

6D060700-биология мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін ұсынылған Шинетова Ляззат Ермековнаның «Нұра өзенінің сынаппен ластануы және құрамында сынап бар аймақтарда тұратын адамдарға оның генетикалық және иммунологиялық әсерін бағалау» диссертация тақырыбы бойынша

АНДАТПАСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Ғылыми-техникалық жетістіктер мен жаһандық индустрияландыру қоршаған ортаға техногендік шығарындылардың көбеюіне әкеліп отыр. Өнеркәсіптік факторлардың табиғи нысандарға әсерінің артуы тірі ағзаларға, соның ішінде адамға да, қауіпті ықпал тигізеді. Адамның өмір сүру ортасын ластайтын заттардың басым бөлігі — химиялық қосылыстар немесе ксенобиотиктер болып табылады, олар ағзаға түскен кезде қолайсыз химиялық реакциялар тудырады. Ең көп зерттелген ластаушы химиялық заттарға көмірсутектер, көміртек және күкірт оксидтері, азот тотығы, формальдегид, әртүрлі көлемдегі қалқымалы бөлшектер (шаң, РМ 2.5, РМ 10), азот диоксиді, жер бетілік озон, күкіртсутек, фенол, аммиак және ауыр металдар жатады. Ксенобиотиктердің ішінде ауыр металдар – сынап, қорғасын және кадмий ерекше орын алады. Олар өнеркәсіп өндірісінің әртүрлі салаларында кеңінен қолданылады және тірі ағзаларда жиналу қабілетіне ие.

Сынап – ағза тіндерінде кең ауқымды өзгерістер тудырып, адам денсаулығына зиян келтіретін экотоксикант болып табылады. Сынап өнеркәсіпте, ауыл шаруашылығында және медицинада кеңінен қолданылады. Қоршаған ортада сынап үш негізгі формада кездеседі: элементтік, бейорганикалық және органикалық, әрі олар бір-біріне оңай түрлене алады. Сынап «металлдық уыттар» тобына енгізілген, ал оның уыттылығы химиялық түріне және ағзаға түсу жолына байланысты болады. Көптеген зерттеулер сынаптың адам ағзасына, әсіресе орталық жүйке жүйесіне (ОЖЖ) патологиялық әсер ететінін айқын көрсеткен. Сонымен қатар, сынап генетикалық материалдың зақымдалуын, иммундық жүйенің бұзылуын және биохимиялық ауытқуларды тудыруы мүмкін екендігі туралы деректер бар.

Элементарлы немесе металл сынап бу түрінде өкпе арқылы оңай сіңіріледі және өкпе тінінде жиналып, ұзақ сақталуы мүмкін. Ерітіндіге жақсы еру қасиетінің арқасында сынап жоғары диффузиялық қабілетке ие және жасуша мембраналары, сондай-ақ гематоэнцефалдық және плацентарлық тосқауылдар арқылы өтіп, нысана ағзаларға (органдарға) жете алады. Бейорганикалық сынап — екі валентті қосылыс түрінде болатын сынаптың уытты түрі, ол басқа формалардан айналу (конверсия) нәтижесінде адам тіндерінде тұнып қалады. Органикалық сынап, яғни метил және этил сынап түрлері, адам ағзасына көбінесе балық өнімдерімен, теңіз сүтқоректілерінің етімен және құрамында сынап бар вакциналар арқылы түседі.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) 2005 жылы жариялаған есепте ауызсудағы сынаптың ең жоғарғы мөлшері 0,5 мкг/л-ден аспауы тиіс деп көрсетілген, ал ауадағы сынаптың шекті мөлшері 10 нг/м³-ке дейін жетуі мүмкін. Осы нормативтерді ескере отырып, тағам арқылы ағзаға тәулігіне шамамен 2-ден 20 мкг-қа дейін сынап түсуі мүмкін деп есептеледі. Расуна және әріптестері (2010) деректері бойынша, Азияда атмосфераға шамамен 1300 тонна сынап шығарылған, ал оның артынан Солтүстік Америка, Еуропа, Ресей Федерациясы, Оңтүстік Америка, Африка және Океания аймақтары орналасқан – олардың әрқайсысында шығарындылар көлемі 200 тоннадан кем емес.

Қазақстанда қоршаған ортаны сынаппен ластаудың негізгі көздерінің бірі Теміртау қаласындағы «Карбид» зауыты болған. 1950–1997 жылдар аралығында «Карбид» өндірістік бірлестігінің ацетальдегид өндіру цехтарынан шыққан шайынды сулар Нұра өзеніне төгілген. Өзен жайылмасындағы сынаптың пайда болуы негізінен жылу электр станциясының ұшпалы күлінің әсерімен байланысты. Ластану көзінен шамамен 15 км төмен аймақта сынаптың ең жоғары концентрациясы анықталған. Өзен ағысының төменгі бөлігі бойымен сынап экспозициясының ұзындығы шамамен 75 км-ге дейін жеткен, ал бұл аймақтағы жалпы жиналған сынап мөлшері шамамен 9,4 тонна деп бағаланған.

2005 жылы Нұра өзені бойындағы сынаппен ластанған аймақтарда орналасқан елді мекендердің тұрғындары арасында зерттеу жүргізілді. Нәтижесінде 45 жастан асқан, негізінен балық аулаумен айналысатын ер адамдар тобының шаш үлгілерінде сынаптың жоғары деңгейі анықталды. Сондай-ақ шаштағы сынап концентрациясы мен өзен балығын тұтыну жиілігі арасында айқын байланыс бары анықталды.

Адамдағы сынаппен улану көбіне неврологиялық бұзылыстар түрінде байқалады, мысалы, шеткері нейропатия, тері зақымданулары, бүйрек, иммундық, жүрек-қантамыр және репродуктивтік жүйелер қызметінің өзгерістері. Сынаптың уытты әсер ету механизмдеріне селенге тәуелді ферменттердің тежелуі, сондай-ақ неврологиялық бұзылыстар туындататын катехоламиндердің синтезінің бәсеңдеуі жатады. Метилсынап плазмадағы цистинмен байланысып, экскременттердегі кератинмен, ми тіндеріндегі тубулиндермен және эритроциттердегі гемоглобинмен кешендер түзеді. Қазақстанда жақында жүргізілген және жарияланған зерттеулер сынаптың қоршаған ортаға түсуі Теміртау өңіріндегі жүздеген отбасылардың денсаулығына уытты әсер етуі мүмкін екенін көрсетті. Алайда бұл зерттеулердің мақсаты сынаптың улануындағы молекулалық этиологияны зерттеу болмағанын атап өткен жөн. Осыған байланысты, осы жұмыста біз сынаптың уыттылығын зерттеу арқылы оның ағзаға әсерін талдадық, сондай-ақ адам организміндегі уытты әсерлердің индукциясымен байланысты болуы мүмкін генетикалық және молекулалық факторларды бағаладық.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты. Нұра өзенінің сынаппен ластану деңгейін және *сынап әсеріне ұшыраған аумақта тұратын* халықтың денсаулығына төнетін қауіпті бағалау.

Зерттеу міндеттері. Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды:

1. Сынап әсеріне ұшыраған аумақтағы топырақта, суда және тұнбаларда сынаптың мөлшерін анықтау.

2. Нұра өзенінің ластанған акваториясына жақын орналасқан елді мекендер тұрғындарының сынаптық жүктемесін бағалау.

3. Сынаппен ластанған аумақта тұратын халық арасында ксенобиотиктерді детоксикациялайтын гендердің (GCLM-588 C/T (rs41303970), GSTM1, GSTT1, GSTP1 Ile105Val (rs1695)) генотиптерінің таралуын зерттеу.

4. Метилсынаптың (MeHg^+) ксенобиотиктерді детоксикациялау жүйесінің ақуыздарымен (GSTP1 және GCLM) байланысу механизмдерін нақтылау және олардың сынаптың биотрансформациясындағы рөлін растау мақсатында молекулалық модельдеу (in silico) жүргізу.

5. Сынап бар аумақта тұратын адамдардың несепіндегі сынап мөлшері, гипертензия және қан сарысуындағы цитокиндік профиль арасындағы ассоциативтік байланысты бағалау.

Зерттеу нысаны. Сынаппен ластанған аумақтың әртүрлі проблемалық бөліктерінен алынған топырақ, су және тұнба үлгілері, сондай-ақ тұрғындардан жиналған шеткері қан мен несеп үлгілері зерттеу нысаны болып табылады.

Зерттеу әдістері: Жұмыста химиялық, биохимиялық, молекулалық-генетикалық және статистикалық талдау әдістері қолданылды.

Сынаптың мөлшері суық бу әдісі арқылы анықталды, бұл үшін FIAS-100 инъекциялық ағынды сынап анализаторы және атомдық-абсорбциялық спектрометр AAnalyst 300 (PerkinElmer, АҚШ) пайдаланылды. Генетикалық талдау полимеразалық тізбекті реакция (ПТР) әдісімен жүргізілді. Биомаркерлердің бірқатар концентрацияларын анықтау үшін ферменттік иммундық талдау (ИФТ) әдісі қолданылды. Алынған деректердің статистикалық өңдеуі Microsoft Excel, SPSS және Jamovi бағдарламаларының көмегімен жүзеге асырылды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы. Алғаш рет Нұра өзені бассейніндегі табиғи ортаның сынаппен ластану жағдайы тазарту шараларынан кейін зерттелді.

Алғаш рет Нұра өзені бассейнінде жүргізілген тазарту жұмыстарынан кейінгі топырақтың, судың және тұнбалардың сынаппен ластану деңгейі анықталды.

Алғаш рет сынап әсеріне ұшыраған аумақта тұратын халықтың несепіндегі сынап мөлшері арқылы ағзаның улану деңгейі бағаланды.

Алғаш рет сынап экспозициясына ұшыраған адамдардың қан сарысуындағы цитокиндік профильге баға берілді.

Алғаш рет Нұра өзенінің маңындағы сынаппен ластанған аумақта тұратын адамдар арасында ксенобиотиктерді детоксикациялайтын гендердің (GCLM, GSTM1, GSTT1, GSTP1) генотиптерінің таралуы зерттелді.

Алғаш рет метилсынаптың (MeHg^+) детоксикация жүйесінің ақуыздарымен (GSTP1, GCLM) молекулалық докинг талдауы жүргізіліп, олардың байланысу механизмдері нақтыланып, сынаптың биотрансформациясындағы рөлі расталды.

Жұмыстың теориялық маңызы. Жүргізілген зерттеу нәтижелері ауыр металдардың, соның ішінде сынаптың, адам ағзасына уытты әсер етуінің молекулалық механизмдері туралы қазіргі заманғы ғылыми түсініктерді тереңдетуге үлес қосады. Зерттеу барысында ксенобиотиктерді детоксикациялау процестеріне қатысатын гендердің (GSTM1, GSTT1, GSTP1, GCLM) полиморфизмдері мен сынаптың аз дозаларына созылмалы әсерге ұшыраған адамдардағы иммундық жауаптың бұзылуы арасындағы ассоциациялар анықталды. Бұл гендерді қоршаған ортаның қолайсыз факторларына сезімталдықтың ықтимал молекулалық-генетикалық маркерлері ретінде, сондай-ақ биотрансформация және қабыну процестеріне қатысатын патогенетикалық буындар ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Алынған деректер ағзаның сынап әсеріне жауап реакциясындағы жеке айырмашылықтардың теориялық түсінігін кеңейтеді және экологиялық тәуекелдің жекелендірілген (персонализацияланған) тұжырымдамасын әзірлеу үшін маңызды негіз қалайды. Зерттеу нәтижелері токсиканттарға төзімділіктегі генетикалық тұрғыдан анықталатын айырмашылықтардың маңыздылығын атап көрсетіп, экологиялық генетика мен молекулалық эпидемиология салаларында одан әрі ғылыми ізденістер жүргізудің іргетасын қалайды. Сонымен қатар, қоршаған орта компоненттеріндегі (топырақ, су ортасы, тұнбалар) сынап құрамын талдау нәтижелері экотоксикология және қоршаған ортаның гигиеналық жағдайын бағалау үшін елеулі теориялық мәнге ие. Анықталған концентрацияларды ұлттық және халықаралық нормативтермен ДДҰ, Біріккен Ұлттар Ұйымының Еуропалық экономикалық комиссиясы, ҚР СанПиН белгілеген ШРК) салыстыру олардың артық мөлшерін тіркеуге және халық денсаулығына төнетін ықтимал қатер деңгейін сандық тұрғыда бағалауға мүмкіндік берді. Бұл экологиялық тәуекелдің басым аумақтарын бөлудің, экологиялық нормалау критерийлері мен мониторинг стратегияларын әзірлеудің ғылыми негізін құрайды.

Жұмыстың практикалық маңызы. Анықталған генетикалық зақымданулар мен олардың қоршаған орта компоненттеріндегі сынап мөлшерімен өзара байланысы ағзадағы патологиялық өзгерістерді анықтауға арналған диагностикалық алгоритм құруға мүмкіндік береді. Бұл алгоритм алдағы уақытта қолайсыз экологиялық аймақтарда тұратын халықты скринингтік тексеруден өткізу барысында денсаулық сақтау органдарының практикалық қызметінде қолдануға енгізілуі мүмкін. Зерттеу нәтижелері техногендік ластану жағдайында өмір сүретін халықтың медициналық-экологиялық мониторингін ұйымдастыруда, сондай-ақ нысаналы бақылау мен аурулардың алдын алу мақсатында тәуекел топтарын қалыптастыруда пайдаланылуы мүмкін. Зерттеу материалдары медицина, токсикология және экологиялық гигиена саласындағы мамандар үшін практикалық құндылыққа

ие және оларды өңірлік денсаулық сақтау бағдарламаларын әзірлеу, санитарлық-гигиеналық шараларды ұйымдастыру, сондай-ақ медицина және экология қызметкерлеріне арналған оқыту курстарын дайындау кезінде қолдануға болады. Жұмыс нәтижелері ауыр металдардың адам денсаулығына және қоршаған ортаға әсер ету қаупін бағалау бойынша нормативтік-құқықтық тәсілдерді жетілдірудің ғылыми негізі ретінде де қызмет ете алады.

Зерттеу нәтижелерін енгізу. Осы зерттеу нәтижелері Қарағанды облысы бойынша Экология департаментінің практикалық қызметіне енгізілді. Аталған ұйыммен бірлескен жұмыс аясында техногендік ластануға ұшыраған аумақтардан алынған топырақ, су және тұнба үлгілеріндегі сынап мөлшері жөніндегі деректерді қамтитын материалдар тапсырылды. Ұсынылған мәліметтер экологиялық мониторинг жүргізу барысында және қоршаған орта мен халық денсаулығына токсиканттардың әсерін төмендету бойынша ұсынымдар әзірлеу кезінде пайдаланылды. Зерттеу нәтижелерінің практикалық қолданылғаны *2024 жылғы 1 наурыздағы ғылыми-техникалық әзірлемелер мен озық тәжірибелерді өндіріске енгізу актісімен расталған* (Қосымша А). Алынған деректер ластанған аймақтарда бақылауды күшейту және рекультивациялық әрі алдын алу шараларын жүргізудің қажеттілігін негіздеу мақсатында дайындалған талдамалық материалдардың негізіне алынды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер.

Сынап әсеріне ұшыраған аумақтағы тұнбаларда, топырақта және суда сынаптың мөлшері санитарлық нормалардан айтарлықтай жоғары, тіпті ластану көзінен алшақ аймақтарда да: Нұра өзенінің арнасынан 1 км-ден аз қашықтықта алынған топырақ үлгілерінде сынаптың мөлшері шекті жол берілетін концентрациядан (ШЖК) 29 еседен асады.

Нұра өзені бойындағы сынаппен ластанған аймақта тұратын халықтың ағзасында сынап айналымының деңгейі экспозицияға ұшырамағандармен салыстырғанда шамамен 5 есе жоғары, бұл несептегі сынап мөлшерін талдау нәтижелерімен расталды.

Сынаптың төмен дозаларына ұзақ уақыт бойы әсер ету қан сарысуындағы иммундық маркерлердің жоғарылауына және гипертензия дамуының қаупінің артуына әкеледі.

Сынап әсеріне ұшыраған топта GCLM-588 C/T және GSTP1 Ile105Val гендерінің полиморфизм генотиптерінің таралу ерекшеліктері анықталды, бұл олардың сынаптың уытты әсеріне сезімталдықтың қалыптасуындағы рөлін көрсетеді.

GSTM1 (-/-) генінің делециясы мен сынап экспозициясына ұшыраған тұлғалардың несепіндегі сынап деңгейінің жоғарылауы арасындағы ассоциация GSTM1 генінің сынапты детоксикациялау және ағзаның уыттық жүктемесін төмендету механизмдеріндегі қатысуын дәлелдейді.

Диссертация тақырыбының ғылыми зерттеу жоспарларымен байланысы. Диссертациялық жұмыс жаратылыстану ғылымдары саласындағы «Биомедицина саласындағы іргелі зерттеулер» атты зерттеу аясында орындалған және бастамашылық (инициативалық) сипатқа ие.

Зерттеу нәтижелері.

1. Нұра өзені маңындағы барлық зерттелген аумақтарда сынаппен ластану (топырақ, су және тұнбаларда) байқалды. Ең жоғары экспозиция деңгейлері Гагаринское ауылында (беттік судың сынамаларындағы сынап мөлшері ШЖК-дан 18 есе, топырақта – 29 есе, тұнбаларда – фондық деңгейден 26 есе жоғары) және Чкаловода (суда – 4 ШЖК, топырақта – 80 ШЖК, тұнбаларда – фоннан 53 есе жоғары) тіркелді.
2. Ластанған аумақта тұратын тұрғындардың несепіндегі сынаптың орташа концентрациясы $15 \text{ мкг/л} \pm 7 \text{ мкг/л}$ құрады, бұл экспозицияға ұшырамаған топтағы көрсеткіштен ($3 \text{ мкг/л} \pm 1.5 \text{ мкг/л}$, $p < 0.001$) айтарлықтай жоғары. Бұл қазіргі уақытта сынаптың ағзаға жоғары деңгейде әсер ететінін дәлелдейді.
3. Сынаптың ұзақ әсері экспозицияға ұшыраған адамдарда иммундық гомеостаздың бұзылуына және артериялық гипертензия даму қаупінің артуына әкеледі, бұл жүйелік қабынудың белсендірілуімен байланысты. Экспозицияға ұшырағандардың 68%-ында қан сарысуында қабынуды қоздырушы цитокиндер (TNF- α , IL-2, IL-6) және қабынуға қарсы IL-10 жоғары деңгейде анықталды. Несептегі сынап мөлшері мен IL-2 ($p = 0,598$; $p < 0,001$) және TNF- α ($p = -0,564$; $p < 0,001$) деңгейлері арасында сенімді корреляциялық байланыс табылды.
4. Генотиптер комбинациясының жиілігі бойынша талдау көрсеткендей, GSTT1⁺GSTM1⁺ қолайлы комбинациясы экспозицияға ұшыраған топта екі есе сирек (12,2%) кездесті, бақылау тобында бұл көрсеткіш 33,3% құрады. GSTM1 делециялық генотипінің (GSTM1[–]) тасымалдаушыларында несептегі сынап деңгейі жоғары ($2,91 \pm 0,90 \text{ мкг/л}$), ал сақталған аллелі бар тұлғаларда (GSTM1⁺) төмен ($1,49 \pm 0,49 \text{ мкг/л}$, $F = 21,51$; $p < 0,05$) болды. Бұл ферменттің болмауы сынапты детоксикациялау қабілетінің төмендеуіне және токсиканттың ағзада жиналуына ықпал ететінін дәлелдейді.
5. Молекулалық модельдеу (in silico) нәтижелері метилсынаптың GSTP1 және GCLM ақуыздарының белсенді орталықтарына жоғары байланыс аффинділігін көрсетті. Бұл генотиптеу нәтижелерімен үйлеседі және экспозицияға ұшыраған халық ағзасында метилденген сынап формасының айналымда болуын жанама түрде растайды.
6. Генетикалық, биохимиялық және иммунологиялық маркерлердің кешенді талдауы сынаптық жүктеме, глутатион жүйесі гендерінің полиморфизмдері және қабыну реакцияларының айқындылығы арасындағы тұрақты байланысты анықтады. Осыған сәйкес несептегі сынап мөлшері, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10 цитокиндерінің деңгейлері және GSTM1, GSTT1, GSTP1, GCLM генотиптері техногендік ластану жағдайында өмір сүретін халық үшін экспозиция мен денсаулық бұзылыстарының ықтимал биоиндикаторлары ретінде қарастырылуы мүмкін.

Зерттеу нәтижелерінің апробациясы. Зерттеу нәтижелері мен диссертацияның негізгі тұжырымдары халықаралық және республикалық ғылыми конференцияларда баяндалып, талқыланды:

1. 4th Asian Conference on Environmental Mutagens (ASEM-2014) – All India Congress of Cytology and Genetics, CSIR – Indian Institute of Chemical Biology (Калькутта, 2014 ж.);
2. Ғылыми форум: Медицина, биология және химия (Мәскеу, 2018 ж.);
3. Өзекті экологиялық мәселелер – жас ғалымдардың, аспиранттар мен магистранттардың VIII халықаралық ғылыми конференциясының тезистері (Минск, 2018 ж.);
4. Анализ риска здоровью – 2023, халықаралық қоршаған орта және денсаулық бойынша кездесу RISE-2023 аясында өткізілген XIII Бүкілресейлік ғылыми-практикалық конференция (Пермь, 2023 ж.);
5. Қазіргі экология және халық денсаулығы мәселелері – Ресей ғылым академиясының 300 жылдығына арналған халықаралық қатысуымен өткен II Бүкілресейлік конференция және жас ғалымдарға арналған V Бүкілресейлік ғылыми-практикалық конференция «Экология және халық денсаулығы» (Ангарск–Байкал, 2023 ж.).

Зерттеу тақырыбы бойынша жарияланымдар. Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері 14 басылым жұмысында көрсетілген, оның ішінде Web of Science және Scopus халықаралық деректер қорларында индекстелген журналдарда 2 мақала (Impact Factor – 1.5, Q3; 3.4 – Q1), ҚР БҒМ БЖҒСҚК ұсынған тізімге енгізілген журналдарда 4 мақала, сондай-ақ халықаралық ғылыми конференциялардағы 8 баяндама және тезис.

Диссертацияның құрылымы. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, үш негізгі бөлімнен, қорытындыдан, пайдаланылған дереккөздер тізімінен және қосымшалардан тұрады. Негізгі бөлімдер ұсынылған нәтижелерді көрнекі қабылдауға мүмкіндік беретін кестелермен және графикалық материалдармен сүйемелденген. Жұмыс 121 бетте баяндалған, 16 кесте, 33 сурет және 7 қосымшадан тұрады.