

## **Турдыбекова Ясминур Габдулхаковнаның**

### **«Химиялық ластағыштармен ингаляциялық әсер ету кезінде ақ егеуқұйрықтардың аналықтары мен олардың ұрпақтарындағы фолликулогенезді және геномдық тұрақсыздықты бағалау (эксперименттік зерттеу)» атты PhD докторы ғылыми атағына ізденіске арналған диссертациялық жұмысының аннотациясы**

#### **Өзектілігі**

Ауаның ластануы көптеген патологиялармен, әсіресе жүрек-қан тамыр және респираторлық аурулармен байланысты екендігі көрсетілді. Атмосфера жалпы ресурс болып табылады, сондықтан ауа ластануының әсер ету ауқымы жергілікті деңгейден трансшекаралық деңгейге дейін өзгеруі мүмкін [1].

Көптеген ауаны ластағыш заттар өте аз концентрацияда болған кезінде де зиянды әсер ететіні белгілі, ал атмосферада кейбір түрлердің төмен концентрациясының созылмалы түрде әсер етуінің әлеуетті салдары әлі анықталмаған. Бұл денсаулық сақтаудағы алдын алу жүйесін және ғылыми түсінігін дамыту үшін адам ағзасындағы барлық мүшелер мен жүйелер бойынша мүмкін болатын бұзушылықтарды тіркеу үшін зерттеудің сезімтал әдістерін тұрақты әзірлеуді талап етеді [1,2].

Елдің репродуктивті әлеуеті популяцияның тұрақты жас құрамындағы оңтайлы жағдайларда өсу қабілетін қамтиды[3,4]. Демек, репродуктивті әлеуетке фолликулярлы қор және жалпы фолликулогенез процесінің жай-күйі тікелей әсер етеді. Кейбір авторлардың мәліметтері бойынша, қоршаған ортаны ластағыш заттар аналық бездердің уақытынан бұрын сарқылуы, яғни атрезияға ұшыраған фолликулдар санының артуы этиологиялық факторларының бірі болып табылатыны белгілі[5-7].

Репродуктивті денсаулықтың негізгі көрсеткіштері жүкті болу қабілеті, бала туу, репродуктивті жоғалтулар болып табылады. Сонымен қатар, репродуктивті денсаулық көрсеткіші деп менархенің уақыт көрсеткіштерін, ерте немесе уақытынан бұрын болған менопаузаны есептеуге болады.

Репродуктивті жүйеге теріс әсер ЛАТ-АОҚ жүйесіндегі тепе-теңдіктің бұзылуы арқылы жанама түрде болуы мүмкін.

Липидтердің асқын тотығуы сперматозоидтар мен ооциттердің мембраналарындағы липидтер мен май қышқылдарын түрлендіреді. Бұл модификацияланған жанама өнімдер бедеуліктің даму ықтималдығын арттыра отырып, репродуктивті жасушалардың өміршеңдігі мен жалпы сапасына айтарлықтай әсер етеді. Ооциттерде липидтердің асқын тотығуына ұшырауы мүмкін көптеген липидтер бар.

Дүние жүзілік әдебиетте эмбриондардың 30%-нан астамы өмірге сәйкес келмейтін генетикалық ақаулардың болуына байланысты өмірге келгенге дейін өледі деген деректер бар. Осы топқа анамнезінде қайталанатын түсіктер болған, дамымайтын жүктілік және көптеген даму ақаулары бар балалардың дүниеге келуі жатады. Аналық геномның зақымдануы примордиалды фолликулдар сатысында фолликулогенез үрдісінде мейоздың қайта белсендірілуіне дейін ұзақ уақыт бойы орын алуы, немесе ооцит зақымдануы өсудің соңғы сатыларында тотығу күйзелісі әсерінен болуы мүмкін.

Белгілі бір антропогендік факторлар әртүрлі климаттық жағдайларда әртүрлі әсер етуі мүмкін деп саналады.

Арал теңізінің тұзды шанды аэрозолдары құрамы бойынша химиялық заттардың күрделі, көп компонентті қоспасынан тұрады, сонымен қатар, ол мыңдаған километр жерге таралады және да Арал теңізі аймағында тұратын халық онжылдап дем алып отыр және тек олар ғана емес. Шаңның бөлшектері өсімдіктерде шөгеді де топыраққа түседі және өсімдікті тамақ ретінде пайдалану мен суды ішу арқылы адам ағзасына түседі. Ағзада жинақталатын бөгде заттар репродуктивті қызметтің қалыптасуына, аналық жасушаның жетілуіне әсер етеді [9-11].

Бұл аэрозольдардың кейбір компоненттері тау-кен өндіру және басқа да өнеркәсіп әсерлерін зерттеу бойынша зерттелген [12]. Арал өңірінде тұратын халықтың шашында, ана сүтінде зиянды заттардың жинақталуын зерттеу бойынша жүргізілген жұмыстар бар [13]. Сондай-ақ, экологиялық факторлардың ерлердің репродуктивті жүйесіне әсерін зерттеуге арналған бірқатар эксперименталдық жұмыстарда бар [14,15].

Экологиялық қолайсыз аймақта тұратын халықтың денсаулығын бағалау мақсатында 2014-2016жж. "Арал өңірі халқының денсаулық жағдайын басқарудағы кешенді тәсілдер" атты ҒТП шеңберінде ауқымды клиникалық - зертханалық зерттеу жүргізілді. Осы зерттеудің мәліметтері бойынша анықталды: Арал дағдарысы мен апатының ауданында тұратын әйелдерде ерте немесе уақытынан бұрын менопаузаға шалдығуы, менархенің кешірек келуі байқалатынын анықтадық. Ақтөбе облысының тұрғындарында менопаузаның басталуының орташа жасы 41,5 жасты құрады [16,17].

Әдебиеттер көздеріне талдау жасаған кезде көптеген клиникалық-эксперименталдық зерттеулердің болғанына қарамастан, біз тұзды аэрозольдердің жалпы ағзаға әсері, тұрғындардың репродуктивті денсаулығының молекула - жасушалық деңгейде ұрпақтарда көрініс табуы туралы толыққанды ақпарат жоқ деген қорытынды жасадық.

Алайда, репродуктивті ағзаларының морфологиялық өзгерістерін ұлпалық және жасушалық деңгейде бағалау әрқашан мүмкін бола бермейді. Сонымен қатар, бір зерттеу кезінде адамдардың қатысуымен, мұндай зерттеудің ұзақтығына байланысты бірнеше ұрпақтарда зерттеуге болмайды. Бұл мақсаттарға эксперименттік жұмыстар арқылы қол жеткізуге болады, яғни организмдердің фертильділігін төмендете отырып экологиялық фактордың әсерінен репродуктивтік уыттылықтың бар-жоғын және мутагендік белсенділікті бағалай аламыз. Сондай-ақ, ұрпақтардағы фолликулогенезді зерттеу, әрине, гинекологиялық мәселелерді шешу және тұрғындардың репродуктивті әлеуетін болжау мүмкіндігі үшін терең білім алуға мүмкіндік береді.

Жоғарыда айтылғандардың негізінде біз Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің эксперименталды жануарлардың ағзасына әсерін эксперимент түрінде зерттеу жүргіздік.

**Зерттеу мақсаты:** Химиялық ластағыштармен әсер еткен кездегі ақ егеуқұйрықтардың аналықтары мен олардың ұрпақтарында фолликулогенезді, геномдық тұрақсыздықты және тотығу стрессті бағалау.

#### **Зерттеу міндеттері.**

1. Химиялық ластағыштармен әсер ету кезіндегі ақ егеуқұйрықтардың аналықтарындағы және олардың ұрпақтарындағы фолликулогенезді зерттеу
2. Ақ егеуқұйрықтарының аналықтары және олардың ұрпақтарында хромосомдық және жасушалық деңгейде тұқымқуалаушылық материалына химиялық ластағыштардың әсерін зерттеу
3. Ақ егеуқұйрықтардың аналықтары мен олардың ұрпақтарында қан мен аналық бездер гомогенаттағы тотығу күйзелісіне химиялық ластағыштардың әсерін бағалау

#### **Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер**

1. Ингаляциялық әсер еткен кезде Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің құрамына кіретін репродуктивті-улы ауыр металлдардың ақ егеуқұйрықтардың аналық бездерінің ұлпаларында жинақталатыны анықталды.
2. Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің әсерінен аналық бездердің фолликулярлы және овариалды жағдайының сандық және сапалық өзгерістері жүреді. Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдері ұрпақтарда аталған үрдістердің айқын сипатталуымен қатар, бірінші ретті фолликулдар мен сары денелер санының азаюына алып келеді
3. Хромосомдық аберрациялардың сапалық және сандық көрсеткіштері деңгейінде хромосомдық теңгерімсіздікпен сипатталатын геномдық тұрақсыздық анықталды. Жануарлардың сүйек миындағы микроядрасы бар жасушалар санының

артуымен егеуқұйрықтардың аналықтарының ағзасына Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің мутагендік әсері зерттелді.

4. Липидтердің тотығу деструкциясы өнімдерінің деңгейі әртүрлі бағыттағы өзгеруі, антиоксиданттық қорғаныс ферменттері белсенділігінің төмендеуі анықталды, олар өз кезегінде Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдері 30 күн бойы әсер еткенде молекулалық механизмдердің жасушалық, мүшелік және жүйелік деңгейлерде бұзылыстың дамуына әкелетін анықталды.

#### **Ғылыми жағалығы.**

Алғаш рет эксперимент жағдайында ақ егеуқұйрықтардың аналықтары мен олардың ұрпақтарының ағзасына Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің әсері зерттелді.

Алғаш рет атомдық-абсорбциялық спектрометрия әдісімен ингаляциялық әсер ету кезінде егеуқұйрық аналық безінің тіндерінде Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің құрамына кіретін ауыр металл тұздарының жиналуы анықталды

Алғаш рет фолликулогенез үрдісіне эксперимент жағдайында химиялық ластағыштардың әсері кезінде ұрпақтарда сипаттама берілді және Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдері бірінші ретті фолликулдардың, сары денелердің елеулі төмендеуіне, атрезияға ұшыраған фолликулдардың санының артуына, сондай-ақ осы үрдістердің ұрпақтарда ұшығуына әкеп соқтыратыны анықталды.

Бірінші рет егеуқұйрықтар мен олардың ұрпақтарының аналық бездерінің гомогенатындағы тотығу күйзелістік көрсеткіштеріне химиялық ластағыштардың әсері зерттелді.

Алғаш рет эксперимент жағдайында ұрпақтардағы жасушалық және хромосомдық деңгейдегі геномдық тұрақсыздыққа Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің әсеріне баға берілді.

#### **Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы**

Диссертациялық жұмыстың материалдары бойынша авторлық құқықты тіркеу туралы куәлік алынды: 2017 жылдың 17 қарашасында №2721 «Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің әсер етуі кезіндегі экспериментті жануарлардың қаны мен ұлпаларында тотығу күйзелісін бағалау».Тәжірибелік қызметке келесі енгізулер жүргізілді:

- "Қоғамдық денсаулық және Кәсіби денсаулық институтына", "Тіндерді зерттеудің биохимиялық әдістерін жүргізу әдістемесі" атты Кәсіби денсаулық клиникасына (Ж қосымшасы).

Бұл енгізу биохимиялық және цитогенетикалық зерттеулерді орындауда тәжірибедегі дәрігерлердің дағдыларын арттыруға мүмкіндік береді.

Сонымен қатар, диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері Қарағанды медицина университетінің оқу процесіне енгізілді:

- Морфология және физиология кафедрасына "Эксперименталды жануарлардағы аналық бездердің фолликулярлық жағдайын құрылымдық бағалауды жүргізу әдістемесі" (қосымша Е)

- Биология кафедрасына "Зертханалық жануарлардың сүйек кемігі жағындыларын цитогенетикалық зерттеу әдістемесі" (қосымша Д)

Аталған енгізулер морфология және физиология, медициналық генетика пәндерін оқу кезінде студенттердің білімін ұлғайтады, сонымен қатар ғылыми - зерттеу жұмыстарын жүргізу кезінде магистранттардың біліктілігін арттырады, ғылыми-зерттеу жұмыстарын

жүргізу үшін материалды жүйелеуге көмектеседі, репродуктивті жүйеге экологиялық факторлардың әсер ету бағыты бойынша білімді кеңейтуге мүмкіндік береді.

### **Жұмыстың апробациясы**

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері мен нәтижелері ұсынылды:

"Қазіргі әлемдегі өзекті ғылыми зерттеулер" атты XXII халықаралық ғылыми конференцияда, Переяслав-Хмельницкий, Украина 26-27 қаңтар 2017 жыл;

"OCC World Congress and Annual SFRR Conference Metabolic Stress and Redox Regulation", Берлин, Германия, 21-23 маусым 2017ж;

ҚР АМН академигі, медицина ғылымдарының докторы, профессор Умбетов Тұрақбай Жукенұлының 80 жылдығына арналған халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында, 31 мамыр 2018жыл ;

Қазақстандағы еңбек медицинасының өзекті мәселелері "Хризотил және денсаулық" атты халықаралық конференцияда, Қарағанды 1-2 қараша 2018 жыл;

Халықаралық морфологтар қауымдастығының XIV Конгресінде, Астрахань, Ресей, 19-22 қыркүйек 2018жыл;

"The Leiden International (Bio) Medical Student Conference" атты халықаралық конференциясында, Лейден, Нидерланды, 13-17 наурыз 2019 жыл.

### **Диссертация тақырыбы бойынша басылып шығарылған ғылыми жұмыстар тізімі**

Диссертация материалдары бойынша орыс, қазақ және ағылшын тілдерінде 5 мақала және 8 тезис жарияланды. ҚР БҒМ білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда 4 мақала шықты. Нәлдік емес Impact Factor бар және Scopus деректер базасына кіретін басылымдарда 2 жұмыс жарияланды, соның ішінде 1 мақала және 1 тезис. Жұмыс 7 халықаралық конференцияларда, халықаралық қатысумен 1 республикалық конференциясында ұсынылды. Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы 1 куәлік және тәжірибелік денсаулық сақтауға енгізу туралы 1 актісі бар, оқу үрдісіне 2 енгізу актісі бар.

### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы**

Диссертация машинамен басылған мәтін 140 беттен тұрады, соның ішінде кіріспеден, әдебиетке шолудан, негізгі бөлімнен (зерттеу материалдары мен әдістері, жеке зерттеу тарауларынан), қорытындыдан, шешімдерден, тәжірибелік ұсыныстардан, 40 кестеден, 43 сурет пен 209 дереккөзден, 7 қосымшадан тұратын әдебиеттер тізімінен тұрады.

### **Материалдар мен әдістер:**

ҚМУ биология кафедрасының биологиялық зертханасы, ҚМУ виварийі және ҚМУ ұжымдық пайдалану зертханасының базаларында эксперименттік зерттеу жүргізілді, ол өз кезегінде ақ егеуқұйрықтардың аналықтары мен олардың аналық ұрпақтарында эксперимент қоюды көздеді, аналық без тіндерін морфологиялық зерттеуді, жануарлардың сүйек кемігін цитогенетикалық зерттеуді және қан мен эксперименталды жануарлардың аналық бездерінің гомогенатында липидтер мен антиоксиданттық қорғаныш ферменттерінің асқын тотығуының көрсеткіштерін анықтауды қамтыды. Барлығы жануарлардың 4 тобы (бақылау, тәжірибелі топтағы бастапқы жануарлар, бірінші ұрпақ және екінші ұрпақ) зерттелді. Соңғы іріктеуде 92 жануар құрады. Егеуқұйрықтарды ингаляциялық уландыру үшін ҚР-дағы қалалық және ауылдық елді мекендердегі атмосфералық ауаға қатысты Гигиеналық нормативтерге сүйене отырып уландыратын доза алдын ала есептелді. Атомдық-абсорбциялық спектрометрия әдісімен аналық без ұлпаларындағы химиялық заттардың жиналуы бағаланды. Аналық бездерді морфологиялық зерттеу тінді электронды микроскопиялық және жарық оптикалық

деңгейде (аналық бездер өлшемдерінің көрсеткіштері, фолликулогенездің сандық және сапалық сипаттамалары) зерттеуден тұрды. Сүйек кемігін цитогенетикалық зерттеу J.A. Heddle және W. Schmid әдістемесі бойынша сүйек кемігінің полихромды эритроциттеріндегі микроядраларды есептеуді, сондай-ақ хромосомдық және хроматидті типтердің абберациясын есептеумен метафазды пластиналарды талдауды қамтыды. Липидті тотығу каскадының көрсеткіштері ретінде экспериментальды жануарлардың аналық безінің гомогенаты мен қандағы МДА деңгейімен және ГПО мен КАТ ферменттерінің деңгейі бағаланды. Алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу Статистика 8 пакеті арқылы жүргізілді. Статистикалық гипотезаларды тексеру кезінде 5%-дық мәнділік деңгейі қабылданды.

Экспериментальды зерттеу нәтижелері негізінде **келесі қорытынды жасауға болады:**

**1.** Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерімен ингаляциялық әсер ету кезінде егеуқұйрықтардың аналық бездерінің ұлпаларында репродуктивті токсиканттар класына жататын ауыр металдар тұздарының жиналуы анықталды, олар өз кезегінде жасушалық, тіндік және мүшелік деңгейде өзгерістерге әкеледі

**2.** Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің ақ егеуқұйрықтардың аналықтары және олардың ұрпақтарындағы фолликулогенезге ингаляциялық әсері нәтижесінде бақылау тобымен салыстырғанда тәжірибелік топтарда жануарлардың аналық безінің қабықтық және милық қабаттарының статистикалық маңызды сапалық және сандық өзгерістері байқалады.

Тәжірибелік топтағы жануарлардың бірінші және екінші ұрпақтардағы аналық бездің қабықтық қабаты мен фолликулярлы қорының ауданы бақылау тобымен және бастапқы тәжірибелік тобымен ( $p < 0,05$ ) салыстырғанда азайғаны анықталды.

Тәжірибелік топтардың егеуқұйрықтарынан аналық бездердің құрылымдық сапалық өзгерістері цитоплазманың вакуолизациясымен сипатталатын ауыр дәрежедегі дистрофиялық өзгерістермен, бақылау тобымен салыстырғанда сары денелер мен фолликулдардың құрылымдық - функционалдық жасушаларының некробиотикалық өзгерістерімен байланысты болды. Бастапқы топпен салыстырғанда одан да ауыр өзгерістер кейінгі ұрпақтарда анықталады.

Қандағы және гомогенаттағы МДА деңгейінің жоғарылауы мен эксперименттік жануарлардың аналық бездеріндегі бастапқы фолликулдардың саны ( $p < 0,05$  кезінде  $r = -0,78$ ,  $r = -0,71$ ) арасындағы теріс күшті және теріс орташа корреляциялық тәуелділік анықталды.

**3.** Арал теңізінің тұзды шаң аэрозольдерінің құрамына кіретін химиялық ластағыштардың тұқым қуалайтын материалға ақ егеуқұйрықтардың аналықтарындағы және олардың ұрпақтарындағы әсерін зерттеу кезінде тәжірибелік топтағы бастапқы жануарларда сүйек кемігі жұғындыларындағы гиперхроматофильді эритроциттер санының бақылау тобымен салыстырғанда 3,5 есе ( $p < 0,05$  кезінде  $6,9 \pm 0,4$  және  $2,0 \pm 0,2$ ) жоғарлағаны анықталды. Ұрпақтарға келетін болсақ тәжірибелі топтағы жануарлардың бірінші ұрпақтарында микроядрасы бар жасушалар саны бастапқы топтармен салыстырғанда 22% ( $8,8 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ) жоғарлады.

Бастапқы тәжірибелік топтағы жануарлардың хромосомдық абберациясының бақылау тобымен салыстырғанда 2,8 есе жоғарлауы байқалады ( $p < 0,05$  кезінде сәйкесінше  $4,7 \pm 0,9$  және  $1,7 \pm 0,7$ ). Өсу хроматидті түрдің абберацияларымен байланысты болып келеді. Бірінші ұрпақтағы жануарлардың хромосомалық абберациялар саны 16% - ға, ал екінші ұрпақтағы жануарлардың бастапқы топтағы жануарлармен салыстырғанда 23% - ға ( $5,6 \pm 0,9$  және  $6,1 \pm 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) жоғарлайды.

Бұл көрсеткіштерде жануарлардың қанындағы МДА деңгейімен күшті корреляциялық өзара байланысы бар ( $p < 0,05$  кезінде микроядрасы және протрузиясы бар жасушалар саны үшін  $r = 0,93$  және хромосомдық абберациялар саны үшін  $r = 0,87$ ).

**4.** Тәжірибелік топтағы бастапқы жануарлардың қанындағы малон диальдегид деңгейі бақылау тобына қарағанда 2,4 есе көп ( $1,8 \pm 0,15$  және  $0,7 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ). Бұл

көрсеткіш тәжірибелі топтың бастапқы жануарларымен салыстырғанда бірінші ұрпақта 14% - ға және екінші ұрпақта 13% - ға жоғарлайды. Тәжірибелік топтағы бастапқы жануарлардың аналық без гомогенатындағы малон диальдегид деңгейі бақылау мәндерінен 2,6 есе асып түсті ( $5,3 \pm 0,3$  және  $2,0 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ).

Каталазаның белсенділігі бастапқы жануарлардың қанында бақылау тобымен салыстырғанда 2,5 есе, бірінші және екінші ұрпақтарда 3 есе азайды. Жануарлардың бастапқы тобының гомогенатында каталазаның белсенділігі бақылау тобына қарағанда 2,3 есе аз анықталды.

**Орындаушы: Турдыбекова Я.Г.**