко Г.Л. Гигиеническая оценка подземных вод для централизованного питьевого водоснабжения г. Орла // Гигиена и санитария, 2015, № 4, С. 32-35.
21. Тунакова Ю.А., Файзуллин Р.И., Валиев B.C., Галимова А.Р. Оценка минерального состава питьевой воды Казани и риска здоровью детского населения // Гигиена и санитария, 2015, № 8, С. 72-76.
22. Григоренко Л.В, Шевченко О.А., Дзяк Н.В. и др. Показатели химического состава воды из Карачуновского водохранилища Криворожской зоны урбанизации // Гигиена и санитария, 2015, № 6, С.29-35.
23. Тунакова Ю.А. Элементный состав биосред как интегральный показатель опасности полиметаллического загрязнения компонентов окружающей среды урбанизированных территорий (на примере г.Казани) // Социально-экономические и технические системы: исследование, проектирование, организация (КамПИ). 2006, № 8, С. 49.
24. Кулданбаев Н.К., Шаршенова А.А. Гигиеническая оценка территорий рекреационных зон Ферганской долины // Гигиена и санитария, 2015, № 7, С. 25-28.
25. Березин И.И., Сучков В.В Состояние почвы на территории городов с развитой нефтеперерабатывающей промышленностью // Гигиена и санитария, 2010, № 5, С. 36-39.
26. Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Авалиани СЛ. И др. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования // Анализ риска здоровью, 2015, № 2, С. 4-11.
27. Новиков С.М., Шашина Е.А., Фурман В.Д., Лебедева Н.В. Применение зависимостей доза-ответ, полученных в эпидемиологических исследованиях при оценке риска здоровью населения от воздействия вредных факторов окружающей среды. М., Центр подготовки и реализации международных проектов технического содействия. Отдел экологической эпидемиологии, 2001, 168 с.
28. Авилиани С.Л., Андрианова М.М., Печенникова Е.В., Пономарева О.В. Окружающая среда. Оценка риска для здоровья (мировой опыт). М. ЦОП RCI, 1997, 157 с.
29. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: ГУ НИИ ЭЧиГОС им. А.Н.Сысина РАМН, 2002, 191 с.
30. Меньшиков В.В., Тасмагамбетова А.И. Оценка риска для здоровья населения в связи с загрязнением атмосферного воздуха крупного промышленного центра. Москва, 2015, С. 12-15.
31. Токтибаева Г. Ж., Ефимова А. Д., Гребенева О. В. Анализ состояния атмосферного воздуха и негативное влияние основных его загрязнителей на организм человека: обзор литературы // Медицинский журнал Западного Казахстана, 2020, № 3, С. 52-62.
32. Базарханова С. Т., Науканова Г. К., Пивоваров Е. И., Баймаканова Ф. С., Жахметов Р. Т. Влияние факторов внешней среды на здоровье населения города Усть-Каменогорск // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2014, № 3, С. 3-13.
33. Султанбеков З. К., Сембаев Ж. Х., Мукажанова А. К., Гайсин А. Б. Гигиеническая, экологическая характеристика и ее влияние на состояние здоровья населения на экологически неблагоприятных районах // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2014, № 3 С. 3-9.
34. Неменко Б. А., Илиясова А. Д., Арынова Г. А. Оценка степени опасности мелкодисперсных пылевых частиц воздуха // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2014, № 3, С. 10-14.
35. Ибраева Л. К., Узбеков В. А., Сембаев Ж. Х., Русяев М. В., Диханова З. А. Гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха города Усть-Каменогорск // Медицина труда и промышленная экология, 2011, № 6, С. 13-16.
36. Дробченко Е. А., Рыбалкина Д. Х., Гребенева О. В., Алешина Н. Ю. Заболеваемость туберкулезом, экологические и социальноэкономические факторы г. Усть-Каменогорск. // Сб. международ. научн-практ. конф. Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среды, пути их рационального решения. Семей, 2018, С. 100-104.
37. Кабдыкадыров А. A., Зубова О. А., Муканова Г. А., Даулетбаева М. М., Воронова Н. В. Оценка динамики качества атмосферного воздуха г. Усть-Каменогорск за период 2009 по 2019 годы // Гидрометеорология и экология, 2021, № 1 (100), С. 81-87.
38. Намазбаева З. И., Пудов А. М. Гигиеническая характеристика атмосферной пыли города Темиртау // Гигиена труда и медицинская экология, 2017, № 2, С.55-58.
39. Намазбаева З. И., Базелюк Л. Т., Ешмагамбетова А. Б., Пудов А. М. Взвешенные вещества атмосферы и донозологические изменения у детей промышленного города // Токсикологический вестник, 2013, № 3 (120), С. 15-20.
40. Токтибаева Г. Ж., Ефимова А. Д., Гребенева О. В., Залыгин Ю. Л. Уровень загрязнения атмосферного воздуха в промышленных городах Центрального Казахстана // Медицина и экология, 2020, № 4 (97), С. 46-50.
41. Алиханов Б.Б., Турсунов С.С. Экономические проблемы охраны окружающей среды в условиях Узбекистана // Исследования загрязнения природной среды среднеазиатского региона. М., Гидрометеоиздат., 1992, Вып. 142 (223), С. 184-192.
42. Искандеров Т.И. Экология и здоровье населения. Ташкент, 1990, 45 с.
43. Кенесариев У.И. Роль научных медицинских исследований в регионах экологического бедствия Казахстана // Медико-социальные аспекты здоровья населения регионов экологического бедствия Казахстана: матер.науч.конф., посв. 50-летию образования института. Алматы, 1994, С.8-14.
44. Сакиев К. З. Об оценке состояния здоровья населения Приаралья // Медицина труда и промышленная экология, 2014, № 8, С. 1-4.
45. Исаджанов А.А. Узбекистан: Экологические аспекты экономического развития в посткризисный период. http://www.tiu.uz/index.php/maqolalar/164
46. Бекетт Ф. Трагедия Аральского моря // Курьер ЮНЕСКО, 1994, № 12, С. 6-10.
47. Нажметдинова А. Ш., Сарманбетова Г. К. Оценка риска при воздействии стойких органических загрязнителей (СОЗ) и тяжелых металлов на население Приаралья //Современные проблемы науки и образования, 2016, №. 6, С. 127.
48. Lioubimtseva E. A multi-scale assessment of human vulnerability to climate change in the Aral Sea basin // Environmental Earth Sciences, 2015, V. 73, № 2, Р. 719-729.
49. Zhang W. et al. Distribution Characteristics and Assessment of Heavy Metals in the Surface Water of the Syr Darya River, Kazakhstan //Polish Journal of Environmental Studies, 2019, V. 29, № 1, Р. 979-988.
50. Сакиев К. З. и др. Оценка загрязняющих факторов атмосферного воздуха на аридных территориях в теплый период года // Здоровье населения и среда обитания. 2016, № 9,  С. 282.
51. Хантурина Г. Р. и др. Химический состав почвы Карагандинской области Казахстана // Современный научный вестник, 2013, Т. 2, № 1, С. 123-128.
52. Клебанов А.Я. Состояние здоровья населения Приаралья и мероприятий по его улучшению // Мед. социальные и экологические проблемы Приаралья. Алма-Ата, 1992, С. 141-142.
53. Гребенева О. В., Отарбаева М. Б., Жанбасинова Н. М. Комплексная оценка региональных экологических и природно-климатических факторов на территории П. Айтеке-би Кызылординской области // Гигиена труда и медицинская экология, 2017, № 2 (55), С. 31-38.
54. Мусабеков С.М., Яковлева Н.А., Касенова К.Т., Идаятов П.Б., Махмутов Б.М. Современное состояние и динамика изменения степени загрязненности окружающей и внутренней среды организма жителей Приаралья // Экология и развитие общества: материалы ХII межд.конф. СПб, 2008, С.100-103.
55. Мусабеков С.М., Яковлева Н.А., Касенова К.Т., Махмутов Б.М. Современное состояние социально-экономических, бытовых условий и характера питания населения Аральского региона // Экология и развитие общества: материалы ХII межд. конф. СПБ, 2008, С. 96-100.
56. Кулкыбаев Г.А. Медицинские аспекты экологии. Караганда, 1995, 181 с.
57. Нажметдинова А.Ш. Научные обоснование регламентов содержания некоторых пестицидов и нитратов в объектах окружающей среды, разработка методологических подходов к их идентификации и схемы мониторинга. Автореф. … докт. мед. наук. Алматы, 2004. 44 с.
58. Засорин Б. В. Комплексная характеристика канцерогенного риска здоровью населения урбанизированных территорий //Медицинский журнал Западного Казахстана, 2008, № 3, С. 99-103.
59. Неменко Б.А., Тьесова-Бердалина Р.А., Сыздыков Д.М. Свинец в атмосфере и возможные факторы риска ускоренного старения // Медицина и экология, 2006, № 9, С. 31-36.
60. Салин Е.Н., Глебовский Р.В. Донозологический контроль в системе наблюдения за состоянием здоровья населения и качеством среды обитания // Гигиена и санитария, 2006, № 1, С. 12-18.
61. Здомник Т.Д., Горбич В.Ф. Экологическая эпидемиология. Рязань, 2008, 173 с.
62. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Москва, 2002, 210 с.
63. Окружающая среда и здоровье. Подходы и оценка риска / Под редакцией А.П. Щербо. СПб., 2002, 249 с.
64. Губайдуллин М. Г. Геоэкологическая оценка и прогноз состояния территории при освоении минерально-сырьевых ресурсов Европейского Севера России. Автореферат … дисс. док. геолого-минерал. наук. Архангельск, 2003. 38 с.
65. Koss, L.G. Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. Ed 3. / L. G. Koss // Philadelphia-Toronto: J B Lippincott Co., 1979, V. 1, 890p.
66. Жулева Л.Ю., Дубинин Н.П. Использование микроядерного теста для оценки экологической обстановки в районах Астраханской области // Генетика, 1994, Т. 30, № 7, С. 99.
67. Волкова А.Т., Викторова Т.В. Сравнительный анализ цитогенетической нестабильности клеток буккального эпителия у городских и сельских жителей Республики Башкортостан // Гигиена и санитария, 2011, № 5, С. 40-42.
68. Китаева Л.В., Михеева Е.А., Шеломова Л.Ф. и др. Полиморфизм мтДНК в Петербургской популяции // Генетика, 1996, Т.32, № 9, С. 1287-1290.
69. Арутинян Р.М., Туманян Э.Р., Ширинян Г.С. Анализ микроядер в слизистой полости рта для оценки цитогенетического эффекта загрязнителей среды // Цитол. и генетика, 1990, Т.24, №2, С. 57-60.
70. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека // Мед. Генетика, 2007, Т. 6, № 11,– С. 3-11.
71. Кругликов Г.Г., Пекарский М.И. Атлас функциональной морфологии клеток крови и соединительной ткани (сканирующая и трансмиссионная электронная микроскопия). М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. С.27.
72. Мороз Б.Б. Система крови и иммунная система при эмоциональном стрессе // Актуальные проблемы патофизиологии: избранные лекции. М.: Наука, 2014. С.11-17.
73. Андреева Т.П. Гематологические исследования в клинической лабораторной практике:методические рекомендации для специалистов по клинической лабораторной диагностике. Ставрополь, 2000, 78с.
74. Сетко А.Г., Сетко Н.П.. Дисбаланс микроэлементов, как критерий донозологической диагностики состояния здоровья детей // Вестник Оренбургского государственного университета, 2006, №12, С.2-62.
75. Поворинская О.А., Карпенко О.М. Макро и микроэлементный статус пациентов страших возрастных групп // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2009, № 4, С.456-458.
76. Мифтяхова Р.И. Метаболические предпосылки развития сердечнососудистой патологии в экологически неблагоприятных регионах. Уфа, 1996. С.2-4.
77. Кишкун А.А. Биохимические исследования в клинической практике: руководство для врачей. М: «Медицинское информационное агентство», 2014, 622с.
78. Соболев В.А., Земляная Г.М., Ревазова Ю.А. Проведение медицинских обследований детского населения, проживающего на санитарно – эпидемиологически неблагоприятных территориях // Гигиена и санитария, 2007, № 4, С.22 – 26.
79. Табакаев М.В., Артамонова Г.В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди городского населения // Вестник РАМН, 2014, № 3-4, С. 55-60.
80. Тарасов А.В., Колдунов И.Н., Рахманов Р.С. Оптимизацация процесс адаптации к новой среде обитания с учетом влияния климатопогодных условий // Гигиена и Санитария, 2014, № 1, С. 58-60.
81. Токмолдинов Ф.С. Современное состояние проблемы загрязнения окружающей среды в регионах экологического неблагополучия Республики Казахстан (обзор литературы) // Гигиена, эпидемиология и иммунология, 2011, № 2, С.15-18.
82. Авдеева М.В., Лучкевич В.С., Лобзин Ю.В. Функциональные возможности центров здоровья в идентификации донозологических отклонений со стороны сердца у женщин // Проблемы женского здоровья, 2014, № 4 (9), С.4-13.
83. Золотникова Г.П., Кондрашкова Е.Н. Донозологическая диагностика психической дезаптации у молодых людей в экологически неблагополучных условиях // Актуальные проблемы охраны здоровья учащихся и рабочих в экологически неблагополучных условиях: сборник материалов в IX международной научно-практической конференции. Брянск, 2013, С. 168-172.
84. Палеев Н.Р. Болезни органов дыхания. М.: Медицина, 2000, С. 502-503.
85. Максумова Н.В. Оценка вегетативного тонуса и уровня адаптации на основе комплексного анализа показателей вариабельности ритма сердца // Практическая медицина, 2015, Т.1., № 3 (88), С. 46-51.
86. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д., Хегай М.Д., Горнушкина Е.Ю. Особенности адаптивных реакций у людей с разным типом гемодинамики // Таврический медико-биологический вестник, 2012, Т.15, № 3(59), С. 183-186.
87. Карпенко Ю.Д. Изучение зависимости вариабельности сердечного ритма от факторов внутренней и внешней среды // Фундаментальные исследования, 2011, № 10, С. 619-623.
88. Прокопчук Н.Н., Скребцева Н.В., Попов В.А.Состояние сердечно-сосудистой системы и когнитивные нарушения у мужчин водителей // Медицина труда и промышленная экология, 2015, № 6, С. 34.
89. Максумова Н.В. Оценка вегетативного тонуса и уровня адаптации на основе комплексного анализа показателей вариабельности сердечного ритма сердца // Практическая медицина, 2015, Т.1, №3(88), С. 46-51.
90. Кишкун А.А. Биохимические исследования в клинической практике: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. 622 с.
91. Мифтяхова Р.И. Метаболические предпосылки развития сердечно-сосудистой патологии в экологически неблагоприятных регионах. Уфа, 1996, С. 2-4.
92. Bonassi S., Coskun E., Ceppi M. et al. The Human Micronucleus project on exfoliated buccal cells (HUMNXL): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol // Mutation Research, 2011, V. 728, P.1- 97.
93. Ceppi M., Biasotti B., Fenech M., Bonassi S. Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: Statistical and epidemiological issues Review Article // Mutation Research, 2010, V. 705, № 1, P. 11-19.
94. Fenech M., Bonassi S. The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes // Mutagenesis, 2011, V. 26, № 1, P. 43-49.
95. Majer B.J., Laky B., Knasmbller S., Kassie F. Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials // Mutation Research Reviews in Mutation Research, 2001, V. 489, № 2(3), P. 147 -172.
96. Абдреева Г.У. Здоровье населения, проживающего в зоне экологического предкризисного состояния // Здравоохранение Казахстана, 2005, № 4, С. 17–19.
97. Сычева Л. П. Оценка мутагенных эффектов факторов окружающей среды полиорганным микроядерным тестом //Вестник Российской академии медицинских наук, 2006, № 7, С. 27-32.
98. Насыров В.А., Жолдошева Ч.А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных аллергическим ринитом в зависимости от влияния неблагоприятных факторов среды // Медицина, 2006, №1, С. 37-38.
99. Apostol S. The diural and seasonal biorhythms of the immunological responses // Rev. medicochir., 2001, V. 93, № 4, P. 729–731.
100. Яшин А., Яшин Я. Высокоэффективная жидкостная хроматография маркеров окислительного стресса //Методология-аналитика, 2011, №1, С. 34-43.
101. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (продожение) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2001, № 1, С. 26–31.
102. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные механизмы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР, 2009. 112 с.
103. Сухарева Л.М., Рапопорт И.К., Звездина И.В., Ямпольская Ю.А., Прусов П.К. Состояние здоровья и физическая активность современных подростков // Гигиена и санитария, 2002, № 3, С. 52-55.
104. Исаева Р.Б. Особенности физического развития у детей, проживающих на территориях с различным уровнем техногенного загрязнения окружающей среды // Вестник Казахского национального мед.университета. Вопросы клинической медицины, 2007, Ч. II, №3, С.98-103.
105. Беляков В.А., Васильев А.В. Влияние загрязненного атмосферного воздуха на физическое развитие детей // Гигиена и санитария, 2003, №4, С. 33-34.
106. Сидельникова Н.Ю., Рязанцева М.А., Глебов В.В. Психологические особенности адаптационных процессов детско-подросткового населения в условиях экологии мегаполиса // Эколого- физиологические проблемы адаптации: сборник научных материалов XV всерос. симп. с межд. уч. М.: РУДН, 2012. С. 285-287.
107. Сидельникова Н.Ю., Рязанцева М.А., Глебов В.В. Состояние психического и физического здоровья детей дошкольного и младшего школьного возрастов в условиях экологии столичного мегаполиса // Материалы международной научно-практической конференции «Дети, молодежь и окружающая среда: здоровье, образование, экология». Барнаул: АлтГПА, 2012. С. 236-238.
108. Ingel F., Platonova V., Katosova L. Human emotional stress, dioxin blood contents and genetic damage // Chemosphere, 2001, V.43, № 4-7, Р. 989- 998.
109. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Interventional Management of Stroke // IMS III Investigators: «Endovascular therapy after intravenous - PA versus - PA alone for stroke». N Engl J Med., 2013, №368, P. 893-903.
110. Гусев Е.И., Пышкина Л.И., Дзугаева Ф.К., Кабанов А.А. Церебральная и центральная гемодинамика у больных вертебробазилярным инсультом // Неврология и психиатрия, 1994, № 3, С.9-12.
111. Greenberg P.E., Kessler R.S., Birnbaum H.G. et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000 // J Clin . Psychiatry, 2003, №64, P. 1465-1475.
112. Деревнина Е.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Современные проблемы науки и образования, 2012, № 5, С. 28-38.
113. Галяутдинов Г.С., Лонкин М.А. Когнитивные нарушения при хронической сердечной недостаточности // Вестник современной клинической медицины, 2015, Т. 8, вып.1, С. 69-73.
114. Пивоваров Ю.П., Аль-Сабунчи А.А., Шеина Н.И. Проблема непредсказуемого антропогенного воздействия на состояние природной среды в странах Юго-Западной Азии // Гигиена и санитария, 2013, № 6, С. 21-25.
115. Zetterstrom R. Child health and environmental pollution in the Aral Sea region in Kazakhstan // Acta Paedriadica, 1999, V. 88, Suppl.429, P. 49-54.
116. Jensen S., Mazhitova Z., Zetterstrom R. Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan // Science of Total Environment, 1997, V.206, № 2-3, P. 187-193.
117. Mazhitova Z., Jensen S., Ritzen M., Zetterstrom R. Chlorinated contaminants, growth and thyroid function in schoolchildren from the Aral Sea region in Kazakhstan // ActaPaedriadica, 1998, V. 87, № 9, P. 991-995.
118. Омирбаева С.М., Кулкыбаев Г.А., Шпаков А.Е. и др. Проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения Республики Казахстан // Мед. труда и промышленная экология, 2007, № 2, С. 3-4.
119. Алиев Р.А. Влияние вредных факторов окружающей среды на заболеваемость населения РК // Гигиена, эпидемиология және иммунология, 2011, №3, С. 12-13.
120. Ишамкулов М.Ш. Загрязнение почвенных массивов орошения Приаралья // Экология и дети: матер. конф. Алматы, 1994, С. 69-72.
121. Казымбет П.К., Кашкинбаев Е.Т., Бахтин М.М. и др. Радиоэкологическая обстановка и оценка вероятных дозовых нагрузок для критических групп населения Улытау и Атасу Карагандинской области // Проблемы диагностики и коррекции эколого-зависимых нарушений и профпатологии: матер. респ. конф. Караганда, 2015, С. 71-74.
122. Казымбет П.К., Бахтин М.М., Имашева Б.С. Естественные радионуклиды и тяжелые металлы в объектах окружающей среды вблизи уранодобывающих предприятий // Астана мед. журналы, 2005, № 1, С. 28-31.
123. Иванов А.В., Имамов А.А., Титова А.А. Результаты социально-гигиенического мониторинга в Казани // Гигиена и санитария. - 2005. - № 5. – С. 11-15.
124. Коньшина Л.Г., Шершнев В. П. Анализ состояния здоровья населения сельских районов Свердловской области, определение ведущих факторов // Гигиена и санитария, 2005, № 2, С. 15-17.
125. Ибраева Л. К. и др. Установление причинно-следственной связи формирования эколого-зависимых заболеваний у взрослого населения Приаралья при действии эколого-гигиенических факторов //Гигиена труда и медицинская экология, 2017, № 2 (55), С. 69-95.
126. Олейникова Е.В., Нагорный С.В., Зуева Л.П. Экологические обусловленные заболевания // Здоровье населения и среда обитания, 2005, № 2, С. 8-15.
127. Константинов А.П. Особенности экологического неблагополучия в современных условиях и их влияние на здоровье населения России // Фундаментальные исследования, 2004, № 3, С. 106-108.
128. Кириллов С.Н., Фролов М.Ю., Нефедов И.В. Медико-экологические аспекты оценки здоровья населения // Вест. ВолГУ, 2011, №2(2), С. 49-53.
129. Боев В.М. Методология комплексной оценки антропогенных и социально-экономических факторов в формировании риска для здоровья населения // Гигиена и санитария, 2009, № 4, С. 4-8.
130. Денисова Е.Л., Горшков А.И., Ляхова Н.П. Влияние факторов среды обитания на состояние здоровья населения (на примере г. Орехово-Зуево) // Гигиена и санитария, 2005, №1, С. 6-8.
131. Орел В.И., Маслов В.А. Современные особенности состояния здоровья детей в условиях мегаполиса // Вестник Российской академии естественных наук (СПб), 2013, №1, С. 133-136.
132. Основные тенденции здоровья детского населения / Под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого. М.: Союз педиатров России, 2011. 116 с.
133. Сухинин М.В., Терлецкая Р.Н., Землянова Е.В. Состояние здоровья детского населения мегаполиса в условиях модернизации здравоохранения // Социальные аспекты здоровья населения, 2013, №2 (30), С. 9-11.
134. Stickler G.B. Relationship between cyclic vomiting syndrome and migraine // Clin. Pediatr. (Phila), 2005, V.44, P. 505-508.
135. Чеботарев П.А. Оценка состояния здоровья детского населения, проживающего в городах с различным загрязнением атмосферного воздуха // Гигиена и санитария, 2007, № 6, С. 76-78.
136. Боев В.М., Дунаев В. Н., Шагеев Р. М., Фролова Е. Г. Гигиеническая оценка формирования суммарного риска популяционному здоровью на урбанизированных территориях // Гигиена и санитария, 2007, № 5, С.12-14.
137. Мирзонов В.А., Журихина И.А. Изучение влияния техногенного загрязнения и социальных условий среды обитания на здоровье населения // Здравоохранение РФ, 2008, № 5, С. 47-49.
138. Онищенко Г.Г. Влияние состояния окружающей среды на здоровье населения. Нерешенные проблемы и задачи // Гигиена и санитария, 2003, № 1, С. 3-10.
139. Wang Q., Ito M., Adams K. et al. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome // Am. J. Med. Genet. A., 2004, V.131, P. 50-58.
140. Печора К.Л., Голубева Л.Г., Саитова В.Г. и др. Диагностика и профилактика ранних отклонений в состоянии здоровья детей. М., 1993, 104 с.
141. Эшфорд Николас Э., Миллер Клодиа С. Низкоуровневое химическое воздействие - проблема науки и политики управления // Здоровье детей и окружающая среда, Амстердам, 1998, С. 34-35.
142. Биохимические пути приспособляемости организма к условиям геохимической среды [http://profmedik.ru/napravleniya/biomeditsina/ mikroelementy/](http://profmedik.ru/napravleniya/biomeditsina/%20mikroelementy/) biokhimicheskie-puti-prisposoblyaemosti-organizma-k-usloviyam-geokhimicheskoj-sredy 8.08.2016
143. Рахманин Ю.А., Литвинов Н.Н. Научные основы диагностики донозологических нарушений гомеостаза при хронических химических нагрузках // Гигиена и санитария, 2004, № 6, С.48-50.
144. Sakiev K. et al. Neuropsychological state of the population living in the Aral Sea region (zone of ecological crisis) //International journal of occupational and environmental health, 2017, V. 23, № 2, P. 87-93.
145. Namazbaeva Z. et al. Change in metabolic and cognitive state among people of the Aral zone of ecological disaster // Israel Journal of Ecology and Evolution, 2018, V. 64, № 1-4, P. 44-55.
146. Ataniyazova O. A. et al. Levels of certain metals, organochlorine pesticides and dioxins in cord blood, maternal blood, human milk and some commonly used nutrients in the surroundings of the Aral Sea (Karakalpakstan, Republic of Uzbekistan) // ActaPaediatrica, 2001, V. 90, №7, P. 801-808.
147. Hashizume M. et al. Anemia and iron deficiency among schoolchildren in the Aral Sea region, Kazakhstan // Journal of tropical pediatrics, 2003, V. 49, № 3, P. 172-177.
148. Erdinger L. et al. The Aral sea disaster–human biomonitoring of Hg, As, HCB, DDE, and PCBs in children living in Aralsk and Akchi, Kazakhstan // International journal of hygiene and environmental health, 2004, V. 207, № 6, Р. 541-547.
149. Kaneko K. et al. Renal tubular dysfunction in children living in the Aral Sea Region //Archives of disease in childhood, 2003, V. 88, № 11, P. 966-968.
150. Shamsiyev A. M., Khusinova S. A. The Influence of Environmental Factors on Human Health in Uzbekistan //The Socio-Economic Causes and Consequences of Desertification in Central Asia. Springer, Dordrecht, 2008. Р. 249-252.
151. Альназарова А.Ш. Основные демографические показатели населения Аральского региона // Научная мысль информационного века – 2010: мат. VІ междунар. научно-практ. конф. Польша, 2010, С. 31-34.
152. Жалгасбаев Г.Ш. О состоянии детской инвалидности в Кызылординской области по материалам педиатрического отдела медико-социальной экспертизы // Мат. VI съезда детских врачей Казахстана. Алматы, 2006, С. 69.
153. Дюсембаева Н. К. и др. Состояние здоровья населения, проживающего в Приаралье // Медицина труда и промышленная экология, 2015, № 7, С. 5-10.
154. Отчет о НИР. Разработка и внедрение лечебно-оздоровительной программы Кадиология для населения Аральского региона. Алматы, 1991, 291 с.
155. Отчет о НИР. Разработка экологических методов оздоровления в регионе оз. Арал. ТОО Центра охраны здоровья и экопроектирования. Алмата, 2007, 328 с.
156. Отчет о НИР. Гигиено-экологическая и токсикологическая оценка состояния окружающей среды в зоне экологического бедствия региона Приаралья (на примере бассейна нижнего течения р. Сырдарьи. Научный центр гигиены и эпидемиологии. Алматы, 2005, 224 с.
157. Отчет о НИР. Определение основных факторов загрязнения окружающей среды для выявления экологически обусловленных заболеваний Южно-Казахстанской области. Центр охраны здоровья и экопроектирования. Алматы, 2008, 431 с.
158. Отчет о НИР Выявление причинно-следственных связей социально-значимых заболеваний населения, проживающего в зоне экологического бедствия Приаралья. РГП «ИАЦ ООС». Астана, 2010, 284 с.
159. Исаева Р.Б. Особенности сочетанной хронической патологии у детей в экологически неблагополучных регионах Приаралья. Автореф. … дис. докт. мед. наук. Москва, 2007. 38 с.
160. Куандыков Е.Н. Гигиенические проблемы состояния здоровья населения экологически неблагоприятного региона (на примере Кызылординской области). Атореф…. дис. канд. мед. наук. Караганда, 2003. 29 с.
161. Куанова Л.Б. Нервно психическое развитие детей, проживающих в зоне экологической катастрофы Приаралья (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. … дис. докт. мед. наук. СПб, 2002. 36 с.
162. Баттакова Ш. Б., Миянова Г. А., Фазылова М. Д. Управленческие мероприятия по снижению уровня экозависимых заболеваний нервной системы населения г. Усть-Каменогорск // Здоровье населения и среда обитания, 2012, №12, С.15-19.
163. Кенжалин Ж. Ш., Каримов М. А., Доскеева Р. А., Костюк Т. П. Заболеваемость злокачественными опухолями в Восточно-Казахстанской области и загрязнение окружающей среды канцерогенными тяжелыми металлами // Медицина и экология, 2009, № 2(51), С. 8-12.
164. Попович Ю. Г. Сравнительная характеристика эколого-демографических показателей г. Усть-Каменогорска, Восточно-Казахстанской области и Республики Казахстан // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета, 2015, № 15 (4), С.122-126.
165. Сейлханова Ж. А., Омирбаева, С. М., Шпаков А. Е. Сравнительная оценка заболеваемости населения городов Темиртау и Щучинск // Медицина труда и промышленная экология, 2011, № 6, С.26-29.
166. Аскаров К. К., Балапанова Г. Т., Князева Т. И., Шайзадина Ф. М. О состоянии заболеваемости острыми кишечными инфекциями // Медицина и экология, 2007, № 3 (44), С.30-32.
167. Омирбаева С. М., Амреева К. Е., Сейлханова, Ж. А. Социально-гигиенические вопросы популяционного здоровья населения г. Темиртау // Научный альманах, 2016, Т.11, № 2, С. 378-383.
168. Ашимова Б. А., Бейсенова Р. Р. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения городов карагандинской области // Естественные науки и экология, 2017, № 1, С. 17-23.
169. Исаева Р.Б. Особенности сочетанной хронической патологии у детей в экологически неблагополучных регионах Приаралья // Вестник Астраханской ГМА, 2006, № 3, С. 38–39.
170. Антонов К.Л. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска // Гигиена и санитария, 2007, № 5, С. 28-32.
171. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии / Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: РАЕН, 2008. 320 с.
172. Школьникова М.А., Осокина Г.Г., Абдулатипова И.В. Современные тенденции сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у детей в Российской федерации; структура сердечной патологии детского возраста // Кардиология, 2003, Т. 43, № 8, С. 4-8.
173. Тархов П.В. Методологические проблемы оценки экономической эффективности повышения качества жизни // Гигиена и санитария, 2006, № 5, С. 35-37.
174. Володин Н.Н., Кафарская К.О., Бабак О.А. и др. Гипергликемия и артериальная гипертензия как факторы риска развития ретинопатии недоношенных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2005, Т.4, № 5, С. 54-58.
175. Аблазим А. Эколого-гигиеническая оценка состояния объектов окружающей среды зоны катастрофы Приаралья // Проблемы социальной медицины и управления здравоохранением, Алматы, 2004, № 33, С. 80-84.
176. Poels M.M.F., Steyerberg E.W., Wieberdink R.G. et.al. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, V. 83, P. 1174-1179.
177. Goyal M., Menon B.K., Coutts S.B. et al. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators, Calgary Stroke Program, and the Seaman MR Research Center // Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes // Stroke, 2011, V.42, P. 93-97.
178. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций // Неврология и психиатрия им. С.С.Корсакова, 2015, № 11, С. 72-79.
179. Распопова Н.И. Соматизированные тревожно-депрессивные расстройства в общей клинической практике и эффективные методы их терапии // Медицина: международный профессиональный журнал, 2014, №6/144, С. 64-68.
180. Воронова Е.И. К проблеме систематики психогенных депрессий (реакции осложненного горя) // Неврология и психиатрия им. С.С.Корсакова, 2015, № 12, С. 31-39.
181. Фомин В.В., Рогова И.В., Дамулин И.В., Мухин Н.А. Особенности формирования когнитивных расстройств на додиализных стадиях хронической болезни почек // Неврология и психиатрия им. С.С.Корсакова, 2015, № 12, С. 25-30.
182. Шевченко О.И., Катаманова Е.В., Рукавишников В.С., Лахман О.Л. Когнитивные нарушения при интоксической (ртутной) и алкогольной энцефалопатии // Медицина труда и пром. экология, 2015, № 4, С. 19-25.
183. Арабзода С.Н., Шукуров Ф.А., Меликова Н.Х. Психовегетативный статус в оценке адаптационных возможностей к эмоциональному стрессу // Прикладные информационные аспекты медицины, 2015, № 1, С. 32-37.
184. Лихачев С.А., Маренко И.П. Статокинетическая характеристика вестибулярной дисфункции у пациентов с васкулярной компрессией преддверно-улиткового нерва // Неврология и психиатрия им. С.С.Корсакова, 2015, № 7, С. 35-40.
185. Распопова Н.И. Вегетативные дисфункции в клинике генерализованного тревожного расстройства и эффективные методы их терапии // Медицина, 2015, № 4/154, С. 81-86.
186. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. М.: Адамантъ, 2002, 167 с.
187. Дедов И.И., Мельников Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000, 632 с.
188. Poppe K., Glinoer D., Steirteghem A.V. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women // Thyroid, 2002. V.12, P. 997–1001.
189. Зельцер М.Е. Хронический дефицит йода и его предупреждение. Алматы, 2002, 43 с.
190. Ефимова А.С. Малая энциклопедия врача-эндокринолога / Под ред. А.С.Ефимова. Киев: Медкнига, 2007, 360 с.
191. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Йоддефицитные заболевания и беременность // Российский медицинский журнал, 2001, Т.7, № 18, С. 19-23.
192. Мельниченко Г.Г., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз: проблемы лечения // Врач, 2002, № 7, C. 41-43.
193. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Гипотиреоз. Лабораторная диагностика in vitro. М.: Медицина, 2009, 125 с.
194. Дурыгина Е.М., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Гемодинамика при сочетании артериальной гипертензии с субклиническим гипотиреозом // Проблемы эндокринологии, 2008, Т.54, № 1, С. 13-16.
195. Савчик С.А., Жукова Г.Ф., Хотимченко С.А. Йоддефицитные заболевания и их распространенность // Микроэлементы в медицине, 2004, № 2, С. 1-6.
196. Biondi B., Klein I. Cardivascular abnormal subclinic and over hypotiroidism // Thyroid and cardivascular risk. Stuttgard: New York, 2005. Р. 30-35.
197. Вараксин А.Н. Статистические модели регрессионного типа в экологии и медицине. Екатеринбург: Гощицкий, 2006, 256 с.
198. Голуб В. А. и др. Новые методы математической обработки и моделирования данных медико-биологиечских исследований //Прикладные информационные аспекты медицины, 1998, Т. 1, № 2, С. 125-127.
199. Стародубов В.И., Беляев Е.Н., Киселев А.С. Исследование методами многофакторного анализа причинно-следственных связей между степенью загрязнения воды и здоровьем населения Волжского бассейна. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. С.391.
200. Маймулов В.Г., Артамонова В.Г., Дедали В.А. и др. Медико-экологический мониторинг / Под ред. В.Г. Маймулова и А.В. Шаброва. СПб.: СПбСГМИ, 1993, 128 с.
201. Сетко А.Г., Боев В.М., Верещагин Н.Н. Региональные особенности канцерогенного риска в агропромышленном регионе Южного Урала // Гигиена и санитария, 2006, № 6, С. 20-25.
202. Журков В. С., Сычева Л. П., Ревазова Ю.А., Новикова С. М. Оценка риска мутагенов для человека // Гигиена и санитария, 2006, № 5, С.23 – 24.
203. Мамырбаев А.А., Засорин Б.В. Современные проблемы развития медицины окружающей среды в Республике Казахстан //Нефть и здоровье. Уфа, 2007, С. 131-135.
204. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Хром / Программа ООН и ВОЗ. Женева, 1990, С. 30 - 31.
205. Пинигин М.А. Теория и практика оценки комбинированного действия химического загрязнения атмосферного воздуха //Гигиена и санитария, 2001, № 1, С. 9-13.
206. Онищенко Г.Г. Влияние факторов внешней среды на здоровье человека // Иммунология, 2006, Т. 27, № 6, С. 352-356.
207. Намазбаева З.И., Сабиров Ж.Б., Айткулов А.М., Турлыбекова Г.К. Оценка возникновения цитогенетических последствий у лиц, проживающих на территории промышленного города // Сб. науч. тр. Актуальные проблемы экологии. Караганды, 2013, С. 144 – 147.
208. Вахуткевич И.Ю. Влияние солей тяжелых металлов на антиоксидантный статус кур-несушек / Сб. статей по материалам международной заочной научно-практической конференции Вопросы естественных и математических наук. 2013, С. 116 – 120.
209. Николаев И.В., Мулюкова Р.В., Каюмова Л.Р., Воробьева Е.В., Горбунова В.Ю. Анализ взаимодействия аллелей генов липидного обмена при дислипидемии // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2014, Т. 18, № 4/2, С. 856 – 866.
210. Moorhead P.S., Nowell P.S., MellmanW.J. Chromosome preparation of leokocytescyltured from human periferal blood // Exp.Cell.Res., 1960, V.20, P. 613.
211. Hungerford D.A. Leikocytes cultured from small inocula od whole blood and the preparation of metafase chromosomes by treatment with hypotonic KCl // Stain Technology, 1965, V. 40, № 6, P. 333 – 338.
212. Сабиров Ж. Б., Намазбаева З.И., Ибраева Л.К., Жанбасинова Н.М. Использование цитогенетического метода учёта хромосомных аберраций для исследования мутагенности в условиях неблагоприятной экологической обстановки. Методические рекомендации. Караганда, 2016, 31 с.
213. Святова Г.С., Абильдинова Г.Ж., Березина Г.П. Медико-генетическое тестирование экологически неблагоприятных регионов. Методические рекомендации. Алматы, 1998. 27с.
214. Базелюк Л.Т. Морфометрические и цитохимические тесты у рабочих, контактирующих с пылгазовыми смесями. Методические рекомендации. Караганда, 1994, 21 с.
215. Козинец Г.И., Высоцкий В.В. Кровь как индикатор состояния здоровья // Практическая медицина, 2014, C. 11.
216. Ставицкий Р.В., Гуслистый В.П., Кошелева В.В. и др. Динамика наблюдения за здоровьем с помощью автоматизированной классифицирующей системы (АКС) // Международный медицинский журнал, 1999, № 1, С. 27-32.
217. Намазбаева З. И., Мукашева М.А., Пудов А.М и др «Определение содержания тяжелых металлов в объектах окружающей среды и биоматериалах на атомно-абсорбционном спектрометре МГА-915» Методические рекомендации. Астана, 2007, 19 с.
218. Виткина Т. И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите //Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2014, Т. 56, № 2.
219. Андрусенко С. Ф., Брыцина И. Е., Смолякова В. В. Определение концентрации "средних молекул", мочевины и креатинина в плазме крови //Биоразнообразие, биоресурсы, вопросы химии, биотехнологии и здоровье населения Северо-Кавказского региона. 2017, С. 104-109.
220. Скребцова Н. В. и др. Показатели эндогенной интоксикации у лиц, проживающих на территориях экологического риска //Экология человека, 2003, № 6.
221. Дубинин Н.П. Общая генетика. М.: Наука, 1986. С. 291-324.
222. ГолощаповА.П. Генетико-биохимические аспекты адаптации человека к условиям города с развитой химической промышленностью. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2012. 103 с.
223. Хоа Н. Т. и др. Сравнительный анализ уровня спонтанного мутагенеза у жителей Железногорского района в 2018 году // Генетика, 2019, Т. 1, № 1, С. 22-26.
224. Харченко Т. В. и др. Генотоксические изменения у персонала объектов хранения и уничтожения химического оружия //Toxicological Review., 2016, V. 138, № 3, P. 36-40.
225. BucktonK.E., Evans H.J. (Eds) Methods for the analysis of human chromosome aberrations // WHO Report. Geneva. 1973.
226. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1989, С. 109-110.
227. Сабиров Ж. Б. Пути возникновения структурных мутаций при химической природе мутагенеза //Гигиена труда и медицинская экология, 2015, № 2 (47), С.26-31.
228. Diss G. еt al. Gene duplication can impart fragility, not robustness, in the yeast protein interaction network //Science, 2017, Т. 355, № 6325, С. 630-634.
229. Bauchinger M. Cytogenetic effects as quantitative indicators of radiation exposure // Health impacts of large releases of radionuclides. Wiley, Cbicbester Ciba Foundation Symposium 203. 1997, Р.188-204.
230. Sevan'kaev A.V., Khvostunov I.K., Lloyd D.C., Voisen Ph.,  
     Golub E.V., Nadejina N.M., NugisV.Yu., Sidorov O.S., Skvortsov V.G.  
     The suitability of FISH chromosome painting and ESR-spectroscopy  
     of tooth enamel assays for retrospective dose reconstruction //  
     J. Radiat. Res., 2006, V. 47, Supp l, P. A75–A80.
231. Hagmar L., Bonassi S., Stromberg U. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH) // Cancer Res., 1998, № 58, P. 4117–4121.
232. Gu X. et al. In vivo studies of molybdenum-induced apoptosis in kidney cells of caprine // Biological trace element research, 2015, Т. 165, № 1, С. 51-58.
233. Долгов В. В. Лабораторная диагностика анемий. Тверь, Триада, 2009, 148 с.
234. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики: для врачей и фельдшеров, оказывающих первую мед.-санитар. помощь. Москва: Гэотар-медиа, 2009, С. 1-31.
235. Trzepacz P.T., DiMartini A.F., Gupta B. Psychopharmacologic issues in transplantation, in The Transplant Patient: Biological, Psychosocial, and Ethical Issues in Organ Transplantation. Edited by Trzepacz P, DiMartini A. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2000, Р. 187–213.
236. Crone CC, Gabriel GM: Treatment of anxiety and depression in transplant patients: pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 2004, 43:361–394.
237. Harada T., Koyama I., Matsunaga T. et al. Characterization of structural and catalytic differences in rat intestinal alkaline phospatase isozymes // FEBS J., 2005, V. 272, № 10, P. 2477–2486.
238. Story S.V., Shah C., Jenney F.E. Ir., Adams M.W. Characterization of novel zinc — containing, lysine — specific aminopeptidase from the hypertermophilic archaeon Pyrococcus furiosus // J. Bacteriol., 2005, V. 187, № 6, P. 2077–2083.
239. Gielen M., Tiekink E.R.T. Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine. Weinheim: John Wiley & Sons, 2005, 598 р.
240. Хлебникова А. Н., Петрунин Д. Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии // Вестник дерматологии и венерологии, 2013, № 6, С. 100-116.
241. Record I.R., Jannes M., Dreosti I.E. Protection by zinc against UVA and UVB-induced cellular and genomic damage in vivo and in vitro // Biological trace element research, 1996, №53, P. 19—25.
242. Richard M.J., Guiraud P., Leccia M.T. et al. Effect of zinc supplementation on resistance of cultured human skin fibroblasts toward oxidant stress. Biological trace element research, 1993, V. 37, № 2, P. 187—189.
243. Лахин А. В., Тарантул В. З., Генинг Л. В. Индуцированный марганцем некорректный синтез ДНК как возможная причина манганизма //Молекулярная генетика, микробиология и вирусология, 2014, № 1, С. 9-15.
244. Поляничко А. М. и др. Структура комплексов ДНК с негистоновым хромосомным белком HMGBI в присутствии ионов марганца // Молекулярная биология, 2004, Т. 38, № 6, С. 1041-1049.
245. Prüss-Üstün A. et al. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. World Health Organization, 2016, 122 p.
246. World Health Organization et al. A global brief on vector-borne diseases. World Health Organization, Geneva, 2014, № WHO/DCO/WHD/2014.1.
247. Wolf J. et al. Systematic review: assessing the impact of drinking water and sanitation on diarrhoeal disease in low‐and middle‐income settings: systematic review and meta‐regression //Tropical medicine & international health, 2014, V. 19, № 8, P. 928-942.
248. Hou L., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemicals and microRNAs //Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2011, V. 714, № 1-2, P. 105-112.
249. Tchounwou P. B. et al. Heavy metal toxicity and the environment //Molecular, clinical and environmental toxicology, Springer, Basel, 2012, P. 133-164.
250. Au W.W., Ruchirawat M. Biomarkers in population studies: environmental mutagenesis and risk for canser. Rev. Environ. Heath. 2009, № 24(2), Р.17-27.
251. Dale W. Garsed, Owen J. Marshall,Vincent D.A. Corbin et a. The Architecture and Evolution of Cancer Neochromosomes // Cancer Cell., 2014, V. 26, P. 653–667.
252. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Гнетецкая В.А., Калиновская И.И., Митькин В.В. Результаты перинатального скрининга хромосомной патологии в Москве // Акушерство и гинекология, 2010, № 3, С. 32-35.
253. Машнева Е.Ю., Климова М.И. Случай перинатальной диагностики синдрома трипло-Х // Перинатальная диагностика, 2009, № 3, С. 248-250.
254. Kumsta C. et al. Hormetic heat stress and HSF-1 induce autophagy to improve survival and proteostasis in C. elegans // Nature Communications, 2017, Т. 8, С. 14337.
255. Юров Ю.Б., Демидова И.А., Берешева А.К., Ворсанова С.Г., Колотий А.Д., Кравец В.С., Юров И.Ю., Куринная О.С. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования в диагностике мозаичных форм хромосомных аномалий у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2011, № 2, С.23-29.
256. Новикова И.В., Головатая Е.И., Лиштван Л.М., Прибушеня О.В. Дискордантность кариотипов при перинатальной диагностике синдрома Патау в первом триместре беременности // Перинатальная диагностика, 2010, № 3, С. 253-259.
257. Иванов С.И., Журков В.С., Беляева Н.Н., Сычева Л.П., Коваленко М.А., Анциферов Б.М. Цитогенетический статус детей, проживающих вблизи целлюлозно-бумажного комбината // Гигиена и санитария, 2010, № 1, С.7-10.
258. Пучкова А. О., Касьяненко Н. А. Изучение взаимодействия молекулы ДНК с ионами двухвалентных металлов в присутствии катехина, эпикатехина и кофеина // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 4. Физика. Химия, 2011, № 2, С. 96-102.
259. Благой Ю. П. Взаимодействие ДНК с биологически активными веществами (ионами металлов, красителями, лекарствами) //Соросовский образовательный журнал, 1998, Т. 10, № 35, С. 18-25.
260. Cortés-Eslava J. et al. The effects of organophosphorus insecticides and heavy metals on DNA damage and programmed cell death in two plant models //Environmental Pollution, 2018, Т. 240, С. 77-86.
261. Хлебодарова Т.М., Ощепков Д.Ю., Левицкий В.Г., Подколодная О.А., Игнатьева Е.В., Ананько Е.А., Степаненко И.Л., Колчанов Н.А. Влияние ланкирующих последовательностей на точность распознавания сайтов связывания транскрипционных факторов // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2014, Т. 18, № 4/2, С. 876 – 886.
262. Nemec, A. Variant base excision repair proteins: Contributors to genomic instability / A. Nemec, S. Wallace, J. Sweasy // Seminars in Cancer Biology, 2010, V. 20, P. 320-328.
263. Рахманин Ю.А., Журков В.С., Ревазова Ю.А., Сычева Л.П. Роль генетических исследований при оценке влияния факторов окружающей среды на здоровье человека // Гигиена и санитария, 2005, № 6, С.59-62.
264. Захаров А.Ф. Хромосомы человека. М: Медицина, 1977, С.80-81.
265. Бочков И.П., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д., Платонова В.И. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных аберраций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика, 2001, Т. 37, № 4, С. 549-557.
266. Журков В.С., Яковенко К.Н. Особенности исследования мутагенных факторов внешней среды в культурах лимфоцитов периферической крови лиц, контактирующих с ними // Генетические последствия загрязнения окружающей среды. Общие вопросы и методика исследования. М.: Наука, 1977, С.116-119.
267. Бочков Н.П., Шрам Р.Я., Кулешов Н.Н. Система оценки химических веществ на мутагенность для человека: общие принципы, практические рекомендации и дальнейшие разработки // Генетика, 1975, Т. 11, № 10, С. 156-169.
268. Бочков Н.П., Демин Ю.С., Лучник Н.В. Классификация и методы учета хромосомных аберраций в соматических клетках // Генетика. – 1972, Т. 8, № 5, С.133-141.
269. Дружинин В.Г. Количественные характеристики частоты хромосомных аберраций в группе жителей крупного промышленного региона Западной Сибири // Генетика, 2003, Т. 39, № 10, С.1373-1380.
270. Мадонова Ю.Б., Трофимов В.А. Изучение спонтанного уровня хромосомных аберраций среди населения республики Мордовия // Современные наукоемкие технологии, 2005, № 2, С.77-78.
271. Руководство по изучению генетических эффектов в популяциях человека. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1989, 45 с.
272. Ильинских Н.Н., Медведев М.А., Бессурова С.С. и соавт. Мутагенез при различных состояниях организма. Томск, 1990, 228 с.
273. Чижов А.Я. Современные проблемы экологической патологии человека: учебное пособие. М.: РУДН, 2008, 611 с.
274. Назаренко С.А., Попова Н.А., Назаренко Л.П., Пузырев А.П. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье. Томск: Печатная мануфактура, 2004, 238 с.
275. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. М.: Медицина, 1989, 272 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акты внедрения



ПРИЛОЖЕНИЕ



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Выписка из протокола Этической Комиссии

