

Карагандинский государственный медицинский университет

УДК 613.633:616.2+616-092.4(574.54)

На правах рукописи

**ГАЗИЗОВА АМИНА ОТЕГЕНОВНА**

**Влияние соле-пылевого аэрозоля Аральского моря на органы дыхания  
(экспериментальное исследование)**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научный консультант: д.м.н., профессор  
Досмагамбетова Р.С.

Зарубежный консультант: MD, PhD,  
ассоц. профессор Claudio Colosio

Республика Казахстан  
Караганда, 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b>	4
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>	5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	6
<b>1 СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ВЛИЯНИИ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	12
1.1 Влияние экологических факторов окружающей среды на состояние здоровья населения Приаралья	12
1.2 Современные подходы к изучению иммунологических и биохимических изменений при различных заболеваниях при негативном воздействии окружающей среды	22
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	30
2.1 Материалы и методы исследования по анализу заболеваемости респираторной патологии у населения Приаралья	32
2.1.1 Материалы эпидемиологических исследований	32
2.1.2 Методы эпидемиологических исследований	36
2.2 Материалы и методы экспериментального исследования	37
2.2.1 Материалы экспериментального исследования	37
2.2.2 Методы экспериментального исследования	39
2.3 Методы статистического анализа	42
<b>3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	43
3.1 Ретроспективный анализ заболеваемости населения Приаралья заболеваниями органов дыхания	43
3.2 Экспериментальное исследование влияние соле-пылевого аэрозоля Аральского моря на систему органов дыхания	48
3.2.1 Морфологическая характеристика легких крыс при воздействии соле-пылевого аэрозоля Аральского моря	48
3.2.2 Анализ состояния показателей окислительного метаболизма в крови экспериментальных животных при интоксикации соле - пылевыми аэрозолями Аральского моря	57
3.2.3 Изменения иммунного статуса в процессе интоксикации соле - пылевыми аэрозолями у экспериментальных животных	65
3.2.4 Уровень циркулирующих нуклеиновых кислот и соотношения отдельных фракций гистоновых белков крови у крыс при интоксикации соле - пылевыми аэрозолями	69
3.2.5 Анализ взаимосвязей биохимических, иммунологических показателей в крови экспериментальных животных	76

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	83
	88
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	89
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	103
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А - Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права</b>	
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы</b>	104

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативно-правовые акты и стандарты:

Закон Республики Казахстан от 30 июня 1992 года № 1468-ХІІ «О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье».

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года № 193-ІV.

Кодекс Республики Казахстан от 9 января 2007 года № 212 «Экологический кодекс Республики Казахстан».

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы, 2015.

Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

Приказ Министра Здравоохранения от 25.07.2007 № 442 «Об утверждении правил доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан».

ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006 г.). Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Санитарно-гигиенические нормативы к атмосферному воздуху в городских и сельских населенных пунктах в Республике Казахстан, утвержденные приказом Министра национальной экономики РК №168 от 28.02.2015.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

CD3	– Т-лимфоциты
CD4	– Т-хелперы
CD8	– Т- киллеры
Mn	– минимальное значение
Me	– медиана
Mx	– максимальное значение
NO	– оксид азота
АДА	– аденозиндезаминаза
АОЗ	– антиоксидантная защита
АФК	– активные формы кислорода
вкНК	– внеклеточные нуклеиновые кислоты
вкДНК	– внеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота
вкРНК	– внеклеточная рибонуклеиновая кислота
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГПО	– глутатионпероксидаза
ДИ	– доверительный интервал
ДК	– диеновые конъюгаты
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИЛ-6	– интерлейкин -6
Кат	– каталаза
КД	– кетодиены
КГМУ	– Карагандинский государственный медицинский университет
КЗО	– Кзылординская область
КРФ НК	– кислоторастворимые формы нуклеиновых кислот
Me	– медиана
МДА	– малоновый диальдегид
МКБ	– Международная классификация болезней
ПДК	– предельно-допустимая концентрация
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
p	– уровень статистической значимости
P	– распространенность
РК	– Республика Казахстан
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РФ	– Российская федерация
СВП	– суммарные вторичные продукты
СПП	– суммарные первичные продукты
СРО	– свободно-радикальное окисление
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ШО	– шиффовые основания

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Болезни органов дыхания являются актуальной проблемой современности. По данным ВОЗ 235 миллионов человек в мире страдают от астмы, более 200 миллионов - хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), около 2 миллиардов человек подвергаются токсическому воздействию сгорания топлива, 1 миллиард - воздействию загрязнения воздуха окружающей среды. Каждый год 4 миллиона людей умирают преждевременно от хронических респираторных заболеваний. По экспертным оценкам 42% медико-социальных потерь от ХОБЛ могут быть отнесены к причине экологических рисков, а от респираторных инфекций верхних дыхательных путей в развивающихся странах - 24% [1, 2].

В настоящее время одной из острых проблем Казахстана явилось состояние окружающей среды и здоровье населения Приаралья. На саммите глав государств-учредителей Международного фонда спасения Арала, в августе 2018 г., Президент Казахстана Н.А. Назарбаев отметил, что Аральский кризис стал одной из самых крупных экологических катастроф в истории человечества, за прошедшие полвека площадь акватории моря уменьшилась в 9 раз, а объем воды - в 30 раз. «Ежегодно с высохшего дна Аральского моря ветрами поднимается до 80 миллионов тонн ядовитых солей. Они разносятся пылевыми бурями на многие тысячи километров - от Западной Европы до вершин Гималаев, оказывая негативное воздействие на здоровье людей и экосистем всех наших стран», - сказал глава государства [3].

Аральское море - это бессточное соленое озеро в Центральной Азии, чрезмерное потребление воды для орошения сельскохозяйственных земель превратило четвертое по величине озеро-море в мире, ранее богатое жизнью, в бесплодную пустыню. Это привело к возрастанию содержания в воде соли в 2,5 раза, повышению минерализации осадков, изменению климата, к распространению и осаждению пыли в ареале площадью около 25 млн. га. В состав песчаной пыли, поднимаемой со дна Аральского моря, помимо тонн минеральных веществ, входят также пестициды, которые попадают с обрабатываемых ими хлопковых и других сельскохозяйственных культур, тяжелые металлы [4-10].

Исследователями были выявлены превышения в воздухе таких химических веществ, как натрий, калий, хлориды, сульфаты; в питьевой воде были обнаружены пестициды, уран и железо; в почве - кальций, хром, хлориды, стронций, уран, натрий, сульфаты. Другие авторы определили, что основными загрязняющими веществами, обуславливающими неканцерогенный риск у жителей Приаралья, являются сульфаты и хлориды, что в данном случае объясняется продолжительным воздействием эрозийных процессов дна Аральского моря, поймы реки Сырдарья и распространением солончаков. Канцерогенный риск, связывали с поступлением никеля, кадмия и мышьяка [11-15].

Возрастающая антропогенная нагрузка на окружающую среду приводит к ухудшению условий обитания человека и как следствие, к обострению проблемы охраны здоровья населения от воздействия многочисленных неблагоприятных факторов [16].

На протяжении многих лет проводятся исследования по анализу состояния здоровья жителей Приаралья. Работы были посвящены заболеваниям населения отдельных органов и систем, которые, как правило, связывались с отдельными неблагоприятными факторами среды обитания населения отдельных населенных мест [17-21].

Проведены эпидемиологические исследования по заболеваемости и анализ состояния здоровья в зонах Приаралья. Проведенные ранее исследования показали, что среди нозологических форм и групп болезней одним из наиболее распространенных заболеваний являются заболевания органов дыхания. Ретроспективная оценка динамики заболеваемости органов дыхания в регионе Приаралья выявила тенденцию роста случаев аллергического ринита, бронхиальной астмы и больных с астматическим статусом, а также хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей [22-24].

В последние годы в экспериментальных и клинических исследованиях показано, что воздействие экотоксикантов (гидразин, тяжелых металлов и повышенного радиационного фона) может индуцировать нарушения на клеточном и субклеточном уровнях, приводящих к нарушению межклеточной сигнализации и мембранного транспорта, которые являются пусковым механизмом развития патофизиологических процессов в организме [25-30].

Изучение молекулярных механизмов воздействия различных факторов на организм является одной из фундаментальных задач современной медицины. Наиболее изучены нарушения в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при воздействии различных видов пыли и факторов окружающей среды. Наряду с окислительной деструкцией липидов проводятся исследования иммунного ответа. В настоящее время одним из дискутируемых направлений является изучение циркулирующих нуклеиновых кислот их биологической роли, и участие в механизмах развития патологических процессов, возможности использования в качестве диагностических показателей [31-33].

Следовательно, экспериментальное изучение воздействия соле-пылевого аэрозоля Аральского моря на органы дыхания на основе современных методологических подходов является актуальной проблемой и позволит раскрыть механизмы возникновения патологии респираторного тракта в данном регионе.

**Цель исследования:** изучить влияние соле-пылевого аэрозоля Аральского моря на состояние метаболических и иммунологических процессов, обмена внеклеточных нуклеиновых кислот и патоморфологию органов дыхания в эксперименте.

**Задачи исследования:**

1) провести анализ заболеваемости болезнями органов дыхания у

населения Приаралья в зависимости от зон экологического бедствия;

2) изучить патоморфологическое состояние органов дыхания в эксперименте с соле-пылевыми аэрозолями Аральского моря;

3) выявить основные иммунологические закономерности, состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты и уровень оксида азота в крови у крыс при воздействии соле-пылевыми аэрозолями Аральского моря;

4) оценить содержание циркулирующих нуклеиновых кислот и соотношения отдельных фракций гистоновых белков в крови экспериментальных животных при воздействии соле-пылевыми аэрозолями Аральского моря.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное экспериментальное исследование механизмов молекулярно-клеточного ответа и патоморфологии органов дыхания при длительной экспозиции соле-пылевого аэрозоля Аральского моря.

Впервые установлено, что хроническое воздействие соле - пылевого аэрозоля Аральского моря в крови экспериментальных животных индуцирует активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), характеризующиеся увеличением вторичных и третичных продуктов; инактивацией ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) и оксида азота (NO); способствуют уменьшению общего содержания Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4) при незначительном увеличении цитотоксических лимфоцитов (CD8) и сопровождалось увеличением интерлейкина – 6 (ИЛ-6), который является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации воспалительной реакции, отмечалось повышение содержания внеклеточных нуклеиновых кислот при росте Н<sub>1</sub>, Н<sub>2</sub>А, Н<sub>2</sub>В, Н<sub>3</sub>, Н<sub>4</sub> фракций гистоновых белков.

При хроническом воздействии соле - пылевого аэрозоля Аральского моря в легких экспериментальных животных развивается процесс, характеризующийся лимфоидной инфильтрацией интерстиция с формированием лимфоидных гранул и гиперплазией бронхоассоциированной лимфоидной ткани перибронхиальных, периваскулярных зон и в просветах альвеол выявлялся экссудат с примесью лимфоцитов и десквамированных альвеолоцитов.

Впервые установлено, что нарушения после длительного воздействия соле - пылевого аэрозоля Аральского моря носят пролонгированный характер и сохраняются в течение месяца восстановления, определено значимое повышение катаболитов перекисного окисления липидов, низкие показатели активности каталазы (Кат) и аденозиндезаминазы (АДА) при продолжающемся росте глутатионпероксидазы (ГПО), снижение уровня провоспалительного интерлейкина - 6 и тенденция к нормализации клеточных показателей иммунной системы, показано снижение уровня внеклеточных нуклеиновых кислот и фракций гистоновых белков.

Структурные изменения бронхолегочной системы после завершения эксперимента через один месяц характеризовались формированием полей



пневмофиброза, выявлялись склерозированные сосуды с выраженной лимфоидной инфильтрацией периваскулярных зон, что является морфологическим признаком хронического васкулита. Сохранялась диффузная лимфоидная инфильтрация всех слоев стенки трахеи, стенки бронха в виде широких полей, ведущие к обтурации их просвета с формированием множественных бронхиолоспазмов.

### **Теоретическая и практическая ценность работы**

Изучение особенностей молекулярно-клеточных и системных механизмов реализации неблагоприятного воздействия соле-пылевого аэрозоля со дна Аральского моря имеет фундаментальное значение для медицины. Полученные результаты представляют теоретическую основу для разработки и последующей экспериментальной апробации эффективных способов коррекции метаболических нарушений.

На основании проведенных исследований был определен комплекс наиболее информативных биохимических показателей, характеризующих состояние метаболического статуса экспериментальных животных при хроническом воздействии соле-пылевого аэрозоля Аральского моря и в отдаленные сроки после месячного перерыва. Этот комплекс показателей включает уровень продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах, клеточного иммунитета, содержание фракций внеклеточных нуклеиновых кислот и гистоновых белков в крови.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1) в крови экспериментальных животных при хроническом воздействии соле-пылевого аэрозоля Аральского моря возрастает содержание катаболитов ПОЛ, внеклеточных ДНК и РНК, дисбаланса антиоксидантной защиты и Т-лимфоцитарной части иммунной системы с ростом провоспалительных цитокинов ИЛ-6;

2) запущенный каскад клеточных и субклеточных реакций при длительном воздействии соле-пылевого аэрозоля Арала характеризуется формированием в легких лимфоидных гранулем и гиперплазией бронхоассоциированной лимфоидной ткани перибронхиальных, периваскулярных зон и лимфоидной инфильтрацией интерстиция межальвеолярных перегородок;

3) рост уровня продуктов окислительной деструкции липидов, нарушение уровня внеклеточных нуклеиновых кислот можно рассматривать как ведущие звенья молекулярных механизмов развития отдаленных последствий хронического воздействия соле - пылевых аэрозолей Аральского моря. Последствия длительного ингаляционного воздействия соле-пылевого аэрозоля патоморфологически характеризуется формированием полей пневмофиброза с признаком хронического васкулита, вовлечением в процесс бронхиол и мелкого калибра, респираторных бронхиол с множественными бронхиолоспазмами.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в учебный

процесс модульной образовательной программы 5 курса по специальности «Общая медицина» по дисциплине «Внутренние болезни», 6 курс интернатуры по элективной дисциплине «Пульмонология», резидентуры по специальности «Пульмонология» Карагандинского государственного медицинского университета. Проведено внедрение в семинары и исследовательский процесс НЦГТиПЗ МЗ РК, что позволило расширить представление о состоянии иммунного статуса при влиянии пылесолевых аэрозолей и проведение комплекса исследований иммунитета в экспериментальных исследованиях.

Получено свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №2842 7 сентября от 2018 года «Состояние иммунного статуса крыс при хроническом воздействии пыле-солевого аэрозоля со дна Аральского моря».

#### **Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами**

Диссертация выполнялась в КГМУ в рамках программно-целевой научно-исследовательской работы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» и в рамках научно-исследовательской работы с ВОЗ «Анализ ситуации по химическому загрязнению окружающей среды, система мониторинга окружающей среды и состояния здоровья и инфраструктура в области обеспечения химической безопасности населения Кызылординской области Республики Казахстан».

#### **Апробация работы**

Диссертация апробирована на заседании кафедры внутренних болезней №2, на заседании научно-экспертной комиссии «Терапия и фармакология» Карагандинского государственного медицинского университета 28 июня 2018 г.

Основные положения и результаты работы доложены на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы диагностики и коррекции эколого-зависимых нарушений и профессиональной патологии» (Караганда, 2015г), XIX съезда оториноларингологов России (Россия, Казань, 2016г), VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых и специалистов «Окружающая среда и здоровье. Гигиена и экология урбанизированных территорий» (Россия, Москва, 2016г.), Конгрессе Евразийской Ассамблеи оториноларингологов (Киргизия, Бишкек, 2017), международной конференции молодых ученых и студентов «Мир науки и молодежь: тенденции и новые горизонты» (Караганда, 2017), международной конференции молодых ученых и студентов «Мир науки и молодежь: эра стремительных изменений» (Караганда, 2018).

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, среди которых 2 статьи в издании индексируемой в базе данных Scopus; 4 статей в журналах рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК, 6 публикаций в материалах международных и зарубежных конференций; 1 методическая рекомендация, 1

свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация содержит 108 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, основной части (материалы и методы исследования, главы собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, 15 таблиц, 40 рисунков и списка литературы, включающего в себя 190 источника, 2 приложения.

# **1 СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ВЛИЯНИИ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Влияние экологических факторов окружающей среды на состояние здоровья населения Приаралья**

Проблема устойчивого развития цивилизации, обеспечивающей удовлетворение потребностей сообщества, но не ставящей под угрозу существование человечества, как сегодня, так и его последующих поколений, должна быть решена так, чтобы антропогенное воздействие на окружающую среду находилось в допустимых пределах, среда же, в свою очередь, поддерживала бы комфортные (либо близкие к ним) условия жизнедеятельности [34]. Спектр экологических проблем достаточно широк, причем большинство из них переплетены и жестко связаны между собой.

Проблемы сохранения здоровья состоит в том, чтобы условия среды обитания не нарушали сбалансированного постоянства функционального состояния организма. Наиболее важной научно-методической основой для этого является разработка экологически обоснованных нормативов, учитывающих допустимые пределы влияния на человека [35-38]. Одним из нормативных документов контролирующей загрязнение атмосферы, воды, воздуха в регионах Приаралья является ежеквартальный «Информационный бюллетень» при МЗ РК.

Атмосферный воздух имеет неограниченную емкость и играет роль наиболее подвижного, химически агрессивного и всепроницающего агента взаимодействия. Атмосфера оказывает интенсивное воздействие не только на человека и всему живому, но и на гидросферу, почвенно-растительный покров, геологическую среду, здания, сооружения и другие техногенные объекты. Поэтому охрана атмосферного воздуха и озонового слоя является наиболее приоритетной проблемой экологии и ей уделяется пристальное внимание во всех развитых странах [39, 40].

Результаты экологических исследований, как в России, так и за рубежом однозначно свидетельствуют о том, что загрязнение приземной атмосферы - самый мощный, постоянно действующий фактор воздействия на человека, пищевую цепь и окружающую среду.

Результаты многочисленных исследований доказывают, что даже незначительные превышения предельно допустимых концентраций загрязняющих веществ в атмосфере могут привести к увеличению частоты заболеваний органов дыхания и сердечнососудистой системы.

Наиболее подвержены воздействию атмосферного воздуха с высокими концентрациями загрязняющих веществ лица пожилого возраста, дети, беременные женщины. Установлена связь между показателями состава крови и концентрациями примесей в атмосфере, что выразилось в некоторых отклонениях (увеличение эритроцитов, лейкоцитов и др.) в периферической крови у детей. Увеличение количества эритроцитов, являющееся результатом

активации эритропоэза, свидетельствует о проявлении компенсаторных процессов [41, 42].

Проведенные комплексные клинико-экологические исследования показали, что загрязнение воздушной среды химическими агентами является значимым фактором риска развития у детей, прежде всего, ЛОР-патологии, частых респираторных заболеваний, аллергических болезней, психоневротических расстройств и болезней обмена [42, с.1166-1169; 43].

В структуре общей заболеваемости населения Московской области во всех возрастных группах болезни органов дыхания занимают первое ранговое место. Среди взрослого населения на их долю приходится около 20,0% от общего числа случаев, у подростков – 40,0%, а в возрастной группе от 0 до 14 лет – 60,0% [44].

Выброс химических веществ оказывает постоянное влияние на все природные ресурсы, включая воздух, воду, почву, животный и растительный мир. Воздействие токсичных химических веществ может способствовать или вызвать целый ряд негативных последствий для здоровья человека. К ним относятся: раздражение кожи, дыхательных путей, слизистой оболочки глаз; повреждение таких органов, как мозг, легкие, печень и почки; нарушение работы иммунной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, половой и эндокринной систем; а также врожденные дефекты и хронические заболевания, такие, как рак, астма или диабет. Воздействие химических веществ особенно сильно проявляется у таких категорий, как дети, беременные женщины и другие уязвимые слои населения [45].

По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к началу XXI столетия в промышленности и сельском хозяйстве использовалось около 500 тыс. химических соединений и веществ, из которых более 40 тыс. являются вредными для здоровья людей и около 12 тыс. токсичными. Значительная часть этих веществ попадает в воздух, почву, поверхностные или грунтовые воды. С вдыхаемым воздухом и питьевой водой загрязнители попадают в организм человека. Загрязнение атмосферы, гидросферы и почв приводят к попаданию вредных веществ в пищевые цепи, в том числе и те, в которых конечным потребителем является человек [46]. Между тем известно, что, только в области крупномасштабного использования зарегистрировано уже около 150 тыс. химических веществ, и лишь 15% из них в той иной степени изучено в токсикологическом плане. По данным ВОЗ, воздействие только отдельных из них в 2011 году обусловило в мировом масштабе 4,9 млн. случаев смерти (8,3% от общего числа) и 86 млн. лет жизни, утраченных в результате смертности и инвалидности, что нашло свое отражение и в решениях Международного саммита «Rio- 20» - «Будущее, которое мы хотим» [47].

Среди множества загрязнителей окружающей среды тяжелые металлы стоят на одном из первых мест по степени опасности для человека. Помимо высокой токсичности, некоторые из них обладают эффектом отдаленных последствий, в первую очередь мутагенным и канцерогенным. Указанные свойства и широкое распространение их в окружающей среде выдвигает на

первый план необходимость обеспечения максимально возможного снижения неблагоприятного воздействия тяжелых металлов на биологические объекты [48-52].

В настоящее время с ростом выбросов неблагоприятных факторов индустриального общества прямо или косвенно связано возрастание выбросы газа, отравляющего, не только атмосферу, и почву, и воду, и продукты питания. Только в Северной Америке такие выбросы в атмосферу составляют 200 тыс. тон свинца ежегодно. Отравление атмосферы повсеместно и в среднем взрослый человек получает примерно от 150 до 400 мг свинца и его концентрация в крови и в тканях составляет до 25 мг/100 мл. Для возникновения клинических признаков болезни необходимо около 80 мгр/100 мл [53]. В связи с чем, нарастает частота хронических заболеваний органов дыхания, генетических и врожденных пороков, хронических отравлений и лекарственных осложнений, злокачественных опухолей и болезней крови, хронических диффузных заболеваний печени, болезней органов пищеварения.

Доказано, что в промышленных зонах многих индустриальных стран мира, в том числе в Республике Казахстан, возросло содержание тяжелых металлов в окружающей среде. Так, в индустриальных зонах США выявлено не только увеличение содержания тяжелых металлов в почве и воде, но и в организме людей, проживающих на соответствующих территориях. В Индии зафиксирована зависимость роста числа онкологических заболеваний от степени загрязнения окружающей среды кадмием, хромом, никелем. В Монголии установлена корреляционная связь с поступлением свинца в организм детей и ростом заболеваемости. Обнаружена корреляция между повышенным содержанием тяжелых металлов и частотой рака органов желудочно-кишечного тракта у жителей Белоруссии. У 30% жителей РФ выявлено повышенное содержание свинца в крови. Свинец и его соединения являются одними из наиболее токсичных представителей тяжелых металлов [53, р.436; 54-59].

В литературе имеются сообщения о влиянии солей тяжелых металлов на здоровье людей, профессиональная деятельность которых связана с их производством. Сведений о воздействии этих металлов на здоровье населения, которое не контактирует по роду своей деятельности с тяжелыми металлами, но проживает на территориях, зараженных ими, в литературе мало [60,61].

Так, по данным разных авторов, нефропатии нередко сочетаются с заболеваниями ЖКТ, легких, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, и являются следствием первичной или возникающей интоксикации. В таких случаях патология развивается в результате накопления или массивного поступления в организм токсичных веществ в количестве, превышающем возможности детоксицирующих систем, или при неполноценности этих систем, особенно в почках [62].

Источниками поступления меди в окружающую среду являются горно-рудная, металлообрабатывающая, деревообрабатывающая (консервирование

древесины), текстильная промышленности, производство красителей и др. [60, с. 51-56; 63].

По оценкам экспертов ВОЗ, удельный вес влияния факторов окружающей среды на состояние здоровья составляет 17-20%. Здоровье все явственнее становится интегральным индикатором медико-экологического благополучия, критерием его оценки, а экологические процессы - ведущими детерминантами благополучия людей [64].

В последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности болезней отдельных нозологических форм, которое обусловлено загрязнением окружающей среды [65]. К ним относятся сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, онкологические заболевания, заболевания органов дыхания и эндокринной системы. В условиях экологического загрязнения эти болезни появляются в более раннем возрасте, увеличивается их распространенность, они чаще переходят в хроническую форму и с трудом поддаются лечению [66].

Ю.А. Рахманин (2012) подчеркивает, что в ряде городов Российской Федерации загрязнение атмосферного воздуха отдельными вредными веществами периодически превышает уровень 10 ПДК, более чем 53 млн. человек подвержены риску хронического воздействия мелкодисперсных взвешенных частиц. Источниками загрязнения атмосферного воздуха являются промышленные предприятия ТЭЦ, производства агропромышленного комплекса, добыча руд, строительное производство, объекты логистики, малого предпринимательства и др. Наблюдается прогрессирующий повсеместный рост транспортных единиц с увеличением вклада выбросов автотранспорта в уровень загрязнения воздуха особенно крупных городов [67].

Согласно данным исследований российских ученых, более половины населения России проживает в условиях повышенного риска, вызванных угрозой чрезвычайных ситуаций различного характера. Средний уровень индивидуального риска для населения России на два порядка превышает допустимый уровень в развитых странах мира [68, 69].

Ученые отмечают, что, неблагоприятная экологическая обстановка во многих регионах страны, неудовлетворительное питание, низкое качество питьевой воды, загрязнение атмосферного воздуха выбросами промышленных предприятий и транспорта являются тем неблагоприятным фоном, на котором отмечаются снижение качества жизни, нарушения репродуктивного здоровья [70, 71].

В структуре общей заболеваемости населения Московской области во всех возрастных группах болезни органов дыхания занимают первое ранговое место. Среди взрослого населения на их долю приходится около 20,0% от общего числа случаев, у подростков – 40,0%, а в возрастной группе от 0 до 14 лет – 60,0%. Загрязненная приземная атмосфера вызывает рак легких, горла и кожи, расстройство центральной нервной системы, аллергические и респираторные заболевания, дефекты у новорожденных и многие другие болезни, список которых определяется присутствующими, в воздухе загрязняющими веществами и их совместным воздействием на организм человека. Результаты

специальных исследований, выполненных в России и за рубежом, показали, что между здоровьем населения и качеством атмосферного воздуха наблюдается тесная связь.

Как показали исследования Е.Н. Котышева, обнаружен более высокий уровень болезней органов дыхания у детей в возрасте 4-7 лет. Распространенность заболеваний в более загрязненном районе в 1,2 раза выше по сравнению с менее загрязненным. Среди всех классов преобладали болезни органов дыхания, их доля составила 27% в опытном районе и 22,5% - в контрольном. Нельзя не отметить, что выявлена достоверно высокая заболеваемость в более загрязненном районе по следующим классам: болезни органов дыхания в 1,4 раза, болезни крови и кроветворных органов в 1,7 раза, психические расстройства и расстройства поведения в 1,6 раза [72].

В частности, в настоящее время все большее распространение получают хронические заболевания тех органов и систем организма, которые выполняют барьерные функции на границе раздела двух сред - внешней и внутренней - и тем самым поддерживают и сохраняют чистоту внутренней среды организма: дыхательной, пищеварительной, иммунной, лимфатической и выделительной систем, а также печени и кожи [73, 74].

В литературе имеются указания на недостатки, различия в методических подходах, изучение отдельных нозологических форм, даже при статистическом подтверждении взаимосвязи показателей заболеваемости и конкретных факторов среды, не позволяют решать вопросы сохранения здоровья, а лишь констатирует неблагополучие в нем [75].

Патогенетическая роль экологических загрязнений в развитии заболеваний может проявляется в виде различных эффектов. Это изменение структуры заболеваемости, затяжное и хроническое течение болезней во всех возрастных группах, протекание заболеваний в нетипичных формах и проявлениях, увеличение заболеваемости и угнетение иммунологической реактивности организма, рост онкологической заболеваемости, хронизация патологий всех органов и систем. Накоплено достаточно доказательств прямых связей между загрязнением окружающей среды и увеличением частоты случаев таких заболеваний, как аллергии, болезни органов дыхания, органов пищеварения, костно-мышечной системы, органов кроветворения, сердечно-сосудистой системы и болезни глаз, болезни мочеполовой системы, иммунной системы, онкологические заболевания и нарушения физического развития [76-80].

Достаточно часто выявляются поражения верхних дыхательных путей и лор-органов (51,2%), что также ставится в закономерную связь с окружающей средой и загрязнением воздушного бассейна. Аллергический синдром наблюдался у 1/3 обследованных женщин, в основном поллинозы и кожные аллергические реакции на средства бытовой химии [81-84].

Известно, что социальная среда оказывает влияние на здоровье людей, как через материальные условия жизни, так и через психическое восприятие самой социальной среды. В условиях экологического неблагополучия трудно определить преимущественное влияние отдельных ее факторов на здоровье.



В настоящее время нет оснований отрицать наличие экологически обусловленных болезней, происхождение которых связано с вредным воздействием среды обитания. Сегодня скорость увеличения вредного воздействия средовых факторов и интенсивность их влияния уже выходит за пределы биологической приспособляемости экосистем и создает прямую угрозу жизни и здоровью населения. В современных условиях нестабильной социально-экономической обстановки эти негативные тенденции особо проявляются в Казахстане. Особое внимание, как ученых, так и работников здравоохранения привлекают проблемы качества здоровья населения в экологически неблагоприятных регионах Казахстана.

Загрязнение окружающей среды принимает глобальный характер, фактически оно не знает национальных границ. Нарастание загрязнения превращается в опасность для самого существования биосферы, и в том числе всего человечества [85].

Казахстан, претворяя в жизнь Стратегию «Казахстан - 2030», «Концепцию перехода к устойчивому развитию на 2007-2024 гг.» ставил целью обеспечение экологически безопасной среды обитания в долгосрочной перспективе, создание условий по сохранению и улучшению качества окружающей среды, обеспечению перехода Республики Казахстан к устойчивому развитию для удовлетворения потребностей нынешнего и будущего поколений [86, 87].

Экологическая ситуация в районе Приаралья, по Кызылординской области, остается крайне тревожной и сопровождается ухудшением основных показателей здоровья населения, ростом смертности и снижением средней продолжительности жизни [88-90].

Аральское море продолжает оставаться эпицентром экологической катастрофы с разрушительными экологическими и социально-экономическими последствиями для населения. Объем воды в Аральском море уменьшился на 65%, засоленность возросла на 33%. Объем соли на дне высохшего моря достиг 114 миллиардов тонн. По подсчетам специалистов, по мере усыхания Арала на 1 кв. км площади будет оседать около 70 тыс. тонн соли, которая при бурях рассеивается на расстояние до 500 км. Величина солености в Приаралье возросла в последнее десятилетие на 2,5%, содержание растворенного кислорода во вдыхаемом воздухе постоянно снижается.

На территории Приаралья отмечается резкое ухудшение гидрогеологической обстановки, в десятки, сотни раз ухудшились показатели органического и биологического загрязнения воды [91]. На территории аридной зоны возрастание уровня ее минерализации на 220 мг/л, содержания хлоридов - на 15 мг/л., сульфатов - на 78 мг/л, общей жесткости - на 2 мг экв/л. Определение механизмов формирования токсических факторов природной водной среды при различных видах антропогенных воздействий. Изучена кинетика окисления моносульфида железа кислородом. FeS быстро окисляется пероксидом водорода. Показано, что водорастворимые продукты окисления FeS оказывают острое токсическое действие на гидробионтов. Выявлена

корреляционная зависимость между токсическими свойствами изученных пестицидов и константой их комплекса образования с АТФ [17, с. 26].

Уменьшение поверхности моря привело к усилению континентальности климата, понижению влажности воздуха на 20–30% [92]. В последствие вышеуказанных антропогенных факторов с 1995 года атмосферная температура в регионах ближе Аральскому морю поднималась до 50<sup>0</sup>С. Минерализация грунтовых вод достигло от 100 до 150-170 мг/л. В районе Мойнак сухие песчатые комплексы 1400 мг/л, пыльно буранные дни в год участились до 60% . Поэтому их охрана от загрязнения и истощения, рациональное использование имеют стратегическое значение для стран Центрально-Азиатского региона [93, 94, 95].

Основными факторами потери ресурсного потенциала Приаралья являются превышение норм предельно-допустимых концентраций загрязняющих веществ в окружающей среде (атмосфера, вода, почва) в размерах, угрожающих жизни населения [5, с. 17-21; 96-99]. Разрушение экосистем и потеря ими способности к самовосстановлению; катастрофическое обмеление водных объектов, превышающие вековые колебания; сокращение количественного видового состава экосистем/ биоразнообразия и падение их продуктивности. Все это обуславливает устойчивый рост специфики заболеваемости населения и смертности, которые имеют причинную связь с экологическим состоянием территорий и определяют вынужденную миграцию по экологическим причинам [100].

Для решения общих экологических и экономических проблем Центрально-Азиатского региона были приняты совместные и согласованные действия от всех стран Центральной Азии. Президенты Республики Казахстан, Кыргызской Республики, Республики Таджикистан, Туркменистана и Республики Узбекистан создали в 1993г. «Международный Фонд спасения Арала», основной задачей которого является финансирование и кредитование совместных практических действий, перспективных программ и проектов спасения Арала, экологического оздоровления Приаралья и бассейна Аральского моря в целом с учетом интересов всех государств региона [101].

В 1994 году в Хельсинки на Всемирной II конференции по охране окружающей среды и здоровья населения по теме: «Деятельность гигиены окружающей среды по европейским планам» утвердилась и принята «Декларация о действиях по охране окружающей среды и здоровья в Европе» [102]. В 2007 году по поручению Главы государства принят Экологический кодекс, направленный на гармонизацию нашего экологического законодательства [103].

Принят Закон Республики Казахстан от 30 июня 1992 года № 1468-ХII «О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье», который определяет территорию экологического бедствия в соответствии с современным административно – территориальным делением, обеспечивает законодательную базу для социальной защиты граждан, пострадавших в результате Аральской экологической катастрофы и

определяет их статус, классификацию территорий, устанавливает компенсации и льготы лицам, нуждающимся в мерах социальной реабилитации, закрепляет принципиальные подходы к формированию системы охраны жизни и здоровья населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах, обеспечения условий устойчивой жизнедеятельности, приоритетного снабжения населения экологически чистыми продуктами питания, медицинскими средствами, питьевой водой, улучшения санитарно-эпидемиологической обстановки. Закон определяет основной механизм реализации мер по решению социальных проблем населения Приаралья [104, 105].

К районам экологического бедствия отнесены – все районы Кызылординской области и город Кызыл-Орда; Байганинский, Иргизский, Мугоджарский, Темирский, Челкарский районы Актюбинской области; Арысский, Отрарский, Сузакский, Туркестанский, Чардарьинский районы Южно-Казахстанской; Улытауский район Карагандинской области. Анализ экологического состояния этих территорий показал, что степень их опустынивания, а также деградации земель обуславливают формирование в Казахстанской части Приаралья зон экологического риска [106].

В настоящее время принимаются меры по восстановлению природного потенциала Приаралья и оздоровлению населения в рамках реализации Стратегии «Казахстан-2050» и других программных документах республики [107-109]. Основными приоритетными направлениями стратегических программ Министерства охраны окружающей среды Республики Казахстан на 2011-2015 годы является создание условий по сохранению, восстановлению и улучшению качества окружающей среды, обеспечению перехода Республики Казахстан к устойчивому развитию для удовлетворения потребностей нынешнего и будущих поколений [110].

К экологическим факторам риска, которые могут иметь влияние на заболеваемость органов дыхания, отнесены загрязнение атмосферного воздуха, наличие твердых частиц в воздухе и антропогенное изменение климата. Основными загрязняющими веществами для водных объектов являются сульфаты, медь, магний и железо. Японские ученые проводили исследование питьевой воды в селах Бекарыстан би, Примова и Басыкара в Казалинском районе. В питьевой воде были обнаружены уран и кадмий [18, с. 20-26; 111]. Наряду с воздействием природно-климатических факторов в Кызылординской области имеется вредное воздействие антропогенных техногенных факторов [12; 112; 113].

Анализ загрязнения окружающей среды населенных пунктов Приаралья показал, что сотрудниками КНМУ им. С. Асфендиярова в 2002-2004 гг. в городе Аральск, поселках Айтеке-би Казалинского района и Шалкар были выявлены превышения в воздухе таких химических веществ, как натрий, калий, хлориды, сульфаты; в питьевой воде были обнаружены пестициды, уран и железо (>10 предельно допустимых концентраций (ПДК); в почве - кальций, хром, хлориды, стронций, уран, натрий, сульфаты. Веществами, угрожающими

жизни признаны большие превышения ПДК пестицидов, урана, стронция. В поселках Жалагаш, Жосалы и Шиели в воздухе были обнаружены натрий, калий, хлориды, сульфаты. В питьевой воде установлено наличие пестицидов, железа (до 10 ПДК); в почве - кальция, хрома, хлоридов, стронция, урана, натрия, сульфатов. Веществами опасными для жизни признаны небольшие превышения ПДК пестицидов, урана, стронция [15, с. 145; 114].

Данные санитарно-эпидемиологической экспертизы за 2004-2013гг в городе Аральск, поселке Айтеке-би показали превышения в воздухе диоксида серы, диоксида азота. В поселках Жалагаш, Жосалы, Шиели в воздухе также установлены диоксид серы и диоксид азота, а в питьевой воде: хлориды [15, с. 145].

Проведенные НЦ ГТиПЗ гигиенические исследования уровней химических факторов в объектах окружающей среды (воздух, питьевая вода, почва, водоемы, донные отложения, осадки, пыль) в населенных пунктах Приаралья позволили выявить приоритетные загрязнители в различных средах и рассчитать неканцерогенные и канцерогенные риски для населения каждого города или поселка. Так, приоритетными загрязнителями в городе Аральск и в поселке Айтеке-би являлись сульфаты и хлориды, такие металлы, как цинк, кадмий, железо, хром, в поселке Айтеке-би дополнительно - никель. Кроме выше указанных, к приоритетным загрязнителям в поселках Жосалы и Жалагаш добавляется марганец, а в поселке Шиели – медь, но отсутствует никель. Наличие в почве и воде сульфатов и хлоридов объясняется близостью Аральского моря и соле-пылевыми бурями, поднимаемыми со дна высохшего моря. Повышенные концентрации кадмия, хрома, цинка, меди, марганца, железа, свинца в объектах окружающей среды свидетельствуют о горно-геологических особенностях региона и наличии соединений этих металлов в грунтах.

Основными загрязняющими веществами, обуславливающими неканцерогенный риск у жителей Приаралья, являются сульфаты и хлориды, что в данном случае объясняется продолжительным воздействием эрозийных процессов дна Аральского моря, поймы реки Сырдарья и распространением солончаков. Канцерогенный риск, формируемый при поступлении никеля, кадмия и мышьяка, наибольшим был в городе Аральск и мало различался в населенных пунктах Кызылординской области.

Суммарный индивидуальный канцерогенный риск при ингаляционном пути поступления был наибольшим в городах и поселках Кызылординской области (г.Аральск, п.Жалагаш, п.Жосалы, п.Айтеке-би, Шиели). Наиболее высокий индивидуальный канцерогенный риск при ингаляционном пути поступления определялся содержанием в окружающей среде никеля.

Из полученных данных видно, что г. Аральск, отнесенные по Закону 1992 года к зоне катастрофы, имеют примерно такие же уровни неканцерогенных и канцерогенных рисков, как и п. Жалагаш, п. Айтеке-Би, п. Жосалы и п. Шиели. Это свидетельствует о произошедшем сдвиге зоны загрязнения от границы Аральского моря в пойму реки Сырдарья, что может быть связано с

мероприятиями по восстановлению Аральского моря, и (или) с расширением за счет ветровой эрозии зоны экологического неблагополучия в пойму реки Сырдарья, где фактор водной эрозии способствует распространению экотоксикантов по всей территории водосбора реки.

По суммарному канцерогенному риску при ингаляционном поступлении все населенные пункты Приаралья относятся к 3 категории приемлемости, т.е. риск приемлем для профессиональных групп и неприемлем для населения, в связи с чем, необходима разработка и проведение оздоровительных мероприятий для населения.

Установлено, что основным путем поступления экотоксикантов в организм жителей является ингаляционный путь, что определяет высокую пылевую нагрузку, обусловленную засушливым климатом и полупустынно-пустынными ландшафтами. Исследование воздуха п.Айтеке-би Казалинского района Кызылординской области в 2015г. выявило высокое содержание взвешенных веществ  $42,0 \pm 4,0$  (ДИ 95% 33-50)  $\text{мкг}/\text{м}^3$ , с размахом колебаний 6-78. Такой же уровень мелкодисперсных взвешенных частиц на территории региона Приаралья определен ВОЗ в 2005г., среднегодовые концентрации составили более  $35 \text{ мкг}/\text{м}^3$  [2; 14, с. 103-104; 15, с. 145].

Высокие показатели числа заболеваний в целом и по отдельным классам болезней, впервые выявленных при медицинских осмотрах детского населения Кызылординской области, могут свидетельствовать о существенных недоработках в организации текущего медицинского обеспечения. Для заболеваемости детей до 5-ти лет включительно характерны, несмотря на некоторые колебания в отдельных возрастных группах, высокие распространенность и удельный вес заболеваний болезнями крови и кроветворных органов, органов пищеварения, органов дыхания, нервной системы, глаза и его придатков. Наиболее неблагополучной является ситуация по распространенности и удельному весу относительно всех выявленных заболеваний класса «Болезни крови и кроветворных органов» среди детей из сельской местности. По мере увеличения возраста детей многократно возрастает и количество случаев заболеваний болезнями органов пищеварения, среди которых регистрируется, в основном, кариес. Сам факт ранее не выявленного кариеса у каждого пятого ребенка в возрасте пяти лет следует расценивать как недостаток в системе организации медицинского обслуживания детей и отсутствие у их родителей понимания необходимости регулярного посещения ребенком стоматолога [115].

Показатели среднемноголетней первичной заболеваемости детей, проживающих в районах Кызылординской области за 2004-2013 г.г., были распределены по рангам. Пять лидирующих классов (болезни органов дыхания, пищеварения, болезни крови, кроветворных органов и иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки, инфекции и паразитарные болезни) входили в группу предположительно экологических заболеваний, которые могут быть индикаторами прямого и косвенного влияния неблагоприятных экологических факторов региона на заболеваемость детей [116].

Основными причинами смерти новорожденных в перинатальном периоде в Кызылординской области за период с 2003 по 2005 г.г. были пневмопатии, перинатальное поражение центральной нервной системы, врождённые пороки развития. Патоморфологические проявления пневмопатий у недоношенных новорожденных характеризовались распространенной десквамацией эпителиоцитов бронхов, десквамацией эндотелиоцитов и оголением базальной мембраны сосудов, формированием бронхолегочной дисплазии с образованием особых форм ателектазов [117].

Таким образом, экологическая ситуация в регионе Приаралья по-прежнему остается крайне тревожной. При разработке политики экономического развития по-прежнему недостаточно уделяется внимание вопросам влияния окружающей среды на здоровье людей, проживающих в регионе Приаралья. Перед учеными остро стоит необходимость решения проблем: раннее выявление заболеваемости, активизации работы первичной медико-санитарной службы, повышение солидарной ответственности за свое здоровье у населения, максимальный охват населения на периодических медицинских осмотрах, а также первичная профилактика и оздоровление населения.

## **1.2 Современные подходы к изучению иммунологических и биохимических изменений при различных заболеваниях и негативных воздействий окружающей среды**

Загрязнение окружающей среды при воздействии различных химических и физических факторов приводит к развитию экологически зависимых патологий, которые проявляются в виде клинических, патофизиологических, иммунологических и биохимических изменений, которые в свою очередь, негативно влияют на здоровье.

Многие исследователи считают, что неблагоприятное воздействие различных факторов окружающей среды ведет к образованию свободно-радикальных продуктов и избыточному образованию активных форм кислорода (АФК).

АФК относятся к продуктам нормального клеточного метаболизма и при физиологических условиях и адекватном функционировании систем антиоксидантной защиты не представляют опасности для организма. В 2002 г. Carmeli E et al. описали так называемый «золотой треугольник окислительного баланса», в рамках которого только равновесие между свободными радикалами, антиоксидантами и биомолекулами может обеспечить биологическую безопасность организма и предотвратить раннее старение [118, 119].

При чрезмерном образовании АФК и недостаточности систем АОЗ развивается состояние оксидативного стресса, которое выражается в усилении процессов пероксидации, с нарушением структуры и функции биомакромолекул белков, липидов, ДНК, в повреждении биомембран и мембраносвязанных ферментных систем, развитии ферментемии и цитотоксических эффектов. В настоящее время установлено, что системная

дезорганизация мембран клеточных органелл выступает ранним проявлением метаболических ответных реакций организма на неблагоприятное воздействие вредных факторов окружающей среды и может рассматриваться как биохимический критерий мембраноповреждающего действия [120].

Многими авторами показано, что при поступлении пыли в организм человека окислительный стресс возникает раньше, чем развиваются пылевые заболевания органов дыхания и окислительный стресс является центральным звеном в развитии пылевой патологии и играет главную роль в патогенезе интерстициальных заболеваний легких. Свободные радикалы генерируются либо поверхностной активностью кристаллического кремния, либо вызванным им воспалительным эффектом, приводящим к окислительному стрессу, который способствует развитию процессов, предшествующих силикозу [25, с. 23-30; 121-124].

Изучение сочетанного воздействия вибрации и угольно-породной пыли в различные сроки эксперимента показало изменения окислительного метаболизма в эритроцитах с накоплением ПОЛ и двухфазным изменением активности ферментов АОЗ. Действие факторов производственной среды (локальной вибрации и угольно-породной пыли) в натуральных исследованиях вызывает значительную активацию продуктов ПОЛ в эритроцитах и накопление продуктов белковой модификации на фоне снижения активности АОЗ [125].

Исследования влияния городской пыли показали активизирование помимо ПОЛ, и адаптивных систем организма. Отмеченные изменения в ткани легких рассматривались как отражение хронической интоксикации при длительном воздействии малых концентраций пыли. В механизме развития адаптационных и компенсаторных сдвигов на структурном и метаболическом уровне и перехода обратимых метаболических изменений в стойкие нарушения существенная роль принадлежит генерации оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов [126].

Экспериментальные исследования влияния гепатотропных ксенобиотиков показали, что приводят к усилению интенсивности ПОЛ, снижению активности ферментов АОЗ в мембранах исследуемых органов. Это приводит к образованию высокотоксичных метаболитов, способствующих повреждению биологических мембран, повышению их проницаемости и выходу содержимых ферментов из клеток и их органелл во внеклеточную жидкость [127].

Проводятся исследования по изучению интенсивности свободнорадикальных процессов в органах при воздействии различных видов излучений [128-130]. У экспериментальных животных в отдаленный период до сублетальной дозы  $\gamma$ -излучения выявлено снижение основных показателей иммунитета, количества Т-лимфоцитов, супрессия неспецифической фагоцитарной защиты организма. После радиационного эффекта в отдаленный период наблюдались аномалии в процессе перекисидации липидов в основном при исследовании иммунокомпетентных органов и тканей [130].

Установлено, что окислительный стресс играет важную, если не ключевую роль в патогенезе широкого спектра заболеваний. Так у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией выявлены закономерности нарушения баланса между ферментативными и неферментативными элементами АОЗ и ее низкой буферной емкости. Совокупность наблюдаемых изменений в процессах ПОЛ-АОЗ у пациентов с артериальной гипертензией не дает возможность организму регулировать течение процессов ПОЛ. Следствием недостаточности антиоксидантных ресурсов, которое выражается в достоверно значимом снижении активности супероксиддисмутазы и уменьшении в плазме крови у пациентов по сравнению с контрольными показателями в 1,3-1,4 раза концентрации а-токоферола, является развитие окислительного стресса [131].

Изучение окислительного метаболизма эритроцитов крови больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным нефропатией, показало, что в клиническом дебюте диабетической нефропатии стабилизируются стрессорные метаболические изменения в эритроцитах, которые достоверно проявляются уже на доклинической стадии диабетической нефропатии. Далее, на стадии безусловной клинической манифестации нефропатии, происходит резкий скачок в тренде накопления катаболитов ПОЛ и ослабления ряда звеньев антиоксидантной защиты, что может свидетельствовать о качественно новом, неравновесном, состоянии системы ПОЛ-АОЗ. По-видимому, с этого момента начинается неуклонное прогрессирование диабетической гломерулопатии и сопряженных с ней интерстициальных повреждений почек [132].

Исследования маркеров перекисного окисления липидов и повреждения внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (вкДНК) в крови женщин, живущих в зоне экологической катастрофы Приаралья выявили наличие повышенных уровней в маркерах крови перекисного окисления липидов и повреждение вкДНК, что указывает на развитие общего окислительного стресса в организме обследованных, и указывает на наличие патологических процессов и необходимость продолжения диагностических исследований [133].

Проводятся исследования по изучению окислительного стресса при заболеваниях органов дыхания. Большое количество данных свидетельствует о том, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) сопровождается окислительным стрессом и воспалительными и генетическими путями [134-138]. Значения окислительного стресса в сыворотке увеличивались с прогрессированием заболевания у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких [139, 140].

Во многих статьях рассматриваются состояние показателей иммунитета и перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, при острых и хронических заболеваниях легких, в которых выявлялись закономерности межсистемного взаимодействия [141].

Исследованы взаимосвязи уровня ИЛ-6, интенсивности оксидативного стресса и степени выраженности когнитивных процессов при гипоксии у



больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с гипертонической болезнью (ГБ). Установлено, что при развитии ХОБЛ наблюдается возрастание уровня интерлейкина-6, интерлейкина-8, миелопероксидазы и металлопротеиназы-8. ИЛ-6 играет важную роль в развитии воспалительных процессов, регулирует синтез белков острой фазы ответа, вызывает высвобождение хемокинов, передающих сигнал воспаления, и молекул адгезии из эндотелиальных клеток. Выявлено снижение уровня супероксиддисмутазы и тиоловых групп с одновременным повышением уровня малонового диальдегида, окислительной модификации белков и ИЛ-6, что свидетельствует о взаимосвязи иммунной системы, окислительного стресса и течения когнитивных процессов при гипоксии у пациентов с ХОБЛ и ГБ [142].

Проведены экспериментальные исследования процессов перекисного окисления липидов и показателей иммунитета. Взаимосвязь иммунного и окислительного ответов изучены при хроническом воздействии бензола и смесей бензола и толуола, исследование показало подавление иммунного ответа и высокую активность цитокинов во всех выявленных группах [143].

Проведены работы по изучению состояния окислительного стресса и иммунной системы при влиянии различных экотоксикантов, результаты проведенной работы показали способность металлов с переменными степенями окисления и гербицидов, производных 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты, при низко дозированном поступлении вызывать окислительный стресс, вероятно за счёт продукции АФК, усиление которого отмечено при совместном применении двух веществ – гербицида и железа. Другим результатом можно считать наличие признаков хронического воспалительного процесса, проявляющегося в основном в клетках жировой ткани и иммунной системы, одним из маркеров которого является экспрессия провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . [144, 145]. В эксперименте при воздействии малой дозы гамма-излучения были доказаны возрастзависимые изменения ответа иммунной системы и возрастзависимые изменения адаптационной реакции организма на воздействие радиационного фактора [146].

Из литературных данных известно, что небольшие фрагменты ДНК обнаружены вне клеток, прежде всего в плазме крови животных и человека. Выяснилось, что количество ее может возрастать при ряде заболеваний, что возможно учитывать как ранний признак соответствующих патологий.

Одним из простых объяснений появления внеклеточных нуклеиновых кислот в биологическом материале могут быть постоянно идущие в организме процессы отмирания клеток и деградации их хроматина. Таким образом, в первую очередь источником внеклеточной ДНК в биологических жидкостях может быть некроз или апоптоз ядросодержащих клеточных элементов крови или эндотелиальных клеток [147, 148].

В последнее десятилетие значительно увеличилось число работ, в которых исследуется возможность использования внеклеточного ДНК в

качестве маркера различных заболеваний и негативных воздействий окружающей среды.

Циркулирующая дезоксирибонуклеиновая кислота может появляться в кровотоке в результате гибели ядросодержащих клеточных элементов, созревания эритроцитов и тромбоцитов, а также активной секреции нуклеиновых кислот во внеклеточное пространство. Кроме того, при развитии инфекционных заболеваний в крови пациентов обнаруживаются нуклеиновые кислоты возбудителей. Уровень экзогенной ДНК в кровообращении больных, как правило, не превышает нескольких десятков пкг/мл, что слишком мало по сравнению с приводимыми в литературе данными для нормального содержания внеклеточной ДНК (до 60 нг/мл). При беременности уже на первом месяце в кровотоке матери появляется фетальная ДНК, обнаружение которой открывает новые возможности для неинвазивной пренатальной диагностики [149].

Одним из известных механизмов появления внеклеточного ДНК в кровотоке может быть процесс образования и созревания постклеточных структур крови - тромбоцитов и эритроцитов. В кровотоке эритроциты функционируют в течение всего периода своей жизни (100-120 суток), а затем разрушаются макрофагами селезенки, печени и красного костного мозга. В процессе созревания эритроцита, когда клетка находится в составе эритробластного островка или мигрирует через стенку кровеносных сосудов костного мозга в кровоток, происходит выталкивание ядра. За счет ежедневного обновления эритроцитов в составе ядер в кровь попадает значительное количество ДНК, которая в основной массе быстро фагоцитируется макрофагами стромы, но часть ДНК может оставаться циркулировать в кровотоке. После обнаружения циркулирующей ДНК в крови человека и животных были предприняты попытки выявить корреляцию между концентрацией внеклеточной ДНК и развитием ряда патологических состояний.

Доказано появление низкомолекулярной фракции ДНК в плазме крови при лучевой патологии уже через несколько часов после воздействия ионизирующих излучений, причем с прямо пропорциональной зависимостью прироста фракции от дозы воздействия и снижением при улучшении состояния больного.

Уровень циркулирующей ДНК возрастает также при развитии целого ряда онкологических заболеваний. Некоторые исследователи предлагают использовать концентрацию циркулирующей в крови ДНК для дифференцированного диагноза доброкачественных и злокачественных опухолей желудочно-кишечного происхождения

Выявлено значительное увеличение концентрации внеклеточных ДНК у недоношенных новорожденных и у новорожденных с перинатальной патологией, описано влияние внеклеточных ДНК на изменения иммунного статуса новорожденных при перинатальных поражениях. Было показано, что внеклеточных ДНК в крови является регулятором целого ряда физиологических процессов, а также может выступать в качестве маркера различного рода

заболеваний. Ранее Коновой И.Л. было показано, что при стрессорной нагрузке концентрация внеклеточных ДНК в крови возрастает [150].

Циркулирующие нуклеиновые кислоты были обнаружены более 30 лет назад, но не привлекали большого внимания до последнего десятилетия. В этом обзоре обобщены данные об источниках внеклеточной ДНК, циркулирующих в крови, особенности ее циркуляции и пути ее удаления. Обсуждается возможность использования циркулирующей ДНК в медицинском диагнозе [31, с. 12-23; 151].

Внеклеточные нуклеиновые кислоты встречаются в различных биологических жидкостях в организме и в окружающей среде: ДНК является вездесущим компонентом пула органических веществ в почве и во всех морских и пресноводных средах обитания. Данные недавних исследований убедительно свидетельствуют о том, что внеклеточная ДНК и РНК играют важную биологическую роль в микробных сообществах и в высших организмах. ДНК является важным компонентом бактериальных биопленок и участвует в горизонтальном переносе генов. В последние годы циркулирующие внеклеточные нуклеиновые кислоты были связаны с некоторыми заболеваниями. Предпринимаются попытки разработать неинвазивные методы ранней диагностики опухолей на основе анализа циркулирующей ДНК и РНК. Недавние наблюдения продемонстрировали возможность обмена нуклеиновых кислот между эукариотическими клетками и внеклеточным пространством, предполагая их участие до сих пор неопознанных биологических процессах [152].

Работами последних лет установлено, что небольшие количества ДНК обнаруживаются вне клеток животных и человека, прежде всего в плазме их крови [153, 154]. Существует несколько источников появления ДНК в крови: процессы образования и созревания постклеточных структур крови (эритроциты и тромбоциты); процесс некроза или апоптоза ядродержащих клеточных элементов крови и эндотелиальных клеток; активная секреция ДНК клетками во внеклеточное пространство [155]. Интерес к изучению внеклеточной ДНК плазмы крови обусловлен прогностической и диагностической значимостью этого показателя при ряде патологических состояний [156]. Имеются сообщения об изменении этого показателя у лабораторных крыс при действии высокоинтенсивного шума и ионизирующего излучения: показано, что эти физические факторы способны приводить к увеличению внеклеточной ДНК крови животных [157-161].

Kocić G et al. проведено исследование активности РНК-аз и уровней олигонуклеотидов в крови больных ювенильным диабетом и взрослых больных инсулинзависимым и инсулиннезависимым диабетом. Выявлено снижение активности нуклеаз при увеличении концентрации олигонуклеотидов. Увеличение содержания олигонуклеотидов ведет к активации Toll-подобных рецепторов, что, в свою очередь, ведет к иммунной стимуляции и секреции цитокинов. В другом исследовании этих авторов обнаружено изменение белков Bcl-2 и Bax, а также NF-κB тимоцитов крыс после инкубации клеток с

образцами вкРНК, выделенных из крови больных ювенильным диабетом и сахарным диабетом 1 типа [162].

В исследовании A.N. Butt et al. [163] обнаружено, что у больных диабетической нефропатией уровень mRNA нефрина в крови выше, чем в контрольной группе и у больных сахарным диабетом с нормоальбинурией (normoalbuminuric). По мнению авторов, это может отражать развитие и прогрессирование микроальбинурии. У больных ретинопатией уровень mRNA родопсина в крови также повышался относительно нормы и сахарный диабет без ретинопатии. По мнению авторов, определение вкРНК открывает новые перспективы для разработки новых неинвазивных методов для диагностики осложнений сахарного диабета. В более поздних исследованиях предложено определение внеклеточной ДНК для раннего выявления ретинопатии у больных инсулиннезависимым диабетом [164].

Муравлева Л.Е с соавт. исследован характер и направленность изменения внеклеточных нуклеиновых кислот в крови и моче больных диабетической нефропатией и артериальной гипертензией, проведены исследования изменений вкРНК в крови больных гломерулопатиями и тубулопатиями [165, 166].

Култанов Б.Ж. в течение многих лет проводит исследования в области мужского здоровья. Исследования воздействия некоторых физических и химических факторов выявили нарушения сперматогенеза. Также установлены изменения морфологических параметров сперматогенеза людей в зоне экологического кризиса и отчуждение окружающей среды RS. Эти изменения приводят к развитию патологических процессов на молекулярного и клеточного уровня. Проблема мужского бесплодия в последние годы имеет особую медицинскую и социальную значимость во всем мире. Мужчины, проживающие в экологически неблагоприятных районах Кызылординской области, под влияние пылевых и солевых аэрозолей и других токсикантов приводит к нарушению репродуктивной функции у мужчин [167, 168].

Бесклеточные супернатанты нормальных лимфоцитов селезенки и тимуса в кратковременной культуре высвобождают молекулы белка ДНК с низкой молекулярной массой (LMW), которые обладают иммунопролиферативным эффектом (активация поликлональных В-клеток) *in vitro*. Определено, что комплексы ДНК белка LMW, ответственные за эти эффекты, являются нуклеосомными составляющими хроматина, поскольку митогенически активные фракции этих бесклеточных супернатантов содержат компоненты гистонов ядра (H3, H2A, H2B, H4) вместе с ДНК LMW (140-180 п.о.), и поскольку иммунопролиферативные эффекты этих бесклеточных супернатантов могут быть имитированы различными другими препаратами нуклеопротеинов (включая нуклеосомы тимуса теленка и цыплят-эритроцитов). Спонтанное клеточное высвобождение расщепленных компонентов хроматина *in vitro* можно отнести к форме запрограммированной клеточной смерти, названной апоптозом, поскольку культивируемые клетки селезенки проявляли морфологические данные, согласующиеся с этим процессом с помощью

электронной микроскопии, и свидетельство внутриклеточного расщепления хроматина, который, подобно апоптозу, может быть блокирован  $ZnSO_4$ . Это привело к ингибированию внеклеточного высвобождения нуклеосомных компонентов, а также к иммунопролиферативным эффектам бесклеточных супернатантов. Иммунопролиферативный эффект нуклеосом, высвобождаемых из клеток во время апоптоза, может быть ответственным за ранее обнаруженные спонтанные антивирусные и антигистонные ответы антител против мыши и антигистонных антител к клеткам мышечной селезенки и *in vivo* в нормальных лимфоидных тканях, что приводит к возобновлению клеточной пролиферации после гибели клеток. В патологических состояниях это может привести к аномальной поликлональной пролиферации В-клеток и образованию аутоантител [169]. Поэтому гибель клеток, которая наблюдается при вышеописанных нарушениях в лёгких и изменения в клетках крови, можно рассматривать как причину, приводящую к повышению уровня вкДНК в крови. В то же время высокие уровни этого показателя после длительного воздействия шума не исключают возможности усиления апоптоза в организме [170, 171].

В последнее время большое внимание уделяется изучению характера изменения внеклеточных циркулирующих нуклеиновых кислот (вкНК), их роли в механизмах развития патологических процессов. Рассматриваются также диагностические перспективы определения показателей вкНК.

То есть, этот показатель можно использовать в качестве медико-биологического индикатора воздействия вредных факторов окружающей среды. Поэтому актуальными являются исследования динамики содержания внеклеточной низкомолекулярной ДНК (вкДНК) крови как неспецифического показателя ближайших и отдаленных последствий влияния токсических веществ.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовательская работа проводилась в 2 этапа:

1) эпидемиологические исследования по анализу заболеваемости респираторной патологии у населения Приаралья;

2) экспериментальное исследование по ингаляционному воздействию соленой пылью со дна Аральского моря.



Рисунок 1 – Дизайн исследования



Рисунок 2 – Дизайн эпидемиологического исследования

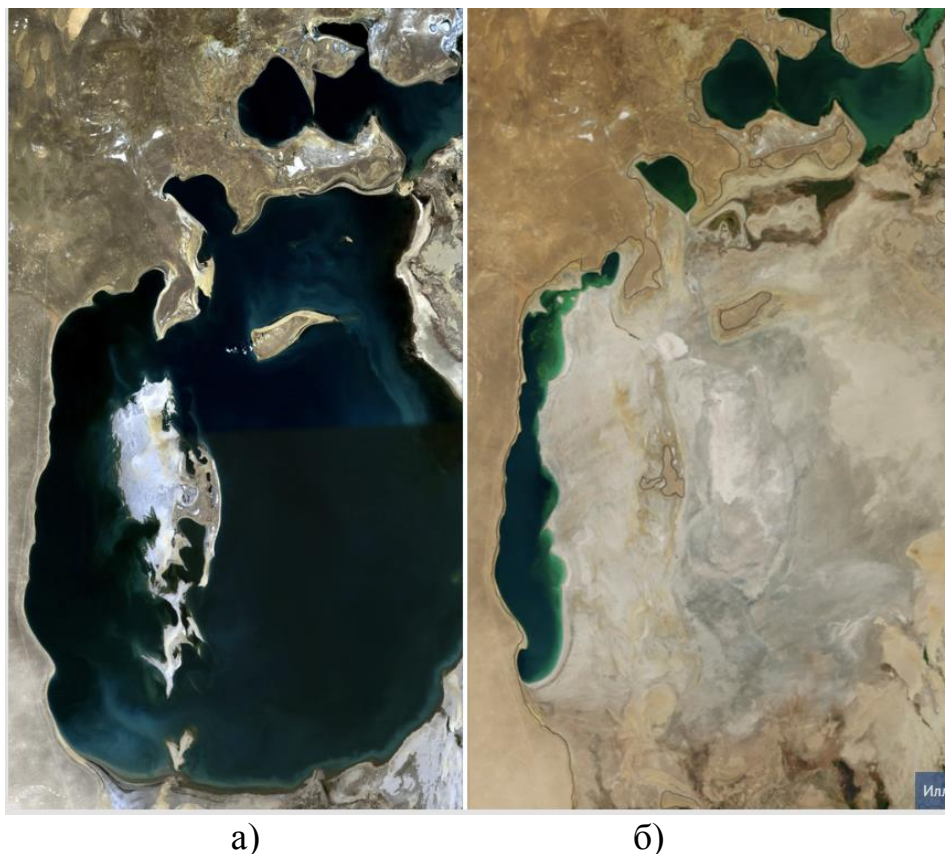


Рисунок 3 – Дизайн экспериментального исследования

## 2.1 Материалы и методы исследования по анализу заболеваемости респираторной патологии у населения Приаралья

### 2.1.1 Материалы эпидемиологических исследований

Объектом исследования явилось взрослое население населенных пунктов из различных экологических зон Приаралья согласно Закона РК от 30 июня 1992 года № 1468-ХІІ «О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 03.07.2013 г.): экологической катастрофы, экологического кризиса (рисунки 4, 5) [104].



а) – 1989г; б) – 2014 г

Рисунок 4 – Иллюстрация NASA Аральское море

Основными критериями определения границ зон экологической катастрофы и кризиса являлись:

- 1) устойчивый рост заболевания и смертности населения;
- 2) вынужденная миграция по экологическим причинам;
- 3) превышение нормативов предельно-допустимых концентраций загрязняющих веществ в окружающей природной среде в размерах, угрожающих жизни населения;

4) разрушение экосистем и падение их биопродуктивности (полное или не менее чем на 70%); 4) обмеление водных объектов, превышающее вековые колебания [104].





Фото : Central Asia Monitor



Фото Arian Zwegers

Рисунок 5 – Территория Приаралья. Бывшее дно Аральского моря

Районы Приаралья распределены по зонам экологической напряженности (рисунки 6, 7):

– катастрофы Аральский и Казалинский районы Кызылординской области, Шалкарский район Актюбинской области;

– кризиса Жалагашский, Кармакшинский, Шиелійский районы Кызылординской области.

Для сравнения в качестве контрольного был выбран Жанаркинський район (п. Атасу) Карагандинской области (рисунок 8).

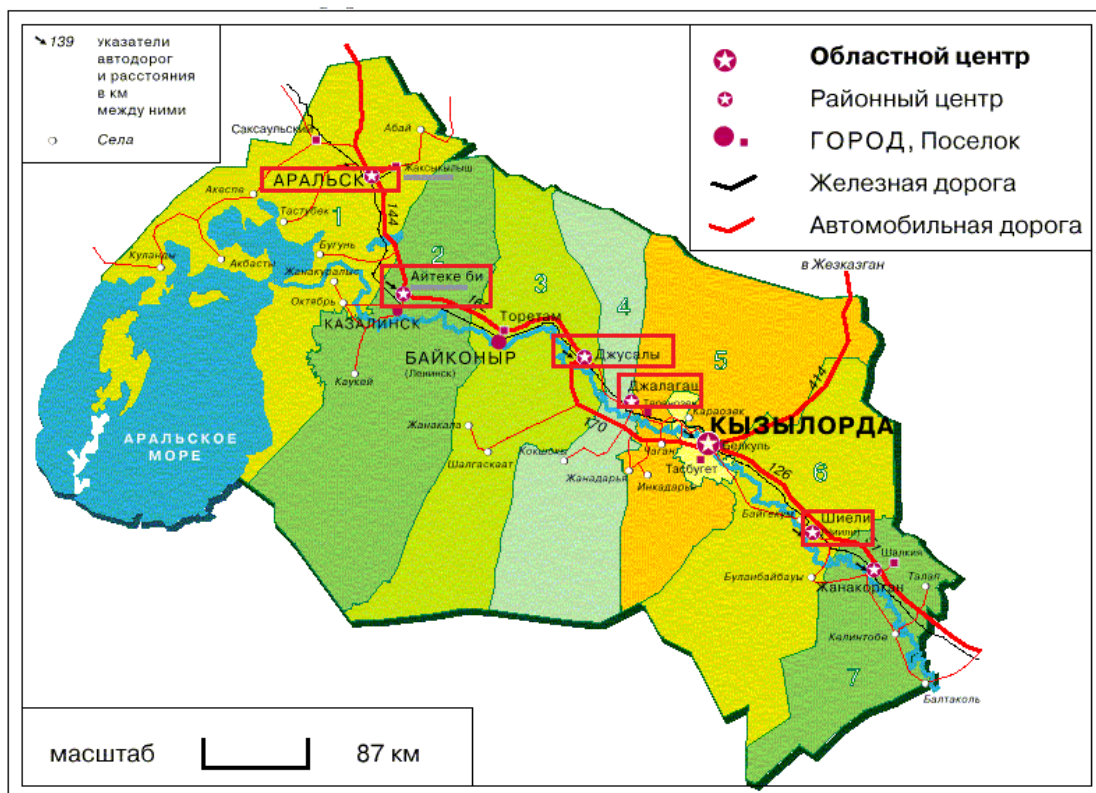


Рисунок 6 – Карта обследуемой территории Кызылординской области



Рисунок 7 – Карта обследуемой территории Шалкарского района Актыубинской области

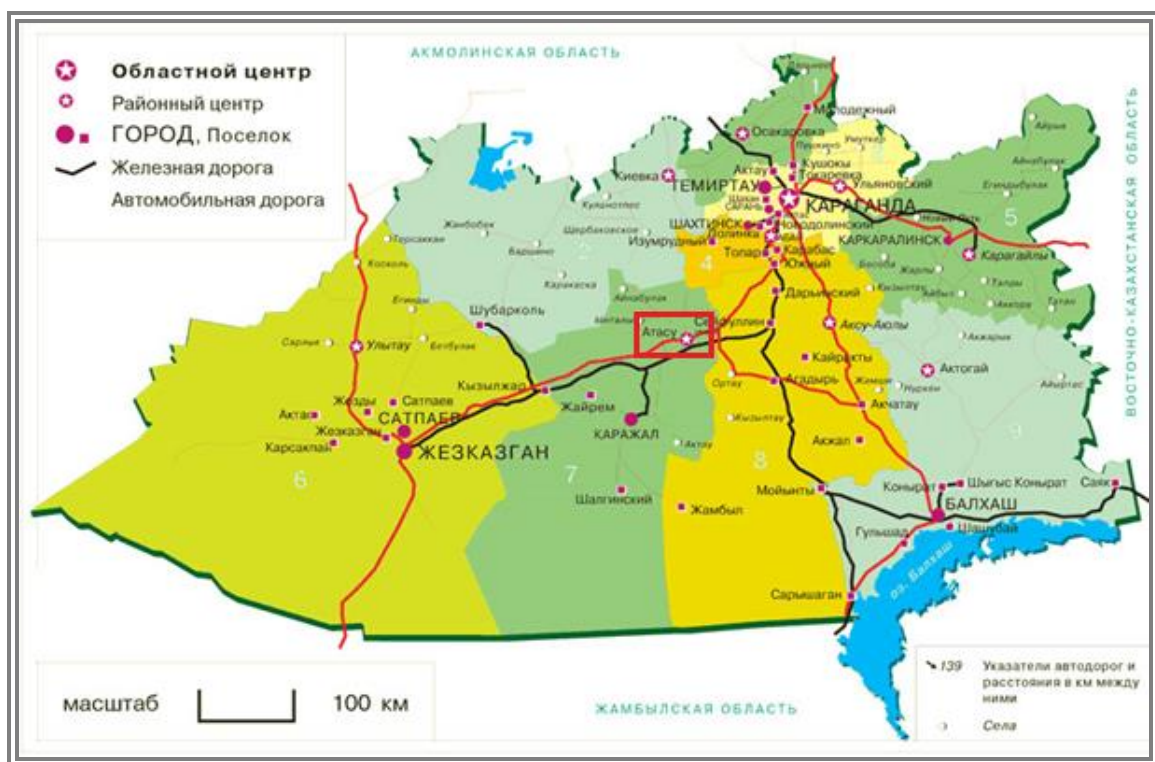


Рисунок 8 – Карта обследуемой контрольной территории Карагандинской области, Жанаркинский район (п. Атасу)

Данные по заболеваемости получены из Республиканского центра электронного здравоохранения, согласно отчету о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации и контингентах больных, состоящих на диспансерном наблюдении (форма 12); по смертности – из Департаментов статистической отчетности.

Ретроспектива анализируемых эпидемиологических интенсивных показателей составила 26 лет (1991-2016гг.), интегральных – 6 лет (2009-14 гг.), рассматриваемых по итогам выполненного НТП «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» – 10 лет (2004-13гг.).

Демографические показатели и показатели инвалидности были получены из Департаментов статистики, Департаментов социальной защиты населения и контроля по Кызылординской, Актюбинской и Карагандинской областям, анализ был проведен по районам.

Анализ заболеваемости населения проводился поэтапно:

- 1) сбор данных, включающий группировку заболеваемости населения по официально утвержденным классам МКБ-10;
- 2) описательный (дескриптивный этап) – анализ заболеваемости населения за 10-летний период по официально утвержденным параметрам;
- 3) аналитический этап – оценка уровня инцидентности по официально утвержденным параметрам.



### 2.1.2 Методы эпидемиологических исследований

Были рассчитаны интенсивные (в просантимилле) данные заболеваемости по X классу МКБ "Болезни органов дыхания" и интегральные (в промилле) показатели по смертности по причине болезней органов дыхания по регионам Казахстана (14 областей РК, 6 районов Приаралья и зона контроля).

Эпидемиологическая значимость выбранных для исследования заболеваний по МКБ-10 оценивалась по показателям инцидентности (1), которые характеризуют частоту заболеваний с установленным диагнозом в текущем году в расчете на 100 тыс. населения.

$$I = D_i \times 100000 / N, \quad (1)$$

где: I – показатель инцидентности;

$D_i$  – число новых случаев за период времени I;

N – численность населения в фиксированной группе.

Проверка гипотезы проводилась с помощью статистических методов. При этом выдвигались гипотезы: нулевая гипотеза ( $H_0$ ), утверждающая, что статистические различия между выборкой и распределением, соответствующем нормальному, статистически значимы, и альтернативная гипотеза ( $H_a$ ), утверждающая обратное.

Ретроспективный анализ уровня частоты заболеваемости населения по среднемноголетним показателям классам болезней (МКБ-10) (12 форма). Методы расчета показателей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Методы расчета демографических и эпидемиологических показателей

Показатели	Методы расчета
<b>ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ</b>	
Частота выявленных заболеваний среди населения, случаев на 100 тыс.	<u>Число впервые выявленных заболеваний за год x100000</u> Средняя численность населения
Показатели заболеваний (случаев на 100 тыс.), дифференцированных:	
а) по классам заболеваний МКБ-10	<u>Число впервые выявл. форм заболеваний за год x100000</u> Средняя численность населения
<b>ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ</b>	
Коэффициент смертности от отдельных причин, случаев на 1000 лиц	<u>Число умерших за год от отд. причин x 1000</u> Средняя численность населения

## **2.2 Материалы и методы экспериментального исследования**

### **2.2.1 Материалы экспериментального исследования**

Объектами экспериментального исследования служили беспородные лабораторные белые крысы (самцы).

Животные содержались в оборудованном виварии в стандартных условиях, на стандартном рационе с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с приказом Министра Здравоохранения от 25.07.2007 № 442 «Об утверждении правил доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в РК» и с соблюдением с международных этических норм Европейской конвенции по охране животных, используемых в научных целях [172, 173].

Исследование одобрено Этической комиссией по клиническим и экспериментальным исследованиям. Ежедневно осуществлялось наблюдение за состоянием и поведением крыс, проводилось взвешивание до, во время и после окончания эксперимента.

В исследование включено 74 белых беспородных крыс, 60 крыс составили опытные группы, 14 крыс - контрольную группу. Животные опытной группы были разделены на 3 группы: I – опытная с ингаляционной затравкой в течение 60 дней, II – опытная группа с затравкой соле-пылевого аэрозоля в течение 120 дней, III – группа восстановления, в которой животные получали затравку в течение 120 дней и восстановление в течение 30 дней без ингаляции.

Ингаляционная затравка проводилась в течение 4-х месяцев с целью создания хронического воздействия мелкодисперсным соле-пылевым аэрозолем со дна Аральского моря. Запыление проводилось в специальной затравочной камере по методике Елевской Л.Т. в модификации Борисовой Л.Б. с соавторами [174, 175]. Затравка проводилась в течение 4-х часов в день в камере цилиндрической формы с внекамерным размещением животных в индивидуальных пеналах (рисунки 9,10).

Условия затравки животных и продолжительность ингаляционного воздействия соле-пылевого аэрозоля соответствовали ГОСТ-12.1.007-76.

Доза затравки рассчиталась согласно приказа Министра национальной экономики РК от 28.02. 2015г №168 «Об утверждении Гигиенических нормативов к атмосферному воздуху в городских и сельских населенных пунктах» и составила 0,15 мг/м<sup>3</sup>. Соле-пылевую смесь измельчали в мелкодисперсный аэрозоль с размерами частиц до 5 мкг [176].

Концентрация соле-пылевого аэрозоля в камере на протяжении эксперимента контролировалась с помощью аналитического измерителя по концентрации пыли «Прима-01».

Для затравки применялась соле-пылевой комплекс со дна Аральского моря (рисунок 11). Для определения особенности токсикокинетики определили химический состав атомно – эмиссионным методом на определение тяжелых металлов в ТОО «Центргеоаналит».

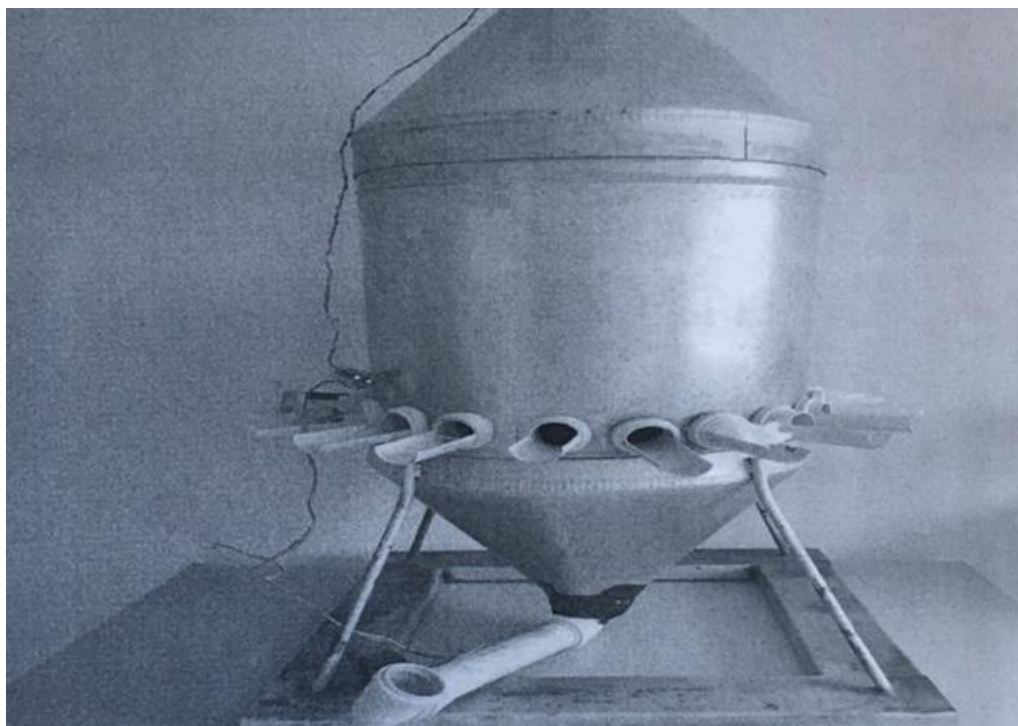


Рисунок 9 – Затравочная камера

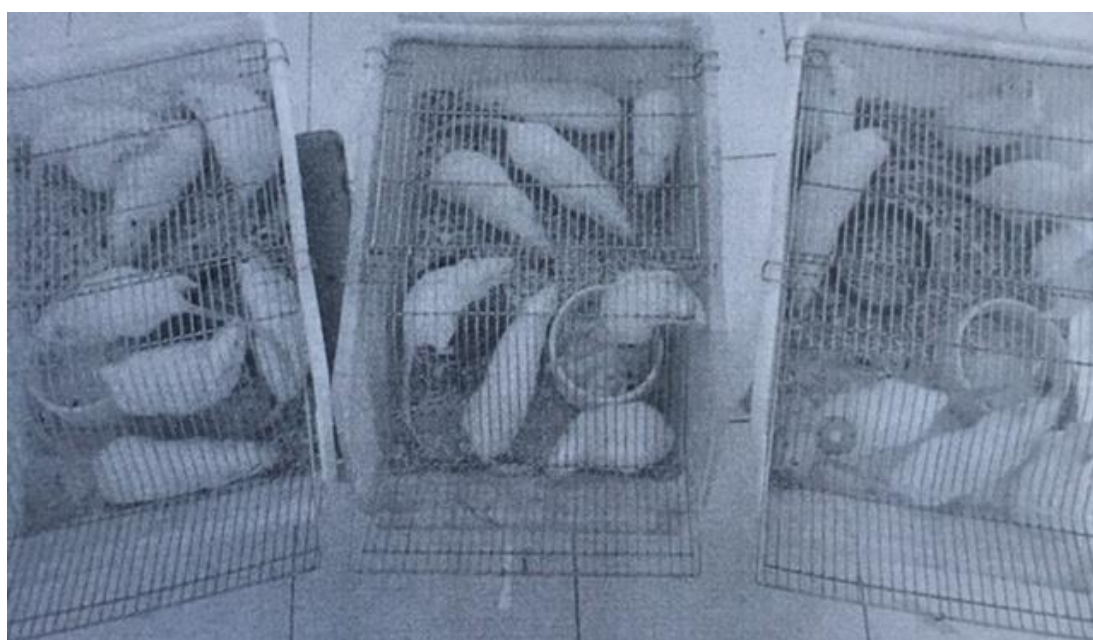


Рисунок 10 – Экспериментальные животные

Результат анализа показал наличие следующих элементов: Sc, P, Sb, Mn, Pb, Ti, Zr, As, Ga, W, Cr, Ni, Ge, Bi, Ba, Be, Nb, Mo, Sn, V, Li, Cd, Cu, Yb, Zn, Ag, Co, Sr, В. Концентрации установленных элементов не превышали ПДК.

Основным компонентом соле-пылевого комплекса явился  $\text{Na}^+$ , содержание которого составило 92% на 100 грамм вещества, также определены  $\text{Mg}^{2+}$  - 5%,  $\text{Ca}^{2+}$  - 3% на 100 грамм вещества.



Рисунок 11 – Дно Аральского моря

Из натриевых соединений 81% составил сульфат натрия ( $\text{NaSO}_4$ ) и 14% - хлорид натрия ( $\text{NaCl}$ ). В состав соле-пылевого комплекса входили диоксид кремния (3%) и фосфаты на водной вытяжке (2%).

#### 2.2.2 Методы экспериментального исследования

##### *Патоморфологические исследования*

Морфологические исследования осуществлялись в лаборатории на кафедре патологической анатомии Карагандинского государственного медицинского университета (зав.кафедрой д.м.н., профессор Тусупбекова М. М.).

По истечении срока эксперимента крысы опытной и контрольной групп умертвлялись методом мгновенной декапитации. После завершения эксперимента для гистологического исследования забирался материал трахеобронхиального дерева с бифуркационными лимфатическими узлами во всех группах эксперимента.

Полученный материал для морфологического исследования фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, далее он проводился по общеизвестной гистологической прописи и заливался в воск-парафин. Изготовленные парафиновые срезы толщиной 4-5 микрон окрашивались для обзорного исследования гематоксилином и эозином, для оценки процесса фиброобразования окрашивались пикрофуксином по методу ван-Гизон [177, 178]. Изготовленные микропрепараты просматривали на специализированном компьютеризованном комплексе фирмы «Leica microsystems» (Швеция) с микроскопом «Leica DM1000», специально предназначенного для изучения гистологических препаратов при 100, 200 и 400 - кратных увеличениях с цветным микрофотографированием.

*Состояние липоперекисного каскада* характеризовали по уровню его первичных, вторичных и конечных продуктов: диеновых конъюгат (ДК),

кетодиенов (КД), суммарных первичных (СПП) и вторичных продуктов (СВП), малонового диальдегида (МДА), основания Шиффа (ШО).

Уровень ДК и КД в эритроцитах определяли по методу Ушкаловой В.Н. и Кадочниковой Г.Д. (1987). Для определения суммарных первичных и суммарных вторичных катаболитов ПОЛ, а также Шиффовых оснований использовали методический прием Львовской Е.А. и соавт. (1991) [179, 180].

МДА в эритроцитах определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу Коробейникова Э.Н. (1989) [181].

Активность каталазы (Кат) в эритроцитах определяли по методу Королюк М.А. с соавт. (1988) в реакции с перекисью водорода и молибдатом аммония. За активность фермента принимали количество ммоль субстрата ( $H_2O_2$ ), преобразуемого ферментом в единицу времени (с), рассчитанное на литр Hb в пробе, т. е. в ммоль·с<sup>-1</sup>·л<sup>-1</sup> [182].

Активности аденозиндезаминазы в эритроцитах по Немечек И.Б. и соавт. (1993) [183], глутатионпероксидазы в эритроцитах по Власовой С.Н. с соавт. (1990) [184].

Для оценки состояния окислительного стресса в биологических жидкостях проводилось определение оксида азота.

*Определение содержания NO в плазме крови* определяли по методу Голикова П.П. и соавт. (1999) в реакции с реактивом Грисса. При этом о содержании NO в биологических жидкостях судили по концентрации нитрита. Пробы фотометрировали при длине волны 546 нм и выражали результат в мкмоль/л [185].

*Для иммунологического исследования* в качестве основных показателей, отражающих состояние иммунной системы при воздействии соле-пылевых аэрозолей были выбраны показатели базового клеточного иммунитета: содержание CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), и CD8 (Т-цитотоксические лимфоциты) и интерлейкин -6. Интерлейкин-6 является мощным противовоспалительным цитокином, который синтезируется как клетками врожденного, так и адаптивного иммунитета, координирует инфекционный, аутоиммунный процесс и участвует в онкогенезе. Его изменения должны указывать на состояние про/противовоспалительного баланса в организме.

Во время забоя забиралась кровь 1,5 мл в пробирку с активатором свёртывания для определения интерлейкина-6 и 0,5 мл в пробирку с ЭДТА для иммунофенотипирования. Сыворотку отделили центрифугированием при 3000 оборотов 10 минут, аликвоты проб хранились при -70С до окончания эксперимента. Цельная кровь тщательно перемешивались и использовались для иммунофенотипирования в течение 6 часов после забоя.

Определение CD3, CD4, CD8 проводили на анализаторе для подсчета лимфоцитов в крови проточным цитофлуориметром BD FACScount-Scanion.

Для определения Интерлейкина -6 использовали иммуноферментный метод, наборы производства Cloud-Clone SEA 079Ra специфичности «крыса».



В основе метода лежит сэндвич-формат хромогенного ИФА, общее время инкубации 4 часа, используется сыворотка крови в количестве 100мкл.

Для иммунофенотипирования использовали моноклональные антитела BioRad AntiRat CD3:FITC/CD4:RPE/CD8:Alexa Fluor® 647 согласно инструкции производителя с одноступенчатой фиксацией и лизисом, измеряли на проточном цитометре. Гейтировали по диаграмме FCS/SSC.

*Определение внеклеточных нуклеиновых кислот* (КРФ, вкРНК и вкДНК) проводили по методу Маркушевой Л.И. и Савиной М.И. [186].

К 1 мл плазмы крови добавляем 5 мл 0,5 н  $\text{HClO}_4$ , перемешиваем, затем центрифугуем 15 мин при 5000 об/мин. Надосадочную жидкость сливаем в пробирку – это КРФ, в которую входят свободные нуклеотиды, олигонуклеотиды и другие вещества нуклеотидной природы – предшественники нуклеиновых кислот, к осадку прибавляли 10 мл 10 %  $\text{HClO}_4$  перемешивали и выдерживали при 37<sup>0</sup>С, а затем центрифугировали 15 мин при 5000 об/мин. Надосадочную жидкость сливали в пробирку – это гидролизат РНК. К осадку добавляли 3 мл 10 %  $\text{HClO}_4$ , перемешивали и выдерживали 7 мин при 70 °С, а затем центрифугировали 15 мин при 5000 об/мин. Надосадочную жидкость сливали в пробирку – это гидролизат ДНК.

Спектрофотометрию КРФ и гидролизатов РНК и ДНК проводили на СФ 26 при длине волны 290 нм.

*Определение фракции гистонов в крови* проводили по методу Маркушевой Л.И. и Савиной М.И. [186, с. 152].

К 1 мл плазмы добавляем 5 мл ацетона, перемешиваем и оставляем при 0-4 °С, а затем центрифугуем 15 мин при 1100 об. Надосадочную жидкость сливали в пробирку: раствор содержал белки, подобные Р1 фракции гистонов. К осадку добавляли 3 мл спиртового раствора, перемешиваем и оставляем при 0-4 °С не менее чем на 18 часов, а затем центрифугуем 15 мин при 1100 об. Надосадочную жидкость сливаем в пробирку: раствор содержит белки подобные гистонам Н2А, Н3, Н4-фракции. К осадку добавляли 2 мл 0,25 N  $\text{HCl}$ , перемешиваем и оставляем при 0-4 °С 15 мин, а затем центрифугуем 10 мин при 1100 об. Надосадочную жидкость сливаем в пробирку: раствор содержит белки подобные Н2В - фракции гистонов. Количественное определение белка проводили спектрофотометрическим методом с биуретовым реактивом на СФ 26 при длине волны 330 нм против холостой пробы.

Биохимические исследования проводились на базе кафедры биологии Карагандинского государственного медицинского университета (зав.кафедрой д.м.н., профессор Култанов Б.Ж.).

Иммунологические методы проводились в лаборатории коллективного пользования научно-исследовательского центра Карагандинского государственного медицинского университета (зав.лабораторией к.м.н. Ахмалтдинова Л.Л.).

### 2.3 Методы статистического анализа

Математико-статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью прикладной статистической программы Statistica-10. Количественные переменные проверяли на нормальность распределения с помощью данных описательной статистики (эксцесс и асимметрия - менее |1|), критериев Шапиро-Уилка, описания гистограммы и проверке по линии нормального вероятностного графика (QQplot). Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое, медиану, дисперсию, стандартную ошибку и 95% доверительный интервал.

Достоверность между количественными показателями оценивалась по критерию Стьюдента для независимых групп, уровень значимости различия  $p \leq 0,05$  и учитывалась поправка Бонферрони.

Различия количественных признаков (концентраций маркеров) проводилось в случаях с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, так как распределение изучаемых величин не соответствовало нормальному (по критерию Колмогорова - Смирнова). Различия считались статистически значимы при  $p < 0,05$ . U-критерий Манна-Уитни непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Метод основан на определении того, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя вариационными рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках значимы [187].

Для выявления взаимосвязи между изучаемыми показателями в тканях лабораторных животных и течением времени экспозиции вычисляли коэффициент корреляции рангов К. Спирмена, т.к. закон распределения изучаемых величин (показателей крови) не соответствует нормальному, полученные показатели могут быть ранжированы в непрерывной шкале, а также имеем дело с малыми объемами выборки.

### 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Ретроспективный анализ заболеваемости населения Приаралья заболеваниями органов дыхания

Анализ динамики первичной заболеваемости взрослых по классу болезни органов дыхания в районах Приаралья, средних данных по стране и контрольной зоны за 1991-2016 годы показал, что в 2016 году в сравнении с 1991 годом по республике заболеваемость снизилась на 40,9%, в Кызылординской области – на 62,1%, в зоне кризиса – на 49,44%, только в зоне катастрофы - повысилась на 29,6% (рисунок 12, таблица 2).

Первичная заболеваемость до 1997 года в изучаемых территориях была ниже республиканских данных. Начиная с 1998 года отмечается повышение, в 1999 и 2000 годах на уровне общестрановых данных с последующим резким увеличением. В 2004 году заболеваемость в зоне катастрофы в 1,6 раза превышала республиканские показатели и составила 17233,5 случаев на 100 тысяч взрослого населения. В последующем с 2009 года заболеваемость стала снижаться и с 2010 года ниже республиканских показателей.

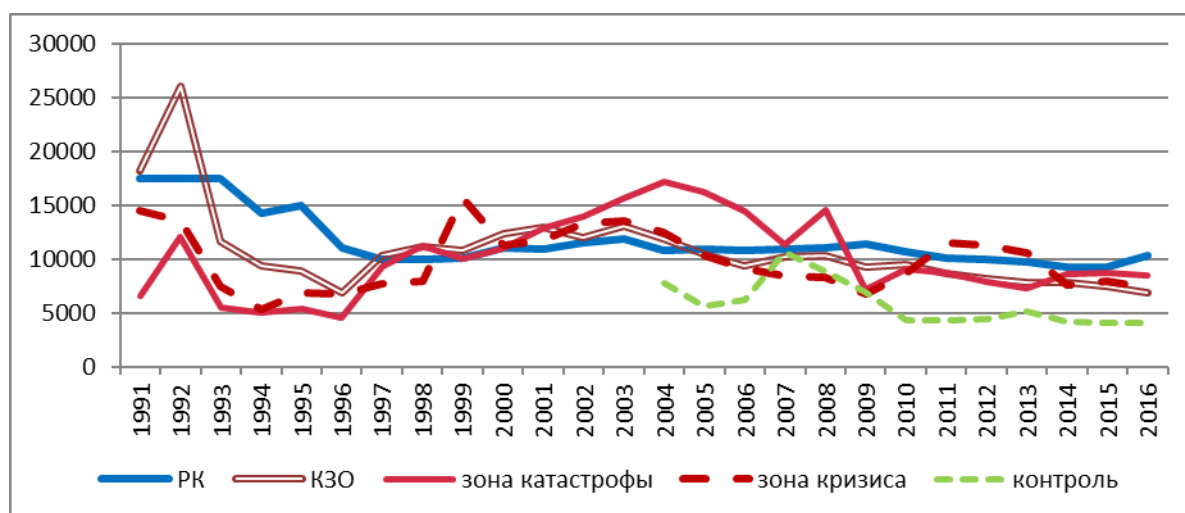


Рисунок 12 – Динамика первичной заболеваемости взрослых по классу болезни органов дыхания в Приаралье 1991-2016 гг., случаи на 100 тыс. населения

Анализ заболеваемости в зоне кризиса показал, что с 1991 года по 1998 год показатели были ниже республиканских, но с 1999 года и по 2004 год были выше с максимальными цифрами в 1999 году, составила 15670 случаев на 100 тыс. взрослого населения и превышала республиканские на 56%. В 2011-2013 гг. также установлено превышение заболеваемости в зоне кризиса в сравнении с республиканскими данными.

В сравнении с зоной контроля заболеваемость в зоне катастрофы на всем протяжении с 2004 по 2016 годы показатели выше от 7% до 2,1 раза. В зоне кризиса заболеваемость также была выше в сравнении с контрольной зоной, только в 2007-2008 годах отмечалось повышение заболеваемости в контрольной зоне, и превышала показатели кризисной зоны на 6,23% и 20,3%.

Таблица 2 – Динамика первичной заболеваемости взрослых по классу болезни органов дыхания в Приаралье с 1991 по 2016 годы, случаи на 100 тыс. населения

Территория	1991 г.	1992 г.	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.
РК	17535,5	17535,5	17535,5	14266,1	14925,4	11063,9	9919,4	9921,2	10077,3	10991,1	10933,5	11511,3	11865,7
КЗО	18155,2	26093,1	11659,9	9319,6	8931,4	6913,4	10363,6	11188,3	10824,1	12387,4	12959,1	12030,7	13076,2
Зона катастрофы	6519,9	12047,4	5462,9	5028,8	5422,7	4512,3	9314,9	11177,8	10059,5	11000,7	12901,4	13969,4	15663,1
Зона кризиса	14470,4	13503,4	7423,2	5329,8	6872,3	6696,2	7750,7	7959,8	15670	11332,8	11744,4	13258,4	13563,6
Контроль	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Продолжение таблицы 2

Территория	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
РК	10827	10948,8	10803,3	10897,7	11078,2	11384,1	10647,7	10138,6	10024,2	9730,6	9301,4	9307,9	10363,3
КЗО	11896,4	10427,3	9346,9	10248,4	10352,5	9301	9489,6	8663	8209,5	7877	7833,1	7501,5	6886,7
Зона катастрофы	17233,5	16244,6	14411,7	11288,8	14583,6	7205,3	9053,2	8764,1	7871	7274,1	8547,4	8754,4	8451,1
Зона кризиса	12519,2	10367	9109,4	8440,1	8255,9	6781,3	8644,6	11525	11253,4	10576,2	7534,1	7891,5	7315,7
Контроль	7758,2	5561,1	6229,5	10595,5	8804,9	6932,3	4321,1	4243,4	4436,9	5192,1	4173,4	4077,1	4098,7

Проведен анализ динамики среднемноголетних показателей первичной заболеваемости в классе заболеваний дыхательной системы взрослых по классу болезни органов дыхания в Приаралье за 1991-2003 гг. и 2004-2016 гг. (рисунок 13).

По среднемноголетним данным заболеваемости за 1991-2003 гг. можно отметить, что показатели общереспубликанские и КЗО были на одном уровне. В зоне кризиса среднемноголетний показатель заболеваемости был выше данных зоны катастрофы. В зоне катастрофы заболеваемость была ниже республиканских - на 26,77%, тогда как в зоне кризиса она была ниже на 19,34%.

Сравнение данных среднемноголетней заболеваемости за 2004-2016 гг. показал, что заболеваемость в зоне катастрофы выше данных республиканских на 3,12% и выше показателей зоны контроля на 82,77%. В зоне кризиса среднемноголетние данные ниже республиканских на 11,25%, выше данных по контрольной зоне на 57,3%.

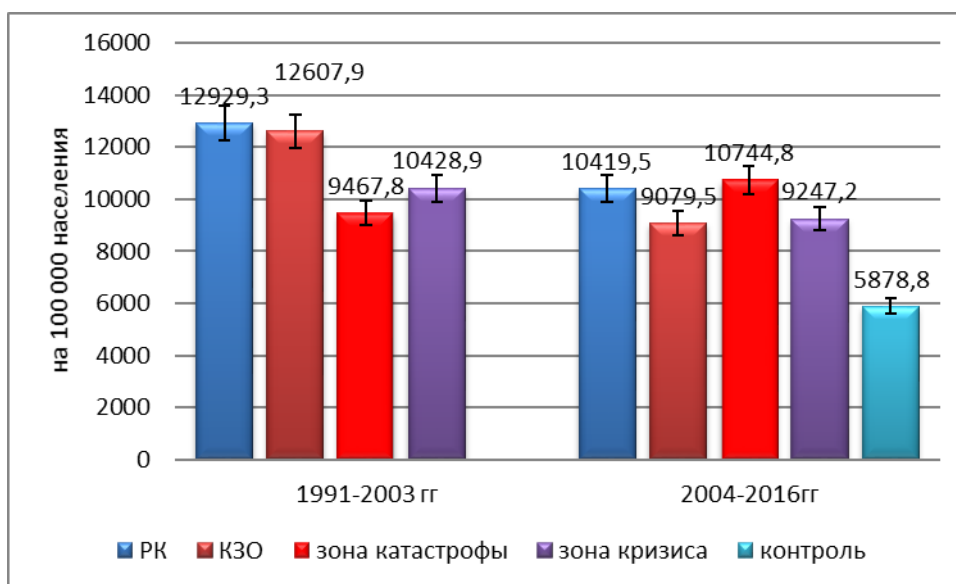


Рисунок 13 – Среднемноголетние показатели первичной заболеваемости взрослых по классу болезни органов дыхания в Приаралье, случаи на 100 тыс. населения

Повышение первичной заболеваемости у взрослого населения в динамике по среднемноголетним показателям 2004-2016 гг. в сравнении с периодом 1991-2003 гг. отмечалось только в зоне катастрофы на 14,0%. Среднемноголетние данные по республике, Кызылординской области и зоне кризиса в динамике в сравнении с предыдущими годами снижались на 19,4 %, 0, 28,0% и 11,3% соответственно.

Относительный риск, в сравнении с контролем, наблюдался в КЗО и по зонам региона с превышением в 1,5-1,8 раза.

При сравнении среднемноголетних уровней заболеваемости по вышеперечисленным районам Приаралья с контрольным Жанааркинским

районом Карагандинской области показатели были выше в Казалинском, Шалкарском и Арысском районах. В половозрастном аспекте долевой вклад первичной заболеваемости в её распространенность по классу болезней органов дыхания у взрослых по зонам катастрофы и кризиса составил 53,4% и 66,5% соответственно.

При анализе общей заболеваемости в исследуемых районах Приаралья за десять лет 2004-2013 гг. класс болезней органов дыхания (по МКБ-10) в структуре заболеваемости был лидирующим, и в среднем составил 30,2%.

Проведен анализ по среднемноголетним показателям смертности по причине болезней органов дыхания по регионам Казахстана на 100 тыс. населения за 1991-2016 гг.. При ранжировании областей КЗО находилась на 4 месте, занимая 12,3% в структуре смертности, данный показатель составил  $87,4 \pm 17,9$  случаев на 100 тыс. населения, достоверно не превышая среднереспубликанский показатель на 24 % (таблица 3).

Таблица 3 – Смертность населения по причине болезней органов дыхания по регионам Казахстана за 1991-2016 гг., случаи на 100 тыс.

Регионы Казахстана	M±m	ДИ	Ранг	OR к РК
РК	70,8±3,9	64,8-77,1		
Акмолинская	81,4±3,6	76,2-86,8	5	1,15
Актюбинская	63,8± 5,3	55,7-71,8	11	0,91
Алматинская	72,4 ± 5,8	63,7-81,3	7	1,03
Атырауская	54,1 ± 7,5	41,3-66,7	13	0,77
ВКО	89,4 ± 7,2	78,2 - 99,4	3	1,27
Жамбылская	60,8 ± 5,9	50,4 - 70,6	12	0,86
ЗКО	81,2 ± 7,5	69,9 - 94,2	6	1,15
Карагандинская	65,1 ± 4,8	60,1 - 69,6	9	0,92
КЗО	87,4 ± 17,9	58,5 - 115,3	4	1,24
Костанайская	95,9 ± 9,8	88,7 - 108,3	2	1,36
Мангистауская	42,9 ± 5,4	35,4 - 50,3	14	0,61
Павлодарская	64,1 ± 5,1	57,8 -70,5	10	0,91
СКО	123,6 ± 8,1	110,9 - 140,6	1	1,75
ЮКО	67,8 ± 5,1	58,3 - 76,1	8	0,96

При рассмотрении районов Приаралья по интегральным показателям потери лет в связи с болезнями органов дыхания в возрастном аспекте Казалинский район по группам взрослых от 45 до 80 лет превышает контрольные данные (таблица 4).

Таблица 4 – Медико-социальные потери лет по причине болезней органов дыхания по районам Приаралья за 2009-14 гг., случаи на 1000 населения

Районы Приаралья	Возрастные группы, лет						Всего
	0-4	30-44	45-59	60-69	70-79	80 >	
Контроль	6,0±5,9	1,8±1,8	8,6±3,4	41,6±14,0	89,4±12,1	133,6±74,7	8,4±1,4
Аральский	14,9±9,2	1,7±1,4	0,9±0,9	1,6±1,5	30,7±16,3	12,4±11,8	3,5±0,9
Казалинский	17,1±8,9	4,0±1,4	24,0±5,7	112,8±28,3	196,6±37,8	96,2±44,5	17,4±2,2
Шалкарский	9,8±4,4	0	1,6±1,6	5,6±5,5	42,2±32,6	4,1±4,1	3,0±0,9
Жалагашский	9,8±6,3	0,5±0,5	7,1±3,4	16,1±7,3	83,9±27,0	19,2±16,1	5,3±1,0
Кармакшинский	26,1±9,8	1,8±1,1	4,5±2,0	12,3±4,2	63,3±22,7	5,5±5,5	6,5±1,4
Шиелийский	17,1±8,5	1,6±0,6	3,4±2,3	20,6±6,7	57,3±15,4	18,5±16,1	5,5±1,1

Необходимо отметить, что в контрольной зоне достаточно высокие показатели начиная с 60 лет и выше с увеличением данных с каждым десятилетием. В группе детей с рождения до 4 лет превышения зарегистрированы в Кармакшинском, Казалинском, Шиелийском и Аральском районах.

По интегральному показателю достоверное превышение выявлены в Казалинском районе. Имеются гендерные различия с преобладанием мужчин в группе трудоспособных взрослых от 30 до 59 в среднем по региону Приаралья в 2,2 раза.

Таким образом, анализ динамики первичной заболеваемости взрослых по классу болезни органов дыхания в районах Приаралья, средних данных по стране и контрольной зоны за 1991- 2016 годы показал, что в 2016 году в сравнении с 1991 годом по республике заболеваемость снизилась на 40,9%, в Кызылординской области – на 62,1%, в зоне кризиса – на 49,44%, в зоне катастрофы - повысилась на 29,6%.

Первичная заболеваемость до 1997 года в изучаемых территориях была ниже республиканских данных. Начиная с 1998 года отмечается повышение, с 2009 года заболеваемость стала снижаться и с 2010 года ниже республиканских показателей.

Проведен анализ по среднемуголетним показателям смертности по причине болезней органов дыхания по регионам Казахстана на 100 тыс. населения за 1991-2016 гг. При ранжировании областей КЗО находилась на 4 месте, занимая 12,3% в структуре смертности, достоверно не превышая среднереспубликанский показатель на 24 %

Таким образом, проведенные исследования показали, что по среднемуголетним показателям в зоне катастрофы и кризиса заболеваемость органов дыхания выше показателей зоны контроля, также определено, что заболеваемость в Аральском районе Кызылординской области, который находится в непосредственной близости к Аралу, выше, чем в других районах области. Следовательно, назрела необходимость проведения экспериментальных исследований по влиянию соле-пылевого аэрозоля со дна Аральского моря на органы дыхания.

### **3.2 Экспериментальное исследование влияние соле-пылевого аэрозоля Аральского моря на систему органов дыхания**

Экспериментальное исследование проводилось с лабораторными белыми крысами (самцы), ежедневно наблюдали за состоянием и поведением животных, проводили взвешивание до, во время и после окончания эксперимента.

Динамика прироста массы тела экспериментальных животных служила косвенным критерием определения токсичности пыли и является отражением влияния соле-пылевого аэрозоля Аральского моря на их состояние. Ежемесячный контроль за массой тела экспериментальных крыс показал, что прирост массы тела в течение 30 дней эксперимента в контрольной группе составил 16,7% - с  $137,1 \pm 12,19$  до  $160,00 \pm 13,54$  гр. В сравнении с изначальным весом масса тела крыс в контрольной группе увеличилась к 60 дню запыления на 22,5% и составила  $167,9 \pm 11,49$  гр., к 90 дням – на 26,2%, в 120 дней увеличилась на 28,7% и составила  $176,4 \pm 9,45$  гр. К окончанию срока эксперимента масса животных в контрольной группе увеличилась на 60% от изначальной массы тела и соответствовала  $219,3 \pm 18,35$  гр. В основной группе I, масса крыс, подвергавшихся воздействию соленой пыли Аральского моря в течение 30 дней, увеличивалась незначительно на 1,8%, в 60 дней запыления прирост массы тела составил 18,8%. Наблюдение за общим состоянием животных показало, что к 60 дню запыления у экспериментальных животных отмечалось потускнение и выпадение шерсти в виде участков облысения головы, шеи и туловища, что обусловлено хронической интоксикацией. У второй опытной группы на 90 дней масса увеличилась на 26,2%, и приближался к приросту массы тела крыс из контрольной группы, к 120 дням отмечалась потеря веса на 17,6% - со  $255,0 \pm 21,01$  до  $210,0 \pm 19,79$  гр в сравнении с 90 днем эксперимента и прирост относительно изначального веса составил всего лишь 3,9%, что также значительно меньше, чем в контрольной группе. Это можно считать ответной реакцией организма экспериментальных животных на длительную затравку соле-пылевым аэрозолем Арала в течении 120 дней. В течение 30 дней восстановления масса тела животных увеличилась на 8,8% и составила  $228,6 \pm 14,5$  гр.

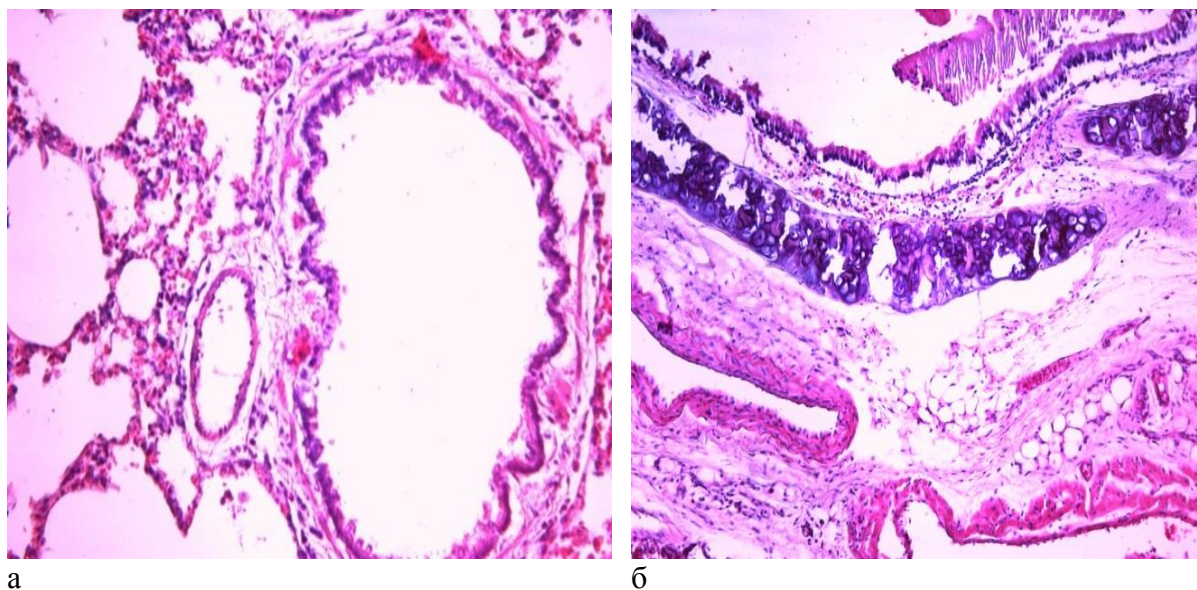
#### **3.2.1 Морфологическая характеристика легких крыс при воздействии соле-пылевого аэрозоля Аральского моря**

С целью оценки характера гистологического состояния ткани легкого в исследуемых группах эксперимента проводилась сравнительная характеристика морфологической картины трахеобронхиального дерева и паренхимы легочной ткани контрольной группы, которая была представлена интактными животными.

При микроскопическом исследовании ткани легкого животных контрольной группы отмечена сохранность воздушности легочной паренхимы, межальвеолярные перегородки тонкие с тонкостенными капиллярами, просвет бронхов разного калибра и респираторных бронхиол округлых форм, четко



прослеживается эпителиальная выстилка, гладкомышечные клетки располагаются циркулярно, просвет бронхов свободный. Гистологическая структура трахея интактных животных представлена сохранностью всех слоев стенки с наличием гиалинового хряща (рисунок 14).



а – паренхима воздушная, межальвеолярные перегородки тонкие, капилляризированы, гистоструктура стенки бронхов сохранена; б – трахея с наличием гиалинового хряща, все слои стенки сохраняют гистоструктуру. Окраска: гематоксилином и эозином.

Ув.: а - X 100; б – X 200

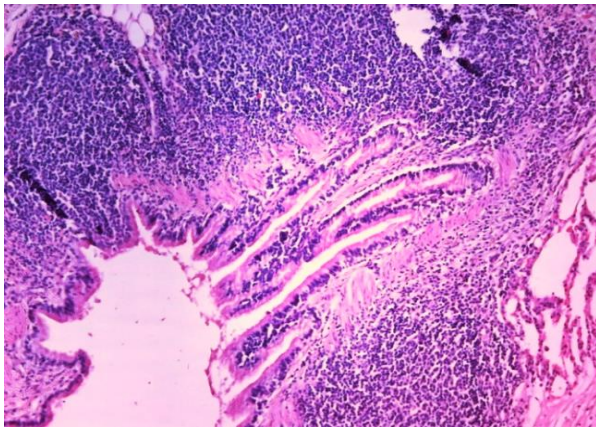
Рисунок 14 – Легкие, трахея интактных крыс, контрольная группа

В I группе эксперимента в срок 60 дней в бронхах крупного калибра (1-2 порядка) наблюдается значительное расширение зоны диффузной лимфоидной инфильтрации всех слоев стенки с формированием выраженных лимфоидных фолликулов без центров размножения, что приводило к уменьшению просвета бронхов, которые были спазмированы (рисунок 15).

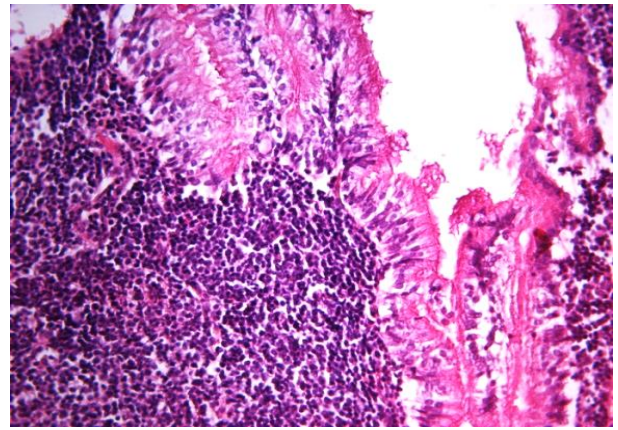
Диффузная инфильтрация лимфоцитами стенки бронхов сопровождалась выраженным бронхиолоспазмом, просвет в них приобретал узкий фестончатый характер. Следует отметить, что диффузная инфильтрация всех слоев стенки бронхиол, в основном представлена клеточным составом из однотипных лимфоцитов, ядра в них гиперхромные, округлых форм, занимают всю площадь цитоплазмы, оставляя тонкий ободок.

В опытной группе многих крыс в ряде бронхов в перибронхиальной зоне отмечалось формирование крупных лимфоидных фолликулов, представленные однотипными клетками лимфоидного ряда без центров размножения, как правило, в этих участках выявлялись множественные бронхиолоспазмы и очаги ателектазов (рисунок 16).

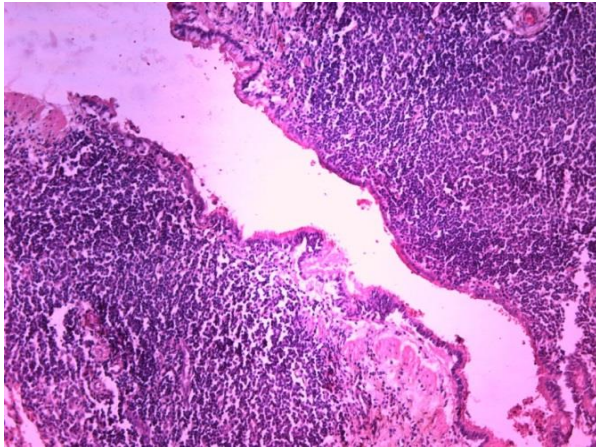




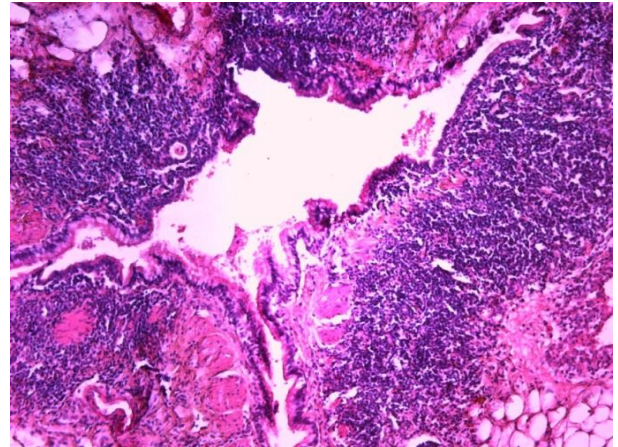
а



б

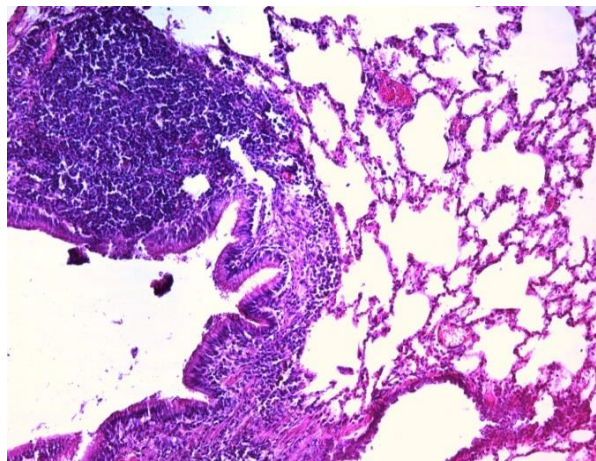


в

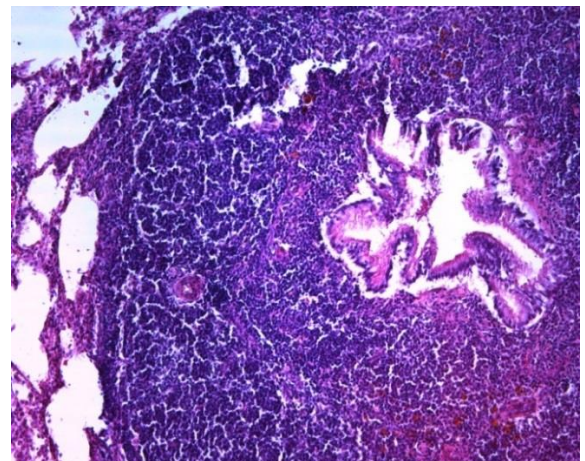


г

Рисунок 15 – Бронхи, I группа опыта, 60 дней: диффузная одноклеточная лимфоидная инфильтрация стенки бронха с формированием лимфоидных фолликулов без центров размножения, выраженный бронхиолоспазм (а,б,в,г). Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 400



а



б

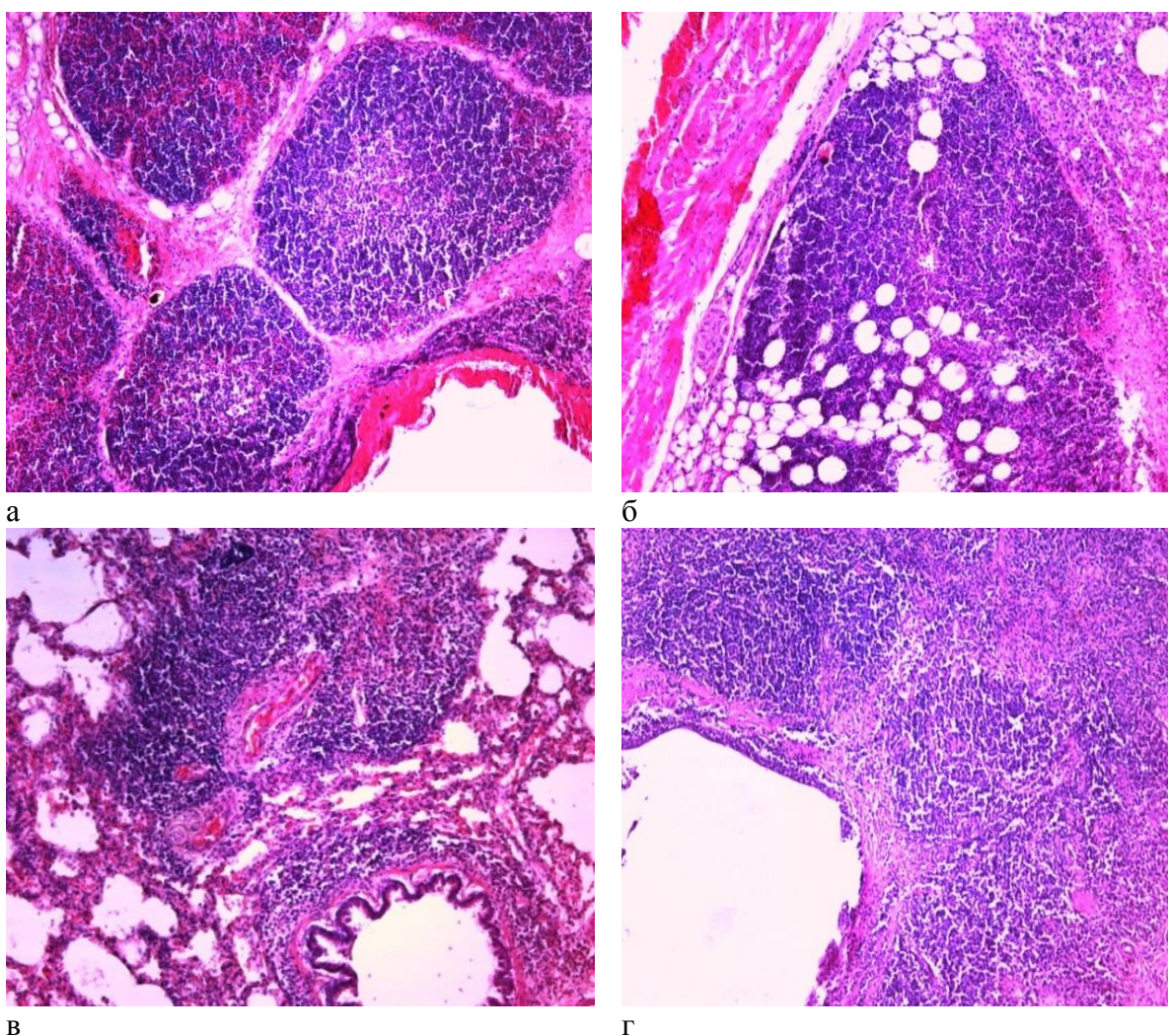
а – формирование лимфоидных фолликулов в стенке бронха, очаги ателектазов; б – диффузная инфильтрация одноклеточными лимфоцитами стенки бронхиол с бронхиолоспазмами. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а,б - X 200

Рисунок 16 – Легкие опытных животных, группа опыта I



При гистологическом исследовании группы бифуркационных лимфоузлов в поздние сроки (60-120 дней) отмечается выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов с наличием узких центров размножения, разделенных между собой прослойками соединительной ткани. В некоторых лимфатических узлах отмечено гиперплазия лимфоидной ткани и поля замещение их клетками жировой ткани, очаги липоматоза (рисунок 17 а, б).

Следует отметить, что происходит образование крупных периваскулярных лимфоидных гранулем и периваскулярная лимфоидная инфильтрация стенки сосудов малого калибра, что служит морфологическим эквивалентом разития продуктивного васкулита (рисунок 17 в) и перибронхиальная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов с центром размножения в стенке бронхиол (рисунок 17).



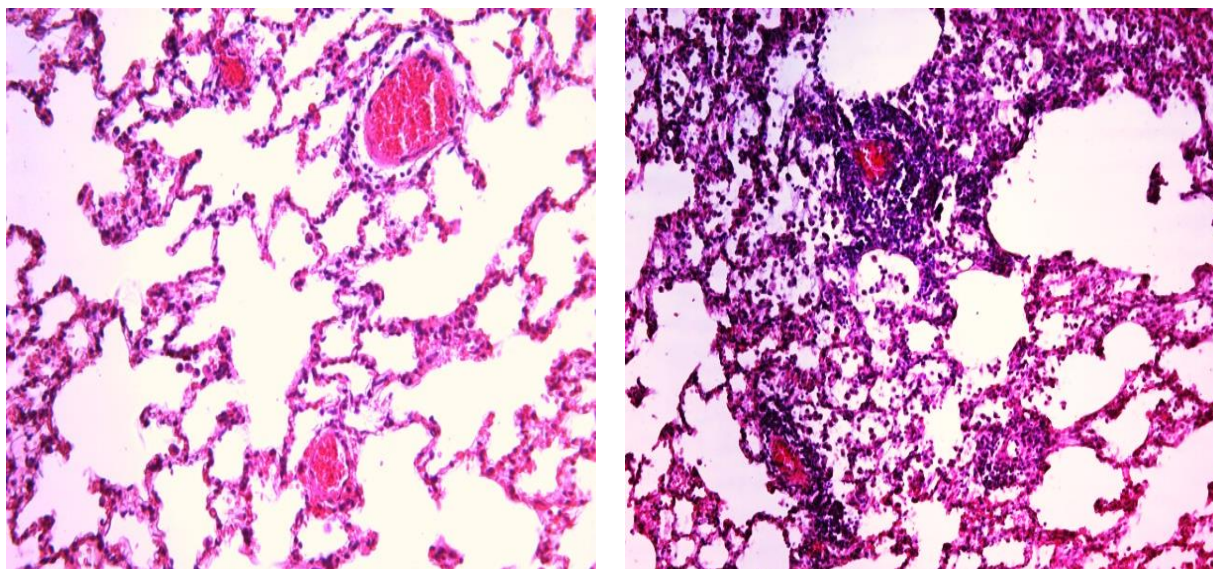
а – бифуркационный лимфатический узел, отмечается гиперплазия лимфоидных фолликулов; б – липоматоз гиперплазированных бифуркационных лимфоузлов; в – диффузная перибронхиальная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация, бронхиолоспазмы; г – формирование лимфоидных фолликулов в стенке бронхиол.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а -X 400, б, в, г - X 200

Рисунок 17 – Легкие опытных животных, I-II группа опыта



Кроме того, у животных в группе опыта с запылением, наблюдается аналогичная гистологическая картина в виде образования гигантских размеров лимфоидных инфильтратов по типу лимфом вокруг сосудов. Легкие в группе контроля характеризовались сохранностью структуры, отмечено полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (рисунок 18 а), тогда как в группе опыта наблюдалась периваскулярная лимфоидная инфильтрация, в значительной части в просветах ряда альвеол выявлялся экссудат с примесью лимфоцитов и десквамированных альвеолоцитов (рисунок 18 б).



а

б

а – ткань легкого в контрольной группе, б – периваскулярные лимфоидные инфильтраты, полнокровие сосудов, в просветах альвеол экссудат с примесью лимфоцитов и десквамированных альвеолоцитов в группе опыта с запылением.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а - X 200; б - X 100

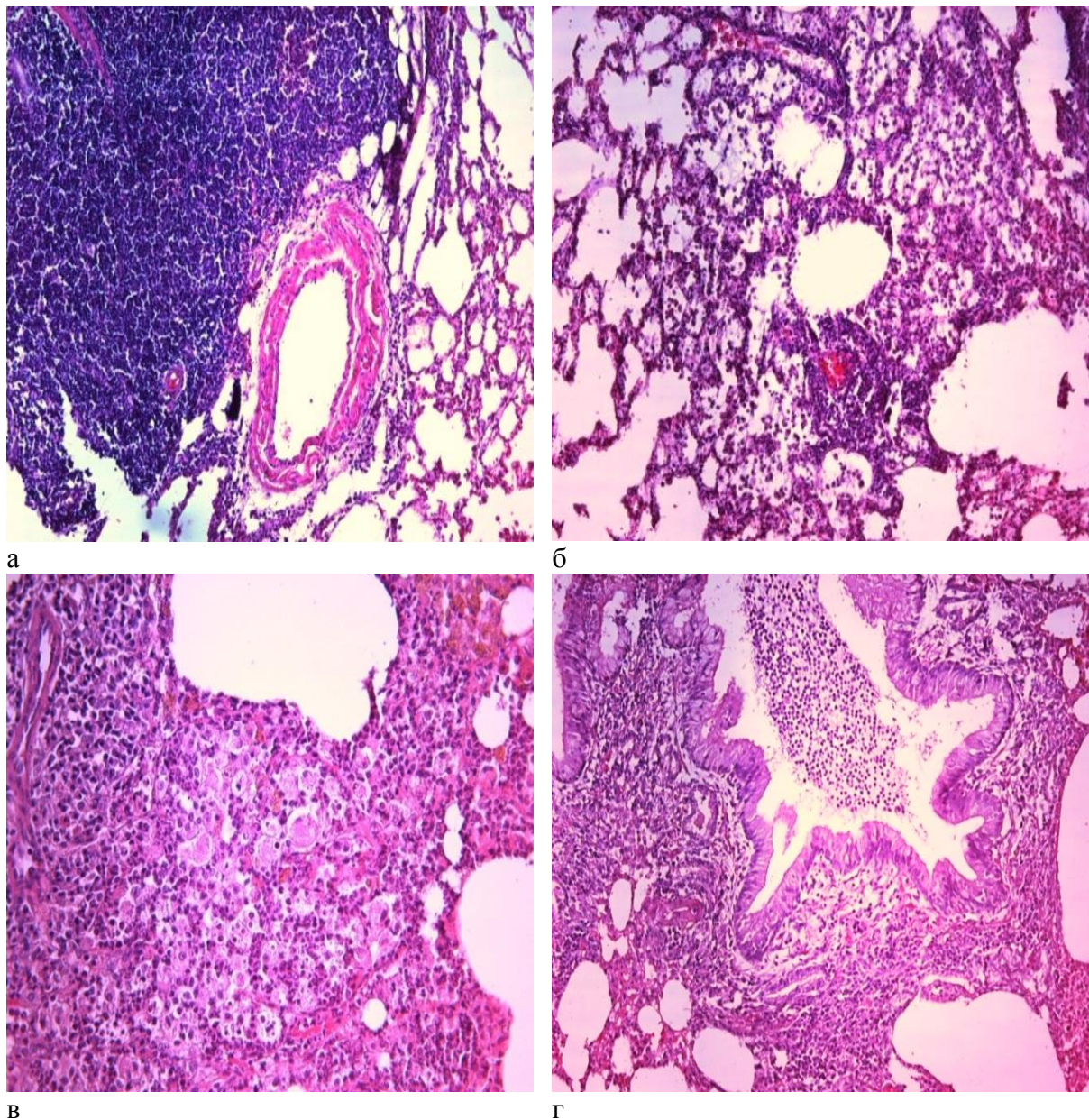
Рисунок 18 – Легкие опытных крыс контрольной группы и I группа

В II группе эксперимента в срок 120 дней в просветах альвеол определяли наличие лимфоидного экссудата с примесью десквамированных крупных альвеолоцитов 2 порядка. В данной группе экспериментальных животных отмечалось утолщение межальвеолярных перегородок за счет лимфоидной инфильтрации, отека стромы и формированием гигантских периваскулярных инфильтратов, выявлялись участки неравномерной воздушности с очагами ателектазов легкого. В перибронхиальной зоне отмечался фиброз с формированием сотовых структур и лимфоидной инфильтрацией стромы, в просветах бронхов обнаруживался экссудат с примесью лейкоцитов (рисунок 19).

Результаты патоморфологического исследования ткани легких экспериментальных животных с хроническим воздействием мелкодисперсной пыле-солевой аэрозолю со дна Аральского моря в дозе 0,15 мг/м<sup>3</sup> показали на 120 сутки происходили однотипные изменения с формированием



множественных лимфоидных фолликулов-гранул по типу «лимфоидных гранул или лимфом», данные образования имели четко очерченные округлые формы, и были представлены клетками лимфоидного ряда с крупными, округлых форм гиперхромными ядрами с тонким ободком цитоплазмы, располагались лимфоидные образования в периваскулярных зонах, стенки сосудов приобретали гомогенную структуру. Лимфоидные гранулемы в периваскулярных зонах достигали гигантских размеров.



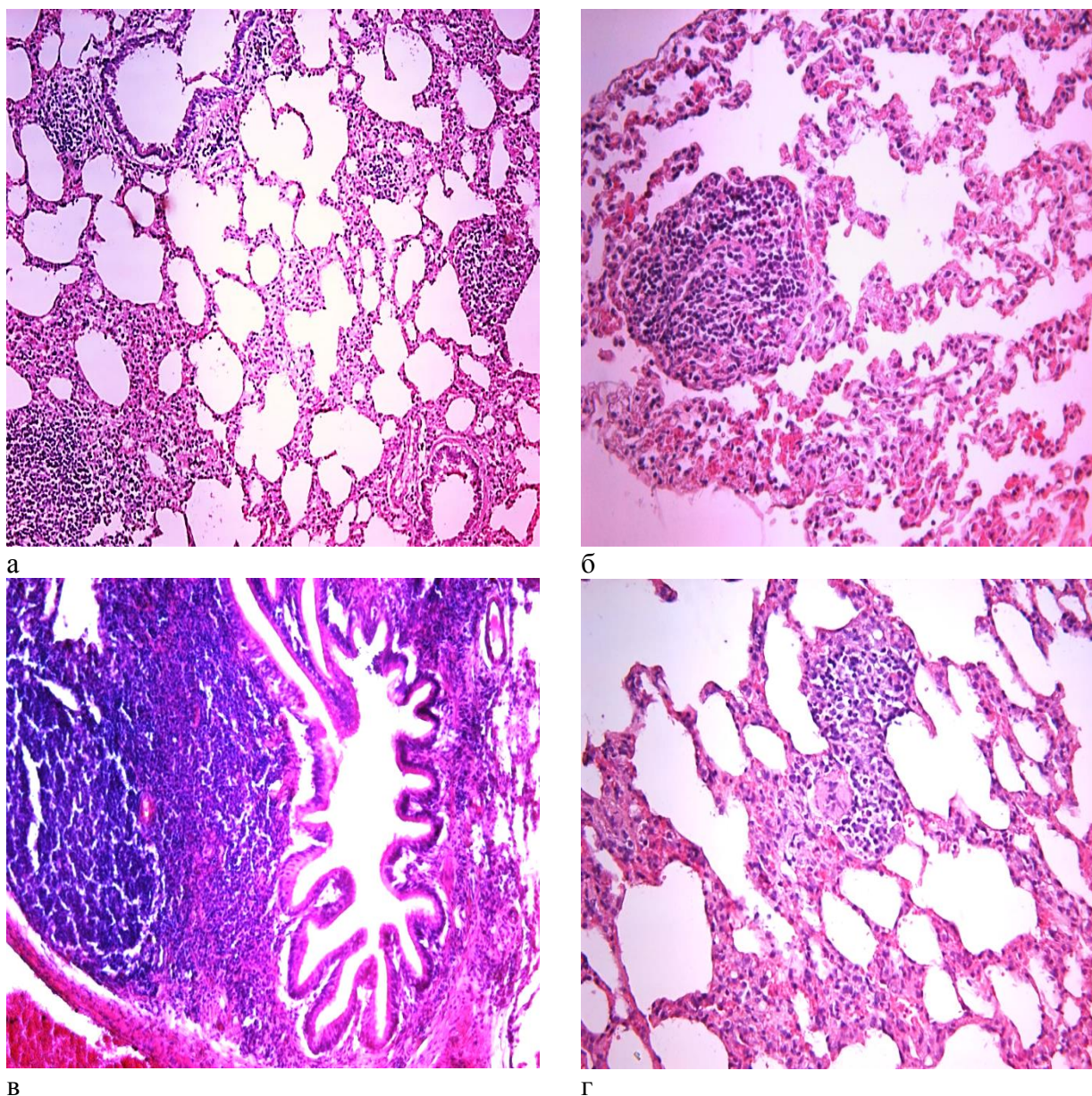
а – периваскулярные лимфоидные гранулемы; б – васкулиты сосудов малого калибра, очаги ателектазов; в - серозно-десквамативная пневмония с примесью лимфоцитов; г – периваскулярная и перибронхиальная инфильтрация, бронхиолоспазм, в просвете лимфоидный экссудат, очаги сотового легкого. Окраска: гематоксилином и эозином.

Ув.: а,б -X 100; в, г – X 200

Рисунок 19 – Легкие опытных животных, II группа опыта



Отмечалась также диффузная инфильтрация лимфоидными элементами всех слоёв стенки бронхов разного калибра и стенки трахеи, в просветах спазмированных бронхов обнаруживался лимфоидный экссудат, в перибронхиальной зоне определялись очаги ателектаза с формированием кистозных структур по типу сотового легкого, что является морфологическим эквивалентом лимфоидной пневмонии, что чаще развивается на фоне иммунодефицитного состояния, обусловленное различными причинами [188] (рисунок 20).

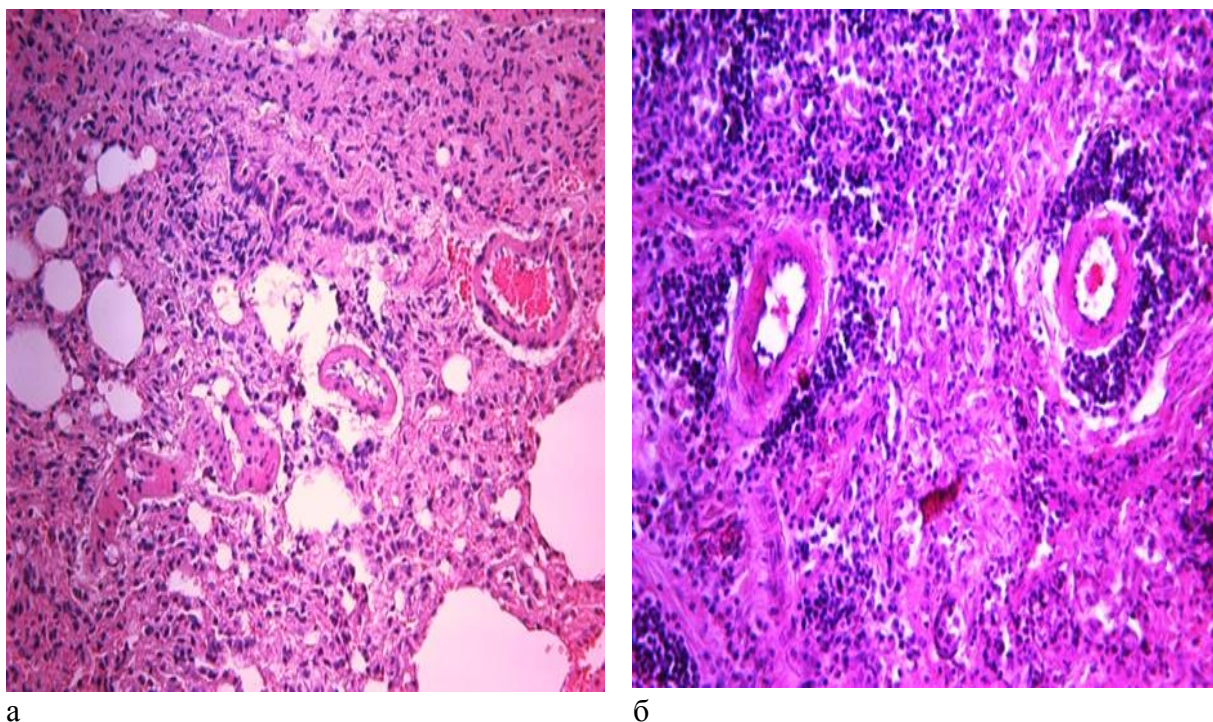


а, б – формирование лимфоидных гранул «лимфом»; в – лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов, бронхиолоспазмы; г – лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок, формирование периваскулярных инфильтратов, полнокровие капилляров. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а,г - X 200; б, в – X 400

Рисунок 20 – Легкие опытных крыс, II группа опыта



При оценке патоморфологических изменений после завершения в запыления аральской пылью дозой 0,15 мг/м<sup>3</sup> через 120 дней, но при дальнейшем продолжении восстановления до 30 дней, показали отдаленные результаты структурных изменений бронхолегочной системы в этой группе животных, что характеризовалось развитием обширных очагов пневмофиброза с формированием щелевидных и округлых форм безвоздушных сотовых структур, выявлялись очаги дистелектазов, множественные периваскулярные инфильтраты, в стенке сосудов отмечены склеротические изменения, что является морфологическим эквивалентом неспецифической интерстициальной пневмонии с исходом в пневмофиброз с формированием сотового легкого и множественными васкулитами (рисунок 21).



а – поля пневмофиброза и сотовых структур; б – множественные васкулиты и ангиосклероз в зоне фиброза. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 400

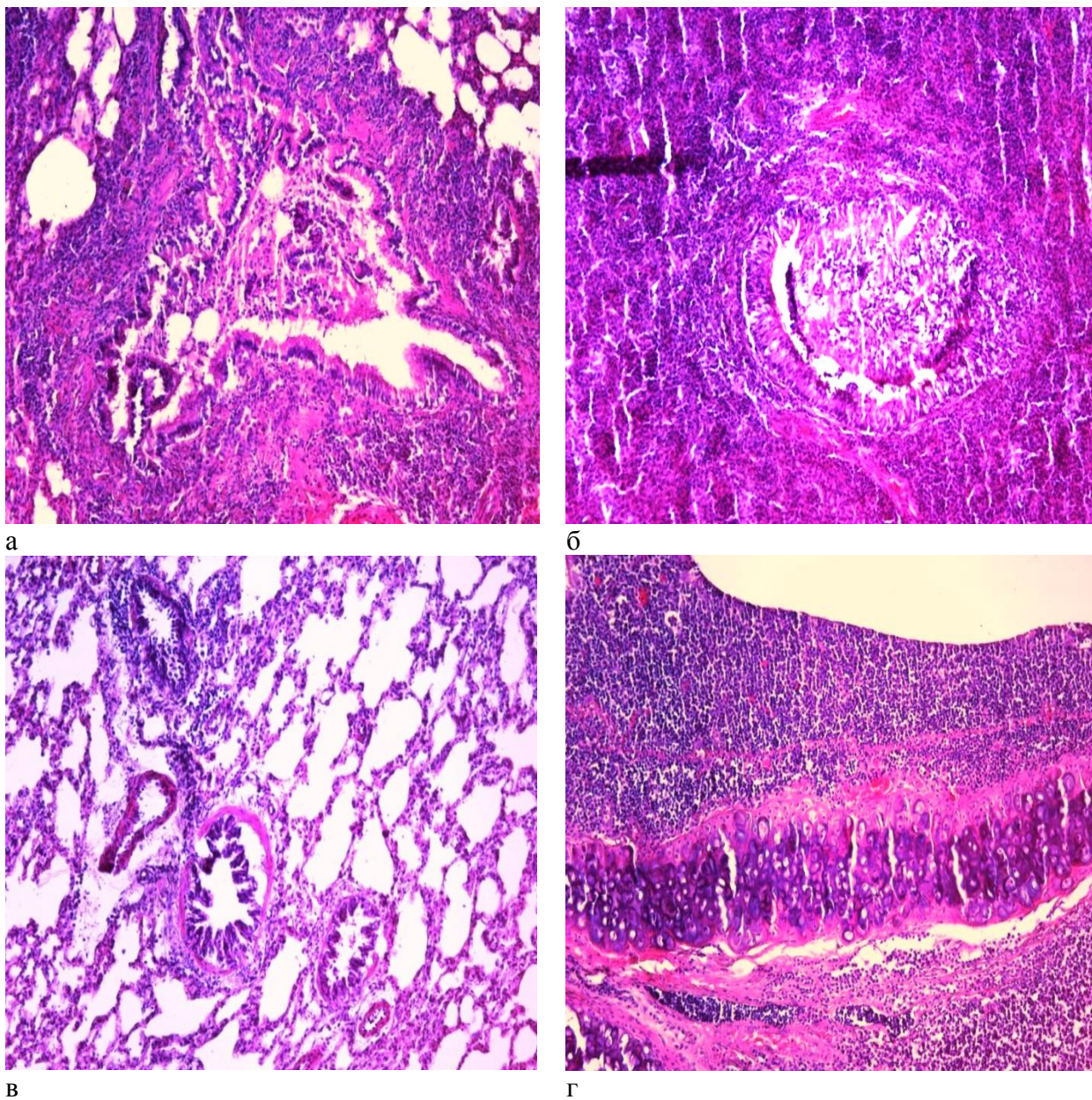
Рисунок 21 – Легкие опытных животных, III группа опыта

Выявленные морфологические изменения характеризовались формированием полей пневмофиброза в виде хаотического разрастания грубоволокнистой соединительной ткани.

В зоне пневмофиброза выявлялись склерозированные сосуды с выраженной лимфоидной инфильтрацией периваскулярных зон, что является морфологическим признаком хронического васкулита. Сохранялась диффузная лимфоидная инфильтрация стенки бронха в виде широких полей, ведущие к обтурации их просвета с формированием множественных бронхиолоспазмов, что подтверждает вовлечение в процесс бронхиол и мелкого калибра, респираторных бронхиол. Диффузная инфильтрация в виде широких полей



однотипными клетками лимфоидного ряда всех слоев стенки трахеи с десквамация слизистого слоя и обструкцией трахеобронхиального дерева (рисунок 22).



а – в зоне пневмофиброза обструкция крупных бронхов с лимфоидной инфильтрацией стенки; б – диффузная лимфоидная инфильтрация стенки бронха, обструкция просвета; в – множественные бронхиолоспазмы респираторного отдела; г – лимфоидная инфильтрация всех слоев стенки трахеи с десквамация слизистой с обструкцией просвета. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а,б,в – X 400; г - X 200

Рисунок 22 – Легкие опытных крыс, III группа опыта

Таким образом, патоморфологическое исследование легких экспериментальных животных в группе опыта с хронической интоксикацией сроком 120 суток в сравнении со структурой легочной ткани контрольной



группы характеризовалось диффузной лимфоидной инфильтрацией стенки трахеи, бронхов и бронхиол, а также межальвеолярных перегородок с формированием лимфоидных гранул с преимущественной локализацией в периваскулярной и перибронхиальной зонах. При этом диффузная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов в стенке бронхов и бронхиол сопровождалось выраженным бронхиолоспазмом, просвет в них приобретали щелевидный и фестончатый характер с обструкцией их просвета, что является морфологическим эквивалентом развития бронхообструктивного синдрома.

При исследовании бифуркационных лимфоузлов отмечается выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов с центрами размножения. Характерно формирование множественных однотипных лимфоидных гранул по типу «лимфом», которые имели четко очерченные округлые формы. Выявленные патоморфологические изменения можно расценивать как реактивную лимфоидную гиперплазию с преимущественным вовлечением в процесс интерстиция легких, периваскулярных и перибронхиальных зон, что по данным некоторых исследователей может быть связано с иммуносупрессивным состоянием [188, с.68-70].

Следовательно, при хроническом воздействии соле-пылевого аэрозоля Аральского моря в легких экспериментальных животных развивается иммунопатологический процесс характеризующийся формированием лимфоидных структур по типу лимфоидной интерстициальной пневмонии с формированием лимфоидных гранул и гиперплазией бронхоассоциированной лимфоидной ткани, развитием продуктивного васкулита и лимфоидной инфильтрацией интерстиция межальвеолярных перегородок, что сопровождалось их утолщением, формированием пневмофиброза и сотового легкого. Выявленные патоморфологические изменения являются морфологическим выражением интерстициальной пневмонии по типу гранулематозного процесса в виде лимфоидной пневмонии с исходом пневмофиброза с трансформацией в сотовое легкое.

### 3.2.2 Анализ состояния показателей окислительного метаболизма в крови экспериментальных животных при интоксикации соле-пылевыми аэрозолями Аральского моря

Ранее проведенные исследования показали, что при воздействии на организм различных факторов окружающей среды возникает окислительный стресс, который является основным звеном в развитии патологии со стороны органов дыхания. Пылевые частицы обладают прооксидантным действием и вызывают в первую очередь изменения со стороны липидов.

Проведен анализ состояния показателей окислительного метаболизма в крови экспериментальных животных.

Анализ динамики катаболитов пероксидации липидов после проведенного месячной затравки соле-пылевого аэрозоля со дна Аральского моря показал статистически достоверное повышение уровня ДК в первой

опытной группе в сравнении с показателями группы контроля, так ДК повысились 2,75 раз ( $266,3 \pm 18,2$  отн.ед/моль,  $p < 0,05$ ), КД имели некоторую тенденцию к повышению на 6% (таблица 5, рисунок 23).

Таблица 5 – Показатели катаболитов ПОЛ при воздействии соле-пылевого аэрозоля

Показатели	Контроль n=14	Группа опыта I n=20		Группа опыта II n=20		Группа опыта III n=20	
	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value
ДК, отн.ед/моль	$96,8 \pm 11,6$ 83,2- 110,7	$266,3 \pm 18,2^*$ 218,9- 302,7	$p_{к-I} < 0,05$	$250,7 \pm 32,0^*$ 213,5-287,1	$p_{к-II} < 0,05$	$248,7 \pm 31,6^*$ 212,3-281,8	$p_{к-III} < 0,05$
КД, отн.ед/моль	$97,8 \pm 12,6$ 83,5- 112,3	$103,6 \pm 14,0$ 73,6- 135,4	$p > 0,05$	$165,9 \pm 14,9^*$ / ** 149,1; 182,5	$p_{к-II} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$	$158,1 \pm 13,8^*$ 141,7- 174,5	$p_{к-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$
СПП, усл.ед	$0,56 \pm 0,002$ 0,53-0,58	$0,98 \pm 0,028^*$ 0,93- 0,99	$p_{к-I} < 0,05$	$0,74 \pm 0,023$ 0,71- 0,77	$p > 0,05$	$0,67 \pm 0,021$ 0,64- 0,7	$p > 0,05$
СВП, усл.ед	$0,43 \pm 0,0015$ 0,42- 0,44	$0,68 \pm 0,021^*$ 0,66- 0,69	$p_{к-I} < 0,05$	$0,59 \pm 0,019$ 0,57- 0,61	$p > 0,05$	$0,52 \pm 0,014$ 0,50-0,53	$p > 0,05$
МДА, мкмоль/мл	$0,85 \pm 0,023$ 0,82- 0,87	$0,48 \pm 0,012$ 0,46- 0,50	$p_{к-I} < 0,05$	$4,8 \pm 0,51^*$ 4,13- 5,53	$p_{к-II} < 0,05$ $p_{I-II} < 0,05$	$3,9 \pm 0,49^*$ 3,21- 4,57	$p_{к-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$
ШО, усл.ед	$0,01 \pm 0,0012$ 0,008-0,012	$0,05 \pm 0,008^*$ 0,03- 0,06	$p_{к-I} < 0,05$	$0,07 \pm 0,005$ * 0,06- 0,08	$p_{к-II} < 0,05$	$0,03 \pm 0,0018$ */** 0,02- 0,04	$p_{к-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
НО, мкмоль/л.	$0,30 \pm 0,026$ 0,2-0,4	$0,53 \pm 0,031^*$ 0,51-0,54	$p_{к-I} < 0,05$	$0,26 \pm 0,030$ ** 0,2- 0,3	$p_{I-II} < 0,05$	$0,18 \pm 0,03^*/$ ** 0,12- 0,25	$p_{к-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$
Примечания: * статистическая значимость с показателями контрольной группы, $p < 0,05$ ; ** статистическая значимость между показателями опытных групп, $p < 0,05$							

Суммарные первичные продукты достоверно увеличились ( $p < 0,05$ ) на 75% ( $0,98 \pm 0,028$  усл.ед), СВП на 58,1% ( $0,68 \pm 0,021$  усл.ед) в сравнении с данными контроля. Среди третичных продуктов ПОЛ отмечается повышение ШО в 5 раза ( $0,05 \pm 0,008$  усл.ед,  $p < 0,05$ ), тогда как малоновый диальдегид снизился на 43,5% ( $0,48 \pm 0,012$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ).

Для более тщательной характеристики разброса и рассеивания показателей определены медиана и определения асимметрии исследованных данных. Установлено, что имело место асимметрия более чем на 0,5 при сравнении средних значений и медианы в группе контроля среди показателей КД и СВП (рисунки 24, 25). Медиана (Me) КД составила 95,38 отн.ед/моль (асимметрия -0,9), СВП - 0,49 усл. ед. (асимметрия 0,9).

В первой опытной группе определена асимметрия ДК скошенная влево на -0,6, Me составила 266,2 отн.ед/моль. В данной группе медиана СВП скошена влево на -0,9, ШО – на -0,6 (рисунки 26, 27).

В группе опыта II, после хронической затравки в течение 120 дней, среди показателей ПОЛ повышены первичные продукты: увеличение ДК составило

2,6 раза ( $250,7 \pm 32,0$  отн.ед/моль,  $p < 0,05$ ), а КД - в 1,7 раза ( $165,9 \pm 14,9$  отн.ед/моль,  $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля.

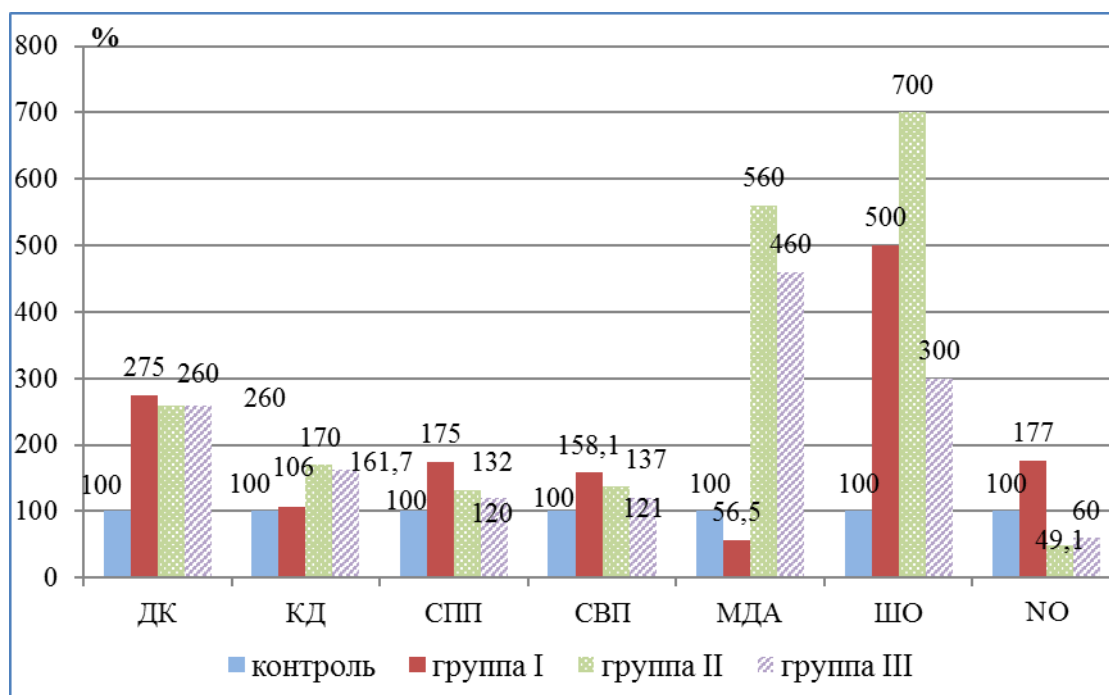
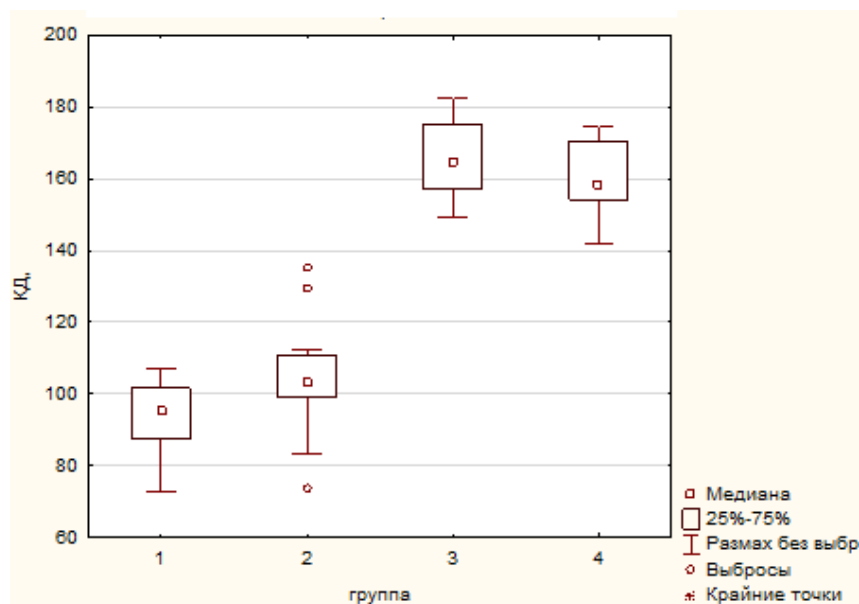


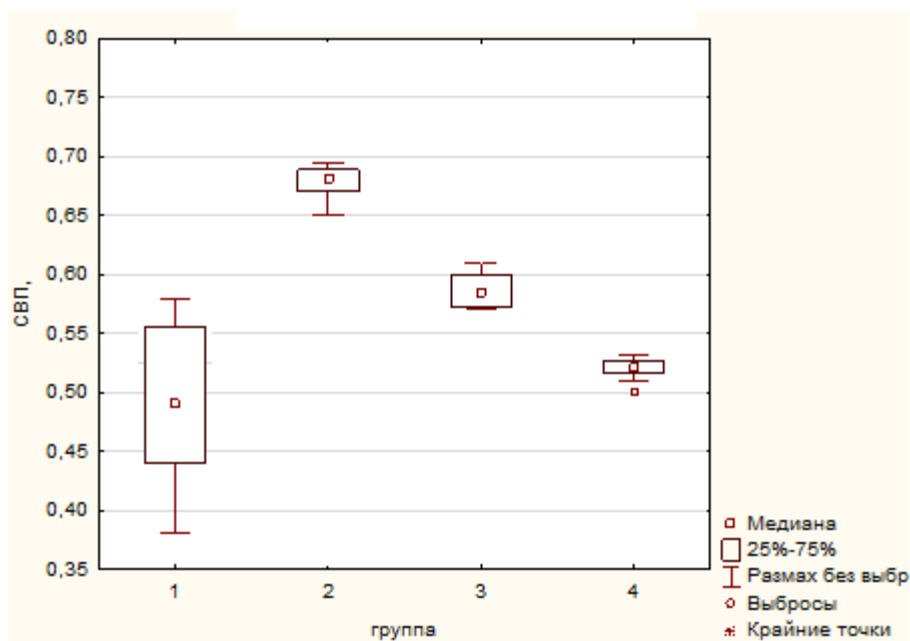
Рисунок 23 – Сравнение показателей ПОЛ опытных групп с данными контроля, %

В отношении первой опытной группы отмечалось снижение концентрации ДК на 6%, показатели КД достоверно повысились на 60%.



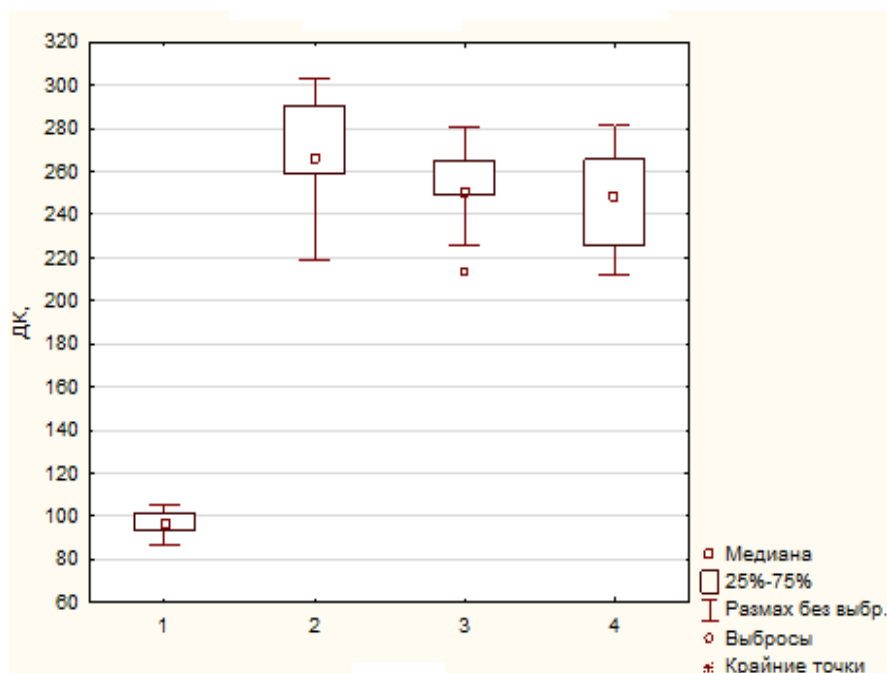
1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 24 – Показатель КД в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Me)



1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 25 – Показатель СВП в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Ме)

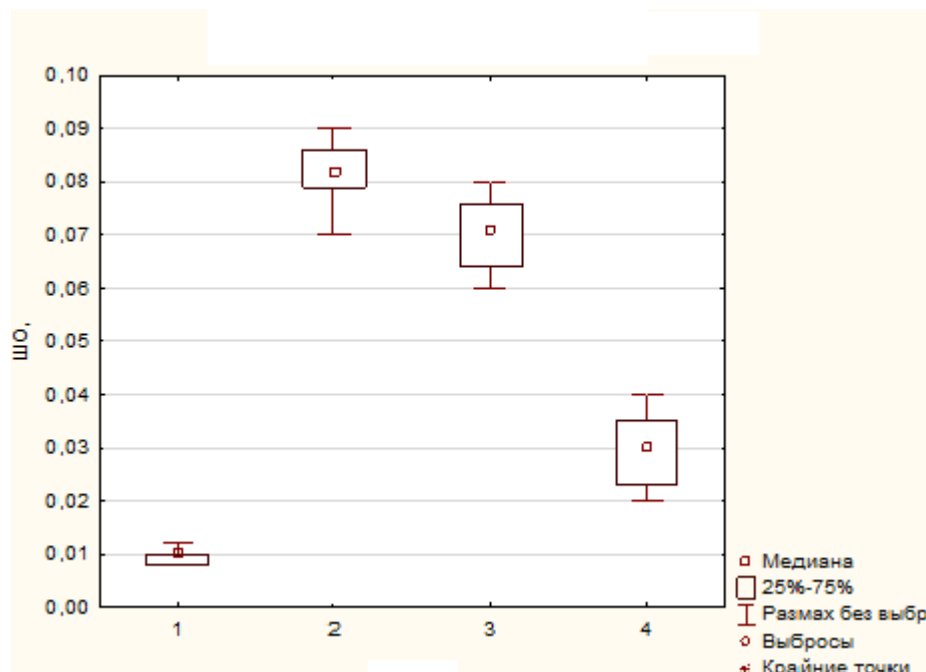


1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 26 – Показатель ДК в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Ме)

Суммарные первичные и вторичные продукты увеличились незначительно в сравнении с группой контроля: СПП - на 32% ( $0,74 \pm 0,023$

усл.ед.;  $p < 0,05$ ), СВП - на 37% ( $0,59 \pm 0,019$ ;  $p < 0,05$ ), тогда как в отношении I группы опыта данные показатели несколько снизились: СПП - на 24,4%, СВП - на 13,2%.



1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 27 – Показатель ШО в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Me)

Во второй экспериментальной группе отмечено повышение вторичных и третичных продуктов в сравнении с контролем, динамика степени роста показателя МДА составила в 5,6 раз ( $4,8 \pm 0,51$  мкмоль/мл;  $p < 0,05$ ) и ШО - в 7 раз ( $0,07 \pm 0,005$  усл.ед.;  $p < 0,05$ ). В отношении с результатами первой опытной группы повышение МДА составило в 4 раза ( $p < 0,05$ ), ШО – на 40%.

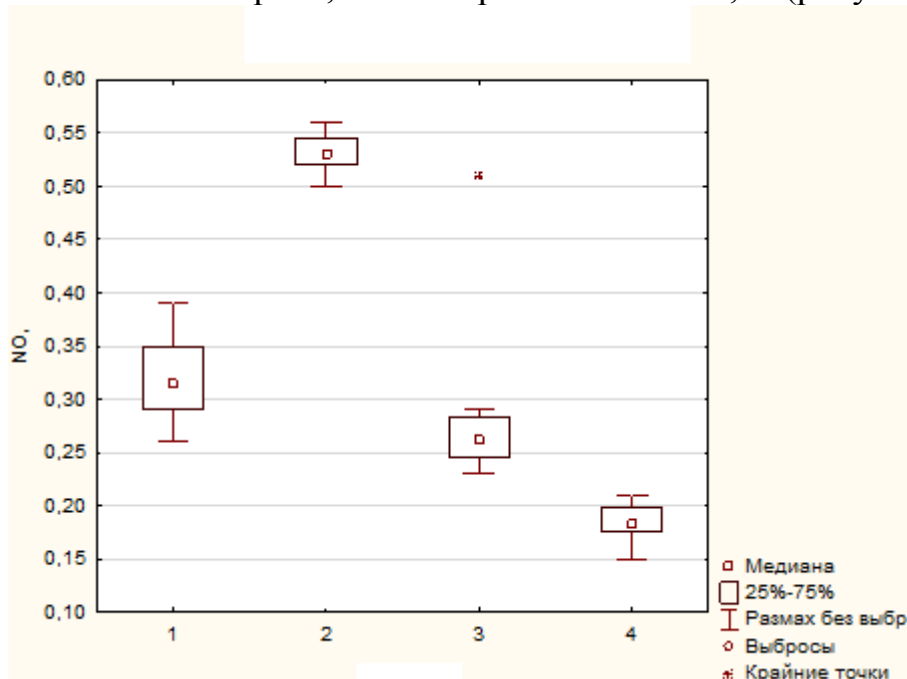
Во второй группе значимой асимметрии между средними значениями и медианой не отмечалось.

Показатели липопероксидации в опытной группе III превышали параметры группы контроля: ДК – в 2,6 раза ( $248,7 \pm 31,6$  отн.ед/моль;  $p < 0,05$ ), КД – на 61,7% ( $158,1 \pm 13,8$  отн.ед/моль;  $p < 0,05$ ), СПП увеличены на 20%, СВП – на 21%, МДА – в 4,6 раза ( $3,9 \pm 0,49$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ), ШО повышены в 3 раза ( $0,03 \pm 0,0018$  усл.ед,  $p < 0,05$ ).

После месячного восстановления в третьей группе в сравнении с опытной группой II установлено незначительное снижение показателей перекисного окисления липидов, только ШО в течение месяца достоверно снизились на 57,1% ( $p < 0,05$ ), ДК имели тенденцию к снижению на 0,8%, КД на 4,7%, СПП – на 9,5%, СВП – на 11,9; МДА – на 18,75%, ШО понижены на 57,1% ( $p < 0,05$ ).

В третьей опытной группе установлено отклонение медианы СВП в отношении среднего значения влево (асимметрия -1,01) (рисунок 25).

При сравнении показателей оксида азота основной группы I с контрольной группой отмечалось повышение на 77% ( $0,53 \pm 0,031$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), тогда как во второй опытной группе отмечалось снижение на 50,9% в отношении первой основной группы и находились на уровне контрольных данных. Показатель оксида азота после восстановления значительно понижается по сравнению со второй группой на 30%, с контрольной на 40% ( $0,18 \pm 0,03$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ). При анализе медианы во второй опытной группе установлено отклонение вправо, асимметрия составила 3,25 (рисунок 28).



1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 28 – Показатель NO в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Me)

Анализ активности ферментов антиоксидантной защиты показал разнонаправленные изменения первой опытной группе в сравнении с группой контроля, так отмечалось увеличение уровня ГПО в 3,26 раза ( $95,4 \pm 4,73$  ед.опт.пл./мл·мин;  $p < 0,05$ ) и снижение Кат на 48% ( $0,13 \pm 0,012$  моль  $H_2O_2$ /мл/мин;  $p < 0,05$ ) (таблица 6, рисунок 29).

Во второй группе тенденции АОЗ сохранялись и показатели ГПО были выше контрольных параметров на 40,1% ( $48,9 \pm 1,78$  ед.опт.пл./мл·мин;  $p < 0,05$ ), Кат снижен в 2,1 раза ( $0,12 \pm 0,017$  моль  $H_2O_2$ /мл/мин;  $p < 0,05$ ), при сравнении с данными группы опыта I глутатионпероксидаза снижена на 48,7%, Кат – на 7,7%.

После месячного восстановления параметры ГПО динамично увеличились и превышали данные контрольной группы в 2,4 раза ( $70,6 \pm 5,17$  ед.опт.пл./мл·мин;  $p < 0,05$ ).

Таблица 6 – Активность ферментов АОЗ и аденозиндезаминазы при воздействии соле-пылевого аэрозоля

Показатели	Контроль n= 14	Группа опыта I n=20		Группа опыта II n=20		Группа опыта III n=20	
	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value
ГПО, ед.опт.пл./ мл·мин	29,3±1,83 26,1- 32,7	95,4±4,73 * 88,4- 105,2	p <sub>к-I</sub> <0,05	48,9±1,78* 46,9-52,4	p <sub>к-II</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05	70,6±5,17*/ ** 63,2- 77,2	p <sub>к-III</sub> <0,05 p <sub>I-III</sub> <0,05
Кат, моль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл/ мин	0,25±0,041 0,19- 0,32	0,13±0,012* 0,08-0,16	p <sub>к-I</sub> <0,05	0,12±0,017* 0,09-0,15	p <sub>к-II</sub> <0,05	0,17±0,025* 0,13-0,18	p <sub>к-III</sub> <0,05
Кат/ГПО	0,0086±0,0001	0,0014±0,0001*	p <sub>к-I</sub> <0,05	0,0025±0,0001	p>0,05	0,024±0,0035	p <sub>к-III</sub> <0,05
АДА, нмоль аденозина/ мл·мин	14,7±1,74 11,43- 17,37	34,1±3,15* 27,3-39,4	p <sub>к-I</sub> <0,05	2,3± 0,24*/** 1,94- 2,97	p <sub>к-II</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05	4,5±0,83*/ ** 3,42-6,27	p <sub>к-III</sub> <0,05 p <sub>I-III</sub> <0,05

Примечания:  
\* статистическая значимость с показателями контрольной группы, p<0,05;  
\*\* статистическая значимость между показателями опытных групп, p<0,05

Активность каталазы снижена на 32% (0,17±0,025 моль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мл/мин). Показатели АОЗ группы III в сравнении со второй повышены: ГПО – 44, 3% (p<0,05), Кат - на 41,6% (p>0,05).

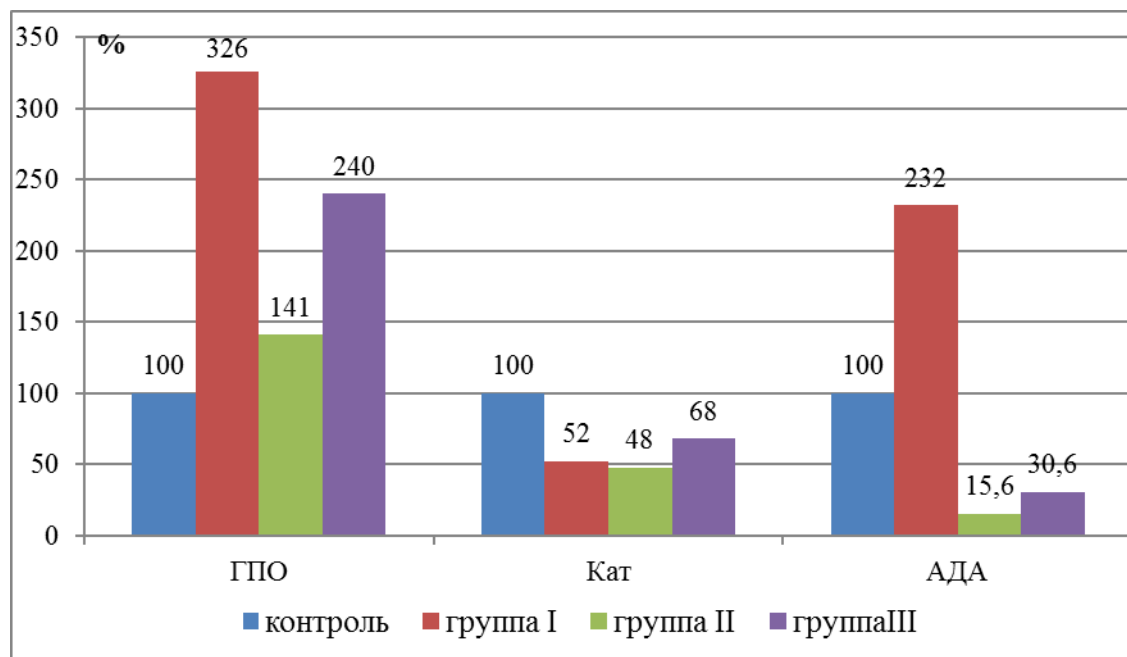
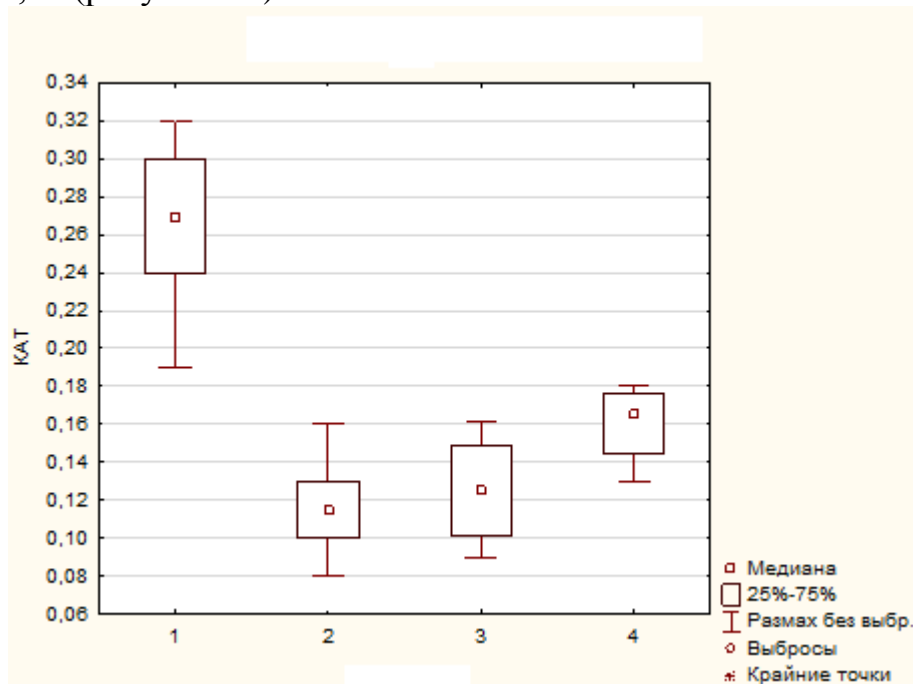


Рисунок 29 – Сравнение показателей АОЗ и АДА опытных групп в с данными контроля, %

В крови основной группы I в отношении контроля отмечалось повышение аденозиндезаминазы в 2,3 раза (34,1±3,15 нмоль аденозина/ мл·мин; p<0,05), во

второй и третьей группах установлена выраженная деградация параметров АДА в сравнении с группой контроля в 6,39 раза ( $2,3 \pm 0,24$  нмоль аденозина/мл·мин;  $p < 0,05$ ) и в 3,27 раза ( $4,5 \pm 0,83$  нмоль аденозина/мл·мин;  $p < 0,05$ ) соответственно. В группе восстановления в сравнении со опытной группой II АДА увеличилась на 95% ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ средних значений и медианы АОЗ и АДА показал различие Кат в группе восстановления со скошенностью влево. Асимметрия составила -0,66 (рисунок 30).



1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 30 – Показатель Кат в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Me)

Анализ полученных результатов показал, что воздействие пыле - солевыми аэрозолями Аральского моря в течение 60 дней приводит к значительной активации процессов перекисидации липидов в большей степени отмечалось увеличение первичных и третичных продуктов, в большей степени диеновых конъюгатов, суммарных первичных продуктов и Шиффовых оснований. В ответ на рост окислительного процесса изменялся профиль антиоксидантной защиты: повышался уровень глутатионпероксидазы, снижалась активность каталазы, также отмечался рост аденозиндезаминазы.

По данным некоторых авторов механизм действия NO связан с его способностью увеличивать активность антиоксидантной защиты и экспрессию кодирующих их генов [189]. Сама молекула NO обладает антиоксидантным эффектом, что может ограничивать активацию свободнорадикального окисления при стрессе и как следствие этого NO в течение первых двух месяцев экспозиции повышалась.



При хроническом воздействии пыли - солевыми аэрозолями Аральского моря в крови экспериментальных животных установлено усиление перекисного окисления липидов с повышением активности вторичных и третичных катаболитов: малонового диальдегида, Шиффовых оснований в 5-7 раз превышающие контрольные значения, на фоне которых отмечается инактивация ферментов антиоксидантной защиты и аденозиндезаминазы.

Учитывая, что аденозиндезаминаза является ключевым ферментом пуринового обмена и, следовательно, снижение активности АДА является критическим для процессов биосинтеза нуклеиновых кислот [190].

К месяцу восстановления после эксперимента прослеживается снижение активации процессов ПОЛ, характеризующееся снижением содержания кетодиенов, малонового диальдегида и оснований Шиффа, усилением активности АОЗ: глутатионпероксидазы, каталазы и аденозиндезаминазы.

Таким образом, при воздействии пыли - солевыми аэрозолями Аральского моря на организм экспериментальных животных в крови наблюдается повышение уровней различных катаболитов ПОЛ, снижение активности показателей АОЗ в зависимости от времени экспозиции. Прекращение воздействия соле-пылевого аэрозоля приводит к уменьшению процессов перекисидации липидов и активации антиоксидантной системы организма.

### 3.2.3 Изменения иммунного статуса в процессе интоксикации соле-пылевыми аэрозолями у экспериментальных животных

Изменение иммунного статуса является одним из ранних и чувствительных признаков воздействия неблагоприятных факторов на организм и может служить критерием риска развития заболеваний дыхательных путей.

Иммунная система за счет своей интегральной роли в регуляции адаптивного ответа на множество факторов внешней и внутренней среды, постоянного обновления и динамичного реагирования является критической мишенью для большого числа факторов физической и химической природы. Формирование досимптомных изменений иммунного баланса будут с одной стороны маркерами неблагополучия условий обитания, с другой, заложат основу развития патологического процесса. Предыдущие скрининговые исследования выявили иммунодефицитные состояния разного уровня у жителей Аральского региона, поэтому акцент на углубленном изучении иммунологической реактивности в процессе воздействия комплекса неблагоприятных факторов и соле-пылевых аэрозолей в эксперименте стал частью данного исследования.

В результате проведенного иммунологического исследования установлено, что после эксперимента длительностью 60 дней в группе опыта I содержание общих Т-лимфоцитов (CD 3) практически не изменялось ( $70,1 \pm 0,31\%$ ), как и цитотоксических лимфоцитов ( $20,6 \pm 0,73\%$ ), однако начинает возрастать содержание Т-хелперов (CD 4) до  $49,2 \pm 0,23\%$ , что сразу же отражается на иммунорегуляторном индексе с его ростом до  $1,9 \pm 0,67$  (таблица 7, рисунок 31).

Таблица 7 – Иммунологические показатели в течение экспериментального исследования с соле-пылевым аэрозолем на крысах

Показатели	Контроль n= 14	Группа опыта I n=20		Группа опыта II n=20		Группа опыта III n=20	
	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value
CD3, %	71,2±0,52 69,16- 74,13	70,1±0,31 68,51-71,85	p>0,05	58,9±0,75* 56,1- 61,7	p <sub>к-II</sub> <0,05	60,7±0,41*/** 57,82- 62,76	p <sub>к-III</sub> <0,05 p <sub>II-III</sub> <0,05
CD4, %	45,2±0,26 43,68- 46,81	49,2±0,23* 47,1- 50,52	p <sub>к-I</sub> <0,05	40,9±0,85 ** 37,93- 43,27	p <sub>I-II</sub> <0,05	44,9±0,45 43,65- 46,88	p>0,05
CD8, %	22,5±0,37 20,25-25,03	20,6±0,73 18,17-23,65	p>0,05	27,1±0,53** 25,41- 30,15	p <sub>к-II</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05	23,7±0,62 21,85-26,74	p>0,05
CD4/ CD8	1,5±0,4 0,9- 2,0	1,9±0,67 1,01-3,12	p>0,05	2,3±0,65 1,32- 3,78	p>0,05	1,8±0,55 0,96-3,79	p>0,05
ИЛ – 6, пг/мл	27,58±2,04 22,65- 30,26	117,61±5,28 80,39-123,05	p <sub>к-I</sub> <0,05	95,98±4,79 89,5- 101,51	p <sub>к-II</sub> <0,05	37,58±1,67** 30,24- 45,7	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>II-III</sub> <0,05

Примечания:  
\* статистическая значимость с показателями контрольной группы, p<0,05;  
\*\* статистическая значимость между показателями опытных групп, p<0,05

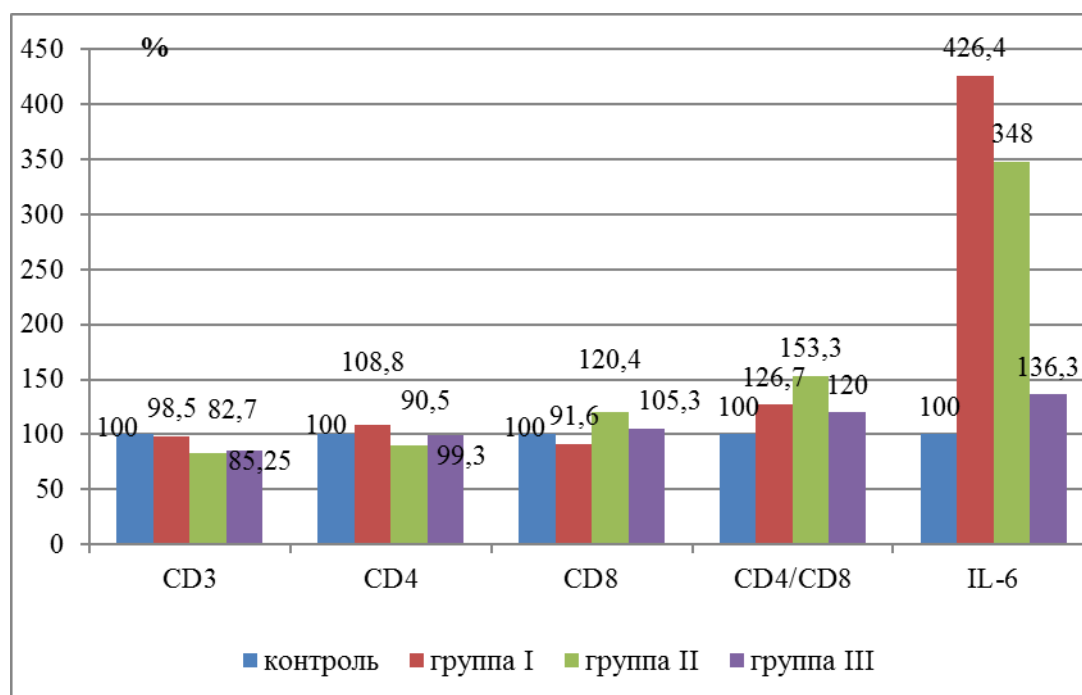
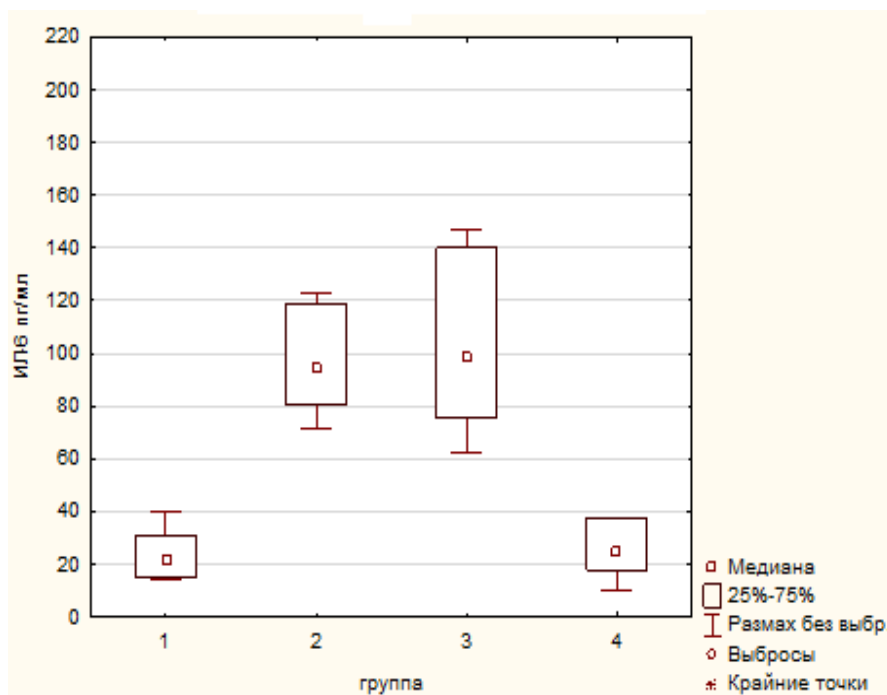


Рисунок 31 – Сравнение показателей иммунного статуса опытных групп с данными контроля, %

Одновременно в первой группе эксперимента определено резкое, 4-х кратное повышение сывороточного уровня интерлейкина-6 до 117,61±5,28 пг/мл (p<0,05) с 27,58±2,04 пг/мл в группе контроля.

Сравнительный анализ средних параметров и медианы установил различие в контрольной группе данных ИЛ-6 со скошенностью данных вправо, Me - 18,7 пг/мл, асимметрия - 1,7 (рисунок 32).



1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 32 – Показатель ИЛ-6 в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Ме)

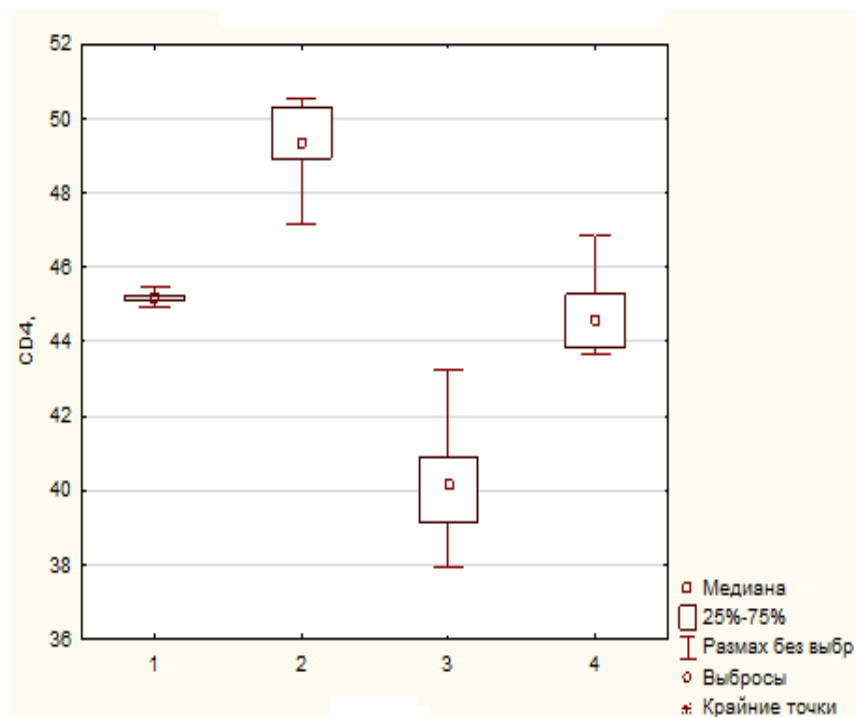
В первой опытной группе асимметрия данных ИЛ-6 сохраняется (1,3), появляется асимметрия данных CD4 на -0,85 (рисунок 33).

Через 120 дней воздействия аэрозолей иммунные сдвиги приобрели более грубый характер. Установлено снижение содержания как общих лимфоцитов на 17,3% ( $58,9 \pm 0,75\%$ ), так и хелперных популяций лимфоцитов на 9,6% ( $40,9 \pm 0,85\%$ ) в сравнении с контрольной группой ( $71,2 \pm 0,52\%$  и  $45,2 \pm 0,26\%$  соответственно), на 16,9% Т-хелперов в сравнении I группой опыта ( $49,2 \pm 0,23\%$ ).

Показано увеличение Т-супрессоров на 20,4% ( $27,1 \pm 0,53\%$ ) в сравнении с группой контроля ( $22,5 \pm 0,37\%$ ) и на 28,8% в сравнении с группой I эксперимента ( $20,6 \pm 0,73\%$ ).

Во второй опытной группе далее возрос иммунорегуляторный индекс до  $2,3 \pm 0,65$ , содержание ИЛ-6 остается стабильно высоким и превышало контрольные показатели в 3,5 раз ( $95,98 \pm 4,79$  пг/мл;  $p < 0,05$ ).

Анализ данных третьей экспериментальной группы после 30 дней восстановления показал некоторое незначительное снижение CD3 на 14,75% ( $60,7 \pm 0,41\%$ ) в сравнении с группой контроля, при сравнении с группой II имеет тенденцию к увеличению. CD4 и CD8 не имели различий с контрольными показателями ( $44,9 \pm 0,45\%$  и  $23,7 \pm 0,62\%$  соответственно).



1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 33 – Показатель CD4 в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Me)

В данной группе в сравнении со второй группой со 120 днями экспозиции CD4 был недостоверно увеличен на 9,8%, тогда как CD8 ниже на 12,5%.

Течение восстановительного периода оказывает мало влияния на содержание CD3, CD4 лимфоцитов периферической крови. Выявлено резкое снижение содержания ИЛ-6 до  $37,58 \pm 1,67$  пг/мл и установлено, что начинается первым нормализоваться индекс CD4/CD8 за счет некоторого снижения (на 8,8%) цитотоксических лимфоцитов.

Анализ изменений показывает, что в течение двух месяцев эксперимента с использованием затравки соле-пылевого аэрозоля Аральского региона, мы видим наличие резерва иммунной регуляции, который позволяет удерживать центральные механизмы в нормальных пределах, лишь незначительно отражается напряженность работы иммунной системе в иммунорегуляторном индексе. Однако местные и локальные процессы в легочной ткани и слизистых под действием соле-пылевого аэрозоля уже способствуют бурному развитию асептического воспаления. После 120 дней затравки изменения иммунной системы становится более глубокими и затрагивают и системные механизмы.

Определены признаки, которые можно трактовать как наличие острой воспалительной реакции, так и вторичной иммуносупрессии, однако стабильно высокий уровень ИЛ-6, указывает на воспалительный характер изменений, когда массивный расход и локальная реакция в тканях способствует снижению содержания иммунокомпетентных клеток в периферической крови.

Все возрастающий уровень иммунорегуляторного индекса также указывает на это.

После прекращения воздействия ирритантов можно отметить достаточно быстрое восстановление общей реактивности. Резко падает уровень провоспалительного цитокина и начинает восстанавливаться содержание всех популяций Т-лимфоцитов.

В исследовании установлены крайне ранние изменения иммунной системы в ответ на воздействия соле-пылевого аэрозоля Аральского региона путем затравки на экспериментальных животных. Уже при воздействии аэрозоля без превышения ПДК в течение первых двух месяцев можно отметить существенный сдвиг воспалительного баланса, который отражает раздражающий эффект на слизистые и барьерные органы, однако высокие адаптивные резервы позволяют удерживать данные изменения на уровне локальных. Дальнейшее воздействие углубляет поражение и приводит к развитию вторичного иммунодефицита по Т-клеточному типу.

Восстановительный период способствует обратному течению приспособительно-патологического процесса, когда первым падает уровень провоспалительного интерлейкина - 6, а след за ним нормализуются центральные базовые показатели иммунной системы.

Таким образом, воздействие соле-пылевого аэрозоля Аральского моря способствуют провоспалительному статусу и вторичному иммунодефициту. Но явные изменения в параметрах иммунного статуса являются уже показателями дезадаптации, патологические процессы начинаются раньше явных сдвигов в базовых клинических показателях. В свою очередь хроническое воспаление является причиной и фундаментом для утяжеления большого ряда заболеваний, от сердечно-сосудистых, до аллергических и аутоиммунных, что будет отражаться на демографических показателях и заболеваемости социально-значимыми заболеваниями в условиях реального воздействия токсических солевых аэрозолей в атмосфере.

3.2.4 Уровень циркулирующих нуклеиновых кислот и соотношения отдельных фракций гистоновых белков крови у крыс при интоксикации соле-пылевыми аэрозолями

Воздействию различных факторов окружающей среды, может индуцировать нарушения на клеточном и субклеточном уровнях, приводящих к нарушению межклеточной сигнализации и мембранного транспорта, которые являются пусковым механизмом развития патофизиологических процессов в организме. В последнее время большое внимание уделяется изучению характера изменения внеклеточных циркулирующих нуклеиновых кислот (вкНК), их роли в механизмах развития патологических процессов. Рассматриваются также диагностические перспективы определения показателей вкНК [132, с. 14-17].



Проведенное исследование показало, что у крыс при двухмесячной заправке наблюдалось повышение показателя кислото-растворимой фракции 1,8 раза ( $0,89 \pm 0,06$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ), повышение внеклеточных нуклеиновых кислот вкРНК на 64% ( $0,46 \pm 0,054$  мкг/мл) и вкДНК на 68% ( $0,46 \pm 0,054$  мкг/мл) по сравнению с группой контроля ( $0,49 \pm 0,12$  мкг/мл;  $0,28 \pm 0,036$  мкг/мл и  $0,31 \pm 0,09$  мкг/мл соответственно) (таблица 8, рисунок 34).

Таблица 8 – Показатели внеклеточных нуклеиновых кислот и кислото-растворимой фракции в крови у крыс при воздействии соле-пылевыми аэрозолями

Показатели	Контроль n= 14	Группа опыта I n=20		Группа опыта II n=20		Группа опыта III n=20	
	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value
КРФ, мкг/мл	$0,49 \pm 0,12$ 0,37-0,61	$0,89 \pm 0,06^*$ 0,81- 0,95	$p_{к-I} < 0,05$	$0,53 \pm 0,04^{**}$ 0,47-0,59	$p_{I-II} < 0,05$	$0,32 \pm 0,04^{**}$ 0,26-0,4	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
вкРНК, мкг/мл	$0,28 \pm 0,036$ 0,24-0,61	$0,46 \pm 0,054$ 0,38- 0,53	$P > 0,05$	$0,43 \pm 0,11$ 0,3- 0,58	$P > 0,05$	$0,24 \pm 0,02^{**}$ 0,2-0,28	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
вкДНК, мкг/мл	$0,31 \pm 0,09$ 0,2- 0,4	$0,52 \pm 0,083^*$ 0,43- 0,6	$p_{к-I} < 0,05$	$0,47 \pm 0,02^*$ 0,43- 0,52	$p_{к-II} < 0,05$	$0,30 \pm 0,04^{**}$ 0,24-0,38	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
Примечания: * статистическая значимость с показателями контрольной группы, $p < 0,05$ ; ** статистическая значимость между показателями опытных групп, $p < 0,05$							

Во второй опытной группе после 120 дней экспозиции соле-пылевым аэрозолям внеклеточные нуклеиновые кислоты превышали данные контроля, так КРФ на 8,2% ( $0,53 \pm 0,04$  мкг/мл) вкРНК на 53,6% ( $0,43 \pm 0,11$  мкг/мл) и вкДНК на 51,6% ( $0,47 \pm 0,02$  мкг/мл).

При сравнении второй и первой экспериментальных групп установлено резкое снижение КРФ на 40,4%, вкРНК на 6,5% и вкДНК на 9,6%.

Для определения рассеянности показателей проанализированы медианы, установлено, что Me вкРНК выше средних показателей в группе II, асимметрия составила -1,5 (рисунок 35).

После месячного восстановления после хронической заправки показатели кислото-растворимой фракции внеклеточных нуклеиновых кислот вкРНК и вкДНК в крови у крыс понижены, так данные КРФ уменьшились на 34,7% ( $0,32 \pm 0,04$  мкг/мл), вкРНК - на 14,3% ( $0,24 \pm 0,02$  мкг/мл), вкДНК – на 3,2% ( $0,30 \pm 0,04$  мкг/мл) в сравнении с группой контроля. При сравнении параметров третьей группы со второй – было установлено, что все показатели снижены так КРФ на 39,6% ( $0,32 \pm 0,04$  мкг/мл) вкРНК на 4,2% ( $0,24 \pm 0,02$  мкг/мл) и вкДНК на 36,2% ( $0,30 \pm 0,04$  мкг/мл).

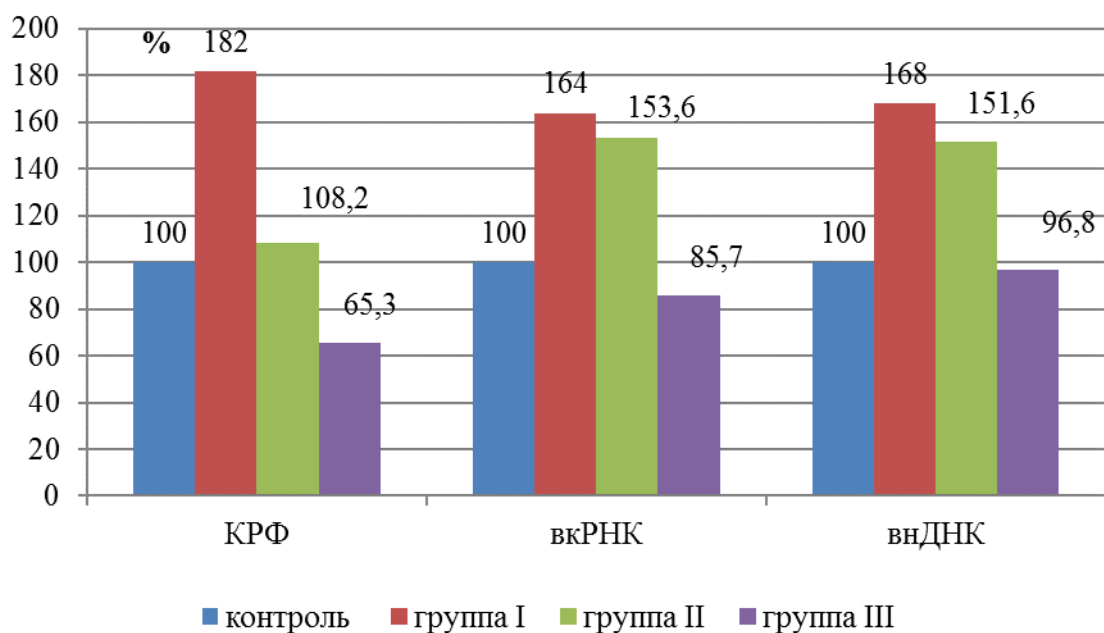
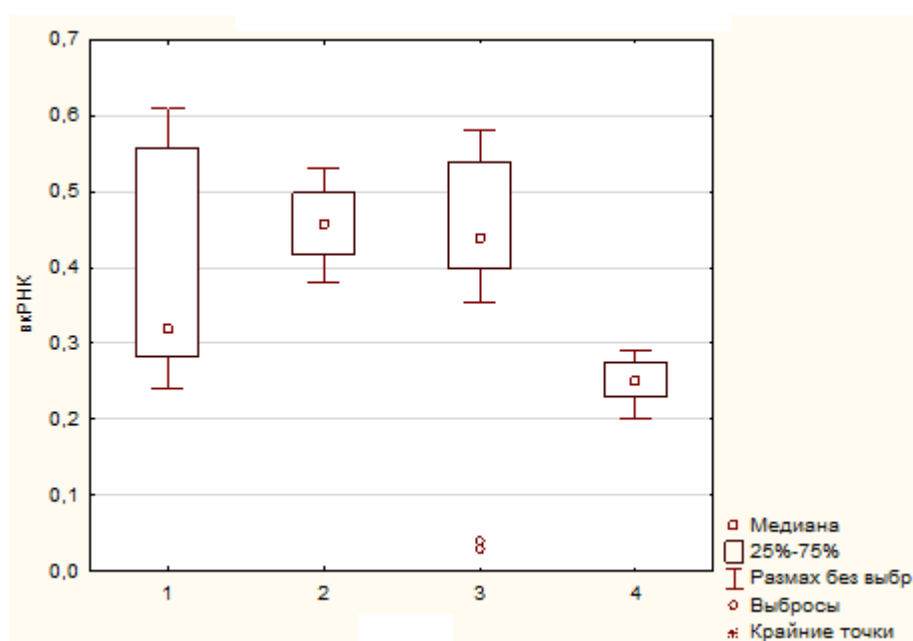


Рисунок 34 – Сравнение показателей внеклеточных нуклеиновых кислот и кислото-растворимой фракции опытных групп с данными контроля, %.

Параметры молекулярно-клеточных показателей крови у крыс после месячного восстановления резко снижаются до параметров контрольной группы.



1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 35 – Показатель вкРНК в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Ме)

Изменение показателей КРФ, вкРНК и вкДНК можно объяснить появлением в кровотоке в результате гибели ядродержащих клеточных элементов, созревания эритроцитов и тромбоцитов, а также активной секреции нуклеиновых кислот во внеклеточное пространство, при воздействии комплексными негативными факторами при воздействии пыле-солевыми аэрозолями.

Как известно из литературных источников и по результатам ранее проведенных нами исследований, реакции окислительной модификации макромолекул играют важную роль в механизмах регуляции распада белков и образования свободных радикалов (к числу которых относятся активные формы кислорода, NO и его производные) ведет к деструкции белков, нуклеиновых кислот, липидов. Это обуславливает дезадаптацию и нарушение генетического аппарата клеток.

При метаболических процессах происходит нарушение всех синтетических и пролиферативных процессов, которые непосредственно затрагивают ядерные структуры клеток. Изменение генерации активных форм кислорода может оказывать влияние не только на надмолекулярные комплексы и нуклеиновые кислоты (КРФ, РНК, ДНК) в крови, а также Н<sub>1</sub>, Н<sub>2А</sub>, Н<sub>3</sub>, Н<sub>4</sub>, Н<sub>2В</sub> фракции гистоновых белков, в следствии этого, было проведено определение содержания данных гистонов.

При сравнении показателя фракции Н<sub>1</sub> после затравки установлено повышение в 1,3 раза по сравнению с контролем (таблица 9, рисунок 36).

Таблица 9 – Показатели Н<sub>1</sub>, Н<sub>2А</sub>, Н<sub>3</sub>, Н<sub>4</sub>, Н<sub>2В</sub> фракций гистоноподобных белков в крови у крыс при интоксикации пыле - солевыми аэрозолями

Показатели	Контроль n= 14	Группа опыта I n=20		Группа опыта II n=20		Группа опыта III n=20	
	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value	M±m (ДИ)	p-value
Н <sub>1</sub> , усл.ед.	0,82±0,09 0,7- 0,98	1,25±0,075 0,75- 1,40	p>0,05	1,08±0,08 0,92- 1,2	p>0,05	0,31±0,002 */ ** 0,3-0,38	p <sub>к-III</sub> <0,05 p <sub>г-III</sub> <0,05 p <sub>п-III</sub> <0,05
Н <sub>2А</sub> , Н <sub>3</sub> , Н <sub>4</sub> , усл.ед.	0,57±0,06 0,5- 0,68	0,75±0,081 0,6-0,83	p>0,05	0,79±0,04* 0,7- 0,85	p <sub>к-II</sub> <0,05	0,27±0,006 */ ** 0,25- 0,31	p <sub>к-III</sub> <0,05 p <sub>г-III</sub> <0,05 p <sub>п-III</sub> <0,05
Н <sub>2В</sub> , усл.ед.	0,89±0,09 0,75- 1,02	1,44±0,053* 1,35-1,5	p <sub>к-I</sub> <0,05	0,98±0,08** 0,82- 1,16	p <sub>г-II</sub> <0,05	0,29±0,003 */ ** 0,28-0,3	p <sub>к-III</sub> <0,05 p <sub>г-III</sub> <0,05 p <sub>п-III</sub> <0,05
Примечания: * статистическая значимость с показателями контрольной группы, p<0,05; ** статистическая значимость между показателями опытных групп, p<0,05							

Показатели фракций гистоновых белков в группе I с двухмесячной экспозицией повышались по сравнению с группой контроля, так Н<sub>1</sub> - на 52,4% (1,25±0,075 усл.ед. и 0,82±0,09 усл.ед., соответственно), фракции Н<sub>2А</sub>, Н<sub>3</sub>, Н<sub>4</sub> –

на 31,6% ( $0,75 \pm 0,081$  усл.ед. и  $0,57 \pm 0,06$  усл.ед., соответственно),  $H_2B$  – на 61,8% ( $1,44 \pm 0,053$  усл.ед. и  $0,89 \pm 0,09$  усл.ед., соответственно).

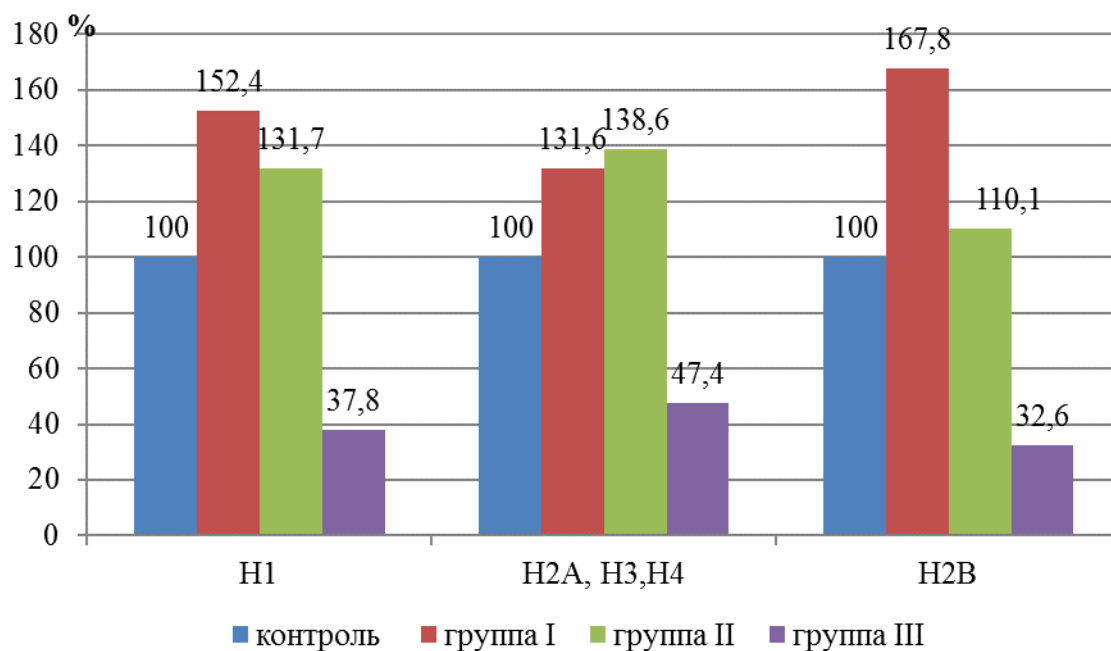


Рисунок 36 – Сравнение показателей фракций  $H_1$ ,  $H_2A$ ,  $H_3, H_4$ ,  $H_2B$  гистоноподобных белков опытных групп в с данными контроля, %

Анализ показателей опытной группы II при 120 днях воздействия аэрозоли по отношению к контролю показал, что данные параметры повышены:  $H_1$  - на 31,7% ( $1,08 \pm 0,08$  усл.ед.), фракции  $H_2A$ ,  $H_3, H_4$  – на 38,6% ( $0,79 \pm 0,04$  усл.ед.),  $H_2B$  – на 10,1% ( $0,98 \pm 0,08$  усл.ед.).

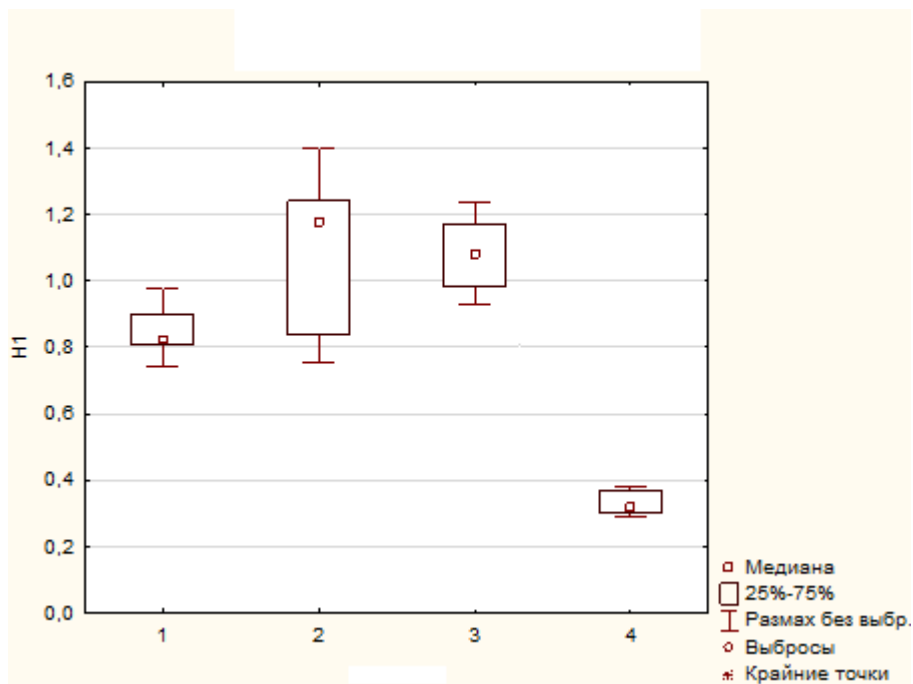
Анализ различия средних значений и медианы среди показателей фракций гистоновых белков указал на различие в первой опытной группе скошенность распределения фракции  $H_1$  вправо с показателем асимметрии 0,5, тогда как значения фракции  $H_2A$ ,  $H_3, H_4$  скошены влево и медиана выше среднего показателя с асимметрией -0,98 (рисунки 37, 38).

Сравнение параметров гистоновых белков в группе с хронического воздействия соле-пылевого аэрозоля с группой с двухмесячной затравкой выявило снижение:  $H_1$  - на 13,6%,  $H_2B$  – на 31,9%, и тенденцию к повышению фракции  $H_2A$ ,  $H_3, H_4$  – на 5,3%.

Показатели  $H_1$ ,  $H_2A$ ,  $H_3, H_4$ ,  $H_2B$  фракций гистононовых белков в крови у крыс после месячного восстановления снижаются и данные фракции  $H_1$  в группе восстановления снижены в 2,6 раза ( $0,31 \pm 0,002$  усл.ед.), показатели фракций  $H_2A$ ,  $H_3, H_4$  ниже в 2,1 раза ( $0,27 \pm 0,006$  усл.ед.), параметры реакции гистоноподобных белков  $H_2B$  снижены в 3 раза ( $0,29 \pm 0,003$  усл.ед.) по сравнению с группой контроля

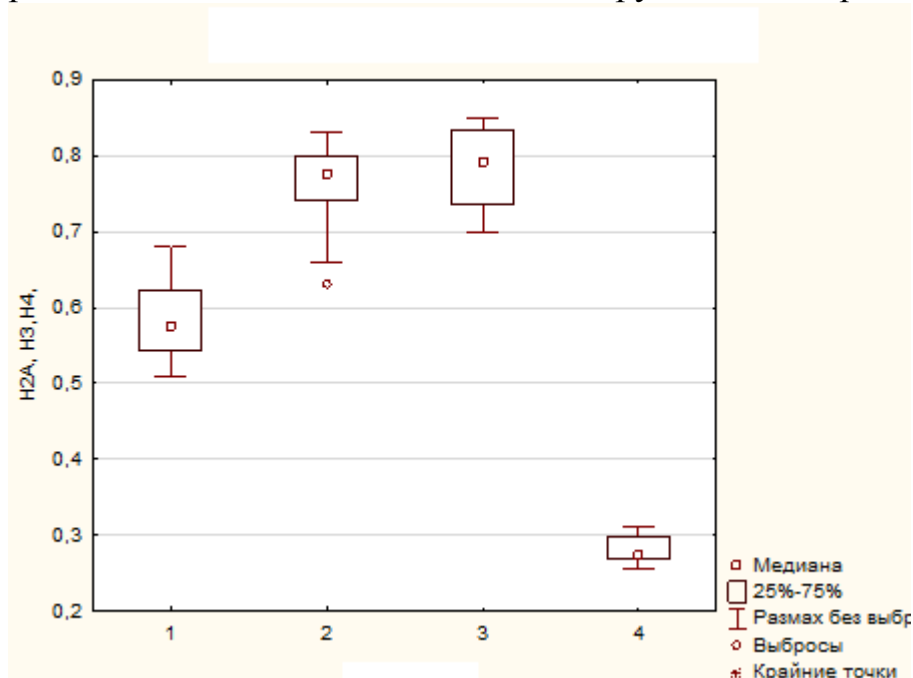
Анализ параметров в отношении групп восстановления (III) и второй опытной группы показал резкое достоверное снижение всех фракций:  $H_1$

снижены в 3,5 раза, Н<sub>2</sub>А, Н<sub>3</sub>,Н<sub>4</sub> ниже в 2,9 раза, фракция Н<sub>2</sub>В снижены в 3,4 раза.



1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 37 – Показатель Н<sub>1</sub> фракции гистоновых белков в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Ме)



1 – контроль; 2 – группа I; 3- группа II; 4 – группа III

Рисунок 38 – Показатель Н<sub>2</sub>А, Н<sub>3</sub>,Н<sub>4</sub> фракций гистоновых белков в крови экспериментальных животных в опытных группах и контроле (Ме)

Из литературных данных известно, что важное место в цепи регуляции пролиферативной активности клеток отводится гистонам - основным белкам, которые составляют большую часть хроматина и выполняют структурную функцию в его организации, приводящие к конформационным изменениям гистонов регулирующих уровень конденсации хроматина, что согласуется нашими результатами исследования. Активные формы кислорода вызывают окислительную деградацию белков в клетках.

Объектом поражающего действия для АФК зачастую являются ядерные белки. Белки, входящие в состав хроматина, в значительной степени определяют уровень функциональной активности клетки.

Многочисленные исследования показали наличие тесной связи между количественным содержанием отдельных фракций белков хроматина, их количественные колебания относительно ДНК могут служить отправными точками при оценке синтетического и пролиферативного уровня в клетках и тканях.

По результатам исследования, при метаболических процессах происходит нарушение всех синтетических и пролиферативных процессов, которые непосредственно затрагивают ядерные структуры клеток. Существенную роль в процессе повреждения ДНК могут играть продукты перекисного окисления липидов.

Таким образом, комплексные негативные факторы, влияют на молекулярно-клеточные показатели, что приводит к развитию различных патологических процессов на молекулярно-клеточном уровне, о чем свидетельствуют результаты содержания метаболитов КРФ, РНК, ДНК в крови у беспородных белых крыс-самцов. По результатам исследования выявленных в крови у крыс-самцов, при ингаляции соле-пылевыми аэрозолями, наблюдалась различная динамика изучаемых показателей в группах сравнения, что определяет степень метаболических нарушений в крови.

Результатом деструктивного действия АФК и токсичных продуктов перекисного окисления липидов на хроматин клеток крови, может быть окислительная деструкция белковых молекул, которая приводит к нарушению нативной конформации белков. Данные нарушения вызывают распад хроматина, нарушение экспрессии генов.

Полученные данные раскрывают ряд метаболических нарушений в крови, что показывает вовлечение генетических структур в патологический процесс. Длительное воздействия негативных факторов среды, таких как соле-пылевые аэрозоли, провоцируют нарушение окислительного метаболизма клетки, сопровождающегося активацией свободных радикалов, при неэффективной и недостаточной работе антиоксидантной системы, приводят к развитию окислительного стресса в организме, и как следствие, нарушение целостности и проницаемости клеточных мембран. Так как при длительном воздействии негативных факторов окружающей среды первичной мишенью является клеточная мембрана, в которой нарушаются механизмы передачи сигналов, в том числе функция G-белков, приводящие к деструктивным процессам



ядерного материала клетки, что и проявляется повышением содержания внеклеточных нуклеиновых кислот и гистоновых белков, данные процессы вызывают развитие эндогенной интоксикаций, что, подтверждается наличием средмолекулярных пептидов в биологических жидкостях. Вероятно распад гистонов классов Н<sub>1</sub>, Н<sub>2</sub>А,Н<sub>3</sub>,Н<sub>4</sub>, Н<sub>2</sub>В, свидетельствует о нарушении структуры нуклеосом. Выше перечисленные процессы, протекающие в клетках, могут вызвать апоптические изменения клеток.

### 3.2.5 Анализ взаимосвязей биохимических, иммунологических показателей в крови экспериментальных животных

Для определения степени взаимосвязи изученных биохимических, иммунологических показателей в крови экспериментальных животных в процессе воздействия соле-пылевого аэрозоля проведен корреляционный анализ. Многомерный корреляционный анализ проводится для количественной оценки направлений, силы и значимости линейной связи между всеми исследуемыми параметрами, позволяет оценить данные связи и дает возможность построить модель с выделением наиболее значимых показателей. Для оценки силы корреляционной связи воспользовались таблицей Чеддока: менее 0,3 – слабая; от 0,3 до 0,5 – умеренная; от 0,5 до 0,7 – средняя; от 0,7 до 0,9 – высокая; более 0,9 весьма высокая.

Проведение корреляционного анализа выявило различные связи между исследованными параметрами. Учитывая, что для нас важно выявление межсистемных связей были проанализированы взаимоотношения между катаболитами перикисного окисления липидов, показателями антиоксидантной защиты, иммунного статуса, циркулирующих нуклеиновых кислот и фракций гистоновых белков.

Проведен корреляционный анализ во всех опытных группах, учитывая большое число показателей, для показательности выбраны параметры, имеющие большее число связей и напряжённые (по силе корреляционной связи) взаимосвязи с другими показателями.

В первой опытной группе системообразующими компонентами среди катаболитов ПОЛ выбраны ДК, СПП, ШО. Из системы антиоксидантной защиты показатели каталазы имела большее число связей, также много взаимосвязей отмечалось у параметров окиси азота. Т-хелперы, Т-супрессоры и интерлейкин-6 составили основу корреляции в этой группе. Большое количество связей имели показатели вкРНК и Н<sub>2</sub>В фракции гистоновых белков (таблица 10).

Анализ показателей степени коэффициента корреляции в данной группе указывает на наличие между всеми параметрами в основном умеренной и средней степени положительных связей. Наиболее значимыми оказались коэффициенты корреляции, которые имели положительный сильный характер между CD4 и ШО ( $r=0,71$ ), CD4 и вкРНК ( $r=0,74$ ), CD8 и Кат ( $r=0,76$ ), CD4 и CD8 ( $r=0,72$ ).

Таблица 10 – Степень корреляционных коэффициентов среди показателей первой опытной группы

Показатели	ДК	СПП	ШО	НО	Кат	CD4	CD8	ИЛ6	вкРНК	Н <sub>2</sub> В фракция гистонов
ДК	-	0,13	0,30	0,62*	0,50*	0,56*	0,64*	0,37*	0,47*	0,19
СПП	0,13	-	0,21	0,07	0,61*	0,59*	0,54*	0,32*	0,46*	0,63*
ШО	0,30	0,21	-	0,63*	0,51*	0,71*	0,50*	0,44*	0,64*	0,28
НО	0,62*	0,07	0,63*	-	0,54*	0,50*	0,59*	0,26	0,57*	0,48*
Кат	0,50*	0,61*	0,51*	0,54*	-	0,69*	0,76*	0,42*	0,66*	0,57*
CD4	0,56*	0,59*	0,71*	0,50*	0,69*	-	0,72*	0,55*	0,74*	0,57*
CD8	0,64*	0,54*	0,50*	0,59*	0,76*	0,72*	-	0,51*	0,63*	0,46*
ИЛ6	0,37*	0,32*	0,44*	0,26	0,42*	0,55*	0,51*	-	0,52*	0,02
вкРНК	0,47*	0,46*	0,64*	0,57*	0,66*	0,74*	0,63*	0,52*	-	0,53*
Н <sub>2</sub> В фракция гистонов	0,19	0,63*	0,28	0,28	0,57*	0,57*	0,46*	0,02	0,53*	-
Примечание - *статистическая значимость корреляции, p<0,05										

Следовательно, данный анализ указывает на равнозначное значение процессов окислительного метаболизма и Т-клеточного звена иммунитета в процессе ответа на двухмесячную экспозицию соле-пылевого аэрозоля экспериментальным животным.

Оценка степени коэффициентов корреляции во второй группе опыта при 120 днях затравки соле-пылевого аэрозоля показала изменения в системообразующих показателях, так большее число связей и степень напряженности (таблица 11).

Системообразующими компонентами среди катаболитов ПОЛ сохранялись ДК и ШО, усилилось число связей СВП. В показателях антиоксидантной защиты наряду с Кат увеличилось количество связей ГПО. НО и вкРНК имели достаточно много взаимосвязей и все фракции гистоновых белков включены были в системообразующие показатели.

В данной опытной группе корреляционные связи становятся напряженнее, меньше число слабых связей и увеличилось количество сильных коэффициентов корреляции как положительных, так и отрицательных.

Наиболее значимыми сильными положительными связями оказались взаимоотношения между показателями ДК и ШО ( $r=0,75$ ), ДК и вкРНК ( $r=0,74$ ), ДК и Н<sub>2</sub>А, Н<sub>3</sub>,Н<sub>4</sub> фракция гистонов ( $r=0,71$ ), ШО и вкРНК ( $r=0,73$ ). Сильные отрицательные связи определены между ДК и ГПО ( $r=-0,73$ ), СВП и Н<sub>2</sub>В фракцией гистонов ( $r=-0,72$ ), ГПО и вкРНК ( $r=-0,72$ ), ГПО и Н<sub>2</sub>А, Н<sub>3</sub>,Н<sub>4</sub> фракция гистонов ( $r=-0,74$ ), вкРНК и Н<sub>2</sub>В фракцией гистонов ( $r=-0,78$ ).

Анализ корреляционных связей в данной группе показал активацию продуктов ПОЛ, антиоксидантной защиты, окиси азота, внеклеточных нуклеиновых кислот и фракций гистоновых белков.

Таблица 11 – Степень корреляционных коэффициентов среди показателей второй опытной группы

Показатели	ДК	СВ П	ШО	НО	ГПО	Кат	вкРНК	Н1 фракция гистонов	Н <sub>2</sub> А, Н <sub>3</sub> ,Н <sub>4</sub> фракция гистонов	Н <sub>2</sub> В фракция гистонов
ДК	-	0,63*	0,75*	0,57*	-0,73*	0,43*	0,74*	0,51*	0,71*	-0,67*
СВП	0,63*	-	0,65*	0,66*	-0,44*	0,38	0,69*	0,35*	0,38*	-0,72*
ШО	0,75*	0,65*	-	0,46*	-0,68*	0,58*	0,73*	0,37	0,57*	-0,69*
НО	0,57*	0,66*	0,46*	-	-0,47*	0,05	0,67*	0,26	0,53*	-0,68*
ГПО	-0,73 *	-0,44*	-0,68*	-0,47*	-	-0,27	-0,72*	-0,32*	-0,74*	0,59*
Кат	0,43*	0,38	0,58*	0,05	-0,27	-	0,32*	0,30	0,13	-0,31
вкРНК	0,74*	0,69*	0,73*	0,67*	-0,72*	0,32*	-	0,28	0,64*	-0,78*
Н1 фракция гистонов	0,51*	0,35*	0,37*	0,26	-0,32*	0,30	0,28	-	0,40*	-0,18
Н <sub>2</sub> А, Н <sub>3</sub> ,Н <sub>4</sub> фракция гистонов	0,71*	0,38*	0,57*	0,53*	-0,74*	0,13	0,64*	0,40*	-	-0,54*
Н <sub>2</sub> В фракция гистонов	-0,67 *	-0,72*	-0,69*	-0,68*	0,59*	-0,31*	-0,78*	-0,18	-0,54*	-
Примечание - *статистическая значимость корреляции, $p < 0,05$										

Показано, что наряду с известными механизмами отрицательных связей между показателями катаболитов ПОЛ и АОЗ, выявлены разнонаправленные связи между показателями ГПО и отдельных фракций гистоновых белков.

Проведен анализ степени корреляционных связей в третьей опытной группе, крыс после месячного восстановления 120 дневной экспозиции солепылевого аэрозоля (таблица 12).

В данной группе отмечалось снижение напряженности связей, определялись слабые, умеренные и средней степени напряжения корреляционные коэффициенты. Системообразующими элементами определены среди катаболитов ПОЛ – СВП, антиоксидантной защиты - ГПО, НО, АДА, показатели иммунитета - CD3, CD8, ИЛ-6, внеклеточные НК - КРФ, вкДНК и Н<sub>2</sub>А, Н<sub>3</sub>,Н<sub>4</sub> фракция гистоновых белков.

Наиболее значимые коэффициенты корреляции определены умеренными связями между СВП и ИЛ-6 ( $r = -0,64$ ), НО и ИЛ-6 ( $r = -0,61$ ), CD3 и КРФ ( $r = 0,66$ ), CD3 и вкДНК ( $r = 0,68$ ), CD8и КРФ ( $r = 0,67$ ), КРФ и вкДНК ( $r = 0,64$ ).

Следовательно, в группе восстановления активизированы процессы антиоксидантной защиты, иммунного ответа и внеклеточных нуклеиновых кислот.

Таблица 12 – Степень корреляционных коэффициентов среди показателей третьей опытной группы

Показатели	СВП	NO	АДА	ГПО	CD3	CD8	ИЛ-6	КРФ	вкДНК	Н <sub>2</sub> А, Н <sub>3</sub> ,Н <sub>4</sub> фракция гистонов
СВП	-	0,55*	0,50*	-0,07	0,49*	0,47*	-0,64*	0,52*	0,52*	0,52*
NO	0,55*	-	0,43*	-0,33*	0,16	0,26	-0,61*	0,21	0,15	0,50*
АДА	0,50*	0,43*	-	0,07	0,01	0,07	-0,35	0,01	0,16	0,34
ГПО	-0,07	-0,33	0,07	-	-0,32*	-0,44*	0,42*	-0,37*	-0,21	-0,08
CD3	0,49*	0,16	0,01	-0,32*	-	0,45*	-0,42*	0,66*	0,68*	0,42*
CD8	0,47*	0,26	0,07	-0,44*	0,45*	-	-0,59*	0,67*	0,46*	0,08
ИЛ-6	-0,64*	-0,61*	-0,35*	0,42*	-0,42*	-0,59*	-	-0,49*	-0,52*	-0,45*
КРФ	0,52*	0,21	0,01	-0,37*	0,66*	0,67*	-0,49*	-	0,64*	0,14
вкДНК	0,52*	0,15	0,16	-0,21	0,68*	0,46*	-0,52*	0,64*	-	0,41*
Н <sub>2</sub> А, Н <sub>3</sub> ,Н <sub>4</sub> фракция гистонов	0,52*	0,50*	0,34	-0,18	0,42*	0,08	-0,45*	0,14	0,41*	-
Примечание - *статистическая значимость корреляции, p<0,05										

Для установления общей тенденции взаимосвязей всех исследуемых параметров: продуктов ПОЛ, показателей АОЗ, оксида азота, АДА, Т-клеточного звена иммунитета, ИЛ-6, внеклеточных НК, отдельных фракций гистоновых белков проведен единый корреляционный анализ показателей на этапах экспозиции 60 дневной и 120 дневной.

Для выявления системообразующих параметров был проведен анализ количества связей каждого изучаемого параметра. Так в системе продуктов ПОЛ наибольшее количество связей и в том числе сильных определены у показателей: ДК, СВП и ШО. Эти параметры выделены для дальнейшего анализа.

Окись азота и ферменты антиоксидантной защиты - ГПО и Кат выделены как системообразующие, вследствие наличия сильных связей с другими показателями.

Исследуемые все показатели иммунного статуса (CD3, CD4, CD8, ИЛ6) также выделены в эту группу, из них необходимо выделить Т-хелперы (CD4), которые имели наибольшее число сильных связей с другими параметрами.

Так из таблицы 13 видно, что наибольшее число связей имеют Т-лимфоциты. Сильная степень коэффициента корреляции определены между CD8 и ДК ( $r=0,74$ ); CD8 и Кат ( $r=0,86$ ); CD3 и ГПО ( $r=0,8$ ); CD4 и Кат ( $r=0,78$ ).

Внеклеточные РНК коррелируют со всеми выбранными показателями катаболитов ПОЛ и антиоксидантной защиты и показаны сильные положительные связи вкРНК и ШО ( $r=0,74$ ); вкРНК и Кат ( $r=0,76$ ). Выбранные фракции гистоновых белков имели сильные взаимосвязи с суммарными

первичными продуктами ПОЛ: Н<sub>2</sub>А, Н<sub>3</sub>, Н<sub>4</sub> фракции гистонов и СВП  $r= 0,83$ ; Н<sub>2</sub>В фракции гистонов и СВП  $r=0,73$ .

Таблица 13 – Степень коэффициента корреляции связей между катаболитами перекисного окисления липидов, показателями антиоксидантной защиты, иммунного статуса, циркулирующих нуклеиновых кислот и фракций гистоновых белков в крови крыс при воздействии соле-пылевого аэрозоля

Показатели	ДК	СВП	ШО	NO	ГПО	Кат
CD3	0,47*	0,42*	0,54*	0,36*	0,80*	0,62*
CD4	0,66*	0,69*	0,61*	0,60*	0,40*	0,79*
CD8	0,74*	0,64*	0,60*	0,69*	0,43*	0,86*
ИЛ6	0,22	-0,31*	0,27	0,27	-	-
вкРНК	0,57*	0,56*	0,74*	0,67*	0,34*	0,76*
вкДНК	-	0,31*	0,60*	-	-	0,22
Н <sub>2</sub> А, Н <sub>3</sub> ,Н <sub>4</sub> фракции гистонов	0,28	0,83*	-	-	0,29	0,58*
Н <sub>2</sub> В фракции гистонов	0,29	0,73*	0,38*	0,38*	-	0,67*

Примечание - \*статистическая значимость корреляции,  $p<0,05$

Построенная диаграмма (рисунок 39) наглядно указывает связь ШО и внеклеточных нуклеиновых кислот, СВП коррелируют с фракциями гистоновых белков. Наибольшее влияние на показатели иммунитета имеет каталаза. И наибольшее количество сильных связей имели CD8 и вкРНК.

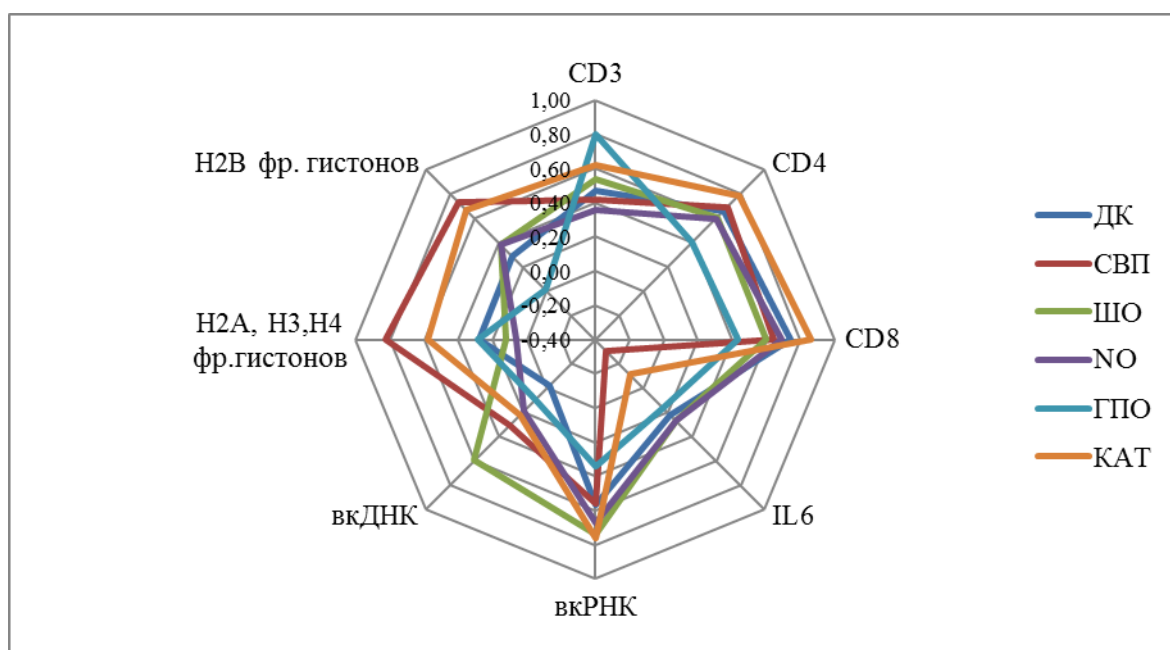


Рисунок 39 – Корреляционная связь между системообразующими показателями

На таблице приведен анализ взаимосвязей между выбранными показателями иммунного статуса, внеклеточных нуклеиновых кислот и фракций гистоновых белков.

В данном корреляционном ряду также Т-лимфоциты имеют связи сильные связи с внеклеточными РНК: CD4 и вкРНК ( $r= 0,84$ ); CD8 и вкРНК ( $r= 0,84$ ). Фракции гистонов связаны с Т-лимфоцитами положительными связями различной градации, тогда как с интерлейкином-6 имели умеренную отрицательную связь ( $r=-0,42$ ;  $r= -0,47$ ) (таблица 14).

Таблица 14 – Степень коэффициента корреляции связей между показателями иммунного статуса, циркулирующих нуклеиновых кислот и фракций гистоновых белков в крови крыс при воздействии соле-пылевого аэрозоля

Показатели	CD3	CD4	CD8	ИЛ6
вкРНК	0,62*	0,84*	0,84*	-
вкДНК	0,28	0,37*	-	-
H <sub>2</sub> A, H <sub>3</sub> ,H <sub>4</sub> фр.гистонов	0,38*	0,68*	0,55*	-0,42*
H <sub>2</sub> B фр. гистонов	0,22	0,67*	0,66*	-0,47*
Примечание - *статистическая значимость корреляции, $p<0,05$				

На диаграмме четко показано наличие связей внеклеточных РНК и H<sub>2</sub>A, H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub> и H<sub>2</sub>B фракции гистонов с Т-лимфоцитами (рисунок 40).

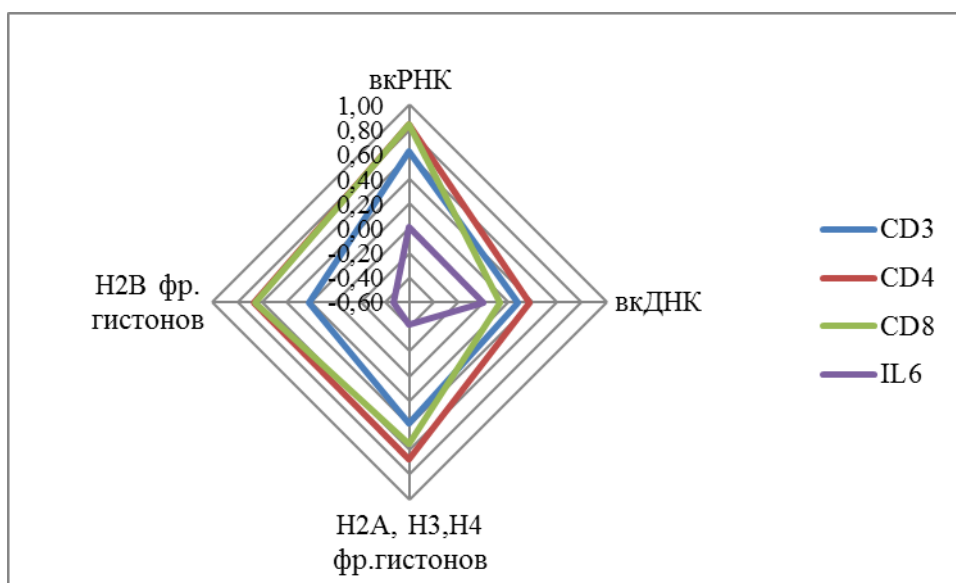


Рисунок 40 – Корреляционная связь между системообразующими показателями



Таким образом, анализ показателей степени коэффициента корреляции между изученными параметрами в настоящем исследовании показал, что имеется тесная связь между исследованными показателями.

Рост продуктов перекисидации липидов имеет высокую степень корреляции с ферментами антиоксидантной защиты.

Окись азота выявил тесную сильную связь с ДК, ШО, CD8 и вк РНК.

Аналогичные сильные тесные связи определены у Т-хелперов и Т-супрессоров с ДК, ШО, NO, Кат, циркулирующими РНК и фракциями гистоновых белков.

Следовательно, все изученные показатели взаимосвязаны и играют большое значение в развитии патологических процессов в организме и морфологических изменений в трахеобронхиальном дереве и легочной ткани при воздействии соле-пылевого аэрозоля Аральского моря.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экологическая ситуация в районе Приаралья остается крайне тревожной и сопровождается ухудшением основных показателей здоровья населения, ростом смертности и снижением средней продолжительности жизни [112, с. 121-123; 113, р. 373-378; 114, с. 17-22].

Основными факторами потери ресурсного потенциала Приаралья являются превышение норм предельно-допустимых концентраций загрязняющих веществ в окружающей среде (атмосфера, вода, почва) в размерах, угрожающих жизни населения [120, с. 10-14; 121, с. 96-245; 122, с. 141; 123, с. 14-16].

Установлено, что основным путем поступления экотоксикантов в организм жителей является ингаляционный путь, что определяет высокую пылевую нагрузку, обусловленную засушливым климатом и полупустынно-пустынными ландшафтами. Исследование воздуха п.Айтеке-би Казалинского района Кызылординской области в 2015г. выявило высокое содержание взвешенных веществ  $42,0 \pm 4,0$  (ДИ 95% 33-50)  $\text{мкг}/\text{м}^3$ , с размахом колебаний 6-78. Такой же уровень мелкодисперсных взвешенных частиц на территории региона Приаралья определен ВОЗ в 2005г., среднегодовые концентрации составили более  $35 \text{ мкг}/\text{м}^3$  [1, р. 35; 14, с. 103-104].

Исследование влияние соле-пылевых аэрозолей Аральского моря проведено в два этапа.

На первом этапе исследования изучена заболеваемость органов дыхания на территории Приаралья с выделением зон экологической напряженности согласно нормативно-правовых норм Казахстана: катастрофы и кризиса. Зоной контроля был выбран Жанаркинский район (п. Атасу) Карагандинской области, который не входил в зону экологической катастрофы.

При анализе общей заболеваемости в исследуемых районах Приаралья за десять лет 2004- 2013 гг. класс болезней органов дыхания (по МКБ-10) в структуре заболеваемости был лидирующим, и в среднем составил 30,2%.

Анализ динамики первичной заболеваемости взрослых по классу болезни органов дыхания в районах Приаралья, средних данных по стране и контрольной зоны за 1991- 2016 годы показал, что в 2016 году в сравнении с 1991 годом по республике заболеваемость снизилась на 40,9%, в Кызылординской области – на 62,1%, в зоне кризиса – на 49,44%, в зоне катастрофы - повысилась на 29,6%

Оценка среднесуточных показателей первичной заболеваемости по классу болезни органов дыхания в Приаралье за 1991-2003 гг. и 2004-2016гг. установлено, что у взрослого населения отмечалось повышение среднесуточных данных в зоне катастрофы на 14,0%, в зоне кризиса снижение на 11,3%. Среднесуточный показатель первичной заболеваемости в классе заболеваний дыхательной системы 2004-2016гг в зоне катастрофы и в зоне кризиса Приаралья выше показателей зоны контроля на 17,2 - 82,8%.

Анализ заболеваемости респираторной системы по районам указывает, что наибольшая заболеваемость наблюдается в Аральском районе Кызылординской области, который находится в непосредственной близости с Аральским морем.

Следовательно, проведенное эпидемиологическое исследование указывает на патологию респираторного тракта и на актуальность изучения непосредственного влияния соле-пылевого аэрозоля Аральского моря, в связи чем, проведено экспериментальное исследование по ингаляционному влиянию соли со дна Арала на органы дыхания экспериментальных животных.

Для затравки применялась соле-пылевой комплекс со дна Аральского моря, где основным компонентом явился  $\text{Na}^+$ , содержание которого составило 92% на 100 грамм вещества, также определены  $\text{Mg}^{2+}$  – 5%,  $\text{Ca}^{2+}$  – 3% на 100 грамм вещества. Из натриевых соединений 81% составил сульфат натрия ( $\text{NaSO}_4$ ) и 14% – хлорид натрия ( $\text{NaCl}$ ). В состав пыли входили диоксид кремния (3%) и фосфаты на водной вытяжке (2%), также следующие элементы: Sc, P, Sb, Mn, Pb, Ti, Zr, As, Ga, W, Cr, Ni, Ge, Bi, Ba, Be, Nb, Mo, Sn, V, Li, Cd, Cu, Yb, Zn, Ag, Co, Sr, B - не превышающие ПДК.

Воздействие пыли - соевыми аэрозолями Аральского моря в течение 60 дней, что считается адаптационным периодом, привело к значительной активации процессов перекисидации липидов в большей степени отмечалось увеличение первичных и третичных продуктов, диеновых конъюгатов, суммарных первичных продуктов и Шиффовых оснований. В ответ на рост окислительного процесса изменялся профиль антиоксидантной защиты: повышался уровень глутатионпероксидазы, снижалась активность каталазы, также отмечался рост аденозиндезаминазы. Установлены ранние изменения иммунной системы с активацией провоспалительного цитокина ИЛ-6.

Проведенный корреляционный анализ указывает на напряжение процессов окислительного метаболизма и Т-клеточного звена иммунитета в ответ на двухмесячную экспозицию соле-пылевого аэрозоля экспериментальным животным.

Ингаляционная экспозиция соле-пылевого аэрозоля в течение 60 дней привело: к активации процессов перекисидации липидов, увеличение первичных и третичных продуктов: диеновых конъюгатов (в 2,75 раза), суммарных первичных продуктов (на 75%) и Шиффовых оснований (в 5 раз) и изменению профиля антиоксидантной защиты: повышался уровень глутатионпероксидазы (в 3,25 раз), снижалась активность каталазы, также отмечался рост аденозиндезаминазы (в 2,3 раза); повышению провоспалительного цитокина интерлейкина-6 в 4 раза до  $117,61 \pm 5,28$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); некоторому увеличению внеклеточных нуклеиновых кислот вкРНК (на 64-68%), кислото-растворимой фракции в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) и повышению  $\text{H}_1$  и  $\text{H}_2\text{В}$  фракций гистоновых белков.

Патоморфологическое исследование выявило, что в бронхах крупного калибра (1-2 порядка) наблюдается значительное расширение зоны диффузной лимфоидной инфильтрации всех слоев стенки с формированием выраженных

лимфоидных фолликулов без центров размножения, что приводило к уменьшению просвета бронхов, которые были спазмированы.

При хроническом воздействии в течение 120 дней пыли - соевыми аэрозолями Аральского моря в крови экспериментальных животных установлено усиление перекисного окисления липидов с повышением активности вторичных и третичных катаболитов: малонового диальдегида, Шиффовых оснований в 5-7 раз превышающие контрольные значения, на фоне которых отмечается инактивация ферментов антиоксидантной защиты и аденозиндезаминазы.

Изменения иммунной системы становится более глубокими и затрагивают и системные механизмы, дальнейшее воздействие углубляет поражение и приводит к развитию иммуносупрессии по клеточному типу.

Анализ корреляционных связей в данной группе показал активацию продуктов ПОЛ, антиоксидантной защиты, окиси азота, внеклеточных нуклеиновых кислот и фракций гистоновых белков.

Морфологически установлено, что при хроническом воздействии соле-пылевого аэрозоля Аральского моря в легких экспериментальных животных развивается иммунопатологический процесс характеризующийся формированием лимфоидных структур по типу лимфоидной интерстициальной пневмонии с формированием лимфоидных гранул и гиперплазией бронхоассоциированной лимфоидной ткани, развитием продуктивного васкулита и лимфоидной инфильтрацией интерстиция межальвеолярных перегородок, что сопровождалось их утолщением, формированием пневмофиброза и сотового легкого. Выявленные патоморфологические изменения являются морфологическим выражением интерстициальной пневмонии по типу гранулематозного процесса в виде лимфоидной пневмонии с исходом пневмофиброза с трансформацией в сотовое легкое.

В процессе восстановления после эксперимента прослеживается снижение активации процессов ПОЛ, характеризующееся снижением содержания кетодиенов, малонового диальдегида и оснований Шиффа, усилением активности АОЗ: глутатионпероксидазы, каталазы и аденозиндезаминазы.

Восстановительный период способствует обратному течению приспособительно-патологического процесса, когда первым падает уровень провоспалительного интерлейкина – 6, а след за ним нормализуются центральные базовые показатели иммунной системы.

Проведенный корреляционный анализ показал, что в группе восстановления активизированы процессы антиоксидантной защиты, иммунного ответа и внеклеточных нуклеиновых кислот.

Выявленные морфологические изменения после завершения запыления при дальнейшем восстановлении до 30 дней характеризовались формированием полей пневмофиброза в виде хаотического разрастания грубоволокнистой соединительной ткани. В зоне пневмофиброза выявлялись склерозированные сосуды с выраженной лимфоидной инфильтрацией

периваскулярных зон, диффузная лимфоидная инфильтрация стенки бронха в виде широких полей, ведущие к обтурации их просвета с формированием множественных бронхиолоспазмов.

Таким образом, экспериментальное исследование показало, что хроническое воздействие соле-пылевого аэрозоля Аральского моря способствует усилению окислительного метаболизма с ростом катаболитов перекисного окисления липидов с дисбалансом антиоксидантной защиты, что ведет к повреждению мембран клеток и росту внеклеточных нуклеиновых кислот, приводит к развитию депрессии Т-клеточного иммунитета, повышенной экспрессии воспалительного цитокина - ИЛ6 и патоморфологические изменения бронхо-легочной системы характеризуются массивной реактивной лимфоидной гиперплазией с преимущественным вовлечением в процесс интерстиция легких, периваскулярных и перибронхиальных зон.

Данные, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, позволили нам сформулировать следующие **выводы**:

1. При анализе динамики среднесуточных показателей первичной заболеваемости по классу болезни органов дыхания в Приаралье установлено, что в зоне катастрофы и кризиса заболеваемость органов дыхания выше показателей зоны контроля.

Анализ заболеваемости респираторной системы по районам указывает, что наибольшая заболеваемость наблюдается в Аральском районе Кызылординской области, который находится в непосредственной близости с Аральским морем.

2. Патоморфологическое исследование легких экспериментальных животных при хроническом воздействии соле-пылевого аэрозоля Аральского моря выявило диффузную лимфоидную инфильтрацию стенки трахеи, бронхов и бронхиол, межальвеолярных перегородок с формированием лимфоидных фоликулов в периваскулярной и перибронхиальной зонах, сопровождающееся выраженным бронхиолоспазмом.

Морфологические изменения легких лабораторных животных после завершения запыления при дальнейшем восстановлении до 30 дней характеризовались развитием обширных очагов пневмофиброза с формированием щелевидных и округлых форм сотовых структур с очагами дистелектазов, вовлечением в процесс бронхов и бронхиол мелкого калибра, респираторных бронхиол (диффузная лимфоидная инфильтрация стенок) и признаками хронического васкулита (склерозированные сосуды с множественными периваскулярными инфильтратами).

3. Хроническое воздействие соле-пылевого аэрозоля Аральского моря в крови экспериментальных животных вызывало: усиление процессов перекисного окисления липидов: достоверно повышались содержание ДК в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ), КД в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), МДА в 5,6 раз  $p < 0,05$ ), ШО - в 7 раз ( $p < 0,05$ ); снижались активности каталазы в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) и аденозиндезаминазы в 6,39 раза ( $p < 0,05$ ) при повышении активности

глутатионпероксидазы 40,1% ( $p < 0,05$ ); уменьшение общего содержания Т-лимфоцитов (на 17,3%) с увеличением цитотоксических лимфоцитов (на 20,4%) и возрос иммунорегуляторный индекс, что сопровождалось увеличением в 3,5 раз содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-6; увеличение циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот на 51,6-54,6 %,  $H_1$  и  $H_2A$ ,  $H_3, H_4$  фракций гистоновых белков - на 31,7 - 38,6%.

4. К месяцу восстановления после хронического эксперимента в крови крыс установлено:

- снижение процессов ПОЛ, характеризующаяся снижением содержания МДА – на 18,75%, ШО на 57,1% ( $p < 0,05$ ), но данные показатели были достоверно выше данных группы контроля; активность антиоксидантной защиты повышалась: показатели каталазы и глутатионпероксидазы увеличивались на 41,6 - 44,3%;

- некоторое повышение Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, понижение CD8 (Т-киллеров) и ИЛ-6, но показатели цитокинов были выше контрольных данных на 36,3%, установлено, что начинается первым нормализоваться индекс CD4/CD8 за счет некоторого снижения цитотоксических лимфоцитов;

- снижение кислоторастворимых предшественников нуклеиновых кислот на 34,7%, внеклеточных нуклеиновых кислот и резкая деградация показателей фракций гистоновых белков (в 2-3 раза,  $p < 0,05$ ) ниже значений контроля.

5. Предложена рабочая гипотеза по влиянию соле-пылевого аэрозоля Аральского моря на развитие патологии органов дыхания, которая заключается в усилении окислительного метаболизма с дисбалансом антиоксидантной защиты, депрессией Т-клеточного иммунитета, повышением воспалительного цитокина ИЛ6, увеличением внеклеточных нуклеиновых кислот и массивной реактивной лимфоидной гиперплазией интерстиция легких, периваскулярных и перибронхиальных зон.



## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Полученные данные имеют практическую значимость:

1. Выявленный информативный комплекс биохимических показателей может служить индикатором донозологических нарушений организма при воздействии соле-пылевых аэрозолей.

2. Данный комплекс как предиктор развития заболеваний может быть рекомендован для ранней диагностики нарушения здоровья населения Приаралья.

3. Полученные результаты исследования являются основой для разработки программы профилактических мероприятий развития заболеваний населения Приаралья.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Respiratory diseases in the world. Realities of Today – Opportunities for Tomorrow. Forum of International Respiratory Societies. – 2013. – 35 p.
- 2 Global Alliance against Chronic Respiratory Disease. [www.who.int](http://www.who.int).
- 3 Участие в заседании глав государств-учредителей Международного фонда спасения Арала. Пресс служба Акорды 28 августа 2018г. [www.akorda.kz](http://www.akorda.kz).
- 4 Искандеров Т.И. Экология и здоровье населения. – Ташкент, 1990. – 45 с.
- 5 Кулманов М.Е., Амрин К.Р., Кенесариев У.И., Сакбаев О.С., Вагнер А.В. Гигиенические и экологические проблемы гидросферы и здоровья населения в зоне казахстанской части Приаралья // Здравоохранение Казахстана. – 1993. – С. 17-21.
- 6 Рузиев И.Б. Проблема качества воды и здоровье населения в Приаралье НИЦ МКВК // Комплексное решение проблем использование водных и земельных ресурсов в регионе ВЕКЦА: сб.науч. трудов. – Ташкент, 2010. – С. 88-95.
- 7 Aladin N.V., Plotnikov I.S., Letolle R. Hydrobiology of the Aral Sea. – 2004. [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net).
- 8 Preventing Disease through healthy environments – Towards an estimate of the environmental burden of disease / World Health Organization. – Geneva, 2006. – 106 p. [www.who.int](http://www.who.int).
- 9 UN Shrinking Aral Sea Underscores Need for Urgent Action on Environment. 2010. [www.un.org](http://www.un.org). 4.05.2017.
- 10 O'hara S.L., Wiggs G.F., Mamedov B., Davidson G., Hubbard R.B. Exposure to airborne dust contaminated with pesticide in the Aral Sea region // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P.627–628.
- 11 Rebecka Törnqvist, Jerker Jarsjö , BakhtiyorKarimov Health risks from large-scale water pollution: Trends in Central Asia // Environment International. – 2011. – №37. – P. 435–442.
- 12 Ермуханова Н.Б., Нуржанова Д.Б., Абдрахманов С.Т. и др. Влияние природных и техногенных факторов на здоровье населения в зоне экологического бедствия. [www.rusnauka.com](http://www.rusnauka.com).
- 13 Аскарлова М.А., Мусагалиева А.Н. Воздействие загрязнений атмосферы на здоровье населения и оценка экологической безопасности // Вестник КазНТУ. – 2014. – № 5. – С. 11-17.
- 14 Хантурина Г.Р., Сейткасымова Г.Ж., Русяев М.В. и др. Оценка загрязнения воздуха поселка Айтеке-би Аральского региона Казахстана // Современные наукоемкие технологии. – 2015. – №1. – С. 103-104.
- 15 Сакиев К.З., Ибраева Л.К., Гребенева О.В., и др. Эколого-гигиеническое состояние территорий Приаралья с позиции риска: монография. – Караганда, 2016. – 145 с.
- 16 Досмагамбетова Р.С. Экологические риски и здоровье населения // Медицина и экология. – 2014. – №3. – С. 5-9.

17 Бекишев Б.М. Тяжелые металлы и хлорорганические пестициды в питьевой воде как факторы риска хронических эзофагитов в Приаралье: автореф. ... канд. мед.наук: 14.00.07. – Алматы, 2001. – 26 с.

18 Момоко Ч. Основные клинические анализы крови и урины. Аналитические результаты проб из окружающей среды // Протокол междунар. симпозиума «Здоровая окружающая среда – залог надежного будущего детей, фокус на регионе Аральского моря». – Токио, 2005. – Р.20-36.

19 Альназарова А.Ш. Актуальность проблемы влияния вредных факторов окружающей среды Приаралья на заболеваемость населения. // Матер. V междунар. науч.-практ. конф. – София, 2009. – С. 39-41.

20 Жапарова Д.Д. Заболеваемость раком легкого в Южном регионе Казахстана // Онкология и радиология Казахстана. – 2010. – №3-4. – 13 с.

21 Carpenter D.O., El-Qaderi S., Fayzieva D. et al. Children's environmental health in Central Asia and the Middle east // Int J Occup Environ Health. – 2006. – №12 (4). – Р. 362-368.

22 Терешкевич Д.П. Медико-социальные и эпидемиологические аспекты здоровья населения в зоне экологического бедствия Приаралья: автореф... док. PhD. – Астана, 2011. – 32 с.

23 Газизова А.О., Ибраева Л.К., Аманбекова А.У. и др. Заболеваемость органов дыхательной системы населения Приаралья // Медицина и экология. – 2017. – №3. – С. 50-55.

24 Bennion P., Hubbard R., O'Hara S. et al. The impact of airborne dust on respiratory health in children living in the Aral Sea region // International Journal of Epidemiology. – 2007. – Vol.36. – Р. 103–1110.

25 Павловская Н.А. Патогенетические аспекты воздействия фиброгенной пыли на организм человека // Микроэлементы в медицине. – 2010. – №3-4. – С. 23-30.

26 Муравлева Л.Е., Кулмагамбетов И.Р., Синявский Ю.А., Койков В.В. и др. Влияние несимметричного диметилгидразина на уровень внеклеточных нуклеиновых кислот в крови растущих животных, получавших биологически активные добавки на основе стахиса и стевии // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 6. – С. 30-34.

27 Аманова К.С. Влияние СВЧ – облучения нетеплового и теплового диапазонов на некоторые биохимические показатели в крови крыс // Биологические науки. Серия Биохимия и биофизика. – 2009. – 9 с.

28 Смирнов А.В., Шмидт М. В., Панышин Н. Г. и др. Морфологические изменения в органах иммунной системы крыс при экспериментальном моделировании дефицита магния // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 8-10.

29 Зинкин В.Н. Показатель медико-биологической опасности ближайших и отдаленных последствий техногенных чрезвычайных ситуаций // Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций. Научный информационный сборник. – 2013. – № 6. – С. 92-97.

30 Matsunami T., Sato Y., Sato T., Yukawa M. Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure // *Physiol. Res.* – 2010. – Vol. 59(1). – P. 97-104.

31 Тамкович С.Н., Власов В.В., Лактионов П.П. Циркулирующие ДНК крови и их использование в медицинской диагностике // *Молекулярная биология.* – 2008. – Т. 147(42), №1. – С. 12-23.

32 Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Телеуов М.К. и др. Содержание внеклеточных нуклеиновых кислот в плазме крови больных с гломерулопатиями и тубулопатиями // *Современные проблемы науки и образования.* – 2010. – № 3. – С. 23-27.

33 Okasov D.B., Ibraibekov Zh.G., Tursunov N.I., Kultanov B.Zh. Effect of dust-salt aerosols of the Aral Sea on biochemical indices in the rats testicular homogenate// *Free radical biology and medicine*, P-068 OCC. – SFRRE, 2017. – 40 p.

34 Синицын И.С., Георгица И.М., Иванова Т.Г. Биоклиматическая характеристика территории в медико-географических целях // *Ярославский педагогический вестник.* – 2013 – Т. 3, № 4. – С. 279-283

35 Рахманин Ю.А. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения // *Гигиена и санитария.* – 2007. – №5. – С. 5-7.

36 Антонов К.Л. Окружающая среда и здоровья: подходы к оценке риска // *Гигиена и санитария.* – 2007. – №5. – С. 28-32.

37 Боев В.М., Верещагин Н.Н., Скачкова М.А., Быстрых В.В. Экология человека на урбанизированных и сельских территориях // *Гигиена и санитария.* – 1998. – №6. – С. 3-8.

38 Онищенко Г.Г. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду // *Гигиена и санитария.* – 2007. – №5. – С. 3-4.

39 Саркисов О.Р., Любарский Е.Л., Казанцев С.Я. Экологическая безопасность и эколого-правовые проблемы в области загрязнения окружающей среды: учебное пособие. – М.: Юнити-Дана, 2012. – С. 12-32.

40 Aucamp P.J. Questions and answers about the effects of the depletion of the ozone layer on humans and the environment // *Photochem Photobiol Sci.* – 2007. – 6(3). – P. 319-330.

41 Голиков Р.А., Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Штайгер В.А. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор литературы) // *Научное Обозрение. Медицинские Науки.* – 2017. – № 5. – С. 20-31.

42 Юсупова Н.З., Даутов Ф.Ф. Влияние вредных примесей атмосферного воздуха на аллергическую заболеваемость детей // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – №2. – С. 1166-1169.

43 Li S., Williams G., Jalaludin B., Baker P. Panel studies of air pollution on children's lung function and respiratory symptoms: a literature review // *J Asthma.* – 2012. – Vol. 49(9). – P. 895-910.

- 44 Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Авалиани С.Л., Сеницына О.О., Шашина Т.А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования // Анализ риска здоровью. – 2015. – №2. – С. 4–11.
- 45 Global Chemicals Outlook - Towards Sound Management of Chemicals / United Nations Environment Programme, 2012. – 43 p.
- 46 Чуенкова Г.А., Карелин А.О., Аскарлов Р.А., Аскарова З.Ф. Оценка риска здоровью населения города Уфы, обусловленного атмосферными загрязнениями // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, №3. – С. 24-29.
- 47 Будущее, которого мы хотим. Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей ООН № 66/288. 27 июля 2012 года. <http://rntbcat.org>. 17.02.2016
- 48 Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов. – Пермь, 2011. – 532 с.
- 49 Петросян В.С., Аверочкина И.А. Загрязнение биосферы токсикантами и его влияние на здоровье населения // Вестник РАЕН. – 2013. – Т. 13, №5. – С. 113-120.
- 50 Tchounwou P.B., Yedjou C.G., Patlolla A.K., Sutton D.J. Heavy metal toxicity and the environment // EXS. – 2012. – Vol. 101. – P. 133-64.
- 51 Vrijheid M., Casas M., Gascon M., Valvi D., Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns // Int J Hyg Environ Health. – 2016. – Vol. 219(4-5). – P. 331-342.
- 52 Rehman K., Fatima F., Waheed I., Akash M.SH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences // J Cell Biochem. – 2018. – Vol. 119(1). – P. 157-184.
- 53 Global Environment Outlook 2000 United Nations Environment Programme (Unep). – London, 2013. – 436 p.
- 54 Дорогова В.Б., Энхцэцэг Ш., Байгаль О. и др. Загрязнение свинцом окружающей среды в Улан-Баторе и состояние здоровья детей // Гигиена и санитария. – 2008. – № 4. – С. 8-9.
- 55 Курляндский Б.А. Профилактическая токсикология: проблемы, задачи, перспективы // Токсикологический вестник. – 2010. – № 3. – С. 11-13.
- 56 Медицинская токсикология: нац. рук./ под ред. Е.А. Лужникова. – ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 923 с.
- 57 Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – 16(3). – С. 5-11.
- 58 Farmer A.A., Farmer A. Mconcentrations of cadmium, lead and zinc in livestock feed and organs around a metal production center in eastern Kazakhstan // Sci. total envir. – 2000. – Vol. 257. – P. 53-60.
- 59 Iyer S., Sengupta C., Velumani A. Lead toxicity: An overview of prevalence in Indians // Clin Chim Acta. – 2015. – Vol. 7,451(Pt B). – P. 161-164.
- 60 Газимова В.Г., Власова И.А., Казанцева С.В. Оценка состояния окружающей среды и здоровья детского населения в районе размещения

предприятия по производству рафинированной меди // Педиатрия. – 2001. – №5. – С. 51-56.

61 Калменова П.Е., Аскамбаева К.А., Юлдашев А.Ю., Жумабаев У.А., Оспанова Э.Н. Влияние свинцовой интоксикации на уровень продуктов ПОЛ у детей с заболеваниями легких, проживающих в г.Шымкенте // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. – 2001. – №5. – С. 29-30.

62 Romero M.F. Molecular pathophysiology of SLC4 bicarbonate transporters // Curr. Opin Nephrol. Hypertens. – 2005. – №14(5). – P. 495-501.

63 Wcisło E., Bronder J., Bubak A., Rodríguez-Valdés E., Gallego JLR. Human health risk assessment in restoring safe and productive use of abandoned contaminated sites // Environ Int. – 2016. – Vol. 94. – P. 436-448.

64 Orazalinova F.M. Role of ecologic factors in morbidity levels formation among children and adults in Zheskazgan city. II Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya. – 2011. – №1(30). – P. 56-63.

65 Sherbo A.P., ed. Environment and health: approaches to risk evaluation. – St-Petersburg: SPbMAPO, 2002. – 376 p.

66 Ибраева Л.К., Аманбекова А.У., Тургунова Л.Г., Ларюшина Е.М. Влияние экологических факторов на развитие заболеваний органов дыхания у населения урбанизированных территорий Республики Казахстан // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №3. – С. 29-33.

67 Рахманин Ю.А. Актуализация проблем экологии человека и гигиены окружающей среды и пути их решение // Гигиена и санитария. – 2012. – №5. – С. 4-8.

68 Иванов А.В., Имамов А.А., Титова А.А., Абдурахманова Н.С., Кузнецова О.В. Результаты социально-гигиенического мониторинга в Казани // Гигиена и санитария. – 2005. – № 5. – С. 11-15.

69 Маторова Н.И., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Разработка подходов к оценке влияния факторов окружающей среды на здоровье детского населения // Бюллетень Восточносибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – №8. – С. 38-40.

70 Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.

71 Алексеев В.Б., Балашов С.Ю., Дугина О.Ю. Распространенность и риск развития эндометриоза на промышленно развитых территориях // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №8. – С.14-17.

72 Котышева Е.Н, Болотская М.Ю., Кошкина В.С., Горбунова Н.А. Морфогенетические аспекты неинфекционных экологически обусловленных заболеваний // Экология человека. – 2006. – №10. – С. 20-24.

73 Олейникова Е.В., Нагорный С.В., Зуева Л.П. Экологически обусловленные заболевания // Здоровье населения и среда обитания. – 2005. – № 2. – С. 8-15.

74 Веремчук Л.В., Черпак Н.А., Гвозденко Т.А., Волкова М.В. Методология оценки влияния загрязнения атмосферного воздуха на



формирование уровней общей заболеваемости бронхиальной астмой // Гигиена и санитария. – 2015. – №3. – С. 119-121.

75 Аманжол И.А., Аманбекова А.У., Баттакова Ш.Б. и др. Современные проблемы экологически зависимых заболеваний населения урбанизированных территорий. – Караганда: Санат-Полиграфия, 2012. – 200 с.

76 Чеботарев П.А. Оценка состояния здоровья детского населения, проживающего в городах с различным загрязнением атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. – 2007. – №6. – С. 76-78.

77 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.

78 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.

79 Онищенко Г.Г. Влияние состояния окружающей среды на здоровье населения. Нерешенные проблемы и задачи // Гигиена и санитария. – 2003. – №1. – С. 3-10.

80 Мажитова З.Х., Цой С.В., Аппасова М.И. и др. Ранние методы диагностики предраковых состояний пищеварительного тракта у детей // Матер. VI съезда детских врачей Казахстана. – Алматы, 2006. – С. 156-157.

81 Сергеева М.В., Якушева М.Ю. Оценка риска влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения на муниципальном уровне // Гигиена и санитария. – 2010. – №1. – С. 21-23.

82 Зыкова И.Е., Соленова Л.Г., Фидичкина Т.П. Комплексное обследование трудоспособного населения различных районов Москвы с целью сохранения и коррекции здоровья здоровых // Гигиена и санитария. – 2010. – №2. – 60 с.

83 Полякова А.Н., Стародумов В.Л., Денисова Н.Б. проведение социально - гигиенического мониторинга на приеме системы «тяжелые металлы- здоровье детей» // Экологические и социально-гигиенические аспекты окружающей среды человека. – Рязань, 2001. – С. 22-24.

84 Dinshaw K.A., Notani P.N, Sachdev M.R. No Excess Cancer Risk to Radiation Workers. Condensed From the reporten titled Effectsof low-Dose Ionising Radiation among the Employees at the Tarapur DAE Centre: A Cross – sectional Study prepared by Tata Memorial Centre. – Parel, Mumbai, 2008. – 384 p.

85 Иванов В.П., Васильева О.В. Основы экологии: учебник. – СПб.: СпецЛит, 2010. – С. 5-19.

86 Послание Президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева народу Казахстана. Октябрь 1997 г. Стратегия «Казахстан - 2030». www.akorda.kz.

87 Указ Президента Республики Казахстан «О Концепции перехода Республики Казахстан к устойчивому развитию на 2007-2024 годы»: утв. 14 ноября 2006 года, № 216. <http://adilet.zan.kz/rus> 15.03.2016

88 Миркин Б.М., Наумова Л.Г. Основы общей экологии: учебное пособие. – М., 2012. – С. 4-25.

89 Сакиев К.З., Ибраева Л.К., Дюсембаева Н.К., Рыбалкина Д.Х., Дробченко Е.А. Качественный показатель потери здоровья населения региона Приаралья // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 10. – С. 950-954.

90 Sternberg T., Edwards M. Desert Dust and Health: A Central Asian Review and Steppe Case Study // Int J Environ Res Public Health. – 2017. – Vol. 14(11).- 1342 p.

91 Törnqvist R., Jarsjö J., Karimov B. Health risks from large-scale water pollution: trends in Central Asia // Environ Int. – 2011. – Vol. 37(2). – P. 435-442.

92 Беляков В.А., Васильев А.В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на физическое развитие детей // Гигиена и санитария. – 2003. – №4. – С. 49-51.

93 Толеутай Ж.К. Состояние онкологической помощи больным раком молочной железы в Кызылординской области // Медицина. – 2013. – №5. – С. 47- 49.

94 Сакиев К.З., Жумабекова Г.С., Батырбекова Л.С. и соавт. Современные проблемы здоровья населения Приаралья// Вестник КазНМУ.- 2014.- №3(3).- С.220-222.

95 Элназарова А.Ш. Қоршаған ортаның зиянды факторларының Арал өңірі тұрғындарының аурушандығына әсері // Гигиена труда и медицинская экология. – 2010. – №1(26). – С. 15-21.

96 Беспаметов Г.П., Кротов Ю.А. Предельно – допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде. – Ленинград: Химия, 1985. – 390 с.

97 Нестерова Т.Л., Бабкина Э.И., Коноплев А.В. Основные принципы выбора приоритетных загрязняющих веществ при анализе критических экотоксикологических ситуаций // Гигиена и санитария. – 1993. – №1. – С. 66-68.

98 Даулетбакова М.И., Кульманов М.Е., Амрин К.Р. Воздействие факторов окружающей среды на здоровье населения // Состояние мониторинга загрязнения окружающей среды в Казахстане: сб. науч. тр. респ. конференции. – Алматы, 1995. – С. 23-28.

99 Jensen S., Mazhitova Z., Zetterström R. Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan // Sci Total Environ. – 1997. – Vol. 206(2-3). – P. 187-193.

100 Отчёт по программе 003 «Научные исследования в области охраны окружающей среды» за три этапа по теме: «Выявление причинно-следственных связей населения, проживающего в зоне экологического бедствия Приаралья» // РГП «Информационно-аналитический центр охраны окружающей среды» МООС РК. – Астана, 2008-2010. – 115 с.

101 Субрегиональный обзор по реализации Повестки 21 в Центрально – азиатском регионе «Вода, санитария и человеческие поселения».  
<http://catena.ngo-tm.org> 21.05.2016

102 Декларация о действиях по охране окружающей среды и здоровье в Европе // Вторая Ерпопейская конф. по окружающей среде и охране здоровья. ВОЗ. Европейское региональное бюро. – Хельсинки, 1994. – 11 с.

103 Баргин А.Г. Министерство охраны окружающей среды. Внедрение Международных экологических стандартов в Казахстане. Экология и промышленность Казахстана. – 2010. – №1(25). – С. 4-11.

104 О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье. Закон Республики Казахстан от 30 июня 1992 года № 1468-ХІІ. <http://adilet.zan.kz/rus> 17.10.2016.

105 Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих. Постановление Правительства Республики Казахстан от 30 марта 2000 года №468. <https://tengrinews.kz> 14.11.2016.

106 Калмакова Ж.А. Влияние внешней среды в зоне экологической катастрофы на формирование здоровья детского населения // Медицина. – 2013. – №4. – С. 65- 67.

107 Программа действий по оказанию помощи странам бассейна Аральского моря на период 2011-2015 годы (ПБАМ-3); отраслевая Программа «Ак булак» на 2011–2020 годы; отраслевая Программа «Жасыл даму на 2010-2014 годы». <http://kazaral.org> 20.02.2017

108 Международный фонд спасения Арала «Программа конкретных действий по улучшению экологической и социально-экономической обстановки в бассейне Аральского моря на период 2003-2010 гг.» (ПБАМ-2). Душанбе, 2003. <http://www.cawater-info.net> 15.08.2016

109 Назарбаев Н.А. Повышение благосостояния граждан Казахстана – главная цель государственной политики: Послание Президента Республики Казахстан народу Казахстана. – Астана, 2008. – С. 55-57.

110 Стратегический план Министерство Охраны Окружающей среды Республики Казахстан на 2011-2015гг., утвержденный постановлением Правительства Республики Казахстан от 8 февраля 2011. <https://tengrinews.kz/zakon> 17.10.2016

111 Micklin Ph. The Aral Sea Disaster. – Western Michigan University, 2006. – 28 p.

112 Калжанова К.К., Мусабаева М.Н. Источники загрязнений Кызылординской области // В кн.: Мат. VII Междунар. науч. конф. молодых ученых, посвященной 20-летию независимости РК. – Астана: Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 2011. – С. 121-123.

113 Nazhmetdinova A., Kassymbayev A., Chalginbayeva A. Evaluation of the carcinogenic risks at the influence of POPs // Rev Environ Health. – 2017. – Vol. 20, 32(4). – P. 373-378.

114 Отарбаева М.Б., Газизова А.О., Ибраева Л.К., и др. Факторы окружающей среды и состояние респираторной системы населения Приаралья // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 8. – С. 17-22.

115 Reznik V.L., Absatarova K.S., Khussainova Sh.N. et all. Sickness between Children under 5 years old in the Kyzylorda region according to medical examination of 2011 // Journal of Central Asian Health Service Research. – 2012. – №2. – P. 1-5. [www.journal.ksph.kz](http://www.journal.ksph.kz).

116 Дюсембаева Н.К. Заболеваемость детского населения, проживающего в Приаралье // Актуальные вопросы и перспективы развития современных гуманитарных и общественных наук: матер. Междунар. электронного Симпозиума. – Махачкала, 2015. – С. 32-36. [www.miuniver.ru](http://www.miuniver.ru).

117 Орынбасаров С.О., Надеев А.П. Структура перинатальной летальности и патоморфологическая характеристика заболеваний легких у новорожденных в регионе Приаралья // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6. – 12 с. [www.ngmu.ru](http://www.ngmu.ru).

118 Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z. The biochemistry of aging muscle // Exp Gerontol. – 2002. – №37. – P. 477-489.

119 Тюзиков И.А. Окислительный стресс как ключевой механизм старения: патофизиологические механизмы и SMART-диагностика // Вопросы диетологии. – 2017. – Т. 7, №1. – С. 47–54.

120 Брусенко Л.А., Сосновская Л.В. Состояние окислительного метаболизма при воздействии полиметаллической пылью в эксперименте // Вестник КарГУ. Серия Биология, медицина, география. – 2006. – №2. – С. 10-14.

121 Муравлева Л.Е. Состояние окислительного метаболизма при пылевой патологии органов дыхания: дис. ... докт. биол. наук. – Караганда, 1994. – С. 96-245.

122 Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободнорадикальных процессов). – Екатеринбург, 2003. – 141 с.

123 Ибраев С.А., Койгельдинова Ш.С., Игимбаева Г.Т. и др. Фосфолипиды крови при антракосиликозе в сочетании с вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 4. – С. 14-16.

124 Gulumian M., Borm P.J., Vallyathan V. et all. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review // J Toxicol Environ Health B Crit Rev. – 2006. – Vol. 9. – P. 357-395.

125 Бодеева Р.Т., Мукашева М.А. Окислительный метаболизм при воздействии локальной вибрации и угольно-породной пыли (экспериментальные и натурные исследования) // Международный журнал экспериментального образования. – 2017. – № 5. – С.44-45. [www.expeducation.ru](http://www.expeducation.ru).

126 Конкабаева А.Е., Намазбаева З.И., Тыржанова С.С. Метаболический статус легких экспериментальных животных при воздействии городской пыли // Вестник КарГУ. – 2012. [www.articlekz.com](http://www.articlekz.com).

127 Акбарходжаева Х.Н., Алимходжаева Н.Т., Ташходжаева А.А. Изменение интенсивности перекисного окисления липидов и активности ферментов антиокислительной системы (СОД, каталазы) у экспериментальных

крыс при интоксикации ксенобиотиками // Молодой ученый. – 2016. – №10. – С. 389-392. [www.moluch.ru](http://www.moluch.ru).

128 Ильдербаев О.З. Состояние системы ПОЛ в отдаленном периоде при комбинированном воздействии гамма-излучения в дозе БГР и цементной пыли // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2008. – №1. – С. 20-22.

129 Dabala D. Free Radicals, Lipid Peroxidation and Immune Response in Experimental Exposure to Electromagnetic Fields. [www.academia.edu](http://www.academia.edu).

130 Ilderbayeva G., Abduldayeva A., Utegenova A. and al Status of Lipid Peroxidation and the Immune System in the Remote Period after a Sublethal Dose Of Gamma Radiation // Biochemistry and Molecular Biology. The FASEB Journal. – 2015. – Vol. 29. – №1. [www.fasebj.org](http://www.fasebj.org).

131 Натяганова Л.В. Особенности окислительного стресса в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии у подростков: автореф. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 2010. – 26 с.

132 Муравлева Л.Е., Лучанский В.Б., Ключев Д.А. и др Изучение окислительного метаболизма эритроцитов крови больных диабетической нефропатией // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – № 4. – С. 14-17. [www.top-technologies.ru](http://www.top-technologies.ru).

133 Ivasenko S.A., Rakhimova B.B., Kelmyalene A.A. Kultanov B.Zh The state of oxidative stress in the body of women living in the Sub-Aral area //15th world congress on Biotechnology and biotech industries meet & 2 nd international conference on Enzymology and molecular biology. – 2017. – Vol. 7. – Iss. 1. – 95 p.

134 Мирсаева Г.Х., Камаева Э.Р., Камиллов Ф.Х. Состояние перекисного окисления липидов в тромбоцитах и антиоксидантный статус у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от степени тяжести заболевания // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, №3. – С. 49-52.

135 Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты// Пульмонология. – 2015. – Т. 25, №6. – С. 736-742.

136 Paliogiannis P., Fois A.G., Sotgia S. et al Circulating malondialdehyde concentrations in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // Biomark Med. – 2018. – Vol. 12(7). – P. 771-781.

137 Aggarwal T., Wadhwa R., Thapliyal N. et al Oxidative, inflammatory, genetic, and epigenetic biomarkers associated with chronic obstructive pulmonary disorder // J Cell Physiol. – 2018. – doi: 10.1002/jcp.27181.

138 Ryrso C.K., Thaning P., Siebenmann C. et al Effect of endurance versus resistance training on local muscle and systemic inflammation and oxidative stress in COPD // Scand J Med Sci Sports. – 2018. – Vol. 28(11). – P. 2339-2348.

139 Ugurlu E., Kilic-Toprak E., Altinisik G. et al Increased erythrocyte aggregation and oxidative stress in patients with idiopathic interstitial pneumonia. //Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. – 2016. – Vol. 33(4). – P. 308-316.

140 Matsuzawa Y., Kawashima T., Kuwabara R. et al Change in serum marker of oxidative stress in the progression of idiopathic pulmonary fibrosis // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 32. – P. 1-6.

141 Гвозденко Т.А., Борщев П.В., Иванов Е.М. и др. Состояние иммунитета и системы «Перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита» при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень СО РАМН.* – 2012. – Т. 32, №3. – С. 68-76.

142 Цветикова Л.Н., Черных Ю.Н., Лобеева Н.В., Хатипов С.Р. Интерлейкин-6, показатели оксидативного стресса и характеристика когнитивных процессов при гипоксии // *Успехи современного естествознания.* – 2015. – № 9-2. – С. 253-255. [www.natural-sciences.ru](http://www.natural-sciences.ru).

143 Surcel D., Mocan A., Beldeanu S. et al Immune Response, Free Radicals and Lipid Peroxidation in Experimental Exposure to Mixtures of Organic Solvents, Including Benzene // *Epidemiology.* – 2006. – Vol. 17. – Iss. 6. – P. S303.

144 Михайлова И.В., Чеснокова Л.А., Шарапова Н.В., Смолягин А.И., Красиков С.И. Некоторые показатели микроэлементного и антиоксидантного статуса крыс при хромовой интоксикации // *Гигиена и санитария.* – 2014. – № 3. – С. 71–74.

145 Чеснокова Л.А., Михайлова И.В., Карманова Д.С. Влияние органических и неорганических экотоксикантов на некоторые показатели иммунной системы крыс // *Биологические науки.* [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru).

146 Шахимуратова А.Д., Наурызбай Б.А., Ильдербаев О.З. Возраст зависимые изменения иммунной системы у крыс при малом гамма-облучении // *Международный студенческий научный вестник.* – 2015. – № 2-3. – С. 279. [www.eduherald.ru](http://www.eduherald.ru).

147 Rainer T.H., Lo Y.V., Chan L.Y. et.al. Derivation of a prediction rule for posttraumatic organ failure using plasma DNA and other variables // *Ann.N.Y. Acad.Sci.* – 2001. – Vol. 945. – P.211-220.

148 Jahr S., Hentze H., Englisch S., et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells// *Cancel Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 1659-1665.

149 Vasilyeva I.N. Low-molecular-weight DNA in blood plasma as an index of the influence of ionizing radiation // *Ann. N.Y. Acad Sci.* – 2001. – Vol. 945. – P. 221-228.

150 Тамкович С.Н., Лактионов П.Л., Брызгунова О.Е. и др. Уровень внеклеточных нуклеиновых кислот, связанных с поверхностью клеток крови, в диагностике рака молочной железы // *Молекулярная медицина.* – 2006. – Т. 2. – С. 46-50.

151 Tamkovich S.N., Tutanov O.S., Serdukov D.S., Belenikin M.S., Shlikht A.G., Kirushina N.A., Voytsitskiy V.E., Tsentalovich Y.P., Tkachuk V.A., Laktionov P.P. Protein Content of Circulating Nucleoprotein Complexes // *Adv Exp Med Biol.* – 2016. – Vol. 924. – P. 133-136. [www.link.springer.com](http://www.link.springer.com).

152 Vlassov V.V., Laktionov P.P., Rykova E.Y. Extracellular nucleic acids // *Bioessays.* – 2007. – Vol. 29(7). – P. 654-667. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).



153 Зинкин В.Н., Васильева И.Н. Показатель медико-биологической опасности ближайших и отдаленных последствий техногенных чрезвычайных ситуаций // Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций. Научный информационный сборник. – 2013. – №6. – С. 92-97.

154 Ковалева Ю.А., Хасанов А.А., Синтатуллина Л.М. Определение внеклеточной ДНК крови – клиническое и диагностическое значение. [www.mfvt.ru](http://www.mfvt.ru).

155 Пономарёва А.А., Рыкова Е.Ю., Чердынцева Н.В. и др. Молекулярно-генетические маркеры в диагностике рака легкого // Молекулярная биология. – 2011. – №2. – С. 203-217.

156 Tamkovich S.N., Cherepanova A.V., Kolesnikova E.V., Rykova E.Y., Pyshnyi D.V., Vlassov V.V., Laktionov P.P. Circulating DNA and DNase activity in human blood // *Ann NY Acad Sci.* – 2006. – Vol. 1075. – P. 191-196.

157 Frenzili G., Lenzi P., Scarcelli V. et al. Effect of loud noise exposure on DNA integrity in rat adrenal gland // *Environ. Health Perspect.* – 2004. – Vol. 112, №17. – P. 1671-1672.

158 Владимиров В.Г., Белохвостов А.С., Шерлина С.С. и др. Содержание внеклеточной ДНК в крови облученных животных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1992. – №2. – С. 188-191.

159 Васильева И.Н., Зинкин В.Н. Значение низкомолекулярной ДНК плазмы крови в диагностике патологических процессов различного генеза // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 358-373.

160 Зинкин В.Н., Васильева И.Н., Вознюк И.А. Определение внеклеточной низкомолекулярной ДНК в крови как диагностический метод для клинических и экспериментальных исследований // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2011. – Т. 45, № 5. – С. 47-51.

161 Vasilyeva I.N., Zinkin V.N. The Value of Blood Plasma Low-Molecular-Weight DNA for Diagnostics of Pathological Processes of Different Genesis // *Biomedical Chemistry/ Biochemistry (Moscow) Supplement Series B.* – 2012. – Vol. 6, №3. – P. 278-287.

162 Kocic G., Pavlovic V., Saranac L.J. et al. Circulating nucleic acids in type-1 diabetes may modulate the thymocyte turnover rate // *Cell Immunol.* – 2010. – Vol. 266(1). – P.76-82. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

163 Butt A.M., Hornby M.F., Ibrahim M. et al. PDGF-alpha receptor and myelin basic protein mRNAs are not coexpressed by oligodendrocytes in vivo: a double in situ hybridization study in the anterior medullary velum of the neonatal rat // *Mol Cell Neurosci.* – 1997. – Vol. 8(5). – P. 311-322. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

164 Shalchi Z., Sandhu H.S., Butt A.N. et al. Retina-specific mRNA in the assessment of diabetic retinopathy // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1137. – P. 253-257. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

165 Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев В.Л. и др. Внеклеточные нуклеиновые кислоты в крови и моче больных диабетической нефропатией и артериальной гипертензией // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №1. [www.science-education.ru](http://www.science-education.ru).

166 Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Телеуов М.К., и др. Содержание внеклеточных нуклеиновых кислот в плазме крови больных с гломерулопатиями и тубулопатиями // Современные проблемы науки и образования. – 2010. – № 3 – С. 23-27. [www.science-education.ru](http://www.science-education.ru).

167 Култанов Б.Ж. Нарушение сперматогенеза при воздействии некоторых физических и химических факторов и его коррекция: автореф. ... док. биол. наук. – Алматы, 2006. – 42 с.

168 Kultanov B.Z., Dosmagambetova R.S., Ivasenko S.A. et al. The Study of Cellular and Molecular Physiological Characteristics of Sperm in Men Living in the Aral Sea Region // Macedonian Journal of Medical Sciences. – 2016. – Vol. 4(1). – P. 5-8.

169 Bell D.A., Morrison B., Vanden Bygaart P. Immunogenic DNA-related factors. Nucleosomes spontaneously released from normal murine lymphoid cells stimulate proliferation and immunoglobulin synthesis of normal mouse lymphocytes // J Clin Invest. – 1990. – Vol. 85(5). – P.1487-1496.

170 McConcey D.J., Zhitovsky B., Orrenius S. Apoptosis- molecular mechanisms and biomedical implication // Mol. Aspects. Med. – 1996. – Vol. 17, №1. – P. 1-110.

171 Thompson C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease // Sci. – 1995. – Vol. 267, №5203. – P. 1456-1462.

172 Об утверждении правил доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан. Приказ Министра Здравоохранения от 25.07.2007 № 442. <https://tengrinews.kz/zakon> 10.09.2016

173 Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях

174 Елевская Л.Т. Модели экспериментального пневмокониоза и пылевого бронхита при ингаляционном воздействии // Гигиена и санитария. – 1974. – №4. – С. 72-75.

175 Борисова Л.Б., Мареева Л.Б., Досмагамбетова Р.С. и др. Ингаляционная заправка животных пылью в токсикологическом эксперименте. Метод. рекомендации. – Алматы, 1997. – 17 с.

176 Об утверждении Гигиенических нормативов к атмосферному воздуху в городских и сельских населенных пунктах. Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан №168 от 23.02.2015г. <http://adilet.zan.kz/rus> 14.02.2017

177 Тусупбекова М.М. Основы гистологического исследования // В кн.: Клиническая патоморфология. – Алматы: Эверо, 2012. – С. 115-143.

178 Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких (Атлас). – 2-е изд. – М.: Издательский холдинг «АТМОСФЕРА», 2012. – 112 с.

179 Ушкалова В.Н., Кадочникова Г.Д. Использование параметров, характеризующих активность перекисного окисления липидов при адаптации

человека к новым климатогеографическим условиям // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1987. – № 5. – С. 571-573.

180 Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., и др. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов // Вопр. мед.химии. – 1991. – № 4. – С. 92–93.

181 Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8-9.

182 Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и соавт. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №10. – С. 15-17.

183 Немечек И.Б., Лурье Б.Л., Величковский Б.Т. Изменение активности аденозиндезаминазы и антиокислительного фермента у больных с заболеваниями легких «пылевой этиологии» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – № 7. – С. 16-19.

184 Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб. дело. – 1990. – № 8. – С. 19-22.

185 Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – № 2. – С. 6-9.

186 Маркушева Л.И., Савина М.И., Решина В.М. и др. Ядерные белки хроматина в оценке эффективности лечения больных псориазом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 7. – С. 18-20.

187 Койчубеков Б.К. Биостатистика: учебное пособие. – Алматы: Эверо. – 2015. – 152 с.

188 Бакенова Р.А., Тусупбекова М.М. Морфологические проявления идиопатических интерстициальных болезней легкого // Морфология и доказательная медицина. – Алматы, 2011. – №3-4. – С. 68-70.

189 Kredich N.M., Hershfield M.S. Immunodeficiency diseases caused by adenosine desaminase deficiency and purine nucleotide phosphorylase deficiency. - The Metabolic Basis of Inherited Disease / Ed. Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S., Goldstein J.L., Brown M.S. – 1983. – P. 1157-1183.

190 Kellems R.E., Yeung C.Y., Ingolia D.E. Adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiencies // Trends Genet. – 1985. – Vol. 1. – P. 278-283.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
о государственной регистрации прав  
на объект авторского права

№ 2842 7 сентября 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Состояние иммунного статуса крыс при хроническом воздействии пылесолевого аэрозоля Аральского моря» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Газизова Амина Отегеновна, Досмагамбетова Раушан Султановна, Ахматлидинова Людмила Леонидовна.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 31 июля 2018 года, принадлежат Газизовой А.О., Досмагамбетовой Р.С., Ахматлидиновой Л.Л. и аторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 2842 от 7 сентября 2018 года имется.

Вице-министр  Н. Пан

ИС 4128

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды  
мемлекеттік тіркеу туралы

**ҚУӘЛІК**

№ 2842 7 қыркүйек 2018 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары Амина Отегеновна Газизова, Раушан Султановна Досмагамбетова, Людмила Леонидовна Ахматлидинова болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар «Состояние иммунного статуса крыс при хроническом воздействии пылесолевого аэрозоля Аральского моря» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар және 31 шілдеде жасалған объект А.О. Газизоваға, Р.С. Досмагамбетоваға, Л.Л. Ахматлидиноваға тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілмеде 2018 жылғы 7 қыркүйекте жасалған № 2842 жазба бар.

Вице-министр  Н. Пан



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГМУ 7-06/02  
ПП КГМУ 7/02

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебной работе КГМУ  
Риксифе В.П.  
« 20 » сентября 2018 г.

#### АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс кафедры внутренних болезней №3 Карагандинского государственного медицинского университета (наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование и предложение: Состояние иммунного статуса крыс при хроническом воздействии пылевой аэрозоли со дна Аральского моря

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс: 5 курса специальности "Общая медицина" по дисциплине "Внутренние болезни"

Работа включена из: из PhD диссертации Газизовой А.О. на тему: «Влияние соле-пылевой аэрозоли Аральского моря на органы дыхания»

Планы внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, журнальных статей, диссертаций.)

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс: 5 курса специальности "Общая медицина" по дисциплине "Внутренние болезни"

Внедрение в лекции, семинары (внедрение способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель

Аманбекова А.У., Зубкова Е.Ю.

Эффективность внедрения: позволило расширить представления студентов о состоянии иммунного статуса при влиянии пылесольных аэрозолей

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: нет  
Сроки внедрения в течение 2017-2018 гг.

Председатель комиссии

Д.К.Ибраева

Члены (ответственные за внедрение)

А.У.Аманбекова

Исполнитель

Е.Ю.Зубкова

КГМУ 7-06/02  
ПП КГМУ 7/02

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебной работе КГМУ  
Риклефс В.П.

« 20 » сентября 2018 г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс кафедры внутренних болезней №3 Карагандинского государственного медицинского университета  
( наименование учреждения, где внедряется работа)  
Наименование предложения Состояние иммунного статуса крыс при хроническом воздействии пылесоловой аэрозоли со дна Аральского моря

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс: интернатура 6 курс элективная дисциплина “Пульмонология”

Работа включена из: из PhD диссертации Газизовой А.О. на тему: «Влияние соле-пылевой аэрозоли Аральского моря на органы дыхания»  
планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, журнальных статей, диссертаций.)

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс: интернатура 6 курс элективная дисциплина “ Пульмонология ”

Внедрение в семинары (внедрение способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать) \_\_\_\_\_

Ответственный за внедрение и исполнители:

Аманбекова А.У., Зубкова Е.Ю.

Эффективность внедрения: позволило расширить представления интернов о состоянии иммунного статуса при влиянии пылесоловых аэрозолей

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: нет  
Сроки внедрения в течение 2017 -2018 гг \_\_\_\_\_


Председатель комиссии

 Л.К.Ибраева

Члены (ответственные за внедрение)

 А.У.Аманбекова

Исполнители

 Е.Ю.Зубкова

КГМУ 7-06/02  
ПП КГМУ 7/02

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебной работе КГМУ  
Риклефе В.П.

« 20 » сентября 2018 г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс кафедры внутренних болезней №3 Карагандинского государственного медицинского университета  
( наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения Состояние иммунного статуса крыс при хроническом воздействии пылесолевой аэрозоли со дна Аральского моря

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс резидентуры по специальности «Пульмонология»

Работа включена из: из PhD диссертации Газизовой А.О. на тему: «Влияние соле-пылевой аэрозоли Аральского моря на органы дыхания»

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, журнальных статей, диссертаций,)

Форма внедрения: внедрение в учебный процесс резидентуры по специальности «Пульмонология»

Внедрение в семинары (внедрение способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнители:

Аманбекова А.У., Зубкова Е.Ю.

Эффективность внедрения: позволило расширить представления резидентов о состоянии иммунного статуса при влиянии пылесолевых аэрозолей

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Сроки внедрения в течение 2018 гг

Председатель комиссии

Л.К.Ибраева

Члены (ответственные за внедрение)

А.У.Аманбекова

Исполнители

Е.Ю.Зубкова





Утверждаю  
И.о. генерального директора  
Искакова Ж.С.  
« 24 » 08 2018 г.

АКТ  
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний

(наименование учреждения, внедряется работа)

Наименование предложения Состояние иммунного статуса крыс при хроническом воздействии пылесолоевой аэрозоли со дна Аральского моря

Работа включена из: из PhD диссертации Газизовой А.О. на тему: «Влияние соле-пылевой аэрозоли Аральского моря на органы дыхания»

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, журнальных статей, диссертаций.)

Внедрение в исследовательский процесс (внедрение способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнители: Намазбаева З.И., Акынжанова С., Джакупбекова Г.М.

Эффективность внедрения: позволяет расширить комплекс исследований иммунного статуса в экспериментальных исследованиях

(Лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Сроки внедрения 2018 гг.

Председатель комиссии  
Члены (ответственный за внедрение)

М.Б.Отарбаева  
З.И.Намазбаева  
С.А.Акынжанова  
Г.М.Джакупбекова



Утверждаю  
И.о. генерального директора  
Искакова Ж.С.

«24» 09 2018 г.

АКТ  
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний

(наименование учреждения, внедряется работа)

Наименование предложения Состояние иммунного статуса крыс при хроническом воздействии пылесолевой аэрозоли со дна Аральского моря

Работа включена из: из PhD диссертации Газизовой А.О. на тему: «Влияние соле-пылевой аэрозоли Аральского моря на органы дыхания»

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, журнальных статей, диссертаций,)

Внедрение в семинары (внедрение способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнители: Намазбаева З.И., Акынжанова С., Джакупбекова Г.М.

Эффективность внедрения: позволяет расширить представления научных сотрудников о состоянии иммунного статуса при влиянии пылесолевых аэрозолей и проведении комплекса исследований иммунитета в экспериментальных исследованиях

(Лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Сроки внедрения 2018 гт.

Председатель комиссии  
Члены (ответственный за внедрение)

М.Б.Отарбаева  
З.И.Намазбаева  
С.А.Акынжанова  
Г.М.Джакупбекова