

ОЦЕНКА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПОВЫШЕННОЙ КОНТАМИНАЦИЕЙ БИОСРЕД, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ, ОБЛАДАЮЩИХ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Землянова М.А., Щербина С.Г., Секирина Н.Н.

ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, Пермь, e-mail: zem@fcrisk.ru

Проведено цитогенетическое и химико-аналитическое обследование 76 взрослых фертильного возраста, проживающих на промышленно-развитых территориях Пермского края, обратившихся за медико-генетической консультацией по поводу рождения ребенка с множественными врожденными пороками развития или аутосомными болезнями. Выявлено, что у лиц с полиморфными изменениями хромосом в кариотипе имеется высокая ксенобиальная нагрузка веществами, обладающими мутагенной активностью (свинцом, марганцем, хромом, никелем, бензолом, толуолом, этилбензолом, стиролом, формальдегидом).

Ключевые слова: мутагенная активность, контаминация биосред, полиморфные изменения хромосом, химические факторы

ASSESSING CYTOGENETIC CHANGES IN FERTILE ADULTS EXPOSED TO CHEMICAL ENVIRONMENTAL FACTORS HAVING MUTAGENIC ACTIVITY

Zemlyanova M.A., Shcherbina S.G., Sekirina N.N.

FSSI «Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies» of the Federal State Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Protection and Human Well-Being, Perm, e-mail: zem@fcrisk.ru

We performed a cytogenetic study and analytical chemistry testing in 76 fertile adults living in industrially developed areas of Perm Krai who had consulted a genetic specialist concerning the birth of a child with numerous congenital malformations or autosomal diseases. The findings indicate that those individuals who have polymorphic chromosome changes in their karyotype are exposed to significant levels of xenobiotics having mutagenic activity (lead, manganese, chromium, nickel, benzene, toluene, ethylbenzene, sterol, formaldehyde).

Keywords: mutagenic activity, biological media contamination, polymorphic chromosome changes, chemical factors

Нарушение репродуктивного здоровья, высокая популяционная частота врожденных пороков развития у новорожденных (2–3%), спорадический характер их возникновения в подавляющем большинстве случаев (до 95%), высокая частота эмбриональных и плодовых потерь, обусловленных врожденными пороками развития (80–85%), значимый вклад пороков развития в структуру причин младенческой смертности, заболеваемости и детской инвалидности определяют их чрезвычайное медико-социальное значение [10].

Популяционная частота хромосомных aberrаций у новорожденных составляет 0,6–0,8%, а у новорожденных с множественными ВПР она достигает 40%. Среди факторов риска нарушений репродуктивного здоровья наряду с неуправляемыми (наследственными, соматическими, поло-возрастными) существенное значение приобретают техногенные химические факторы, обладающие репротоксикантной, тератогенной и мутагенной активностью и проникающие трансплацентарно [3, 7].

В настоящее время в условиях сохраняющейся неблагоприятной санитарно-гигиенической ситуации проживают 73% всего населения Российской Федерации [4]. Устойчивое загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды и продуктов питания широким спектром химических соединений, в том числе генотоксикантов, обуславливают актуальность исследования воздействия техногенных химических факторов с мутагенной активностью на развитие хромосомных нарушений у населения.

Эти вопросы являются актуальными для промышленно развитых городов Пермского края, характеризующегося многопрофильным промышленным производством и наличием более 500 крупных и средних предприятий, обуславливающих поступление в атмосферный воздух и в водную среду водных объектов загрязнений с мутагенной активностью. Конечный патологический эффект при этом зависит не только от специфики мутагенного воздействия, но и генотипических особенностей метаболизма организма. В этой связи детектирование

полиморфных изменений хромосом и возможных факторов, провоцирующих их патологическое проявление, приобретает особое значение.

Вышеизложенное определило цель настоящей работы – оценить цитогенетические хромосомные изменения у взрослых фертильного возраста, проживающих в условиях воздействия химических факторов среды обитания, обладающих мутагенными свойствами.

Для достижения поставленной цели оценены уровень и спектр контаминации крови и цитогенетические изменения у взрослых фертильного возраста, проживающих в условиях неблагоприятного воздействия техногенных химических факторов среды обитания.

Материалы и методы исследования

В ходе выполнения работы обследованием охвачено 76 человек, обратившихся за медико-генетической консультацией по поводу рождения ребенка с множественными врожденными пороками развития или аутосомными болезнями. Обследованные лица проживают на промышленно-развитых территориях Пермского края, характеризующихся стабильным загрязнением атмосферного воздуха химическими веществами, обладающими мутагенной активностью (свинцом, марганцем, хромом, никелем, бензолом, толуолом, стиролом, этилбензолом, формальдегидом).

Лабораторное диагностическое обследование взрослых включало в себя анализ числа и морфологической структуры хромосом стандартным цитогенетическим методом – кариотипированием, при выполнении которого руководствовались рекомендациями, принятыми в отечественной и международной клинической цитогенетике [2, 8], а также нормативными документами МЗ РФ [5]. Визуализацию препаратов осуществляли с использованием системы «Видео-Тест-Карио» версия 3.0. Заключение о кариотипе составляли в соответствии с правилами Международной номенклатуры хромосом ISCN – 2005 [9].

Химико-аналитическое исследование включало определение содержания в крови 9 компонентов, обладающих мутагенными свойствами (свинца, марганца, хрома, никеля, бензола, толуола, этилбензола, стирола, формальдегида), и цинка, при дефиците которого усиливается действие мутагенов. Металлы определяли с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии, органические соединения – методом газовой хроматографии в соответствии с методическими указаниями «Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах» [6]. В качестве критериев оценки контаминации биосред использовали уровни содержания исследуемых компонентов в крови практически здоровых лиц, проживающих в условиях относительного санитарно-гигиенического благополучия. Фоновый уровень – для органических соединений, референтные значения – для металлов [1]. Всего выполнено 836 исследований, в том числе 760 элементопределений, 76 кариотипов.

Анализ информации проводили в пакете статистического анализа Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office. Сравнение групп проводили методами непараметрической статистики с использованием двухвыборочного критерия Стьюдента (t). Зависимости между качественными и количественными признаками оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа. В качестве критерия для проверки статистических гипотез в рамках дисперсионного анализа использовался критерий Фишера (F). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты кариотипирования взрослых показали, что у всех обследованных индивидуумов патологический кариотип отсутствует, у большинства зарегистрирован нормальный кариотип (доля в структуре составила 81%). В 19% случаев наблюдались различные варианты нормального полиморфизма хромосом. Идентифицированы кариотипы с полиморфными изменениями одной хромосомы, характеризующиеся увеличением размеров спутников у 13, 14, 15, 21, 22 хромосомы и увеличением гетерохроматинового сегмента 1 и 9 хромосомы. А также установлен полиморфизм двух хромосом в кариотипе, проявляющийся увеличением гетерохроматинового сегмента 9 хромосомы и спутников 22 хромосомы (46,XX,9qh+,22ps+ [12]) и увеличением гетерохроматинового сегмента 16 хромосомы и спутничных нитей 22 хромосомы (46,XY,16qh+,22pst+ [12]).

Анализ результатов химико-аналитического обследования взрослого населения фертильного возраста позволил установить, что у лиц, имеющих кариотип с полиморфными изменениями хромосом, имеются достоверно повышенные концентрации в крови ряда исследуемых соединений. У 100% обследованных индивидуумов зарегистрировано превышение фонового уровня по формальдегиду в 9,9 раза ($p = 0,029$). Кроме этого, у обследованных в крови обнаружены бензол и толуол в 89 и 96% случаев соответственно, данные вещества являются абсолютно чужеродными соединениями для организма человека. В 32% случаев обнаружен стирол в крови, но достоверных различий с фоновыми уровнями не установлено ($p = 0,069$).

В 82% случаев обнаружены повышенные концентрации хрома в крови, кратность превышения референтного уровня составила 6,6 раза ($p = 0,007$). Содержание никеля в крови исследуемых достоверно выше референтных концентраций в 8,8 раза ($p = 0,013$), марганца – в 2,1 раза ($p = 0,036$), свинца – 1,4 раза ($p = 0,027$). Доля обследо-

дованных с повышенными концентрациями металлов составила 35–91 %. На этом фоне установлен дефицит цинка в крови обследованных. Содержание цинка в 100 % случаев было достоверно ниже референтных значений в 1,3 раза ($p = 0,003$).

В результате исследования установлено наличие значимых различий по уровню контаминации крови никелем, хромом, марганцем, свинцом, формальдегидом, бензолом между обследованными лицами, имеющими нормальный кариотип и кариотип с полиморфными изменениями хромосом. Доля вклада каждого химического вещества в формирование хромосомных полиморфных изменений у обследованных взрослых составила 10–28 %.

Таким образом, обобщение полученных результатов исследования позволило установить, что у обследованных взрослых фертильного возраста с полиморфными изменениями хромосом в кариотипе выявлена высокая ксенобиальная нагрузка крови химическими веществами, обладающими мутагенной активностью (марганцем, никелем, хромом, свинцом, формальдегидом, бензолом, толуолом), с кратностью превышения фоновых/референтных уровней в 1,4–9,9 раза. Установление доли вклада исследуемых соединений, составившей 10–28 %, в формирование хромосомного полиморфизма позволяет предположить, что повышенная контаминантная нагрузка является фактором риска рождения ребенка с множественными врожденными пороками развития или аутосомными болезнями, что требует принятия своевременных мер профилактики.

Список литературы

1. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. Норберта У. Тица / пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.
2. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике. Современные проблемы в клинической цитогенетике: учебно-методическое пособие / под ред. Н.П. Кулешова. – М.: Наука, 1991. – С. 91–146.
3. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье / С.А. Назаренко, Н.А. Попова, Л.П. Назаренко, В.П. Пузырев. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – 272 с.
4. Онищенко Г.Г. Итоги и перспективы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 1. – С. 3–6.
5. Приказ от 30.12.1993 № 316 «О дальнейшем развитии медико-генетической службы министерства здравоохранения Российской Федерации» (в ред. Приказов Минздрава РФ от 20.04.2001 № 125, от 05.08.2003 № 333).
6. Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах / МУК МЗ РФ № 763-99-4.1.779-99 – М., 1999.
7. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / под ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1015 с.
8. Eucromic: quality Guidelines and standards for Genetic laboratories clinics in prenatal diagnosis on fetal samples obtained by invasive procedures // Eur. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 5, № 6. – P. 342–350.
9. ISCN (2005): An international system for human cytogenetic nomenclature / L.G. Shaffer, N. Tommerup // S. Karger, Basel. – 2005. – 130 p.
10. Muller R.F., Jong I.D. Emery's Elements of Medical Genetics. – Churchill, Livingstone, 2001. – P. 225–237.

Рецензенты:

Шур П.З., д.м.н., профессор кафедры «Экология человека и безопасность жизнедеятельности» Пермского государственного университета, г. Пермь;

Шмагель К.В., д.м.н., зам. директора по научным вопросам Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН г. Пермь.