

## **ДИАГНОСТИКА ПРЕДВЕСТНИКОВ АТЕРОСКЛЕРОЗА В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

*Исследованы клинические параметры здоровья детей и подростков г. Могилева, проживающих в экологически неблагоприятном районе города. Выявлено увеличение толщины комплекса “интима-медиа”, тесно коррелирующее с параметрами распределения эритроцитов и тромбоцитов по объему, с количеством эритроцитов и показателем гематокрита, что свидетельствует о связи атерогенеза с тромбоцито- и эритропозом. Повышенный уровень диастолического артериального давления в аффецированной группе прямо пропорционально зависит от уровня веществ со средней молекулярной массой и обратно коррелирует с количеством эритроцитов.*

### **Введение**

В условиях продолжающейся депопуляции, особенно в трудоспособном возрасте, проблема сохранения здоровья населения выходит на передний план среди других [1-4]. Бесспорно, что ведущая роль в заболеваемости, инвалидности и смертности людей трудоспособного возраста принадлежит сердечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеваниям (ССЗ и ЦВЗ) [1, 3, 5, 6].

В 70-х гг. XX в. был доказан генетический механизм развития артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), в связи с чем в программы профилактических мероприятий стали входить семейные исследования с выявлением факторов риска (ФР) этих заболеваний среди детей больных родителей [1, 5, 7, 8].

С этой же причиной связано и усиление интереса к исследованию предвестников и ФР атеросклероза у детей и подростков [1, 5, 6]. Необходимость пристального внимания к особенностям развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, сочетания некоторых факторов риска ССЗ у детей и подростков) обусловлена требованиями к проведению мероприятий по первичной профилактике сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [5, 9, 10, 11, 12, 13].

На основании полученных в течение многолетней работы данных [1, 3, 5] представляется целесообразным как можно более раннее выявление группы высокого риска развития ССЗ и ЦВЗ в крупных городах Республики Беларусь, в том числе и в зависимости от экологических условий проживания населения. Таким образом, **целью исследования** является внедрение методов ранней диагностики изменений состояния здоровья детей и подростков, проживающих в условиях хронических антропогенных нагрузок.

### Материалы и методы

**Объект исследования** – 194 школьника в возрасте 10-14 лет, проживающих в городе Могилеве. Контрольную группу составили дети и подростки, проживающие на экологически благоприятных территориях г. Могилева, а основная группа наблюдения – дети и подростки, проживающие на экологически неблагоприятных территориях города.

**Общеклиническое исследование.** Артериальное давление измерялось в положении сидя, трижды на правом плече, с точностью до 2 мм рт. ст. Частота пульса измерялась за 30 с, масса тела – с точностью до 100 г, длина тела – до 1 см.

**Биохимическое исследование.** Определение общего холестерина производили фотометрически (фотометр “Solar” с электродом для определения глюкозы крови) при помощи метода холестеролоксидазного кожного теста, отражающего активность процесса в брюшной аорте с использованием раствора холестеролоксидазы с активностью 25 Ед/мл (“Merck”, Германия).

**Инструментальное исследование.** Ультразвуковое исследование толщины комплекса “интима-медиа” проводили с помощью линейного датчика 7.5 мГц, который располагали билатерально параллельно ходу *a. carotis communis* на всем ее протяжении до бифуркации.

**Оценка нестабильности генома.** Цитогенетический анализ и микроядерный тест проводили с использованием фитогемагглютинина (ФГА) (Sigma, США). Фиксацию цитогенетических препаратов проводили фиксатором Карнуа, окрашивание производили по методу Романовского. Подсчет хромосомных aberrаций (ХА) производился при контрастировании объектов методом микроскопии светлого поля. Для анализа

использовались только клетки первого митоза. Уровень конденсации хромосомом находился в следующих пределах: максимум – малые акроцентрики (АЦ) – четко выраженные структуры, минимум – в хромосомах видно две хроматиды, которые лежат отдельно друг от друга. Не допускался анализ хромосом в стадии преанафазы и при наличии метафазных пластинок с большим количеством наложений хромосом [4, 10, 14, 15, 16, 17].

Для микроядерного теста использовали культуральную смесь (RPMI-1640 – 100 мл, телячья эмбриональная сыворотка – 20 мл, гентамицин – 0.28 мл), в которую добавляли по 0.5 мл крови и 0.13 мл ФГА. Культивировали в течение 72 ч. За 24 ч до окончания культивирования в пробы вносили раствор цитохалазина-В – 5 мкл/4.5 мл культуры. В анализ брали биядерные клетки с общей сохранившейся цитоплазмой. Фиксировалась частота микроядер (МЯ), учитывая частоту клеток с одним, двумя, тремя и более МЯ на 1000 клеток от каждого обследуемого.

**Гематологические исследования.** Анализ крови проводили на полуавтоматическом гемоанализаторе Abacus (Австрия) и микроскопе проходящего света (Axio Imager A1, Германия), объектив Plan-Neofluar 100×1.3 Oil с видеокамерой “AxioCam Mrc5” (Германия) при помощи программы “Диаморф-ЦИТО” (Россия). Цитоиммунологические исследования реализованы на проточном цитофлуориметре Cell Lab Quanta SC (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител (Immunotech, Франция) и лизирующего раствора OptiLyse (Immunotech, Франция).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи методов описательной статистики кластерного анализа, метода главных компонент, дискриминантного анализа и непараметрических методов [1].

### Результаты и их обсуждение

**Оценка экологической обстановки в г. Могилеве.** По данным многолетних лабораторных исследований приземных концентраций в г. Могилеве, суммарный уровень загрязнения формируется в том числе и за счет специфических выбросов предприятий (диэтиловый эфир терефталевой кислоты, сероуглерод, сероводород, метанол и др.).

Общезвестно, что с 1998 г. и по настоящее время уровень суммарного загрязнения атмосферного воздуха стабильно снижается и с гигиенических позиций на сегодняшний день загрязнение атмосферы оценивается как “допустимой степени” в целом по городу, как “допустимой” или “умеренной степени” по микрорайонам города. Тем не менее, необходимо признать, что антропогенный прессинг на момент рождения детей и подростков г. Могилева был довольно высоким и это, на наш взгляд, являлось дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Следует обратить внимание на то, что по данным 2000 – 2008 г., среднегодовые концентрации загрязняющих веществ (метиловый спирт, фенол) в атмосферном воздухе оставались стабильно высокими и превышали предельно допустимую концентрацию (ПДК), а в отдельные дни концентрации этилбензола, п-ксило-

ла, м-ксилола, формальдегида, фенола, сероводорода превышали ПДК в несколько раз [8].

**Анализ заболеваемости детской популяции.** Существующие учетно-статистические данные не могут отражать показатели качества здоровья, поскольку они в основном вычисляются на основании “обращаемости”. Однако и эти показатели указывают на высокий уровень суммарной заболеваемости и ее распространенности.

Анализ результатов углубленных медицинских осмотров школьников показывает, что состояние их здоровья ухудшается, с каждым годом уменьшается число абсолютно здоровых детей, растет число с хроническими заболеваниями различных органов и систем. Показатель общей суммарной заболеваемости школьников по г. Могилеву имеет стойкую тенденцию к росту и может оцениваться как высокий (в некоторые годы на 20-25% выше среднеобластного и среднереспубликанского показателей). В частности, в г. Могилеве выше среднереспубликанского показателя в 1.2-1.3 раза заболеваемость органов дыхания, в 1.6-1.9 раза – заболеваемость психическими болезнями, болезнями органов пищеварения, травматизмом.

В структуре суммарной общей заболеваемости преобладают болезни органов дыхания (69.67%), далее идут травмы и отравления (8.52%), инфекционные заболевания (4.56%), болезни органов пищеварения (3.74%), болезни кожи (3.03%) и болезни глаз (2.57%) [8].

Уровень суммарной заболеваемости (всего) в городе по возрастным группам детей колеблется примерно следующим образом: заболеваемость детей до 1 года – на 8-10%, детей 1-4 года – на 40-45% выше среднегогородского показателя.

Таким образом, отмечено влияние ингаляционной химической нагрузки на растущий организм ребенка, что может привести к ухудшению показателей здоровья.

**Оценка влияния условий проживания на встречаемость основных факторов риска развития атеросклероза.** Корректность разбиения исходной совокупности на две группы в зависимости от территориального признака оценивалась с помощью методов многомерного статистического анализа.

Таблица 1

**Протокол комплексного скринингового обследования детей г. Могилева**

Вид обследования	Критерии для отбора в группу
Массовый профилактический осмотр	✓ Возраст
	✓ Жалобы
	✓ Оценка физического развития
	✓ Систолическое АД – АДс, диастолическое АД – АДд
Общеклиническое обследование	✓ Подробный сбор анамнеза
	✓ Определение исходного вегетативного статуса
	✓ Проба с дозированной физической нагрузкой
	✓ ЭКГ

Окончание табл. 1

Вид обследования	Критерии для отбора в группу
Развернутая гемограмма	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Гематокрит – Ht</li> <li>✓ Гемоглобин – Hb</li> <li>✓ Количество эритроцитов (RBC), 1Ч10<sup>12</sup>/л</li> <li>✓ Средний объем эритроцита (MCV), фл</li> <li>✓ Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), %</li> <li>✓ Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), пг</li> </ul>
Биохимические параметры	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Общий белок</li> <li>✓ Билирубин</li> <li>✓ Холестерин</li> <li>✓ β-липопротеиды (β-ЛП)</li> <li>✓ Триглицериды</li> <li>✓ Вещества со средней молекулярной массой</li> <li>✓ Аланинаминотрансфераза – АЛАТ</li> <li>✓ Аспаратаминотрансфераза – АСАТ</li> </ul>
Нестабильность генома	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Общее количество метафаз в анализе</li> <li>✓ Количество аберраций хромосомного типа</li> <li>✓ Количество аберраций хроматидного типа</li> <li>✓ Общее количество аберраций</li> </ul>

Разработка и реализация протокола комплексного скринингового обследования детей и подростков ставила своей целью определение ранних критериев формирования групп риска по развитию сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии атеросклеротического генеза, оптимизацию унифицированного подхода лечебно-профилактических учреждений к дальнейшему их ведению и возможной диспансеризации.

В результате внедрения протокола было установлено, что более высокий суммарный уровень заболеваемости (всего, впервые) регистрировался в зонах обслуживания поликлиник, где состояли на учете дети, проживающие в более неблагоприятных экологических условиях.

Биохимический анализ плазмы крови выявил достоверный (на 67%,  $p < 0.02$ ) рост уровня β-ЛП, незначительное снижение ( $p < 0.008$ ) концентрации альбумина и пятикратное повышение уровня веществ со средней молекулярной массой у детей и подростков, проживающих на экологически неблагоприятных территориях. Количество нитратов мочи повысилось на 158% ( $p < 0.004$ ).

Исходный уровень артериального давления у детей и подростков основной группы наблюдения был более высоким по сравнению с контролем. Проведение ортостатической пробы показало, что прирост артериального давления (особенно диастолического) у детей основной группы выше, чем у детей контрольной группы. Толщина кожно-жировой складки, как на плече, так и под левой лопаткой у детей и подростков, проживающих на экологически неблагоприятных территориях г. Могилева, была большей ( $p < 0.02$ ). Количество лейко-, лимфо- и эритроцитов находилось в пределах нормы. Вместе с тем обращает на себя внимание факт снижения на 17% количества эритроцитов среди детей и подростков основной группы ( $p < 0.02$ ) в сочетании со снижением величины MCH

( $p < 0.04$ ) по сравнению с контролем. В тоже время по некоторым параметрам различия отсутствовали и для доказательства правомерности разделения детской популяции г. Могилева на группы (две или более) в зависимости от условий проживания было проведено исследование с помощью методов многомерного статистического анализа. В ходе анализа нам предстояло доказать, что разбиение исходной совокупности на две группы в зависимости от территориального признака корректно.

Таблица 2

**Корреляция между признаками в контрольной группе**

	RBC	Hb	Ht	MCV	$\beta$ -ЛП	MCH	АДс	АДд
RBC	1	0.16	0.17	-0.45	-0.51	-0.42	-0.07	-0.13
Hb		1	0.79	0.19	-0.08	0.24	0.15	0.00
Ht			1	0.46	-0.06	0.01	0.28	-0.01
MCV				1	0.35	0.62	0.28	0.09
$\beta$ -ЛП					1	0.31	-0.19	0.06
MCH						1	0.13	0.02
АДс							1	-0.06
АДд								1

Таблица 3

**Корреляция между признаками в основной группе**

	RBC	Hb	Ht	MCV	$\beta$ -ЛП	MCH	АДс	АДд
RBC	1	-0.08	0.10	0.06	-0.10	-0.05	-0.05	-0.27
Hb		1	0.15	0.15	-0.03	-0.05	0.15	0.06
Ht			1	0.40	-0.01	-0.20	0.08	-0.14
MCV				1	0.02	0.56	0.20	0.05
$\beta$ -ЛП					1	0.10	-0.11	-0.02
MCH						1	0.13	0.16
АДс							1	0.09
АДд								1

Сопоставляя их (табл. 2-3), видим различие в наличии, силе и даже направлении связи между показателями RBC и MCV и MCH, Hb и Ht, Ht и АДс, MCV и АДд.

Проверку правильности классификации исходной информации проводили с помощью дискриминантного анализа, предварительно стандартизируя исходные факторы. Были получены 2 функции классификации (табл. 4).

Таблица 4

## Коэффициенты дискриминантной функции

	Контрольная группа ( $p=0.27$ )	Основная группа ( $p=0.73$ )
RBC	3.55	-1.60
Hb	0.33	-0.15
Ht	-0.50	0.11
MCV	0.86	0.21
$\beta$ -ЛП	-5.24	1.69
MCH	0.99	-0.51
Адс	-1.68	0.65
Адд	-3.98	2.02
Constant	-10.31	-1.91

Таким образом, для каждого объекта и для каждой совокупности был определен вес классификации по формуле. Для контрольной группы он составил

$$Sk = -10.306 + 5.06RBC + 0.33Hb - 0.50Ht + 0.85MCV - 5.24 \beta\text{-ЛП} + 0.98MCH - 1.67Адс - 3.98Адд.$$

Для основной группы:

$$Sk = -1.906 - 1.60RBC - 0.15Hb + 0.11Ht + 0.21MCV + 1.68 \beta\text{-ЛП} - 0.51MCH + 0.65Адс + 2.02Адд.$$

Процент корректной классификации в контрольной и основной группах составил 100%,  $p=0.28$  и  $p=0.72$  соответственно. Таким образом, не представляет целесообразным проведение классификации новых наблюдений и наше разделение на группы в зависимости от условий проживания корректно, поскольку, в общем случае, наблюдение считается принадлежащим той совокупности, для которой получен наивысший показатель классификации.

Для выяснения, какие переменные различны в двух данных группах была оценена дискриминантная функция (табл. 5).

Таблица 5

## Оценка дискриминантной функции

	Лямбда Уилкса	Коэффициент Фишера (1.12)	Значение $p$
RBC	0.18	50.66	0.0000
MCV	0.17	43.34	0.0000
$\beta$ -ЛП	0.15	20.33	0.0000
MCH	0.14	12.30	0.0006
Адс	0.13	8.78	0.0037

Были определены коэффициенты для классификационных функций, использующих наиболее значимые факторы для каждой из групп, которые представлены в таблице 6.

Таблица 6

## Коэффициенты классификационных функций

	Основная группа	Контрольная группа
RBC	1.73	-5.20
MCV	1.95	-3.97
$\beta$ -ЛП	-1.54	3.33
МСН	0.67	-1.50
АДс	-0.37	1.46
Constant	-1.87	-10.07

Для определения объектов, которые можно объединить в группы с учетом близких значений по всем признакам, был проведен кластерный анализ исходной совокупности. С помощью итерационного метода К-средних установлено, что более значимо кластеры различаются по средним значениям признаков RBC и  $\beta$ -ЛП, АДд и АДс (рис. 1).

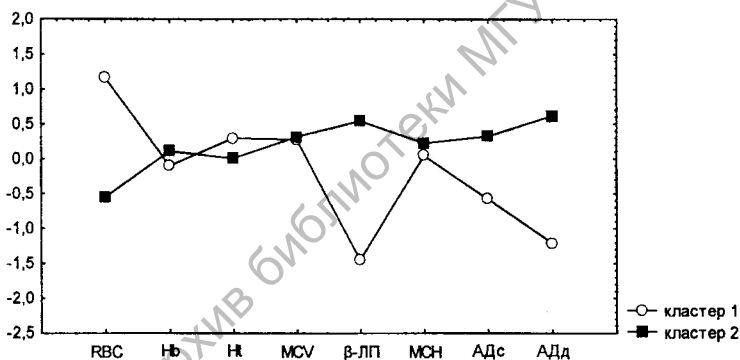


Рис. 1. График средних значений признаков для каждого кластера

При сопоставлении принадлежности кластерам и районам проживания, подтвердилось их совпадение. Поскольку, признаки являются мультикоррелированными (в таблице 7 приведена корреляционная матрица; значимые коэффициенты помечены \*), необходимо выяснить зависимости между ними для снижения размерности признакового пространства с помощью метода главных компонент.

Таблица 7

## Таблица корреляции признаков, сгруппированных в кластеры

	RBC	MCV	$\beta$ -ЛП	МСН	АДс	АДд
RBC	1	-0.13	-0.77*	-0.20	-0.31*	-0.72*
MCV	-0.13	1	0.10	0.57*	0.26*	0.04
$\beta$ -ЛП	-0.77*	0.10	1	0.15	0.31*	0.70*
МСН	-0.20	0.57*	0.15	1	0.14	0.11
АДс	-0.31*	0.27*	0.31	0.14	1	0.35*
АДд	-0.72*	0.037	0.70	0.11	0.35*	1



Собственные значения корреляционной матрицы, приведенные в таблице 8, показывают, что 84% общей вариации признаков могут быть описаны с помощью трех новых факторов (главных компонент), корреляция которых с исходными факторами-признаками показана в таблице 9.

Таблица 8

## Результаты анализа главных компонент

	Собственные значения	% общей дисперсии	Кумулятивные собственные значения	Кумулятивные (%)
1	2.77	46.24	2.77	46.24
2	1.50	24.94	4.27	71.18
3	0.80	13.32	5.07	84.50
4	0.41	6.84	5.48	91.35
5	0.30	4.92	5.78	96.27
6	0.22	3.73	6.00	100.00

Таблица 9

## Факторные нагрузки (значимые факторы помечены\*)

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
RBC	<b>0.88*</b>	-0.20	-0.18
MCV	-0.33	<b>-0.83*</b>	-0.02
$\beta$ -ЛП	<b>-0.86*</b>	0.25	0.16
MCH	-0.38	<b>-0.77*</b>	0.31
Адс	-0.55	-0.16	<b>-0.80*</b>
Адд	<b>-0.84*</b>	0.30	0.05

Анализируя данные, представленные в таблице 9, необходимо отметить, что с первым фактором теснее всего связаны: количество эритроцитов, уровень  $\beta$ -ЛП, диастолическое и систолическое артериальное давление; со вторым – средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците; с третьим – систолическое артериальное давление. Дальнейший анализ может проводиться внутри каждой группы отдельно с использованием линейных комбинаций исходных признаков. При этом следует, что величина среднего объема эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците – зависимые переменные, поскольку содержание гемоглобина – относительно постоянная величина, а вариации MCH в основном определяются величиной MCV. Таким образом, для выделения двух переменных, относящихся ко второму фактору, нет оснований.

Выяснение механизмов, лежащих в основе зависимости роста артериального давления от количества эритроцитов и увеличения  $\beta$ -ЛП, проведено далее, а исходную статистическую совокупность правомерно разделить на 2 группы (рис. 2).

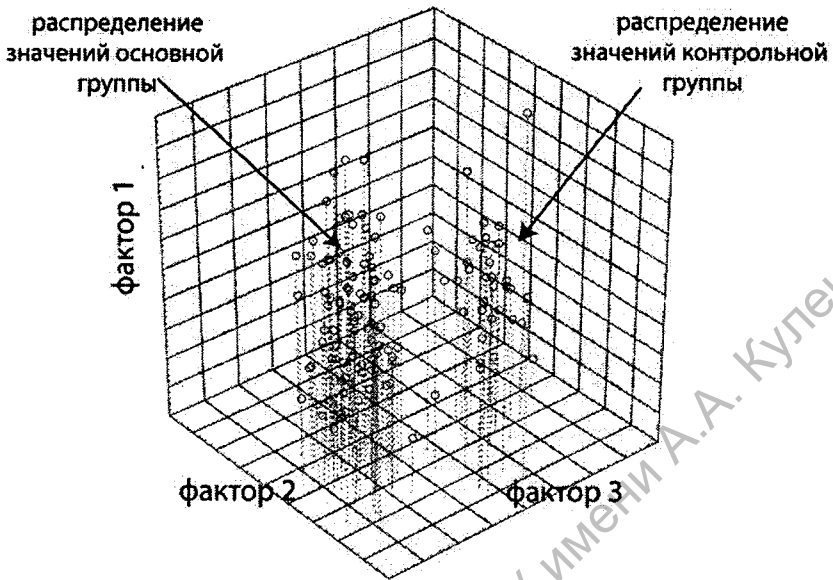


Рис. 2. Диаграмма рассеяния данных в пространстве главных компонент

**Анализ результатов измерения толщины комплекса “интима-медиа”.** Визуализация бифуркации общих сонных артерий детей, подвергающихся хроническим антропогенным нагрузкам, актуальна, поскольку в силу гемодинамических особенностей эта зона часто подвергается атеросклеротическим изменениям. В норме сонные артерии характеризуются гладким ровным контуром, однородным просветом и отчетливо пульсируют.

Проведенные исследования показали, что толщина комплекса “интима-медиа” хорошо коррелирует с данными, получаемыми при аутопсии, и тесно связана с условиями проживания детей и подростков г. Могилева. Утолщение комплекса свыше 1,0 мм при ультразвуковом обследовании хотя бы одной общей сонной артерии выявлено у 37.5% детей и подростков, проживающих в неблагоприятных экологических условиях г. Могилева, тогда как в контрольной группе таких изменений не наблюдалось. Тесная корреляционная связь ( $r=74$ ,  $p<0.05$ ) показателей ультразвукового исследования с условиями проживания детей и подростков указывает на системный характер выявленных атеросклеротических изменений.

Величина значения толщины комплекса “интима-медиа” коррелировала с другими клинико-лабораторными параметрами, характеризующими атерогенную опасность, которые могут быть сгруппированы следующим образом:

1. **Гематологические** – обратная статистически значимая корреляционная связь между толщиной комплекса “интима-медиа” и параметрами распределения эритроцитов ( $r=-0.42$ ,  $p=0.019$ ) и тромбоцитов ( $r=-0.70$ ,  $p<0.0001$ ) по объему. Кроме того, ультразвуковые параметры сосудис-

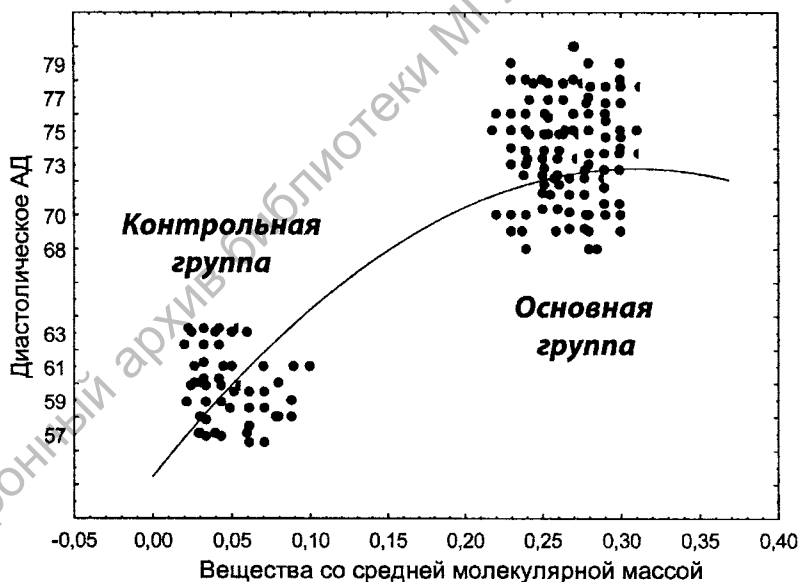
той стенки оказались закономерно связанными с количеством эритроцитов и показателем гематокрита ( $p=0.02$  и  $p<0.01$  соответственно). Это свидетельствует о связи атерогенеза с тромбоцито- и эритропоэзом.

**2. Гемодинамические.** Изменение толщины комплекса “интима-медиа” связано с параметрами центральной гемодинамики: корреляционный анализ показал статистически значимую связь между ультразвуковыми параметрами, характеризующими состояние каротидных артерий и показателями диастолической функции сердца.

**Клинический анализ выявленных нарушений гомеостаза.**

Исходный уровень артериального давления у детей основной группы был достоверно ( $p<0.001$  Колмогоров-Смирнов) более высоким ( $108.53\pm 3.70/71.86\pm 5.37$ ), в контрольной группе артериальное давление составляло  $104.72\pm 3.41/60.02\pm 2.07$  мм рт. ст.

При проведении ортостатической пробы отмечался достоверно более высокий ( $p<0.001$ ) прирост артериального давления (особенно диастолического) у детей основной группы по сравнению с контрольной.



**Рис. 3.** Нелинейная полиномиальная модель зависимости диастолического артериального давления от содержания веществ со средней молекулярной массой

Проведенный нелинейный регрессионный анализ показал (рис. 3), что повышенный уровень диастолического артериального давления у детей и подростков основной группы зависит от уровня веществ со средней молекулярной массой ( $r=0.67$ ;  $p<0.001$ ). На графике значения из двух групп отчетливо сгруппированы в две различающиеся области, т.е. высокая концентрация веществ со средней молекулярной массой (показатель интоксикации и нарушения функций органов естественной детоксикации) сопровождается увеличением диастолического артериального

давления, которое, впрочем, не превышает возрастной нормы. Выявленные зависимости могут быть охарактеризованы и как компенсация эндогенной интоксикации за счет роста артериального давления.

Установлена обратная корреляционная связь диастолического артериального давления с количеством эритроцитов ( $r=-0.73$ ;  $p<0.001$ ). В контрольной группе при проведении аналогичного анализа были получены следующие зависимости: ( $r=-0.08$ ;  $p=0.69$ ) и ( $r=-0.13$ ;  $p=0.36$ ) соответственно.

**Результаты цитогенетического анализа в детской популяции.** В общей системе генетического мониторинга одним из ключевых направлений является использование цитогенетических методов [4, 7, 14, 15, 18], позволяющих оценивать темпы мутационных событий на хромосомном уровне. Известно, что по сравнению с анализом обменов сестринских хроматид (СХО) и микроядер (МЯ) учет структурных aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови наиболее удобен для биоиндикации генотоксических эффектов в популяции человека. С одной стороны, это связано с его достаточно высокой чувствительностью, с другой – с прогностической значимостью в отношении риска опухолевого роста [15].



Рис. 4. Цитогенетический анализ популяции детей и подростков г. Могилева

Уровень показателей цитогенетического статуса детей и подростков, входящих в контрольную группу соответствует данным литературных источников (рис. 4). В частности, количество всех aberrаций не превышает 2%; основной вклад в сумму aberrаций вносят одиночные фрагменты – (ОФ) ( $1.20 \pm 0.19\%$ ), и их частота варьирует в широких пределах (от 0.0 до 3.90%).

Парные фрагменты в среднем встречались с частотой  $0.52 \pm 0.19\%$ , что составляет 28% от общей частоты хромосомных aberrаций. Одиночные фрагменты и парные фрагменты являются неспецифическими хромосомными aberrациями в отношении мутагенных факторов и отражают состояние общей нестабильности генома [4, 14, 15, 19].

Выявленная в результате цитогенетического анализа детей и подростков контрольной группы суммарная частота хромосомных aberrаций (ХА), служащая интегральным показателем состояния генетического аппарата, составила  $1.85 \pm 0.25$  на 100 исследованных метафаз, что незначительно превышает аналогичный показатель установленных норм контроля (от 0.95 [14, 16] до 1.5% [15, 19, 20, 21]).

Общее количество хромосомных aberrаций сопоставимо с числом aberrантных клеток (АК). Их соотношение в анализируемой группе составило 1.06:1 (то есть близко к 1:1), что свидетельствует о гомогенности воздействия мутационного фактора и подтверждает адекватность контрольной выборки.

Кроме того, генетическая нестабильность в контрольной группе проявилась и на геномном уровне. Отмечена повышенная частота полиплоидов –  $0.16 \pm 0.09\%$ . Такой тип особенностей хромосомного аппарата свидетельствует о нарушении процесса деления и в популяциях, неотягощенных действием мутагенных факторов. Встречается нечасто – 0.3% [4, 14, 15, 16]. Принимая во внимание, что вся популяция представлена городским населением, необходимо учитывать влияние факторов химической природы, характерных для г.Могилева (специфические выбросы крупных химических предприятий: параксилон, сероуглерод, сероводород, толуол и др.), которые могут оказывать цитотоксическое действие.

Таким образом, установленные в результате проведенного цитогенетического исследования показатели частот ХА соответствуют международным нормам контроля [4, 14, 15], что подтверждает возможность использования данной группы в качестве контроля при сравнении с аффецированной группой наблюдения.

По результатам, приведенным на рис. 4, видно, что в основной группе, больший вклад в общее количество ХА внесли одиночные фрагменты (ОФ) (50%) и парные фрагменты (ПФ) (35%). Частота их встречаемости в аффецированной группе варьировала в широких пределах – от 0 до 5.3% (частота ОФ) и от 0 до 4.3% (частота ПФ).

Уровень маркеров ионизирующего воздействия составил 0.26%, при этом доминирующим параметром являются дицентрики (ДЦ). Однако суммарное количество aberrаций –  $4.00 \pm 0.34\%$  – достаточно высоко и более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель для установленных норм [4, 13, 14, 15, 17]. Кроме того, в этой группе установлено нарастание aberrаций стабильного типа (“атипичные хромосомы”), что свидетельствует о повышении уровня генетического риска, так как они могут проходить “сито” митоза и передаваться по наследству в ряду клеточных генераций.

Соотношение общего числа ХА и АК в основной группе составило 1.10:1 и практически не отличалось от контроля (1.06;  $p>0.1$ ), что свидетельствует о гомогенности воздействия мутагенных факторов. Общая частота ХА варьировала от 0 до 11.1% и в среднем в группе составила  $4.00\pm 0.34\%$ . Частота АК также варьировала в широких пределах (0-8.5%) с суммарной среднегрупповой частотой  $3.62\pm 0.29$  на 100 исследованных метафазных пластинок.

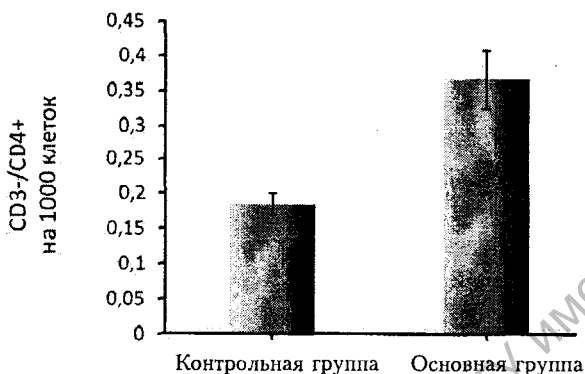


Рис. 5. Частота мутантных Т-хелперов

Более высокая частота мутантных Т-хелперов (рис. 5) наряду с другими изложенными выше цитогенетическими признаками дефекта иммунной системы свидетельствует о вероятном увеличении частоты генных мутаций в аффецированной группе относительно контроля. Поскольку в этой же группе статистически достоверно более высокой оказалась и частота микроядер (неспецифичный тест, свидетельствующий о наличии любого мутагенного воздействия), то можно предположить, что факт проживания в менее комфортных экологических условиях является причиной нарушений гомеостаза в результате воздействия хронических антропогенных нагрузок.

### Заключение

1. Любой из факторов риска атеросклероза обладает в отдельности крайне малой статистической мощью. Значения некоторых из них могут и не выходить за пределы так называемых “нормальных” или “средних” величин. Выявленные с помощью многомерных методов статистического анализа, новые интегральные факторы риска могут предсказать развитие атеросклероза с высокой степенью вероятности. На основании математических расчетов могут быть сформированы группы детей с высоким риском атеросклероза.

2. В результате проведения скринингового и углубленного обследования популяции детей и подростков г. Могилева установлено увеличение толщины комплекса “интима-медиа”, тесно коррелирующее с условиями их проживания. Выявленная обратная статистически значимая

корреляционная связь между толщиной комплекса “интима-медиа” и параметрами эритроцитов и тромбоцитов, что свидетельствует о связи атерогенеза с тромбоцито- и эритропоэзом.

3. Доказано, что повышение диастолического артериального давления у детей и подростков г. Могилева, проживающих в экологически неблагоприятном районе, зависит от уровня веществ со средней молекулярной массой и обратно коррелирует с количеством эритроцитов. В группе детей и подростков Могилева отмечаются признаки геномной нестабильности: повышенный уровень дицентрических и кольцевых хромосом и полиплоидных клеток. У детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, статистически достоверно более высокой оказалась частота микроядер, чем у детей контрольной группы.

4. На основании полученных в течение многолетней работы данных необходимо как можно раньше выявлять группы высокого риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в крупных городах республики, в том числе и в зависимости от экологических условий проживания населения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Акулич, Н.В.** Нарушения гомеостазиса при хронических антропогенных нагрузках / Н.В. Акулич, А.В. Сорока, Н.Г. Кручинский // Медико-биологические последствия чернобыльской катастрофы: материалы Международной научной конференции, Гомель, 15-16 октября 2009 г. / Гомель Институт радиологии. – С. 8-11.
2. Анализ аберраций хромосом и СХО у детей из радиационно-загрязненных районов Украины / И.М. Елисеева [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1994. – Т. 34. – № 2. – С. 163-171.
3. Биохимические показатели состояния здоровья детей из районов радиационного и химического загрязнения / Г.А. Суханова [и др.] // Клиническая диагностика. – 1997. – № 6. – С. 46.
4. **Воробцова, И.Е.** Стабильные хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС / И.Е. Воробцова, А.Н. Богомазова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1995. – Т. 38. – № 5. – С. 636-640.
5. Высокий риск атеросклероза у школьников Могилева / Н.В. Акулич [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3(23). – С. 35.
6. **Маляренко, Т.Н.** Состояние здоровья школьников в зависимости от экологической ситуации в разных районах города / Т.Н. Маляренко, С.Д. Антонюк // Экол. Антропол.: Ежегод. – Изд-во Белор. Комит. “Дзеці Чарнобыля”. – Мн., 1996. – С. 248-250.
7. Изучение экологически обусловленной патологии в регионах и населенных пунктах (аналитический обзор) / С.В. Нагорный [и др.] // Медицина труда и пром. экол. – 1999. – № 2. – С. 26-31.
8. Информационные материалы об основных показателях санитарно-эпидемиологической ситуации в г. Могилеве / В.К. Шуляк [и др.]. – Могилев, 2001. – 80 с.
9. Результаты изучения эколого-зависимых отклонений в состоянии здоровья детей дошкольного возраста / И.Н. Ильченко, Ю.И. Прокопенко, В.П. Ильин, Е.В. Заикин // Педиатрия. – 1999. – № 3. – С. 88-93.

10. **Соленова, Л.Г.** Индикаторы здоровья для решения некоторых проблем экологии человека и гигиены окружающей среды / Л.Г. Соленова [и др.] // Гиг. и санит. – 2004. – № 6. – С.11-13.
11. **Хайтов, Р.М.** Экологическая иммунология / Р.М. Хайтов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов – М., 1995. – 177 с.
12. **Щеплягина, Л.А.** Подходы к оценке воздействия на детей промышленного загрязнения окружающей среды / Л.А. Щеплягина // Мед. труда и пром. экол. – 1999. – № 9. – С. 27-30.
13. **Эйдус, Л.Х.** Проблемы механизма радиационного и химического гормезиса / Л.Х. Эйдус, В.Л. Эйдус // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001 – Т. 41. – № 5. – С. 627-630.
14. **Пилинская, М.А.** Радиоиндуцированные цитогенетические маркеры, обнаруженные через 8 лет после аварии на ЧАЭС при различных способах анализа препаратов метафазных хромосом у лиц, перенесших острую лучевую болезнь / М.А. Пилинская, Е.В. Шеметун, Ф.М. Шеметун // Цитология и генетика. – 1995. – Т. 29. – № 5. – С. 3-11.
15. Цитогенетическое обследование детей Санкт-Петербургского региона, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. Частота нестабильных хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови. / И.Е. Воробцова [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1995. – Т. 35. – № 5. – С. 630-635.
16. Частота аберраций хромосом в лимфоцитах детей с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в Брянской области / Е.К. Хандогина [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1995. – Т. 35. – № 5. – С. 626-629.
17. Genetic consequences of the Chernobyl accident in Belarus Republic / G. Lazjuk [et al.] // Research Activities about the Radiological Consequences of the Chernobyl NPS Accident and Social Activities to Assist the Sufferers by the Accident / Ed.: T. Imanaka. – Research Reactor Institute. – Kioto, 1988. – P. 174-177.
18. **Рахманин, Ю.А.** Донозологическая диагностика в проблеме окружающей среда – здоровье населения / Ю.А. Рахманин, Ю.А. Ревазова // Гиг. и санит. – 2004. – № 6. – С. 3-5.
19. **Шубик, В.М.** Иммунологические изменения при сочетанном воздействии хронического  $\gamma$ -облучения в малых дозах и токсических веществ / В.М. Шубик, И.А. Зыков // Мед. радиология. – 1981. – Т. 26. – № 9. – С. 44-48.
20. **Щербо, А.П.** О проблеме эколого-гигиенических маркеров в аспекте доказательной медицины / А.П. Щербо, А.В. Киселев // Гиг. и санит. – 2004. – № 6. – С. 5-8.
21. Эритроцитометрия в диагностике нарушений гемоглобинообразования / Прокопович А.С., Воробей Е.В., Громова А.И., Акулич Н.В., Гольдинберг Б.М., Кручинский Н.Г. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 1. – С. 40.

*Работа выполнена в рамках реализации проекта Региональной научно-технической программы “Развитие Могилевской области” при финансовой поддержке Могилевского областного исполнительного комитета.*