

Қазақстан Республикасы Коммерциялы емес Акционерлік Қоғам
«Қарағанды медицина университеті»

ОӘЖ 616.24-008:615.272.7:666.1.036.81-07

Қолжазба құқығында

ШАУХАТ ДИАНА МУХАНБЕТОВНА

10 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілерде кездесетін респираторлық созылмалы аурулардың даму қаупін пурин алмасуы мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының көрсеткіштері арқылы бағалау

6D110100 – Медицина

Философия докторы (PhD)

дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми жетекшілері
медицина ғылымдарының докторы,
профессор
Ибраева Л.К.

биология ғылымдарының кандидаты,
қауымдастырылған профессор
Танкибаева Н.У.

Ғылыми кеңесші
медицина ғылымдарының докторы,
профессор
Бухтияров И.В.

Қазақстан Республикасы
Қарағанды, 2025

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	4
АНЫҚТАМАЛАР	5
БЕЛГІЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	6
КІРІСПЕ	7
ҚАЗІРГІ КЕЗДЕГІ КӨМІРШІ-КЕНШІЛЕРДЕ КЕЗДЕСЕТІН РЕСПИРАТОРЛЫҚ СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЛАРДЫҢ МАҢЫЗЫ МЕН ПАТОГЕНЕЗІ ТУРАЛЫ ЗАМАНАУИ ТҮСІНІКТЕР (ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ)	12
1.1 Көмірші-кеншілерде кездесетін респираторлық созылмалы аурулардың медициналық және әлеуметтік мәселе ретінде қарастырылуы	12
1.1.1 Қазақстан Республикасында кәсіптік аурулардың таралуы	12
1.1.2 Көмірші-кеншілерде созылмалы тыныс алу жүйесі аурулары дамуының патогенетикалық негіздері	17
1.2 Тыныс алу жүйесі физиологиясы мен патофизиологиясындағы пуриндердің рөлі	23
1.2.1 Физиология жүйесіндегі пуриндердің рөлі	23
1.2.2 Тыныс алу жүйесі функциясының бұзылысындағы пуриндердің рөлі	25
1.3 Жасушадан тыс нуклеин қышқылын өкпе ауруларын диагностикалау мен болжау үшін биомаркерлер ретінде қарастыру	28
2 МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ	33
2.1 Зерттеу дизайны	33
2.2 Зерттеу материалдары	35
2.3 Зерттеу әдістері	36
2.3.1 Биохимиялық зерттеу әдісі	36
2.3.1.1 Қан плазмасындағы пурин алмасуының абсолютті және салыстырмалы көрсеткіштерін анықтау	36
2.3.1.2 Қан плазмасындағы жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын анықтау	37
2.3.2 Статистикалық зерттеу әдістері	37
2.4 Зерттеуді этикалық бекіттеу	40
3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ	41
3.1 Зерттелген тұлғалардың клиникалық сипаттамасын және 2017 жылдан 2022 жылға дейінгі кезеңдегі электронды денсаулық паспорты мәліметтері бойынша тыныс алу жүйесіндегі аурушаңдықтың жиілігін бағалау	41
3.1.1 Зерттеуге дейінгі кезеңдегі (2017–2019 жылдар) және зерттеу барысында 1-3 жыл (2020-2022 жылдар) электронды денсаулық паспорты мәліметтері бойынша зерттелген тұлғалардың клиникалық сипаттамасын және тыныс алу жүйесіндегі аурушаңдықтың жиілігін бағалау	41

3.2 10 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілер қанының плазмасындағы пурин алмасу көрсеткіштері мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын талдау	55
3.2.1 10 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілер қаны плазмасындағы пурин алмасу көрсеткіштерін талдау	55
3.2.2 10 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілер қаны плазмасындағы жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын талдау	62
3.3 Көмірші-кеншілер метаболиттерінің маңыздылығын көпфакторлы тәуелділіктер негізінде жерастында жұмыс өтіліне байланысты зерттелген көрсеткіштерді бағалау.	65
3.4 Талқылау	69
ҚОРЫТЫНДЫ	75
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	76
ҚОСЫМША А – Авторлық куәліктер	91
ҚОСЫМША Ә – Енгізу актілері	93

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Диссертациялық жұмыста келесідей мемлекеттік үлгіқалыптарға сілтемелер жасалды

ГОСТ 7.0-99. Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі жөніндегі стандарттар жүйесі. Ақпараттық-кітапханалық іс-әрекет, библиография. Терминдер мен анықтамалар.

ГОСТ 7.32-2017. Ақпараттық, кітапханалық және баспа қызметі стандарттарының жүйесі. Зерттеу есебі. Құрылым және жобалау ережелері.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографиялық жазба. Библиографиялық сипаттама.

Жалпы талаптар және жобаны жасау ережелері.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76). Ақпараттық стандарттар жүйесі, кітапхана және баспа ісі. Реферат және аннотация. Жалпы талаптар.

Диссертация мен авторефератты дайындау бойынша нұсқаулық, Алматы, 2004, төрағасының бұйрығымен бекітілді. ҚР БҒМ ЖАК 28 қыркүйек, 2004 ж. № 377- 3ж бұйрығы.

Диссертациялық кеңес туралы ереже КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» 17 қараша, 2023 ж.

Қазақстан Республикасы білім және ғылым министрінің бұйрығы, 31 наурыз 2011 ж. № 126. Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде тіркелді, 29 сәуір 2011 ж. № 6929 (Ғылым және жоғары білім министрінің өзгерістері ҚР 29.08.2024 № 425)

Биоэтика комитетінің шешімі КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» (№18 хаттама, 16.05.2019 ж. Тағайындалған нөмірі – №40).

АНЫҚТАМАЛАР

Диссертациялық жұмыста келесі терминдер мен анықтамалар қолданылды:

Денсаулық – аурудың немесе кемістіктің болмауы ғана емес, толық физикалық, психикалық және әлеуметтік салауаттылық жағдайы.

Жұмыс өтілі – жұмысшының жұмыс міндеттерін орындауға жұмсаған уақыты, сондай-ақ жұмыс кодексіне сай жұмыс өтіліне енгізілетін басқа кезеңдер.

Зиянды жұмыс жағдайлары – өндірістік зиянды факторлардың болуымен сипатталатын жұмыс жағдайлары.

Зиянды өндірістік фактор – бұл жұмысшыға әсер ететін, яғни ауруға шалдықтыруға немесе жұмыс қабілетін төмендетуге және (немесе) ұрпақтың денсаулығына теріс әсер етуі мүмкін өндірістік фактор.

Интермедиат – химиялық реакция барысында пайда болып, кейіннен реакция өнімдеріне айналатын қысқа өмір сүретін аралық зат.

Кәсіптік ауру – жұмысшының жұмыс міндеттерін орындау барысында зиянды өндірістік факторлардың әсерінен туындаған жедел немесе созылмалы ауру.

Көмірші-кенші – шахтада көмір өндіретін жұмысшы.

Метаболизм – көптеген өзара байланысты ферменттік жүйелердің қатысуымен қамтамасыз етілген және бір-бірінен ажырамайтын екі процесті (анаболизм және катаболизм) қамтитын жоғары үйлестірілген және мақсатты жасушалық белсенділік.

Нуклеин қышқылы – жоғары молекулалы органикалық қосылыс, нуклеотидтердің қалдықтарынан түзілетін биополимер (полинуклеотид).

Патогенез – аурулардың пайда болу және даму механизмі және олардың жеке көріністері.

Пуриндер – нуклеин қышқылдарының, коферменттердің және макроэргиялық қосылыстардың құрамына кіретін органикалық заттар.

Созылмалы ауру – бақыланатын, бірақ толық емделмейтін ұзақ мерзімді ауру.

Электрондық денсаулық паспорты – азаматтардың медициналық ақпаратын сақтауға және басқаруға арналған цифрлық жүйе.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

АДФ	– аденозиндифосфат
АМФ	– аденозинмонофосфаты
АТМ	– ақуыздардың тотығу модификациясы
АТФ	– аденозинтрифосфат
ГДФ	– гуанозиндифосфат
ГМФ	– гуанозинмонофосфаты
ГТФ	– гуанозинтрифосфат
Д-есеп	– диспансерлік есеп
ДДСҰ	– Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымы
ДНҚ	– дезоксирибонуклеин қышқылы
ЖЕА	– жұқпалы емес аурулар
ЖИА	– жүректің ишемиялық ауруы
ЖРВИ	– жедел респираторлық вирустық инфекция
ИМФ	– инозинмонофосфаты
КМ	– кеуде мүшелері
КТ	– компьютерлік томография
КеАҚ	– Коммерциялық емес акционерлік қоғам
ҚЕФ	– қышқыл-еритін фракциялар
МРБ	– магнитті-резонансты бейнелеу
НАД	– никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОБТ	– оттегінің белсенді түрлері
ӨСОА	– өкпенің созылмалы обструктивті ауруы
ПАҚ	– пурин алмасу қарқындылығы
РНҚ	– рибонуклеин қышқылы
СА	– сенімділік аралығы
ХЕҰ	– Халықаралық жұмыс ұйымы
ЭДП	– электрондық денсаулық паспорты
CD-MP	– микрондық бөлшектер
CD-NP	– нанобөлшектері
COVID-19	– коронавирустық инфекция
DALY	– жылдар жоғалту
PM	– қатты бөлшек

КІРІСПЕ

Зерттеу өзектілігі. Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жүйесін 2026 жылға дейін дамыту Концепциясына [1] сай халық денсаулығын қорғаудың негізгі принциптерінің бірі – баршаға тең қауіпсіз, тиімді және сапалы медициналық көмек көрсету қамтамасыздығы.

Жұмыс істеп жүрген халық денсаулығын қорғау мен нығайту – денсаулық сақтау саласындағы ең маңызды мәселелердің бірі. Кәсіптік аурулардың дамуына әлеуметтік сипат тән. Бұл өз кезегінде ел экономикасына елеулі зиян келтіріп қана қоймай, зиянды жұмыс жағдайында жұмысшылар арасында мүгедектіктің өсуіне әкеледі [2]. 2023 жылғы статистикаға жүгінсек, тау-кен өнеркәсібі мен карьерлерде әрбір төртінші жұмысшы антисанитарлық-гигиеналық жағдайда жұмыс істеуде [3].

Көмір қазбасында пайда болатын шаң-тозаң тыныс арқылы өкпеде шөгеді, оттегінің белсенді түрлерін (ОБТ) реттеуге қатысатын жасушалық механизмдермен өзара әрекеттесіп, негізгі макромолекулаларды (ДНҚ, ақуыздар мен липидтер) зақымдайды. Осылайша өкпедегі жеңіл респираторлық симптомдардан (жөтел, қақырық, ысқырықты сырылдар) бастап өмірге қауіпті ауруларға ұласатын (созылмалы бронхит, кәсіптік астма, пневмокониоз, өкпе эмфиземасы, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА)) зиянды әсерлердің пада болуына әкеледі [4].

Көптеген авторлар шаңның адам ағзасына түсуі кезінде оксидативті стресс шаңды аурулардың тыныс алу жүйесінде дамуын болдырмай тұрып пайда болатынын, алайда шаң патологияның дамуы үшін орталық буын болып табылатынын көрсетеді. Еркін радикалдар шаң бөлшектерінің беткейлік белсенділігіне немесе олардың туындаған қабыну әсерімен, оксидативті стресстің пайда болуына әкеледі, бұл пневмокониоздардың алдында жүретін процестердің дамуына ықпал етеді [5-9]. ОБТ әсері кезінде ақуыздардың нативті конфигурациясы бұзылып, ірі ақуыз агрегаттарының пайда болуы немесе ақуыз молекуласының фрагментациясы орын алады [10].

Қазіргі уақытта ауруларды ерте анықтау үшін метаболикалық компоненттерді, оның ішінде тыныс алу жүйесінің шаңды ауруларына маңызды компоненттерді қарастыру өзекті. Пуриндер – барлық жасушаларда маңызды биохимиялық процестерге қатысатын молекулалар тобы. Пуриндер метаболизмі жасуша мембраналарының өткізгіштігіне, қан ұюына, простагландиндер секрециясына, оксидативті-редукциялық реакцияларға қатысады және тағы басқа әсер ететіні белгілі [11, 12]. Соңғы кезде созылмалы өкпе ауруларында жасушадан тыс пуриндер рөлі қарқынды зерттелуде, сондай-ақ жасушадан тыс аденозинінің қабынуға қарсы қорғаныс әсеріне ие екені анықталды. Осы орайда кеншілерде антрацит көмірінің жоғары токсинді шаңның әсер етуі мерзіміне байланысты тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларының даму қаупін болдырмау үшін пурин метаболиттерінің рөлін зерттеу қажет [13].

Қазір қан мен ағзаның биологиялық сұйықтықтарында жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын анықтауға қызығушылық артуда, бұл олардың бірқатар патологиялық даму жағдайында болжамдық-диагностикалық маңыздылығына байланысты. Қанда және басқа биологиялық сұйықтықтарда нуклеин қышқылдарының (ДНК, РНҚ) болуы жасушалардың ыдырауымен (апоптоз, некроз) және оларды синтездейтін арнайы органеллалармен (экзосомалар, микровезикулалар, апоптотикалық көпіршіктер) байланысты [14]. Кәсіптік себептермен болатын созылмалы тыныс алу ауруларының қалыптасуы цитогенетикалық зақымданулардың қосымша индукциясымен қатар жүреді, бұл жасушадан тыс ДНК, РНҚ рөлін зерттеуді қажет етеді [15].

Бүгінгі таңда көмірші-кеншілер ағзасындағы метаболикалық өзгерістерді зерттеу тыныс алу жүйесіндегі созылмалы ауруларының пайда болуы мен дамуының алдын алу шараларын жүргізу жұмысқа қабілетті халық денсаулығын сақтап қалуға ықпал етеді.

Зерттеу мақсаты: 10 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілер ағзасындағы пуриннің алмасу көрсеткіштері мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдары концентрациясының өзгерістерін, тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларының даму қаупін бағалау үшін анықтау. Қойылған мақсатқа жету үшін келесі міндеттер анықталды:

Міндет 1. Зерттеу нысанына алынған жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілердің клиникалық сипаттамысын беру және олардағы аурушандық жиілігін электрондық денсаулық паспортының деректері бойынша бағалау.

Міндет 2. Зерттеу басталғаннан кейінгі 1-3 жыл аралықтағы көмірші-кеншілердің тыныс алу жүйесіндегі аурулардың даму жиілігінің динамикасын бағалау.

Міндет 3. Жерастындағы жұмыс өтілі 10 жылға дейінгі көмірші-кеншілерінің қан плазмасындағы пурин алмасуы мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының көрсеткіштерін зерттеу.

Міндет 4. Көмірші-кеншілердің тыныс алу жүйесіндегі созылмалы аурулардың даму қаупін, пурин алмасуы мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдары көрсеткіштерінің жерасты жұмыс өтілі бойынша көпфакторлы тәуелділіктері негізінде бағалау.

Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар:

1. Зерттеу басталғаннан кейінгі 3 жыл аралық бақылауда, көмірші-кеншілерінің тыныс алу ағзаларының созылмалы ауруларының дамуы анықталды: 1-топта – 6,4%-да, 2-топта – 8,4%-да, 3-топта – 16,5%-да, 4-топта – 8,4%-да.

2. Пуриндердің ыдырауының бастапқы кезеңінің метаболиттері (гуанин, гипоксантин, аденин және ксантин) көмірші-кеншілерінің қанының плазмасында, бақылау тобымен салыстырғанда 3 жылға дейінгі жерасты жұмыс өтілі бар жұмысшыларда айтарлықтай төмен болды, ал жерасты жұмыс өтілі 5 жылдан асқанда бұл деңгейлер айтарлықтай жоғарылады.

3. Барлық топтағы көмір кеншілерінің қан плазмасындағы жасушадан тыс РНҚ деңгейлері бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды.

4. Көмірші-кеншілердің тыныс алу жүйесіндегі созылмалы ауруларының даму қаупін арттыратын негізгі факторларға жасушадан тыс РНҚ деңгейінің жоғарылауы, сондай-ақ 7 жылдан 10 жылға дейінгі жерастындағы жұмыс өтілі жатады.

Ғылыми жаңалығы:

1. Алғаш рет 3 жылға дейінгі жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілерінде пурин алмасуының метаболиттерінің (гуанин, гипоксантин, аденин және ксантин) төмендеуі, ал 5 жылдан астам жұмыс өтілі бар жұмысшыларда олардың деңгейлерінің көтерілуі анықталды (Авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы куәлік № 39455, 06.10.2023 ж. «Шаң факторының ағзаға әсерінің патогенезіне пуриндердің, жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының және аққуыздардың тотыққан модификациялануының қатысуы»).

2. Алғаш рет көмірші-кеншілерінің қан плазмасында жасушадан тыс РНҚ деңгейінің жерасты жұмыс өтілінің алғашқы жылдарынан бастап жоғарлайтыны және кейінгі 10 жылға дейін сақталатыны анықталды. (Авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы куәлік № 39455, 06.10.2023 ж. «Шаң факторының ағзаға әсерінің патогенезіне пуриндердің, жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының және аққуыздардың тотыққан модификациялануының қатысуы»).

3. Алғаш рет көмірші-кеншілері арасында тыныс алу ағзасының созылмалы ауруларының даму қаупін ерте анықтауға арналған маңызы бар көрсеткіштер (қан плазмасындағы жасушадан тыс РНҚ деңгейінің жоғарылауы және 7 дан 10 жылға дейінгі жерасты жұмыс өтілі) анықталды. (Авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы куәлік № 53379, 13.01.2025 ж. «Оценка риска развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров–угольщиков с подземным стажем до 10 лет»).

Зерттеудің практикалық маңызы:

Қан плазмасында жасушадан тыс РНҚ деңгейін анықтау – көмірші-кеншілерде тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларының даму қаупін ерте анықтау үшін қолданылатын диагностикалық әдіс болып табылады, оны жерасты жағдайында 5 жыл жұмыс істегендер арасында жүргізу ұсынылады. Бұл диагностикалық әдіс нәтижелері КеАҚ «Ұлттық гигиена және еңбек, кәсіби аурулар орталығы» клиникалық-диагностикалық бөлімшесіне енгізілген (енгізу актісі 05.02.2025 ж.).

Автордың жеке үлесі:

Автор әдеби деректерді талдауға, саралауға, материал жинау барысындағы зерттеудің барлық кезеңдеріне тікелей қатысты. Жинақталған материалдарды сұрыптау, өңдеу, талдау жұмыстары мен зерттеу нәтижелерін санамалау, олардың сипатын ашып, жұмыс реттеу, рәсімдеу ізденушінің жеке еңбегі боп табылады. Диссертация материалдары авторлық қолжазба негізінде 95%-ға өңделіп, талданды.

Практикалық мәні. Диссертация материалдары бойынша авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы 2 куәлік алынған: №39455,

06.10.2023 ж. «Шаң факторының ағзаға әсерінің патогенезіне пуриндердің жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының және аққуыздардың тотыққан модификациялануының қатысуы», авторлар: Д.М. Шаухат, Л.К. Ибраева, Д.Х. Рыбалкина, И.В. Бачева, А.У. Аманбекова, Н.У. Танкибаева, Т.О. Аbugалиева; №53379, 13.01.2025 ж. «Оценка риска развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров–угольщиков с подземным стажем до 10 лет», авторлар: Д.М. Шаухат, И.В. Бачева, Л.К. Ибраева, Н.У. Танкибаева, Д.Х. Рыбалкина, А.Р. Алина (Қосымша А). Ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелері КеАҚ «Ұлттық гигиена және еңбек, кәсіби аурулар орталығы» клиникалық-диагностикалық бөлімшесіне және КеАҚ ҚМУ ішкі аурулар, биомедицина, отбасы медицинасы кафедрасына енгізілгендігі туралы актілері бар (Қосымша Ә).

Жұмысты апробациялау

Диссертациялық жұмыстың негізгі тұжырымдары мен нәтижелері келесі іс-шараларда ұсынылды:

«PhD Scientific Day» жас ғалымдардың ғылыми-практикалық конференциясындағы, клиникалық медицина: теориядан практикаға секциясының жұмысы кезіндегі «Features of purine metabolism in the blood plasma of miners» атты баяндама (ауызша баяндама, 20 қыркүйек 2019 ж. Қарағанды ҚМУ КеАҚ).

«Заманауи медицина жас зерттеушілердің көзімен» II Халықаралық ғылыми-практикалық онлайн конференциясы «Қарағанды кеншілерінің қанындағы РНК, ДНК және ҚЕФ деңгейі» (ауызша баяндама 20 мамыр 2021 жыл Ингуштық Мемлекеттік университет Ресей Федерациясы).

«Эразмус плюс бағдарламасының Орталық Азиядағы университетінің жоғары білім беру әлеуетін арттыруға әсері» Халықаралық білім және ғылым конференциясында «The levels of hypoxanthine and uric acid depending on the length of the underground service of miners» атты баяндама (ауызша баяндама, 2-3 маусым 2021 ж. Алматы).

«XXI Ғасырдағы жұмыс медицинасы: жұмыс істейтін халықтың денсаулығын сақтау мәселелері» халықаралық қатысумен өтетін ғылыми-практикалық конференциясы «Пуриндер мен олардың метоболиттерінің кеншілердің денсаулығына әсері: 3 жылдық когорттық бақылау деректері» (постерлік баяндама Қарағанды қаласы, 9-шы маусым 2022 ж.).

«Жұмыс медицинасы және медициналық экологияның дамыту перспективалары» атты халықаралық қоғамдық денсаулық сақтау және кәсіби денсаулық Институтына 65 жылдығына арналған ғылыми практикалық конференциясы «Қарағанды облысындағы кеншілер мысалында кәсіптік аурулардың белгілерін ерте анықтау» (ауызша баяндама, Қарағанды қаласы 2 – 3 қараша 2023 жыл).

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланған ғылыми жұмыстар
Диссертациялық жұмыстың материалдары бойынша орыс, қазақ және ағылшын тілдерінде 4 мақала жарияланды, оның ішінде 3 мақала – ҚР Білім және ғылым министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда, 1 мақала – Impact Factor

көрсеткіші бар және Scopus дерекқорына кіретін басылымдарда: 1 халықаралық басылымда жарияланған мақала, Scopus деректер базасының Q4 (жарияланым кезінде 42%) ақпараттық индексінде орналасқан, және халықаралық қатысумен өткен ғылыми-практикалық конференция материалдарында 1 тезис, авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы 2 куәлік алынды. Жұмыс халықаралық конференцияда, халықаралық қатысумен өткен 4 республикалық конференцияда және ҚМУ КеАҚ ішкі аурулар кафедрасының кеңейтілген отырысында апробациядан өтті.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертация 90 бет көлемінде электронды терілген мәтіннен тұрады: кіріспе, әдебиеттерге шолу, негізгі бөлім (зерттеу материалдары мен әдістері, автор зерттеулерінің тараулары), қорытынды, тұжырымдар, практикалық ұсыныстар, 13 кесте, 2 сурет пен 226 дереккөзді құрайтын әдебиеттер тізімі мен 2 қосымша.

1 ҚАЗІРГІ КЕЗДЕГІ КӨМІРШІ-КЕНШІЛЕРДЕ КЕЗДЕСЕТІН РЕСПИРАТОРЛЫҚ СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЛАРДЫҢ МАҢЫЗЫ МЕН ПАТОГЕНЕЗІ ТУРАЛЫ ЗАМАНАУИ ТҮСІНІКТЕР (ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ)

1.1 Көмірші-кеншілерде кездесетін респираторлық созылмалы аурулардың медициналық және әлеуметтік мәселе ретінде қарастырылуы

Тыныс алу ағзаларының созылмалы аурулары темекі шегу, ауа ластануы және кәсіби зиянды факторлардың әсерінен дамиды. Бұл ауруларға созылмалы бронхит, демікпе, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА), сондай-ақ әртүрлі интерстициалды өкпе аурулары жатады. Тыныс алу ағзаларының кәсіби аурулары — бұл тыныс алу ағзаларының созылмалы ауруларының бір санаты болып табылады және кәсіби факторлардың әсерінен дамиды. Жұмыскер халық денсаулығын қорғау мен нығайту денсаулық сақтау саласының маңызды мәселелерінің бірі болып табылады. Зиянды жұмыс жағдайларында жұмыс істейтін адамдар арасында тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларының әлеуметтік маңызы бар, себебі олар жұмысқа қабілетті жастағы көптеген адамдарды қамтып, жұмыс қабілетін жоғалтуға әкеледі. Материалдық өндіріс саласынан білікті жұмысшыларды шығару және жұмыс қабілетін жоғалтуды кепілдендірілген түрде өтейтін әлеуметтік-экономикалық шығындар болуына байланысты, тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларын ерте диагностикалаудың жаңа әдістерін іздеуді қажет етеді.

1.1.1 Қазақстан Республикасында кәсіптік аурулардың таралуы

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) Жарғысында көрсетілгендей (1946), «ең жоғары деңгейдегі денсаулыққа ие болу – әрбір адамның негізгі құқықтарының бірі». Бұл жарғының негізгі қағидасы – нәсіліне, дініне, саяси көзқарастарына, экономикалық немесе әлеуметтік жағдайынан тыс «ең жоғары деңгейдегі денсаулыққа ие болу – әрбір адамның негізгі құқықтарының бірі болып табылады».

ДДСҰ осы принципі әлемдегі барлық адам денсаулығын нығайту, қамтамасыз ету және қорғауға бағытталған [16].

Адам өз денсаулығын құқығының бірі ретінде түсіне отырып әрекет етсе, мемлекеттерге уақытылы, қолайлы және қолжетімді бағадағы сапалы медициналық көмекке қол жеткізу, сондай-ақ денсаулықтың маңызды факторлары ретінде қауіпсіз ішетін су, санитария, азық-түлік өнімдері, тұрғын үй, денсаулыққа қатысты ақпарат және санитарлық ағарту мен гендерлік теңдікке қол жеткізу жөніндегі заңды міндет жүктейді [17]. Қазақстан Республикасының 2026 жылға дейінгі денсаулық сақтауды дамыту Концепциясына [1] сәйкес, тұрғындардың денсаулығын қорғаудың негізгі принциптерінің бірі алдын алудың басымдығы және денсаулықты қалыптастыру; денсаулық сақтау саласының халықтың қажеттіліктерін қанағаттандыруға және өмір сапасын жақсартуға бағытталған әлеуметтік бағдарлы болуы; қауіпсіз, тиімді және сапалы медициналық көмекке тең қол жеткізуді қамтамасыз ету болып табылады.

Жұмыс қауіпсіздігі жағдайлары – адам құқықтарының негізгі элементі және лайықты жұмыстың маңызды бөлігі. Халықаралық жұмыс ұйымының (ХЕҰ) бағалауы бойынша, жұмыс қызметімен байланысты қайтыс болғандардың басым бөлігі, яғни 2,6 миллион адам өндірістік аурулардан қайтыс болды. Сондай-ақ, байланысты апаттардан тағы 330 000 адам қайтыс болды. Жұмыспен байланысты өлім-жітімнің үш негізгі себебі – жүрек-қан тамырлары аурулары, қатерлі ісіктер мен тыныс алу жүйесі аурулары. Бұл үш себеп барлық өлім жағдайының төрттен үш бөлігін құрайды [18].

ДДСҰ мен ХЕҰ алғаш рет бірлесіп, «Жұмыс қызметімен байланысты аурулар мен жарақаттардың ауыртпалығын бірлесіп бағалау, 2000–2016 жылдардағы: Мониторинг бойынша ғаламдық есеп» атты құжат әзірледі. Осы есепке сәйкес 2016 жылы жұмыспен байланысты аурулар мен жарақаттар 1,9 миллион адамның өліміне себеп болды, олардың басым көпшілігі тыныс алу және жүрек-қан тамырлары ауруларынан қайтыс болған. Жұқпалы емес аурулар (ЖЕА) барлық өлім жағдайларының 81%-ын құрады. Олардың негізгі себептеріне өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА) алдыңғы қатарда тұр (2016 жылы 450 мың адам қайтыс болды, 2019 жылы бұл көрсеткіш 3,23 миллионға жетті), инсульт (400 мың қайтыс болған) және жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) (350 мың қайтыс болған). Ауаның ластануы (қатты бөлшектер, газдар мен шығарындылар) жұмыс орнында 450 мың адамның өліміне себеп болды. ӨСОА-нан қайтыс болғандардың 90%-ы 70 жасқа дейінгілер арасындағы көрсеткіш көбінесе кірісі төмен және орташа елдерде тіркелген. ӨСОА әлемде аурулардың негізгі себептерінің жетінші орнын алады және хронологиялық сипатта мүгедектікке әкелетін ең ауыр аурулардың бірі болып табылады [19-21].

Қазақстан Республикасы демократиялық даму жолындағы мемлекет ретінде жұмысшылардың құқықтары мен заңды мүдделерін ескере отырып, оларды қорғауды және әлеуметтік кепілдіктерді қамтамасыз етуді басты міндеттерінің бірі ретінде қарастырады. Қазақстан Республикасының Конституциясының 24-бабында: «Әркім қауіпсіздік және гигиена талаптарына сай жұмыс ету жағдайларына құқылы...» деп көрсетілген [22]. Осыған орай, жұмыс қауіпсіздігі саласындағы мемлекеттік саясаттың негізгі мақсаты – жұмыс жағдайларын қауіпсіз ету, сондай-ақ қауіпсіз жұмыс шарттарын лайықты жұмыс үшін маңызды фактор ретінде белгілеу болып табылады. Соңғы онжылдықта Қазақстан жұмыс қауіпсіздігі мен жұмысті қорғау саласындағы нарықтық басқару моделіне көшу және кәсіпорындарда қауіп-қатерге негізделген тәсілдерді енгізу бағытында елеулі шаралар қабылдады. Халықаралық жұмыс стандарттары ратификацияланып, жұмыс заңнамасына өзгерістер енгізілді. 2020 жылы жұмыс заңнамасына кәсіби қауіптерге қатысты жаңа ұғымдар қосылып, жұмыс қауіпсіздігін басқару жүйесі бойынша типтік ереже мен кәсіби қауіптерді басқару ережелері қабылданды [2]. Сонымен қатар 2006 жылғы ХЕҰ жұмыс қауіпсіздігі және денсаулық сақтау жөніндегі Конвенциясына (№187) [23] сәйкес, барлық елдерде жұмысшылардың өмірі мен денсаулығын қорғауды қамтамасыз ететін бағдарламалар болуы керек.

2018-2022 жылдарға арналған «Қазақстан Республикасының өнеркәсібі» статистикалық жинағының мәліметі бойынша [24], еліміздегі кәсіпорындар мен өндірістердің саны соңғы 5 жылда шамамен 2,4 мыңға артты және 2022 жылы 14,092 мыңды құрады, бұл еліміздің экономикасының үштен бірін құрайды.

Жалпы республикалық өнеркәсіп өндірісінің 10%-ы Қарағанды облысында өндіріледі. Айта кететін жайт, еліміздегі тау-кен өнеркәсібінің үлесі өнеркәсіп өнімдерінің жартысын құрайды, ал Қарағанды облысында бұл көрсеткіш 12,5%-ды құрайды. Ел бойынша көмір өндірісі саласында 33 кәсіпорын жұмыс істеп, оларда 26,3 мың адам жұмыс етеді (өнеркәсіп кәсіпорындарындағы жұмысшылардың шамамен 4,2%-ы) [24, с. 10-29]. «Қазақстан Республикасының қоршаған ортаны қорғау» статистикалық жинағы 2018-2022 жж. [25] және 2022-2023 жылдардағы Ұлттық статистика бюросының мәліметтері бойынша санитарлық-гигиеналық талаптарға сәйкес келмейтін жағдайларда жұмыс істейтін қызметкерлер саны 2018-2023 жылдары 9%-ға өскен: 2018 жылы – 373,1 мың адам, 2019 жылы – 370,1 мың адам, 2020 жылы – 366,9 мың адам, 2021 жылы – 374,9 мың адам, 2022 жылы – 386,3 мың адам, 2023 жылы – 410,3 мың адам. Бұл жалпы санының әр төртіншісі зиянды және басқа да қолайсыз жұмыс жағдайларында жұмыс істегенін көрсетеді (23,5%). Олардың жартысына жуығы – 46%-ы (2018 жыл - 169,3 мың адам, 2019 жыл – 170,0 мың адам, 2020 жыл – 169,8 мың адам, 2021 жыл – 169,4 мың адам, 2022 жыл - 180,9 мың адам, 2023 жыл – 187,7 мың адам) шу мен вибрацияның жоғары деңгейінде жұмыс істеген. Жұмыс аймағында зиянды газдар мен шаңның артық концентрациясының әсерінен әр үшінші адам – 32,5%-ы (2018 жыл - 128,3 мың адам, 2019 жыл – 120,8 мың адам, 2020 жыл – 119,6 мың адам, 2021 жыл – 120,5 мың адам, 2022 жыл - 128,1 мың адам, 2023 жыл - 131,4 мың адам) жұмыс еткен. Температуралық режимнің қолайсыздығынан әр алтыншы адам – 16,3%-ы (2018 жыл - 65,8 мың адам, 2019 жыл – 62,7 мың адам, 2020 жыл – 62,2 мың адам, 2021 жыл – 61,6 мың адам, 2022 жыл - 64,5 мың адам, 2023 жыл - 65,5 мың адам) жұмыс еткен [25, с. 26-27; 26, 27]. 2022-2023 жылдары Қарағанды облысында 43,2% және 45,1% қызметкерлері антисанитарлық-гигиеналық жұмыс жағдайларында жұмыс істеген [26; 27].

Қарағанды облысында 2018 жылдан 2022 жылға дейін өнеркәсіп саласында жұмыс істейтіндер саны орта есеппен 105,9 мың адамды құрады (2018 жыл – 106,8 мың адам, 2019 жыл – 107,8 мың адам, 2020 жыл – 104,5 мың адам, 2021 жыл – 102,6 мың адам, 2022 жыл – 80,1 мың адам + 27,7 мың адам Ұлытау облысында). Бұл жалпы республикалық көрсеткіштің 17%-ын құрайды. Қарағанды облысында 2018 жылдан 2022 жылға дейінгі аралықта кен қазу және карьерлерді игеру саласында жұмыс істейтіндер саны орта есеппен 32,1 мың адамды құрады (2018 жыл – 32,7 мың адам, 2019 жыл – 32,1 мың адам, 2020 жыл – 31,8 мың адам, 2021 жыл – 31,4 мың адам, 2022 жыл – 29,5 мың адам, + Ұлытау 3,0 мың адам) [24, с. 47-50].

2018-2022 жылдар аралығында Қазақстан Республикасында тау-кен өнеркәсібі және карьерлерді игеру саласындағы кәсіпорындар мен өндірістер саны 205 кәсіпорынға (1379-дан 1584-ке дейін) артса, Қарағанды облысында 195 кәсіпорынға (1181-ден 1376-ға дейін) өсті. Тау-кен өнеркәсібі және карьерлерді игеру саласының республикалық өнеркәсіп көлеміндегі үлесі орта есеппен 5 жылда 50,32%-ды құрайды [24, с. 47-50].

Соңғы 2 жылда қолайсыз жұмыс жағдайларында жұмыс істейтін қызметкерлерге берілетін өтемақы мөлшері өсіп келеді. Бұл жұмыс берушілердің ауыр жұмыстарда, зиянды және қауіпті жұмыс жағдайларында жұмыс істейтін қызметкерлерге кепілдіктерді («жеңілдіктер» мен «өтемақыларды») ұсынуға арналған шығыстардың жыл сайын артуына әкеліп соғады – 2022 жылы 207,6 миллиард теңгеден, 2023 жылы 255,2 миллиард теңгеге дейін өскен (қосымша демалыс, қысқартылған жұмыс күні, тегін емдік-алдын алу тамақтану, тегін сүт немесе басқа да тең баламалы өнімдер, зиянды және басқа да қолайсыз жұмыс жағдайлары үшін қосымша төлемдер). 2022-2023 жылдары қосымша демалыс (жеңілдік түрі) орта есеппен 537,7 мың адамға берілді, зиянды және басқа да қолайсыз жұмыс жағдайлары үшін қосымша төлемдер орта есеппен 411,9 мың адамға төленді, сүт және тең баламалы тағам өнімдерін орта есеппен 322,9 мың адам алды, емдік-профилактикалық тамақтануды орта есеппен 93,2 мың адам алды, қысқартылған жұмыс күні режимінде орта есеппен 46,9 мың адам жұмыс істеді [26; 27].

Жұмысшылар ең алдымен өндірістік ортадағы бірнеше зиянды факторлардың біріктірілген әсеріне ұшырайтынын ескеруі керек, бұл кәсіби аурулардың пайда болуына әкеледі.

«Көмір 2022» есебінің деректері бойынша, 2022 жылы көмірге әлемдік сұраныс жаңа рекордтық көрсеткіштерге жетіп, 8,3 миллиард тоннадан асты [28]. Көмір әлемдік электроэнергия өндірісі үшін өте маңызды және әлемдегі электр энергиясының 36%-ын қамтамасыз етеді. Болжамдар бойынша, оның маңызы сақталады, сонымен қатар 2040 жылға қарай оның әлемдік электроэнергия өндірісіндегі үлесі 22%-ды құрайтыны болжанады, бұл оның әлемдегі негізгі әрі жалғыз энергия көзі ретіндегі орнын нығайтады [29].

Көмір шаңы көмірді өндірудің барлық түрлері кезінде жер қыртысын қазудан бастап қайта өңдеуге дейін, пайда болады және ол шамамен 60 түрлі органикалық және бейорганикалық қосылыстар мен олардың оксидтерінен тұрады. Осы гетерогенді қоспаны (көмір шаңының бөлшектерін) жұтқан кезде ол әсер еткен жұмысшылардың өкпесінде шөгеді, оттегінің белсенді түрлерін (ОБТ) тепе-теңдікке келтіретін жасушалық механизмдермен өзара әрекеттеседі, негізгі макромолекулаларды (ДНК, ақуыздар және липидтер) зақымдайды, осылайша жеңіл респираторлық симптомдардан (жөтел, қақырық, ысқырықты тыныс алу) өмірге қауіп төндіретін ауруларға (созылмалы бронхит, кәсіби астма, пневмокониоз, өкпе эмфиземасы, ӨСОА) дейінгі жанама әсерлердің тізбегін ынталандырады [4, р 28207-28209]. Пайда болған шаңның мөлшері бүкіл алынған көмір материалының массасынан шамамен 3%-ға жетуі мүмкін деп есептелген [30]. Егер шахтадағы орташа тәуліктік өндіру шамамен 10 000

мг деп болжасақ, пайда болатын шаңның мөлшері шамамен 300 кг/күндей болуы мүмкін. Lu C. әріптестерімен жүргізген метаанализінде [31] жерасты кеншілері арасында пневмокониоздың жалпы таралуы 3,7% құрайтынын көрсеткен. Ұлттық статистика бюросының, Қазақстан Республикасының стратегиялық жоспарлау және реформалар агенттігінің, Қазақстан Республикасы Жұмыс және әлеуметтік қорғау министрлігінің, Мемлекеттік әлеуметтік сақтандыру қорын және сақтандыру ұйымдарының статистикалық ақпараттарды жинау әдістемелері әртүрлі мақсаттарға негізделген. Сондықтан кәсіби аурулар туралы мәліметтер әртүрлі болуы мүмкін. Мәселен «Қазақстан Республикасында 2030 жылға дейінгі қауіпсіз жұмыс концепциясында» [2] кәсіби аурулардан зардап шеккендердің саны 2018-2022 жылдар аралығында жыл сайын орта есеппен 350 адамды құраған (2018 жыл – 254 адам, 2019 жыл – 251 адам, 2020 жыл – 237 адам, 2021 жыл – 351 адам, 2022 жыл – 657 адам). Ал «Қазақстан Республикасында 2018-2022 жылдар аралығында қоршаған ортаны қорғау» статистикалық жинағы бойынша, елімізде тыныс алу жүйесінің ауруларымен ауыратындардың саны 2018 жылдан 2022 жылға дейін 4445,1-ден 3934,4-ке дейін төмендеген. Дегенмен, тыныс алу жүйесінің ауруларының санының төмендеуі оңды құбылыс деп қарастыруға болмайды, себебі зиянды жұмыс жағдайларында жұмыс істейтіндер саны азаймайды, жұмыс жағдайлары өзгермейді және ауруларды анықтау, тіркеу және есепке алу жүйесінің кемшіліктері бар екенін ескеру қажет [25, с. 26-27].

Республикалық штаттан тыс кәсіби патологиялық дәрігердің есебі бойынша жыл сайынғы мәліметтері, соңғы үш жылда Қазақстан Республикасында кәсіби аурулары алғаш рет анықталған науқастар саны артып отыр. Мәселен, 2021 жылы 413 науқас тіркелсе (590 жағдай), 2023 жылы бұл көрсеткіш 707 науқасқа (1091 жағдай) жеткен. Жұмыс жағдайларындағы бірнеше зиянды факторлардың бір мезгілде әсер етуі салдарынан бір науқаста екі немесе одан да көп кәсіби аурулар анықталуы мүмкін [32].

2021-2023 жылдар аралығында алғаш рет анықталған кәсіби ауруларды талдау барысында Қарағанды облысында бұл аурулармен ауыратындардың саны 248-ден 524-ке дейін өскені байқалды. 2023 жылы Қарағанды облысында алғаш рет кәсіби аурулар 524 науқаста анықталды, бұл Қазақстан Республикасындағы барлық алғаш рет анықталған кәсіби аурулардың 74,1%-ын құрады [32, с. 23-24].

Экономикалық қызмет түрлері бойынша кәсіби аурулардың таралуын талдау нәтижесінде ең жоғары ауру деңгейі тау-кен және көмір өнеркәсібінде анықталды. Тау-кен өнеркәсібі жұмысшыларының 65,15%-ы, көмір өнеркәсібінің 20,5%-ы кәсіби ауруларға шалдыққан. Сонымен қатар химия өнеркәсібінде – 1,69%, металлургияда – 12,1%, медициналық қызмет көрсету саласында – 0,14%, құрылыс өнеркәсібінде – 0,14%, машина жасау саласында – 0,14%, теміржол кәсіпорындарында – 0,14% кәсіби аурулар тіркелген [32, с. 23-24].

Қазақстанда кәсіби аурулардан өлім-жітімге қатысты деректер ұсынылмаған, себебі мұндай статистика жоқ. Кәсіби аурулардан өлім-жітім туралы әлемдік деректер, оның ішінде өкпе аурулары (пневмокониоздар)

туралы мәліметтер аз және біржақты емес. Мысалы, Lu С. және оның әріптестері [31, р. e0255617] жүргізген метаанализде 15 зерттеу негізінде өлім-жітімнің жалпы бағалары алынбаған, себебі көрсеткіштерде айтарлықтай айырмашылықтар болған. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) деректері бойынша пневмокониоздан болатын өлім-жітім жыл сайын 25 мыңды құрайды деп болжануда [33]. АҚШ-та кеншілер арасында пневмокониоздан болатын жалпы өлім-жітім динамикасы әртүрлі кезеңдерде өзгеріссіз қалған: 1969-1993 жылдар аралығында - 4,3% [34], ал 1969-2007 жылдар аралығында - 4,6% [35]; Ұлыбританияда 1959-2005 жылдар аралығында - 1,6% [36]. Тек бір зерттеу өмір сүру ұзақтығының деңгейін зерттеген, 1963-2014 жылдар аралығында Қытайдағы мемлекеттік шахтада диагнозы пневмокониоз (туберкулезсіз) қойылған 459 адамның 80-і қайтыс болғанын көрсетті, бұл өлім-жітім деңгейі 17,4%-ды құрайды. Бұл осы аурумен ауратын науқастардың орташа өмір ұзақтығы 37,9 жылды құрады [37]. «Әлемдік аурулар жүктемесі» (2016) зерттеуінде кәсіби шаңды ӨСОА, бронхиялық астма, пневмокониоз және олардың өлім-жітімі бағаланды. Бұл зерттеу DALY көрсеткіштерін ескере отырып жүргізілді, нәтижесінде жалпы мән 519 мыңды құрады. Оған 21,5 мың пневмокониоздан, 37,6 мың астмадан және 460,1 мың ӨСОА жағдайы кірді. Есептік DALY көрсеткіштері бойынша пневмокониоздан – 0,58 миллион, астмадан өлім-жітім – 2,3 миллион, ӨСОА-дан өлім-жітім – 10,7 миллионды құрады. Пневмокониоздан, бронхиялық астмадан және ӨСОА-дан өлім-жітім көрсеткіштері тиісінше 16%, 9% және 23% болды. Пневмокониоз бойынша ұсынылған деректер Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) деректерімен салыстырғанда ерекшеленеді, себебі авторлар ақпараттың әрдайым дәл кодталмағанын және деректердің елдер арасында айтарлықтай өзгеретінін атап өтті [38].

1.1.2 Көмірші-кеншілерде созылмалы тыныс алу жүйесі аурулары дамуының патогенетикалық негіздері

Кәсіби созылмалы тыныс алу жүйесінің аурулары жұмыс орнында химиялық заттарды, шаңды немесе буларды жұтудан туындайды. Бұл аурулар үшін бейспецификалық респираторлық белгілер тән, көп жағдайда бұл аурулар тек кәсіби анамнез жинау кезінде анықталады [39].

Көмір өндіру және өңдеу кезінде пайда болатын шаң кеншілердің денсаулығына қауіп төндіреді [40]. Тыныс алатын шаң ауада ілініп тұрған бөлшектердің фракциясы, олар газ алмасу аймағында орналасқан өкпеде кез келген жерде тұрып қалуы мүмкін [41]. Ауадағы қатты бөлшектер (PM) әртүрлі өлшемдермен сипатталады және олар тыныс жолдарына және өкпеге ену қабілетіне ие [42, 43]. Аэродинамикалық диаметрі 50% шекті мәні ≤ 10 мкм (PM₁₀) болатын бөлшектер жоғарғы тыныс жолдарына түсіп, трахеобронхиалды аймақта импакция нәтижесінде тұрып қалады, бұл олардың зақымдалуына әкеледі [44]. Кіші және ультракіші бөлшектердің аэродинамикалық өлшемдері $\leq 2,5$ мкм (яғни PM_{2,5} және PM_{0,1}) болғандықтан, олар жоғарғы тыныс жолдарының бастапқы қорғанысынан өтіп, төменгі тыныс жолдары мен өкпе паренхимасына дейін терең еніп, осында тұну және

диффузия процестері арқылы орналасады. Мұндай шаңдар немесе олармен байланысты химиялық ластаушылар өкпелік процестермен өзара әрекеттесіп, дисфункция немесе ауру тудыруы мүмкін [45, 46]. РМ_{2,5} шаңымен ауаның ластануы өлім-жітімнің бесінші негізгі себебі болып табылады, бұл 103,1 миллион өмір жылын мүгедектікпен түзету (DALY) көрсеткішімен бағаланады [47].

Vanka K.S. және оның әріптестері [42, p. 210250-1-210250 -16] шаңның 0,5-тен 20 мкм-ге дейінгі өлшемдегі бөлшектері тамақ жолынан төмен түсіп, әртүрлі жас топтарында өкпе мен жүрек-қантамыр ауруларын тудыруы мүмкін немесе бұрыннан бар ауруларды, мысалы астма мен ӨСОА-ын асқындырып, осы аурулардың дамуына ықпал ететінін болжады [48]. Тыныс алатын РМ бөлшектері АФК мен белсенді азот формаларын өндіруде жоғары қабілетке ие, олар ДНҚ-ны окислалық зақымдайды және жүрек-қантамыр аурулары мен өкпе рагының пайда болу қаупін арттырады [49-51]. Сонымен қатар РМ деңгейінің әсері мен осы аурулардан болатын өлім-жітім арасындағы тығыз байланысты көрсететін деректер де бар [52].

РМ бөлшектерінің ерекшеліктері, атап айтқанда олардың ұсақ мөлшері, кең беткей ауданы мен беттік заряды (электростатикалық және гидрофобтық), бұл бөлшектерге қоршаған ортадан химиялық және металлдық ластаушыларды оңай тартып, ұстап тұруға мүмкіндік береді. Олардың аэродинамикалық диаметрі мен төмен тығыздығы РМ және олардың ластаушылармен байланысқан комплекстерінің ауада ұзақ уақыт тұруына, ауа ағынымен қозғалуы мен көздің шығу орнына едәуір қашықтыққа таралуына жағдай жасайды. Бұл бөлшектердің қоршаған ортадан немесе жұмыс орнынан ластаушыларды жинақтау қабілеті оларды токсикалық немесе канцерогенді заттармен, мысалы, полиароматты көмірсутектер мен фторалкильді қосылыстармен бірге тыныс жолдары мен өкпеге тасымалдаушыға айналдырады [45, p. 543-556; 53]. Өкпеге түсіп, РМ мен олардың қоспалары патологиялық өзгерістерге әкеліп, өкпенің қалыпты қызметін бұзады, сондай-ақ тыныс алу мен жүрек-қантамыр жүйелерінің жедел және созылмалы ауруларын тудырады [54-58].

Шаң бөлшектері адамдардың өкпе қызметінің қалыпты жұмысын бұзады [59], созылмалы өкпе ауруларының даму қаупін арттырады [31, e0255617] және альвеолаларды зақымдайды [60]. Негізінен өкпенің интерстициялық ауруларының дамуына ерекше назар аударылады, алайда тыныс алу жолдарының созылмалы обструкциясы да болуы мүмкін [61]. Интерстициялық өкпе аурулары – бұл өкпе фиброзының дамуымен сипатталатын ерекше және жиі ауыр аурулар тобы. Бұл аурулардың көпшілігі үшін болжам қолайсыз [62], сол себепті өкпе трансплантациясы – тиімді емдеу әдісінің бірі. АҚШ-та бір жақты өкпе трансплантациясының орташа құны шамамен 1,2 миллион долларды құрайды, ал трансплантациядан кейінгі орташа өмір сүру ұзақтығы 3,7 жылды құрайды [63].

Өкпеге көмір шаңының әсерінен туындайтын интерстициялық аурулардың қатарына кеншілердің пневмокониозы (антракоз) жатады. Бұл ауру өкпенің алдын алуға болатын, бірақ әлі де емделмейтін ауру болып табылады,

ол соңында тыныс алу жеткіліксіздігіне және өлімге әкелуі мүмкін [64]. Өкпеде көмірдің үлкен шөгінділері пайда болып, олар мәйітті зерттеу кезінде анықталады [65], сонымен қатар диффузды фиброздың дамуы да мүмкін [66]. Пневмокониоз шаңның зиянды әсері тоқтатылғаннан кейін де өршуі мүмкін, себебі бұл аурудың даму процесі өте ұзақ әрі күрделі. Көмір шаңының әсерінен туындайтын өкпе аурулары тек пневмокониозбен шектелмейді. Бұл аурулар силикоз, аралас шаң пневмокониозы, прогрессивті массивті фиброз және ӨСОА сияқты басқа да кәсіби өкпе ауруларын қамтуы мүмкін [66, р. 1178-1184; 67, 68]. Бұл аурулар жұмысшылардың денсаулығына ұзақ мерзімді зиян келтіріп, олардың өмір сапасын төмендетеді.

Сонымен көмірші-кеншілер респираторлық аурулар мен ерте өлімнің жоғары қаупі бар топқа жатады, олардың өкпе тіндерінде көмір шаңының жинақталуы әртүрлі патологиялық көріністерге әкелуі мүмкін, мысалы, зиянсыз антракоздан бастап, өкпенің қайтымсыз фиброзы мен эмфиземасына дейін созылуы мүмкін. Көмір шаңы терминалдық бронховаскулярлық шоғырына жиналып, альвеолярлық және интерстициальды макрофагтармен сіңіріледі, бұл өкпеде тығыз коллаген талшықтарының шөгінділерімен өкпелік дақтар мен түйіндердің түзілуіне әкеледі [69]. Сондай-ақ тыныс алу бронхиолдарының қабырғаларында эмфиземаның ошақты өзгерістері байқалуы мүмкін. Қабынуға қарсы цитокиндердің, оның ішінде TNF- α , шығарылуының стимуляциясы өкпе патологиясының ықтимал биомаркері болып табылады [5, р. 357-394], ал көмір шаңындағы темірдің болуы әсер деңгейін көрсетіп, өкпенің оксидативті зақымдануының маркері бола алады [66, р. 1178-1184]. Бұл барлық өзгерістер кеншілердің денсаулығына ұзақ мерзімді зиян келтіріп, оларды респираторлық аурулар мен ауыр патологияларға әкеледі.

Кеншілердегі пневмокониоздың даму қаупі негізінен ауада тасымалданатын шаңның концентрациясымен, әсер ету ұзақтығымен және көмірдің сипаттамаларымен, мысалы, көмірдің түрі, кварц пен темірдің құрамымен байланысты. Генетикалық бейімділік те рөл атқаруы мүмкін [70, 71]. Көмір шаңының бөлшектері өз бетінше бөлшектердің бетінде радикалдар мен иондар арқылы ОБТ (оттегі белсенді түрлері) түзеді, бұл жасуша мембраналарының зақымдалуына, липидтердің пероксидтік тотығуының күшеюіне, ақуыздардың тотығуына және ДНҚ-ның зақымдалуына әкеледі [72]. Адам ағзасына әсер ететін шаңды негізінен екі топқа бөлуге болады: коллагенді және коллагенсіз. Коллагенді шаң ағзада биологиялық белсенділік көрсетіп, макрофагтарға токсикалық әсер ету арқылы өкпе тіндерінде ошақты фиброздың пайда болуына алып келеді. Ал коллагенсіз шаңдар тек өкпе альвеолаларында жинақталып, ағзада тұрақты өзгерістер туғызбайды. Пневмокониоздың нәтижесінде пайда болатын қайтымсыз өзгерістер өкпе альвеолаларында фагоцитоз процесі арқылы байқалады. Бұл процесіте коллагенді шаң макрофагтардың ыдырауына себеп болып, өлі жасушалар шөгінділерін қалыптастырады. Уақыт өте келе бұл шөгінділер талшықты құрылымдарға айналып, өкпе альвеолаларының беткі ауданын азайтады. Бұл процеске жаңа фагоциттер қосылып, зақымдалған жасушаларды алмастырады. Қайтымсыз

өзгерістердің көрініс беру уақыты бірнеше жылдан 10 жылға дейін созылып, оның ағымы жеңіл немесе ауыр болуы мүмкін. Жеңіл пневмокониоздан туындаған зақымданулар 10-20 жылдан кейін байқалса, ал ауыр пневмокониоз шаңның 5-10 жылдық әсерінен кейін көріне бастайды [73-75]. Антрацит көмірінің шаңының цитотоксикалық және патогенді қасиеттері битумды көмірдің шаңынан жоғары [76]. Бұл антрацит көмірінің шаңында бос радикалдардың көп болуымен байланысты [77]. Graber J.M. және әріптестері [35, p. 30-38] мен Ruckley V.A. және әріптестері [78] жоғары санаттағы көмір шахталарындағы аралас көмір шаңының кварцсыз бөлігінің жоғары әсерін анықтаған, оның токсикалық әсерін авторлар антрацит көмірінің бөлшектеріндегі бос радикалдардың көптігімен түсіндірген. Алайда, бірнеше қытайлық зерттеулер Mo J. және әріптестері [79] антрацит (5,38; 95% ДИ 2,11; 10,04) және битумды көмір (5,88; 95% ДИ 2,21; 11,16) үшін пневмокониоздың даму қаупінің ұқсас екендігін көрсетті.

Zhang Y. және әріптестері [80] микронды бөлшектердің (CD- MP < 5 мкм) және нано бөлшектердің (CD-NP < 500 нм) қасиеттерін жан-жақты зерттеп, CD-NP бөлшектерінің өкпеге токсикалық әсері жоғары екендігін және кеншілердің пневмокониозының дамуына CD-MP бөлшектеріне қарағанда көбірек әсер ететінін анықтаған. Нанобөлшектердің CD-NP беткейінің үлкен аумағы мен ағзаға оңай сіңу қасиеті олардың жедел қабыну реакциясын, митохондриялардың зақымдалуын, пироптоз және некрозды тудыруына себепші болады, сондай-ақ эпителиалды-мезенхималық өтпелі процесс арқылы өкпе фиброзын дамытады [81, 82].

Бұрын созылмалы қабыну өкпе фиброзының негізгі себебі деп есептелген. Алайда кейінірек өкпе фиброзының патогенезі өкпе гомеостазының бұзылуында жататыны анықталды, бұл өз кезегінде альвеолярлы эпителий жасушалары мен өкпе эпителий жасушаларының қайтымсыз зақымдалуына (митохондриялық зақымдану, апоптоз, ошақты өлу және некроз) және мезенхималық фенотиптің өзгеруіне әкеледі, бұл өкпе фиброзының дамуына ықпал етеді [83-85]. Альвеолярлы эпителий жасушалары мен өкпе эпителий жасушаларында қалыпты функционалды қабілеттің бұзылуы және профиброздық фенотиптің дамуы өкпе фиброзының дамуына ықпал етеді [86]. Эпителиалды-мезенхималық өтпелі процесс өкпе фиброзының маңызды факторы болып табылады, миофибробласттардың белсенділігі мен сыртқы матрикс өндірісіне ықпал етеді [87-89]. Өкпе фиброзы қалыптасқан кезде миофибробласттар коллагендер, мысалы, коллаген 1A1 және коллаген 3A1 сияқты молекулаларды, сондай-ақ сыртқы матрикске кіретін негізгі заттарды, мысалы, фибронектинді өндіреді. Коллаген мен сыртқы матрикстің көп өндірілуі өкпе тінінің физиологиялық қалпына келуіне кедергі келтіреді [90].

Шахталардағы шаңның адам денсаулығына зиянды әсері кеңінен зерттелгенімен, бұл аурулардың пайда болуы мен дамуының негізгі механизмдері әлі толық түсініктемеген [91]. Көмір өндіру кезінде пайда болатын әртүрлі РМ түрлерінің әсерінен туындайтын аурулардың патогенезі мен иммунопатологиялық механизмдері жайлы мәліметтер әлі де жеткіліксіз.

Аурудың ықтимал механизмдеріне жасушалық токсикалық әсер, оксидативті стресс, қабыну, ДНҚ зақымдануы мен тіндердің тыртықтануы жатады [77,

р. 675-683; 92]. Пневмокониоздың дамуы мен өршуіне себеп болатынын, қандай РМ түрлерінің және РМ әртүрлі құрамдас бөліктерінің ауруға қалай әсер ететінін тереңірек түсіну алдын алу тәсілдерін (қауіпсіздік стандарттарын жақсарту және/немесе зиянды әсерлерді төмендету) және мақсатты емдеу әдістерін әзірлеуде тиімді болады.

Ингаляцияға ұшырайтын РМ бөлшектері жоғарғы тыныс жолдарының қорғаныс механизмдерінен өтсе, өкпе тінімен және жасушалармен бірнеше жолмен әрекеттесе алады. Біріншіден, бұл тікелей жасушалық токсикалық әсер. Көмір шаңын тыныс алғанда, респираторлы РМ бөліктері кремний оксиді мен басқа да ластаушылармен бірге өкпе паренхимасына және тыныс жолдарына енеді. Мұнда ол беткі жасушалармен немесе маркерлермен әрекеттесіп, құрылымдық зақымданулар мен липазалар мен протеазалардың бөлінуіне алып келеді, бұл өкпе тіндерінің тыртықтануын дамытады. Сонымен қатар, *in vitro* зерттеулерінде адам жасушаларының желілерін пайдалана отырып, РМ токсикалық әсерінің жасуша өлімінің механизмдерін қоздыратынын және апоптоз процесін күшейтетінін растайды [93].

Екінші әдіс – оксидативті стресс. Ингаляцияланатын шаң бөлшектері көбінесе иммундық жасушалармен, әсіресе альвеолярлы макрофагтармен жойылады, бұл өз кезегінде активтендірілген ОБТ (оттегі радикалдары) өндірісіне әкеледі. Бұл процесс липидтердің пероксидті оксидтенуіне, ақуыздардың нитрлеуіне және ДНҚ-ның зақымдануына себеп болады [94]. Арнайы, респираторлы көмір шаңының бөлшектері оксидативті стресс тудырады, бір жағынан оксидативті-азоттық сигналдық жолдарды бұзып, екінші жағынан эндогенді ОБТ өндірісін арттырады [95]. Жаңа ұнтақталған көмір беттері темірдің жоғары мөлшеріне байланысты Фентон реакциясының нәтижесінде пайда болатын бос радикалдарды қамтиды. ОБТ-ның артық мөлшері өкпенің антиоксиданттық қабілеттерін төмендетіп, қабыну процестерін күшейтіп, аурудың дамуына себеп болады. Қатты бөлшектермен байланысты ауыр металдар, өтпелі металдар және полиароматты көмірсутектердің қоспалары оксидативті стрессті индукциялауда маңызды рөл атқарады, бұл жасушалардың өлу процестерін (апоптоз, аутофагия) белсендіруге әкеледі [96, 97].

Үшінші әдіс – қабыну және өсу факторларының өндірісі. РМ-ді ингаляциялау нәтижесінде тыныс жолдары мен альвеолалардың эпителиалды жасушалары, макрофагтар және басқа жасушалар әртүрлі цитокиндер мен өсу факторларын өндіреді, соның ішінде интерлейкиндер 1β және 6, TNF- α [62, р. 793-798; 63, р. 621-623; 98, 99], макрофагтардың қабыну ақуыздары (MIP1, MIP2), трансформирующий өсу факторы β (TGF- β), моноцитарлы хемоаттрактанттық ақуыз 1 [57, р. 96-104; 58, р. 809-819; 98, р. 1-14] және тромбоциттердің белсендіру факторы сияқты. Бұл қабыну тудыратын факторлар өкпеге басқа иммундық жасушаларды тартып, олар қабыну және жасуша зақымдануының медиаторларын өндіреді [100]. Сонымен қатар, олар

фибробластарды активтендіріп, жасудан тыс матрикстеріндің ақуыздарын өндіруді күшейтеді, бұл өкпе тіндерінде коллагеннің шөгінділерін қалыптастырып, фиброздың дамуына себеп болады [101, 102]. TNF- α геніндегі бірнуклеотидті полиморфизмдер, әсіресе -308 позициясында промоторлы аймақта және лимфотоксин- α пневмокониоздың дамуына генетикалық бейімділік пен жоғары даму қауыпімен байланысты болады [103, 104].

Көмір шаңының әсері өкпеде апоптозды реттейтін bcl-2-ге ұқсас ақуыз 4 (Bax) экспрессиясын арттырады [105]. Көмір шаңы оксидативті стрессті тудыруы мүмкін, себебі ол ОБТ және басқа оксидативті стресс маркерлерінің (молонды альдегид, азот оксиді және ксантинин оксиді) өндірісін арттырып, кейін антиоксиданттық гендердің (Sod1, Scd1, Nqo1, Mt1, Mt2 және Ddit3) басылуына әкеледі [94, p. 290-296; 106, 107]. Өкпе жасушаларындағы оксидативті-қалпына келтіру теңгерімінің бұзылуы жасушаларға, ақуыздарға және ДНҚ-ға зақым келтіріп, апоптозды сигналдық каскадты іске қосып, өкпенің жалпы қызметін бұзуы мүмкін.

Кремний шаңының көмір шаңынан айырмашылығы әлдеқайда токсикалық әсерінде [108]. Zhao Y. әріптестерімен [109] кремний шаңымен туындаған өкпе ауруларында оксидативті стресстің рөлін анықтаған, олар липой қышқылы синтетазасының генін артық экспрессиялайтын және нәтижесінде жоғары антиоксиданттық белсенділігі бар тышқандарды қолданды. Бұл жоғарылатылған антиоксиданттық қабілет оксидативті стрессті тежеуге және қабыну цитокиндерінің өсуін әрі NF- κ B белсенділігін болдырмауға көмектесті [109, p. 57-65]. Кремний шаңының ингаляциясы альвеолярлы макрофагтардың эффероцитозын төмендетеді Rho/Rho-ассоциирленген спиральды жолдарды, протеинкиназаларды (RhoA/ROCK) реттеу арқылы әсер етеді [110]. Тағы бір зерттеу Zhao Y. және оның әріптестері [111] кремний диоксидінің әсері макрофагтардың өкпедегі полярлығын реттеу бұзылуына әкелетінін көрсетті. Бастапқы кезеңде M1 макрофагтары басым болды, олардың құрамында қабыну цитокиндері, мысалы интерлейкиндер 6 және 1 β , TNF- α көп болды. Алайда, кейінгі кезеңдерде M1 макрофагтары M2 макрофагтарымен ауыстырылып, интерлейкин-10 сияқты қарсы қабыну цитокині деңгейі жоғарылады, бұл сигналды трансдукция және транскрипцияны белсендіру (STAT) мен интерферонды реттеу факторы (IRF) жолдары арқылы жүзеге асырылады. TGF- β деңгейінің жоғарылауы кремний диоксидінің шаңының әсерінен өкпедегі фиброгенезді бастаудағы маңызды медиатор болып табылады [112]. TGF- β -Smad сигналдық жолын таншинон IIА арқылы ингибирленуі miR-411p3r экспрессиясын арттырып, коллагеннің (I және II) шөгінділерін және фибробласттардың пролиферациясын айтарлықтай төмендетті [113, 114]. Smad3 фосфорлануы фиброзға қатысатын негізгі фактор болып табылады [115]. Вистар тышқандарында жүргізілген зерттеу кремний диоксидінің әсерінен ангиотензин-конвертирлеуші фермент пен AT1 рецепторының экспрессиясының жоғарылауын көрсетті, содан кейін силикозды өкпелерде ангиотензин-конвертирлеуші фермент – 2 деңгейінің төмендеуі байқалды [116]. P2Y12 топтық прототипін G-белгімен байланыстырып, клопидогрел (рецептор антагонисті) арқылы блоктау кремний диоксидінің

әсерінен кейін жасушалық оксидативті стресс, қабыну және фиброзды тиімді төмендетіп, өкпе функциясын жақсартады [117]. Сондай-ақ, кремний нанобөлшектері тыныс жолдарында шырыш өндірісін арттыратыны және NLRP3 инфламмасомасының жоғары белсенділігі астмаға ұқсас белгілерді туындататыны анықталды [118, 119]. Осылайша, TGF- β 1 сигналдық жолын мақсатты бағыттау кремний диоксидімен байланысты фиброзды емдеудің тиімді әдісі болуы мүмкін. Сонымен қатар, кремний диоксиді шаңы макрофагтардың функциясын бұзып, M.tuberculosis инфекциясына жоғары сезімталдықтың дамуына ықпал етеді [120].

Қазіргі уақытқа дейін көмірші-кеншілердің ағзасында болып жатқан метаболикалық өзгерістерді зерттеу, тыныс алу мүшелерінің созылмалы ауруларының пайда болуын ескерту және даму қаупін азайту үшін алдын алу шараларының жүргізілу мүмкіндігі тұрғысынан маңызды болып табылады. Бұл жұмысқа қабілетті халықтың денсаулығын сақтау үшін ықпал етеді.

1.2 Тыныс алу жүйесі физиологиясы мен патофизиологиясындағы пуриндердің рөлі

Пуринді нуклеозидтер мен нуклеотидтер ағзадағы барлық тіндерде сигналдық молекулалар ретінде әрекет етеді, олар жасушалық функциялардың және механизмдердің кең ауқымын реттейді. Олардың белсенділігін реттеу денсаулықты сақтаудың маңызды аспектісі болып табылады. Пуринді қосылыстарды пуринді нуклеотидтерге (аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат (АМФ), инозинмонофосфат (ИМФ), гуанозинтрифосфат (ГТФ), гуанозиндифосфат (ГДФ) және гуанозинмонофосфат (ГМФ)), пуринді нуклеозидтерге (аденозин, инозин, гуанозин) және пуринді негіздерге (аденин, гипоксантин, ксантин және гуанин) бөлуге болады. Пуриндер өз құрылымы бойынша пиримидинді және имидазолды сақиналардан тұратын гетероциклді азотты қосылыстар болып табылады. Сүтқоректілерде пуриндердің ең көп таралған экспрессиясы ДНҚ мен РНҚ түрінде (аденин мен гуанин пуриндерін қамтитын) және бірмолекулалық нуклеотидтер (АТФ, АДФ, АМФ, циклдік АМФ және аз дәрежеде ГТФ мен циклдік ГМФ) түрінде байқалады. Пуриндер сондай-ақ энергетикалық метоболизм малекулаларының: қалпына келген никотинамидадениндинуклеотид (НАД) никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) және кофермент Q-дың маңызды құрамдас бөліктері болып табылады [121].

1.2.1 Физиология жүйесіндегі пуриндердің рөлі

Пурин нуклеотидтерінің көзіне эндогенді пуриндердің синтезі және алдын ала түзіліп қойылған пурин қосылыстарын қайта қолдану жатады [122]. Физиологиялық жағдайларда пурин нуклеотидтерінің метоболизмі негізінен жасуша ішінде өтеді. Пурин нуклеотидтерінің деградациясы 5'-нуклеотидаза активтілігімен басталады, ол нуклеотидтерден фосфатты босатып, нуклеозидтерді, аденозин мен гуанозинді түзіп шығарады [123]. Осылайша, АМФ-тан аденозин, ал ГМФ-тан гуанозин түзіледі. Сонымен қатар, жасуша

ішінде аденозин S-аденозилгомоцистеиннің гидролизі нәтижесінде түзіледі, бұл процеске S-аденозилгомоцистеин-гидролазасы қатысады. Кейін аденозин аденозиндезаминаза ферментінің қатысуымен инозинге дезаминирленеді. Пуринді нуклеотидфосфорилаза рибоза тобын инозин мен гуанозиннен гипоксантин мен гуанин түзілетіндей гидролиздейді [124]. Гуанин гуаназа ферментінің әсерінен ксантинге дезаминирленеді. Бауыр ферменті ксантин-оксидоредуктаза гипоксантинді ксантинге, ал соңында ксантинді несеп қышқылының түзілуіне дейін окисдейді, бұл процесс бауырда, ішекте, өкпеде, бүйректе, жүректе, мида және плазмада жүреді [125, 126].

ИМФ АМФ немесе ГМФ-қа айналады, олар кейіннен жоғары энергиялы қосылыстарға (мысалы, АТФ және ГТФ) фосфорлануы мүмкін. Глутамин-PRPP-амидотрансфераза мен PRPP-синтаза пуриндермен кері ингибирленеді, бұл пуриндердің тапшылығы жағдайында пурин биосинтезін баяулататын механизмді қамтамасыз етеді. Жалпы алғанда, пуриндер биосинтезінің процесі энергияға қатты тәуелді және көптеген АТФ молекулаларын тұтынуды талап етеді. Пуриндердің биосинтезі тек қана ураттардың түзілуі үшін субстраттың жүктемесін тікелей арттырып қана қоймай, сондай-ақ бұрын түзілген пуриндердің айналымын көбейтеді, бұл өз кезегінде ураттардың деңгейінің көтерілуіне ықпал етеді [121, р. 4-160].

Несеп қышқылы пуриндердің ыдырауының өнімі болып табылады және оның түзілуі ішкі пурин өндіруіне және пуриндерді несеп қышқылына айналдыруды қамтитын метаболикалық процестерге тікелей байланысты. Несеп қышқылының түзілуі нуклеотидтерден фосфат қалдықтарының гидроликалық бөлінуі арқылы жүреді, бұл нуклеотидазалар немесе фосфатазалармен жүзеге асырылады, сондай-ақ пуриндік нуклеозидфосфорилазаның N-гликозидтік байланысын фосфоролездеу, кейіннен дезаминирлеу және азотты негіздердің оксидтенуі арқылы жүреді. Сондай-ақ, ағзада күн сайын пайда болатын несеп қышқылының шамамен 50-70%-ы метаболизденеді [127]. Сонымен қатар, несеп қышқылының концентрациясы бүйректер арқылы ыдырау, экскреция және реабсорбция жылдамдығымен реттеледі. Несеп қышқылының өндірісі мен шығарылуы арасындағы теңгерім қан сарысуындағы урат деңгейін анықтайды. Көптеген адамдар несеп қышқылының салыстырмалы тұрақты деңгейін 4-тен 6,8 мг/дл аралығында ұстап тұрады, ал жүйедегі жалпы несеп қышқылы қоры шамамен 1000 мг құрайды [121, р. 4-160]. Шамамен 2/3 түзілген несеп қышқылы бүйректер арқылы шығарылып, қалған 1/3-і ас қорыту жолында ыдырап, көмірқышқыл газы мен аммиак түзіледі. Егер бүйректік уриколиз бұзылса, компенсаторлық механизм ретінде энтериалды уриколиз іске қосылады [128]. Уриколиз дамуы бауырда, өкпеде, бүйректе өтеді, сондай-ақ пероксидаза және цитохромоксидаза әсерінен басқа да органдар мен тіндерде болуы мүмкін [129].

Пуриндердің катаболизмі процесінде маңызды рөлді ксантиноксидаза ферменті атқарады. Бұл аэробты оксидоредуктаза, оның простетикалық тобы молибден немесе темір ионы мен FAD құрамына кіреді. Ксантин мен гипоксантинді молекулалық оттегімен оксидтеу, ксантиноксидазаның әрекет механизмі болып табылады [124, с. 4-500].

1.2.2 Тыныс алу жүйесі функциясының бұзылысындағы пуриндердің рөлі

Пуринді нуклеотидтердің эпителий жасушаларынан тыныс жолдарына шығуы жедел қабыну процестері кезінде артып, тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларының патофизиологиясында маңызды рөл атқарады. P2X7 пуринді рецепторлары өкпеде қабыну, фиброз және функционалды өзгерістерді реттейді. Тыныс жолдарындағы қабыну кезінде шығарылған нуклеотидтер P2Y6 пуринді рецепторларын активтендіреді, бұл қабыну цитокиндерінің қосымша бөлінуіне ықпал етеді [130]. Экстражасушалық АТФ, паннексин арналары арқылы жасушалардан шығарылып, СӨОА асқынған кезде тыныс жолдарының секреторлық бездерінен муциннің гиперсекрециясында P2Y2 рецепторлары арқылы қатысады [131]. P2X3 пуринергиялық рецепторларының антагонистері, олар тыныс жолдарының афферентті жүйкелерінде экспрессияланады, созылмалы өкпе ауруларында жөтелдің жиілігін төмендетіп, оны басады [132]. Өкпе обырында АТФ және аденозиннің экстражасушалық деңгейлері ісік микроортасында артып, P2X7 рецепторларының ісік жасушаларында активациясы орын алады, бұл рак жасушаларының миграциясына әсер етеді. Бронхтың қалыпты эпителиальды жасушалары P2X7 рецепторларын экспрессияламайды, ал олар злокачествалық трансформация кезінде экспрессиялана бастайды [133]. Грипп инфекциясынан қайтыс болу жағдайларының ерекшелігі – бұл теңгерілмеген иммундық жауап, ол P2X7 пуринергиялық рецепторларының респираторлық эпителиальды жасушаларда, нейтрофилдерде, моноциттерде, В- және Т-лимфоциттерде активациясы арқылы жүзеге асады. P2X7R арқылы сигнал беру каспаздарды активациялау арқылы жасуша апоптозын индуцирлейді [134].

АТФ және нуклеин қышқылдарының құрамында болатын аденозин тыныс жолдарында өткір қабыну процестерінде A2A және A2B аденозин рецепторларын белсендіру арқылы қабынуға қарсы және тіндерді қорғаушы рөл атқарады. Алайда, аденозин деңгейінің созылмалы түрде жоғарылауы, A1, A2B және A3 аденозин рецепторларының белсенуі арқылы қабыну жағдайын туындатады, бұл тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларының дамуына әкеледі [135]. Бразилиялық ғалымдардың Swiss-Webster тышқандарында және *in vitro* фибробластармен жүргізілген тәжірибелерінде силикоз патогенезінде өкпе фиброзына аденозиннің интерлейкин 13 қатысуымен жүретіні көрсетілген [136]. CD73 арқылы аденозиннің экстражасушалық өндірісі өкпе радиациялық фиброзын күшейтеді [137]. Аденозин астма кезінде бронхоконстриктор болып табылады, ол шырлы жасушаларының дегрануляциясын қоздырады. Астмасы бар науқастардағы моноциттерде аденозин рецепторларының экспрессиясы аурудың дамуына себеп болады. Астманы емдеу үшін аденозин рецепторларының антагонистері қолданылады [138].

Муковисцидозбен ауыратын науқастарда бронхоальвеолярлы лаважда аденозиннің жоғары деңгейлері анықталды [139]. Бронхо-өкпе дисплазиясы, әсіресе оттегі терапиясын алған мерзімінен бұрын туған нәрестелер арасында өлім-жітімнің негізгі себебі болып қала береді, бұл жағдайда да бронхоальвеолярлы лаважда аденозин деңгейінің жоғарылауы байқалады [140].

Аденозиннің катаболизмі нәтижесінде түзілетін инозин иммундық жүйені реттеу әсерлерімен байланысты, бұл бронхоальвеолярлы лаваж сұйықтығындағы лейкоциттер, макрофагтар, лимфоциттер және эозинофилдердің санын айтарлықтай төмендетеді [141]. Эксперименттік модельде инозин A2AR және A2BR рецепторлары арқылы плевра қабынуына қарсы әсер көрсетеді. Сонымен қатар, аденозин мен инозин арасындағы синергетикалық әсерлер де байқалады [142]

Эксперименттерде ЭСОА кезінде өкпе гипертензиясының дамуымен бірге ADORA2B аденозин рецепторларының экспрессиясы жоғарылағаны байқалды. ADORA2B рецепторының активациясы гиалурон қышқылының деңгейін арттырады. Сонымен қатар, пуринергиялық ремоделдеу өкпенің төменгі бөліктерінде орын алады [143]. Қабынуға қарсы кейбір дәрілер (салицилаттар, циклоспориндер, метотрексат) экстрацеллюлярлы аденозиннің деңгейін жоғарылатады. *In vitro* жағдайда метотрексатпен өңдеу адам фибробластары мен эндотелиальды жасушалардан аденозиннің бөлінуін арттырып, экстрацеллюлярлы аденозин нейтрофилдердің фибробласттарға адгезиясын төмендетеді [144]. Муковисцидозбен ауыратын науқастарда өршу кезеңінде гипоксантиннің төмендеуі анықталды [145].

Ксантин туберкулезінің биомаркері ретінде ұсынылған [146]. ЭСОА-мен ауыратын науқастардың қан плазмасында пурин негіздерінің (аденин мен гуанин) және пурин метаболизмі аралық өнімдерінің (гипоксантин, ксантин және мочевина қышқылы) деңгейлері аурудың ауырлығына сәйкес жоғарылағаны байқалды [11, с. 263-265]. Интерстициальды идиопатиялық пневмониямен ауыратын науқастарда аденин, гипоксантин және ксантин деңгейлері төмендеген, бірақ ксантинооксидаза белсенділігі жоғарылаған [147].

Несеп қышқылы метаболизмінің қалдық өнімі ғана емес, сонымен қатар иммундық реакцияларды қоздыруға мүмкіндік беретін қауіп сигналы ретінде де қызмет етеді. Жарақаттанған немесе өліп жатқан жасушалар әдетте ақуыз өндірісін шектейтін болса да, олардың бұзылуы кезінде несеп қышқылының өндірісі артады [124, с. 4-550].

Эндогенді несеп қышқылының бөлшектері мен экзогенді кремний диоксиді макрофагтардан интерлейкин 1β секрециясын және жасушалық АТФ-тің белсенді бөлінуін тудырып, силикоз ауруында қабынуды белсендіреді [148]. Ультрафинді бөлшектермен ауа ластануы ЭСОА науқастарына дені сау адамдарға қарағанда қауіпті, себебі олар зақымданған эпителиальды қабаттан өтіп, қабыну мен оксидативті стресс арқылы ДНҚ-ның зақымдалуына алып келеді [149].

Несеп қышқылы тыныс жолдарының эпителиалды қабығында орналасып, оксидативті стресс кезінде басқа эндогенді антиоксиданттармен бірге қорғаныс рөлін атқарады [150]. Тыныс алу жүйесі өнеркәсіптік ластану, темекі түтіні және үнемі инфекцияларға ұшырау нәтижесінде жоғары деңгейдегі АФК әсеріне ұшырайды. Сарысудағы антиоксиданттардың, мысалы, несеп қышқылының деңгейі тыныс алу ауруларына бейімділікті анықтауда маңызды фактор болуы мүмкін. Ұлыбритания ғалымдары жүргізген популяциялық когорталық зерттеуде темекі тартатын адамдардағы несеп қышқылының төмен

деңгейлері ӨСОА және өкпе қатерлі ісігінің даму қаупімен тығыз байланысты екендігі анықталды [151].

Белгілі жағдайларда несеп қышқылы прооксидант ретінде әрекет етуі мүмкін. Тыныс жолдарының қабынуы мен оксидативті/антиоксидантты механизмдер арасындағы теңгерімсіздік ӨСОА-ның патогенезі мен өршуінде маңызды рөл атқарады деген болжам бар. ӨСОА және жүрек жеткіліксіздігі кезінде гипоксияның әсерінен пурин нуклеотидтерінің метаболизмі белсендіріліп, несеп қышқылының жиналуы мен гиперурикемияға әкеледі. Үндістандық ғалымдардың зерттеуіне сәйкес, ӨСОА-ы бар науқастарда бақылау тобымен салыстырғанда несеп қышқылының деңгейі жоғары болған, әйелдерде бұл деңгей ерлерге қарағанда жоғары болатынын көрсеткен. Сонымен қатар, гиперурикемия ӨСОА ұзақтығымен (10 жылдан астам) және аурудың ауырлығымен (III-IV дәрежесі) сенімді түрде корреляцияланған [152].

Қанның оттегімен қанықтылығы мен несеп қышқылының деңгейі арасында кері байланыс байқалды. Аденозиннің өкпелік вазодилататор ретіндегі рөлі өте маңызды, себебі оның деңгейі өкпелік вазопрессорлардың жедел альвеолярлық гипоксияға жауап реакциясын теңестіре алады [153]. Ирандық зерттеулер нәтижесінде, ӨСОА науқастарында несеп қышқылының жоғары деңгейі өршу жиілігінің жоғары болуымен байланысты екені анықталды. Несеп қышқылының деңгейі жоғары ӨСОА бар науқастардың өлім-жітімі 14,9%-ды құраса, төмен деңгейі бар науқастарда бұл көрсеткіш 3%-ды ғана көрсетті [154]. Сонымен қатар, несеп қышқылының жоғары деңгейі бар ӨСОА науқастарында қабыну маркерлері (С-реактивті ақуыз, интерлейкин-6) жоғары болды, бұл олардың ұзақ уақыт ауруханаға жатқызылуына, оттегі терапиясы мен интенсивті терапияға жиі мұқтаж болуына себеп болды [155].

Сарысу несеп қышқылының деңгейі оксидативті метаболизмнің бұзылуын және созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, өкпелік тромбозмен және өкпелік гипертензия сияқты аурулардың болжамын анықтау үшін маркер ретінде қарастырылады [156]. Сарысудағы несеп қышқылының төмен деңгейі (3,0 мг/дл-ден төмен) жедел тыныс алу жеткіліксіздігі синдромымен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасының жақсаруымен байланысты [157]. Жапондық ғалымдар эозинофильді пневмониямен ауыратын науқастарда бронхоальвеолярлы лаважда несеп қышқылы мен АТФ деңгейлерінің жоғарылағанын және олардың концентрацияларының эозинофилдермен, интерлейкиндер 5 және 33 деңгейлерімен тікелей байланысқанын анықтады [158]. Респираторно-синцитиальды вирус тудырған ауру кезінде де бронхоальвеолярлы лаважда несеп қышқылы мен ксантин деңгейлерінің жоғарылауы байқалады, бұл астма даму қаупінің артуымен және интерлейкин-33 экспрессиясының күшеюімен байланысты [159].

Қытай ғалымдары астманың өршуі кезінде несеп қышқылының деңгейі жоғарылағанын және оның өршу ауырлығымен ұлғаятынын анықтаған. Корреляциялық талдау нәтижесінде несеп қышқылының өкпе функциясымен кері байланысы бары анықталды ($r = -0,507$, $p < 0,001$) [160]. Ұйқыдағы обструктивті апноэ синдромы салдарынан болатын қайталанатын гипоксия аденозинтрифосфатаза мен ксантин деңгейлерін арттырып, нәтижесінде несеп

қышқылының концентрациясының көтерілуіне себеп болады [161]. Ауа ластануы мен гиперурикемия арасындағы байланыстарға қатысты бірнеше зерттеулер жүргізілген. Мысалы, Қытайда 2009-2014 жылдар аралығындағы когорттық зерттеуде бастапқы тексеруден кейін гиперурикемиясы жоқ адамдарда, ауадағы түйіршікті бөлшектердің (PM10) концентрациясы 10 мкг/м³-ге артқан жағдайда, несеп қышқылының деңгейі 1,46 есеге, күкірт диоксидінің деңгейі 1,23 есеге және азот диоксидінің деңгейі 1,43 есеге артқан [162]. Сонымен қатар, Канада мен Австралия ғалымдары ауадағы түйіршікті бөлшектердің (PM10) әсерінен тыныс жолдарының эпителиалды жасушалары несеп қышқылын синтездейтінін анықтаған, бұл өз кезегінде аллергиялық сезімталдықты арттыруы мүмкін [163]. Пуриндердің катаболиттерінің деңгейлері мен өкпе функциясының бұзылуы арасындағы өзара байланыс бірнеше механизмдермен түсіндіріледі.

Өкпе функциясы нашарлаған науқастарда гипоксия пуриндердің метаболизмінің соңғы өнімдерінің түзілуін күшейтеді. Өкпе ауруларында өкпе гипертензиясының дамуы несеп қышқылының деңгейінің көтерілуіне себеп болады. Оксидативті стресс пен қабыну өкпе тіндерін зақымдап, пуриндердің катаболизмін күшейтеді. Несеп қышқылының деңгейінің көтерілуі жүйелік қабынуды тудырып, ақыр соңында өкпе функциясының бұзылуына алып келеді. Осылайша, пуриндердің катаболиттері екі жақты әсер етуі мүмкін: олар жоғарғы тыныс жолдарында антиоксидант ретінде қызмет етіп, сонымен қатар қабынуды қоздыратын компоненттер болып табылады. Бұл олардың деңгейлерін бақылаудың маңыздылығын көрсетеді. Пуриндер метаболизмін әртүрлі патогенетикалық процестерде, әсіресе өкпе ауруларында, тереңірек зерттеу қажет.

1.3 Жасушадан тыс нуклеин қышқылын өкпе ауруларын диагностикалау мен болжау үшін биомаркерлер ретінде қарастыру

Қазіргі таңда қан мен ағзаның биологиялық сұйықтықтарында жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын анықтауға қызығушылық артуда, себебі олар бірнеше патологиялық жағдайлардың болжамдық және диагностикалық маңыздылығына ие. Бұл нуклеин қышқылдары алғаш рет қанда, кейінірек ликворда, лимфа мен зәрде анықталды. Соңғы жылдары олар бірқатар аурулардың диагностикалық, болжамдық және предиктірлі маркерлері ретінде қарастырылуда. Осыған орай, жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының (ДНҚ, РНҚ) өкпедегі патологиялық үрдістердің дамуындағы рөлі мен олардың концентрациясын динамикалық түрде зерттеу, жүргізіліп жатқан терапияның тиімділігін бағалау үшін маңызды болып табылады.

Қан мен басқа биологиялық сұйықтықтарда нуклеин қышқылдарының (ДНҚ, мРНҚ, микроРНҚ) болуы жасушалардың ыдырауынан (апоптоз, некроз) немесе олардан бөлінетін нуклеин қышқылдарын қамтитын арнайы органеллалардың (экзосомалар, микровезикулалар, апоптотикалық көпіршіктер) өнімінен туындайды. Бұл жағдайда гуморальды орта бірінші жағдайда жасушалық қалдықтарды жоюға, ал екінші жағдайда жасуша аралық бірлесуді қамтамасыз етуге қызмет етеді. Қан айналымында обыр

жасушаларынан шыққан нуклеин қышқылдары ісік өсуінің маркерлері ретінде қолданылуы қарастырылуда [164].

Жасушадан тыс нуклеин қышқылдары иммундық жүйеге екі түрлі әсер етуі мүмкін: ынталандырушы және тежегіш. Бұл әсерлер нуклеотидтік тізбектің құрылымына, метилденуіне және жасушадан тыс нуклеин қышқылының ақуыздық кешендер құрамында болуына байланысты анықталады [165]. Бұрын ДНҚ тек жасуша құрылымдарында, әсіресе ядроларда және митохондрияларда аз мөлшерде болатын деп есептелген, онда ол генетикалық ақпаратты сақтаушы ретінде қызмет атқарады. Алайда кейінірек ДНҚ-ның жасушалардан тыс, атап айтқанда жануарлар мен адамдардың қанының плазмасында да аз мөлшерде кездесетіні анықталды. Жасушадан тыс ДНҚ-ға деген қызығушылық оның мөлшері белгілі бір ауруларда айтарлықтай артуы мүмкін екенін түсінгеннен кейін артты, бұл патологиялардың ерте белгісі ретінде қарастырылуы мүмкін [166]. Әдеби деректерге сәйкес, қалыпты жағдайда циркуляциядағы ДНҚ концентрациясы қан плазмасында немесе сарысуында 50-60 нг/мл-ден аспауы керек, ал оның деңгейі 100 нг/мл және одан жоғары болған кезде патологияның дамуы ықтимал екені көрсетіледі [167]. Сыртқы жасушалық ДНҚ – олигомерлер, олар ақуыздармен, мысалы, альбуминмен, фибронектинмен, лактоферринмен және басқа да белоктармен байланыса алады. Қан плазмасының шамамен 1,5% ақуыздары жасушадан тыс нуклеин қышқылдарымен байланысу қабілетіне ие. Жасушадан тыс ДНҚ-ның химиялық модификациясы олардың қасиеттеріне әсер етеді. Сонымен қатар, қан жасушаларымен (эритроциттер мен лейкоциттермен) жасушадан тыс нуклеин қышқылдары иондық өзара әрекеттесулер арқылы және жасуша мембранасының ақуыздарымен байланысуы мүмкін [168].

Жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының жалпы көлеміне нейтрофильді жасушадан тыс қақпақшалар да қосылуы мүмкін. Бұл қақпақшалар түзіліп жатқанда, ДНҚ-гистондар мен нейтрофилдер гранулаларынан бөлінетін ферменттермен бірге жасушадан тыс кеңістікке шығарылады. Соңғы жылдары циркуляциялық ДНҚ-ның эпигенетикалық өзгерістерін зерттеу маңызды бағыт болып табылады. Бұл жасушадан тыс метилденген ДНҚ-ны фракцияларға бөлуге қатысты, олар адам ағзасындағы арнайы жасушалармен сәйкестенеді, бұл ағзаның патологиялық өзгерген жасушаларын анықтауға мүмкіндік береді. Бұл жасушалар артық мөлшерде жасушадан тыс ДНҚ синтездеп, оны секрециялайды [169].

Онкологиялық науқастарда қан құрамындағы жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының түрлі формалары туралы қызықты деректер алынған. Экзонуклеазалардың әсерінен жасушадан тыс ДНҚ қысқа олигомерлі тізбектерге ыдырап, эритроциттермен байланысады. Бұл байланыс моонуклеотидтердің және олардың метаболизм өнімдерінің қанға шығарылуына кедергі келтіреді, себебі олар алларминдер ретінде қызмет атқарады. Сонымен қатар, жасушадан тыс нуклеин қышқылдары лейкоциттермен кешендер құрып, бұл лейкоциттердің миграцияға қабілеттілігіне негізделе отырып, ісік жасушаларының ДНҚ-сының ұлпаларға көшуін түсіндіреді [170].

Жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының қанда пайда болуын түсіндірудің бір қарапайым нұсқасы – ағзадағы жасушалардың үнемі өлуі және олардың хроматинінің деградациялану процестері болуы мүмкін.

Осылайша, ең алдымен, қандағы жасушадан тыс ДНҚ-ның көзі қанның ядросы бар жасуша элементтерінің немесе эндотелиальды жасушалардың некрозы [171] немесе апоптозы [172] болуы мүмкін. Апоптоз – бұл бағдарламаланған жасушалық өлімнің ең кең таралған түрі, ол күн сайын белгілі бір жасушалардың өліміне әкеледі. Жасушалардан шыққан ДНҚ-ның 1-10 г-ы апоптоз нәтижесінде күн сайын деградирленеді деген болжамды есептер бар. Апоптотикалық жасушалар мен апоптотикалық денешіктер макрофагтар, дендритті немесе эндотелиальды жасушалар тарапынан сіңіріліп, қортылады [173]. Мүмкін, апоптотикалық денешіктердің бір бөлігі осы үдерістен қашып, қанға өтеді. Жасушадан тыс ДНҚ мөлшері апоптозды индукциялау кезінде айтарлықтай артады. Жасушадан тыс ДНҚ деңгейінің төмендеуі апоптозды тежеумен байланысты, мұндай жағдайда жасушадан тыс ДНҚ құрамы өзгеруі мүмкін. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, ісіктердің жасушадан тыс ДНҚ-сы иммундық жүйені тежейді және жасушаларға трансформациялық әсер етеді.

Ионизирлеуші сәулелену апоптозды индукциялау мен жасушадан тыс ДНҚ-ның бөлінуі арасындағы байланысты көрсететін мысал болып табылады [174].

Қалыпты жағдайда некроз апоптозға қарағанда айтарлықтай сирек кездеседі. Некроз ауыр, қайтымсыз зақымданулардың нәтижесінде индукциялануы мүмкін, мысалы, ұзақ уақыт бойы ишемия, жоғары дозадағы ионизирлеуші сәулелену, жоғары температура немесе жасуша мембранасын зақымдайтын немесе жасушадағы энергия өндірісін блоктайтын агенттердің әсері. Некроз хроматиннің конденсациясымен, жасушаның көлемінің ұлғаюымен және оның кейіннен лизисімен сипатталады. Қалыпты жағдайда некротикалық жасушалар негізінен байқалмайды, сондықтан бұл жасушалық өлім түрі плазмада ДНҚ-ның айтарлықтай бөлігінің пайда болуын қамтамасыз ете алмайды және бұл, мүмкін, жеткіліксіз васкуляризацияның нәтижесі ретінде көрінуі мүмкін [175].

ДНҚ қанға жасушалық құрылымдардың түзілуі мен жасушалардың өлімі нәтижесінде, сондай-ақ жасушадан тыс кеңістікке секрециялануы арқылы пайда болып, айналуы мүмкін. Дегенмен, жасушадан тыс ДНҚ-ның белсенді секрециясын қамтамасыз ететін механизмдер толық анықталған жоқ, сондай-ақ әрбір процестің қан айналымындағы нуклеин қышқылдарының пайда болуына қосатын үлесі де анықталмаған [174, р. 87-93].

Жасушалық ДНҚ-да нүктелік мутациялар, микросателлитті қайталаулар, инверсиялар және делециялар анықталған. Микросателлитті қайталаулар бірнеше рет қайталанған қысқа ди-, три-, тетра-, пента- немесе гексануклеотидтерден тұрады. Микросателлитті қайталаулардың саны белгілі бір шектен асып, геномда орналасуы генетикалық ақаулардың дамуына әкеледі. Сонымен қатар, сыртқы жасушалық ДНҚ-да промоторлық тізбектердің гиперметилициясы анықталған. Қан плазмасында жасушадан тыс ДНҚ

сонымен қатар нуклеосомалармен кешендерде және митохондриялды ДНҚ-мен бірге болуы мүмкін [176].

Жасушадан тыс ДНҚ-ның қан айналымында пайда болуының белгілі механизмдерінің бірі – қанның жасуша құрылымдарының, яғни тромбоциттер мен эритроциттердің қалыптасуы мен жетілу процесі болуы мүмкін. Қан айналымында эритроциттер өмірінің барлық кезеңінде (100-120 күн) қызмет атқарады, содан кейін олар макрофагтармен, негізінен көкбауырда, бауырда және қызыл сүйек кемігінде ыдырайды. Эритроциттің жетілу процесінде, эритробластты аралда болғанда немесе қан тамырларының қабырғасы арқылы сүйек кемігінің қанайналымына өткенде, ядро шығарылып тасталады. Эритроциттердің күнделікті жаңаруына байланысты қанға едәуір мөлшерде ДНҚ түсуі мүмкін, ол негізінен макрофагтармен фагоцитоздалады, алайда кейбір ДНҚ қан айналымында қалады. Тромбоциттер – ядросыз жасушадан тыс құрылымдар, олар мегакариоциттердің цитоплазмасының бөліктерінің бөлінуі нәтижесінде түзіледі. Тромбоциттер қан айналымында 5-10 күн бойы болады, содан кейін негізінен көкбауыр мен өкпеде макрофагтармен фагоцитоздалады. Қабыну процесі кезінде нуклеин қышқылдары белсендірілген фагоцитарлық жасушалардан бөлініп шығады. Жасушадан тыс нуклеин қышқылдары ӨСОА (өкпенің созылмалы обструктивті ауруы) нәтижесінде өкпелік фиброздың ко-продикторы ретінде қарастырылып, оларды экологиялық мониторингте токсиндердің әсерін анықтау үшін және ауруларды диагностикалау мақсатында қолдану мүмкіндіктері талқылануда [177-179].

Сонымен қатар, сыртқы жасушалық нуклеин қышқылдарының асептикалық қабынудағы рөлі де зерттелуде [180-182]. Қан айналымында жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының ұзақ уақыт бойы сақталуы, олардың тиімді тазаланбауы жүйелі қабынудың реакциялар каскадының пайда болуына әкелуі мүмкін [180, р. 139-160; 182, р. 889-889].

Жасушадан тыс ДНҚ-дан бөлек, жасушадан тыс РНҚ зерттелуде. Қан айналымында циркуляциялайтын жасушадан тыс РНҚ әдетте 15-200 нуклеотидтен тұрады, олардың мақсатты жасушаларға қатысты функционалды белсенді болуы мүмкін және салыстырмалы түрде тұрақты. Жасушадан тыс РНҚ арасында микроРНҚ-ға көбірек көңіл бөлінуде – бұл кішкентай, кодтамайтын біржіпшелі РНҚ молекулалары. МикроРНҚ әртүрлі процестерге, соның ішінде иммундық жауап, ДНҚ репарациясы, апоптоз, оксидативті стресс реакцияларына қатысады.

Биологиялық сұйықтықтарда микроРНҚ-ның жеткілікті мөлшері табылған. Циркуляциялайтын микроРНҚ-ның негізгі функциясы – жасушадан тыс байланыс, жасушалардың дифференциациясы мен пролиферациясын қамтамасыз ету. Жасушадан тыс микроРНҚ-ның белсенді түрде бөліну механизмі туралы болжам бар, атап айтқанда, церамидке тәуелді секреторлық механизм арқылы. Қан плазмасында микроРНҚ липопротеиндермен, апоптотикалық көпіршіктермен, микровезикулалармен немесе экзосомалармен кешен құрып циркуляцияланады, бұл оларды жеткілікті тұрақты етеді [183].

Жасушадан тыс РНҚ-ның бөліну механизмін түсіну бағытында елеулі алға жылжығандығы байқалады. Зерттеулер көрсеткендей, жасушадан тыс РНҚ жасушалардан везикулярлық транспорт арқылы немесе оны эндонуклеазалардан қорғау үшін ақуыздармен кешен құрып бөлінуі мүмкін. Қазіргі таңда қолданыстағы гипотеза бойынша, осы қорғалған РНҚ жасушалар арасындағы коммуникацияны жүзеге асырады [184]. Ісік жасушаларымен қатар, микровезикулалар тромбоциттерден, эндотелиальды жасушалардан және қабыну реакцияларына қатысатын басқа да жасушалардан түзілуі мүмкін [185]. МикроРНҚ-ның биологиялық сұйықтықтарда жоғары тұрақтылығының арқасында, циркуляциялайтын микроРНҚ-ның көп профилін диагностикалық мақсаттарда анықтау бойынша зерттеулер жүргізілуде. МикроРНҚ-ның дисрегуляциясы адамның кейбір ісік түрлерінің басталуында, дамуында және прогрессиясында маңызды рөл атқарады. МикроРНҚ зерттеулері қатерлі ісіктерді ерте диагностикалау, болжам жасау және емдеу үшін перспективалы бағыт болып табылады. Бүгінгі таңда сарысуда немесе плазмада кем дегенде 79 микроРНҚ-ны қатерлі ісіктердің (соматикалық немесе гематологиялық) биомаркерлері ретінде анықтау ұсынылған [183, р. 189-191]. МикроРНҚ иммундық жауапты тежейді [186, 187]. Циркуляциялайтын микроРНҚ-ның өзі белгілі бір ісік түрлерін емдеу мақсаттарында анықталуы мүмкін. Патогенетикалық процестер кезінде жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен қышқыл-ерітінді фракцияларының (ҚЕФ) өзгерістері қан сарысуында ғана емес, адамның басқа биологиялық сұйықтықтарында да байқалады. Бұл өзгерістер токсиканттар, шаңды және тұзды аэрозолдардың әсерінен туындауы мүмкін [188]. Тышқандарға жүргізілген эксперимент барысында тұзды-шаңды аэрозолдармен созылмалы әсер ету нәтижесінде олардың қан құрамындағы жасушадан тыс нуклеин қышқылдары (РНҚ, ДНҚ) мен ҚЕФ деңгейлері артқаны, және бір айлық қалпына келтіру кезеңінен кейін олардың деңгейі төмендегені анықталды [189].

Медико-биологиялық зерттеулердің басым бағыттарының бірі жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын зерттеу болып табылады, себебі олар жасушалық зақымдануға (damage-associated molecular patterns, DAMPs) байланысты молекулалық паттерндер ретінде қарастырылады [181, р. 826-836]. Тотығу қысымы жағдайында ДНҚ-ның тотығу нәтижесінде зақымдануы орын алады, нәтижесінде тотыққан ДНҚ фрагменттері жасуша ядроларынан бөлініп, қысым-сигналдың қызметін атқарады. Тотыққан ДНҚ ОБТ-ны түзілуін ынталандырып, олар адаптивті жауапты іске қосады, бұл антиоксиданттық қорғау және детоксикация ферменттері гендерінің экспрессиясының өзгеруін, қысымдық актин жіптерінің түзілуін және т.б. қамтиды [182, р. 886-889; 190].

2 МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу дизайны

2019 жылы зерттеу басталған кезде «Арселор Миттал Теміртау» акционерлік қоғамының көмір департаменті 18 көмір өндіруші кәсіпорнын қамтыды. Қауіпті жұмыс жағдайларында, әсіресе көмір-кенді шаңмен тікелей байланыста 13 143 адам жұмыс жасаған. Кәсіптік аурулармен 1 204 адам тіркеуде тұрды (бұл 10 мың жұмысшыға шаққанда 790 науқасқа тең).

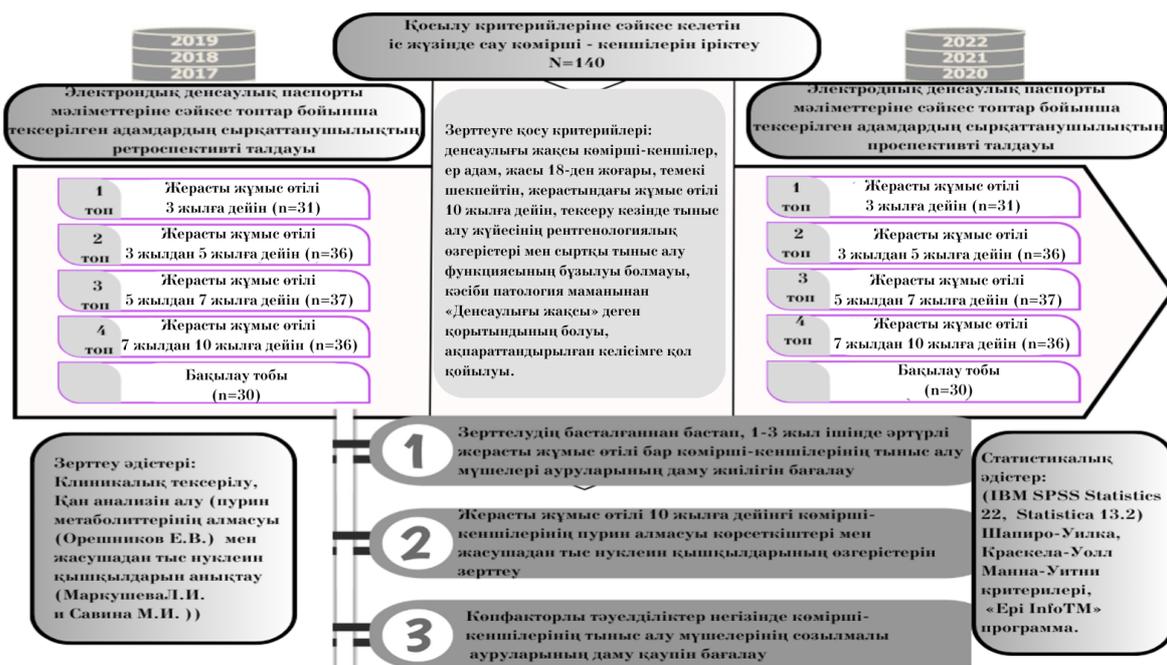
Жұмыс негізінде «АрселорМиттал Теміртау» акционерлік қоғамының көмір департаменті Кузембаев атындағы шахтасында жұмыс ететін 140 денсаулығы жақсы кеншілер арасында жүргізілген обсервациялық перспективті когорталық зерттеу жатыр. Үлгі көлемін есептеу үшін «Ері InfoTM» бағдарламасы қолданылып, ол шахтада жұмыс істейтін барлық жерастындағы тау-кен жұмысшыларының жалпы санының 10,9%-ын құрады (1294 адам). Кеншілерді таңдау (жерастындағы тау-кен жұмысшылары, жерастындағы электрослесарьлар, тазарту забойындағы жұмысшылар, бұрғылаушылар, тау-кен шебері, электрпоезд машинистері, тау-кен қазу машиналарының машинистері) зерттеу үшін стратификацияланған іріктеу әдісімен жүргізілді. Бұл іріктеу олар Қарағанды қаласындағы «Гиппократ» жауапкершілігі шектеулі серіктестігінің медициналық фирмасында кезекті медициналық тексеруден өтіп, ақпараттандырылған келісімге қол қойған кезеңде, 2019 жылдың маусымынан қыркүйегіне дейін өткізілді. Алғашқы кезеңде зерттелетіндерді іріктеу қосу және шығару критерийлеріне сәйкес жүргізілді. Содан кейін 4 топ анықталды, әр топта кемінде 30 адамнан болды. Топтарды толтыру кездейсоқ әдіспен жүзеге асырылды. Пурин алмасуы метаболиттері мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының деңгейі созылмалы аурулардың болуына, сыртқы факторлардың әсер ету ұзақтығына байланысты өзгеретіндіктен, бастапқы зерттеу тобына жерасты жұмыстарында 1 жылдан 10 жылға дейін әртүрлі жұмыс өтілі бар, сау адамдар, ешқандай созылмалы аурулары жоқ кірді және шахтада жұмыс істемейтін сау адамдардан тұратын бақылау тобы алынды. Бізге дейінгі жүргізілген зерттеулерде көмір шахттарындағы шаң факторларының адамның денсаулығына зиянды әсерін кеңінен зерттелгенін көрсетті [67]. Мысалы, Муравлева Л.Е. [6] тыныс алу жүйесінің шаңдық патологиясында пурин метаболиттерінің өзгеруін алғаш зерттеп бастаған. Тыныс алу ағзаларының шаңдық аурулары көбінесе кеншілерде жұмыс өтілі 10 жылдан асқан кезде дамиды деп Laneu мен Weissman (2014) атап өткендей, жұмыс өтілі ұлғайған сайын созылмалы респираторлық бұзылыстардың даму қаупі артатыны анық [67]. Зерттеулер көрсеткендей, жұмыс өтілі 10 жыл және одан көп болатын көмір шахталарында жұмыс істейтін шахтерлердің пурин метаболиттерінің деңгейі кәсіби шаңдық өкпе аурулары (пневмокониоз, созылмалы бронхит және т.б.) бар тұлғаларда айтарлықтай жоғары болып табылады [6]. Petsonk және әріптестері (2013) көрсеткендей, 5–15 жылдық еңбек өтілі бар жұмысшыларда өкпенің вентиляциялық функциясы (FEV1, FVC) төмендей бастайды, бұл кезең респираторлық зақымданудың бастапқы сатысы ретінде сипатталады [66]. Зерттеуге жұмыс өтілі 10 жылдан асқан

кеншілерді қоспау себебі олардың тек респираторлық емес, сонымен қатар басқа созылмалы спецификалық емес ауруларды дамыту қаупінің жоғары болуымен байланысты, бұл пурин метаболиттеріндегі және жасаушадан тыс нуклейін қышқылдарының нақты өзгерістерді болашақта анықтауға кедергі келтіруі мүмкін.

Екінші кезеңде көмірші-кеншілердің денсаулығын бағалау үшін, электронды денсаулық паспортын үш жыл бойы динамикалық бақылау, зерттеу нәтижелерін талдауда жүргізілді (1-сурет).

Зерттеуге қосу критерийлері: денсаулығы жақсы көмірші-кеншілер, ер адам, жасы 18-ден жоғары, жерастындағы жұмыс өтілі 10 жылға дейін, тексеру кезінде тыныс алу жүйесінің рентгенологиялық өзгерістері мен сыртқы тыныс алу функциясының бұзылуы болмауы, кәсіби патология маманынан «Денсаулығы жақсы» деген қорытындының болуы, ақпараттандырылған келісімге қол қойылуы. Барлық тексерілгендер ғылыми жобада қатысу туралы хабардар етіліп, ғылыми жобаның мақсаттары мен міндеттерімен таныстырылды. Ғылыми жобада қатысуға келісім болған жағдайда, зерттелушілер ақпараттандырылған келісімге қол қойды.

Зерттеуден шығару критерийлері: жасы 18-ге толмағандар, әйелдер, кез келген патологияның болуы және темекі шегу. Барлығы бес топ құрылды: 4 топ әртүрлі жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілер: Барлығы бес топ құрылды: 4 топ әртүрлі жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілер: 1-топ – 3 жылға дейінгі жерастында жұмыс өтілі бар 31 адам, 2-топ – 3 жылдан 5 жылға дейінгі жерастында жұмыс өтілі бар 36 адам, 3-топ – 5 жылдан 7 жылға дейінгі жерастында жұмыс өтілі бар 37 адам, 4-топ – 7 жылдан 10 жылға дейінгі жерастында жұмыс өтілі бар 36 адам. Бақылау тобы (0 топ) – 30 денсаулығы жақсы адам, олардың жұмыс етуі шаңмен (жерастындағы жұмыс) байланысы болмаған, тексеру кезінде ешқандай жедел және созылмалы ауруы болмаған адамдар.



Сурет 1 – Зерттеудің дизайны

Клиникалық тексеру жалпы қабылданған әдістеме бойынша жүргізіліп, бастапқы құжаттама толтырылды. Оған пациенттердің төлқұжат деректері, анамнез мәліметтері, науқастарды физикалық тексеру және қажетті зертханалық-аспаптық зерттеу әдістері (жалпы қан талдауы, кеуде қуысы ағзаларының флюорографиясы, спирография, электрокардиография) енгізілді. Бұл зерттеулер 2015 жылғы 24 ақпандағы №128 Қазақстан Республикасы Ұлттық экономика министрінің міндетін атқарушының «Міндетті медициналық қарап тексеруді өткізу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығына сәйкес жүргізілді.

Зерттелген тұлғалардың электрондық денсаулық паспорттарын талдау 2017-2022 жылдар аралығында жүргізілді. Бұл талдау зерттеу басталғаннан кейін 1-3 жыл ішінде ауру себебімен медициналық мекемелерге жүгіну жиілігін, жұмысқа жарамсыздық парағы бойынша жұмысқа шықпаған күндер санын және нәтижелерді бағалауға бағытталды. 1-суретте көрсетілгендей, динамикалық ретроспективті және проспективті зерттеу электрондық денсаулық паспорттарын талдау негізінде жүргізілді. Зерттеуге қатысушылар бұл деректерді пайдалануға өз келісімдерін берді. Барлық зерттелген тұлғалар проспективті бақылау жылдары ішінде шахтада жұмыс істеген қызметкерлер болды және жыл сайынғы медициналық тексеруден өтіп отырды, бұл мәліметтер ЭДП-ға (электрондық денсаулық паспортына) тіркеліп отырды. Зерттеудің басында бұл адамдар салыстырмалы түрде дені сау, созылмалы аурулары жоқ тұлғалар болды. Зерттелген когорта ішінде өлім-жітім жағдайлары тіркелмеген. Осылайша, біздің зерттеуімізде зерттелген адамдардың саны зерттеу басында да, соңында да бірдей болды.

Барлық зерттелген тұлғалардың қан плазмасында пурин алмасуының метаболиттері мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдары анықталды.

2.2 Зерттеу материалдары

Барлық зерттелген тұлғалардың қан плазмасында пурин алмасуының метаболиттері мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдары анықталды. Зерттеу материалы ретінде веноздық қан пайдаланылды. Қан алу аш қарынға, зерттелушінің шынтак венасынан 5 мл көлемінде, стерильді бір реттік құралдармен, гепаринмен бір реттік вакутейнерлерге, Қарағанды қаласындағы «Гиппократ» жауапкершілігі шектеулі серіктестігінің Медициналық фирмасының процедуралық кабинетінде жүргізілді. 3000 айн/мин жылдамдықта 10 минут бойы центрифугалаудан кейін плазма Қарағанды медицина университетінің биомедицина кафедрасының биохимиялық зертханасында бөлінді. Зерттеу жүргізу барысында биологиялық материалды тасымалдау және жинау ережелерінің барлығы сақталды.

2.3 Зерттеу әдістері

2.3.1 Биохимиялық зерттеу әдісі

2.3.1.1 Қан плазмасындағы пурин алмасуының абсолютті және салыстырмалы көрсеткіштерін анықтау

Барлық зерттелген тұлғалардың қан плазмасындағы бос пурин негіздерінің (аденин және гуанин) және олардың катаболизм аралық өнімдерінің – гипоксантин, ксантин және несеп қышқылының мөлшері Орешников Е.В. және авторлар әдістемесіне [191] сәйкес Аре1 303UV спектрофотометрінде тікелей спектрофотометрия әдісімен анықталды.

Зерттеу үшін 0,3 мл қан плазмасы стандартты шыны пробиркаға енгізілді. Кейін пробирка қайнап тұрған су моншасында 5 минут бойы термокоагуляциядан өткізілді. Міндетті шарт – коагулянттың дефрагментациясын болдырмау үшін белсенді қайнатуды сақтау. Бөлме температурасында бірнеше минут суытқаннан кейін пробиркаға 3 мл бидистилденген су қосылды.

37°C температурада 30 минуттық инкубациядан кейін экстракттың экстинкциясын таза экстрагентке (бидистилденген су) қарсы 10 нм оптикалық жол ұзындығы бар оптикалық кюветада өлшеді. Осы кезде 246, 250, 261, 276 және 293 нм толқын ұзындықтарындағы экстинкция сәйкесінше плазмадағы гуанин, гипоксантин, аденин, ксантин және несеп қышқылының концентрациясын көрсететіні негізге алынды.

Пурин негіздерінің концентрациясы экстинкция бірліктерінде (ед. экст.), ал несеп қышқылының концентрациясы мкмоль/л-мен көрсетіліп, төмендегі (1) формула бойынша есептелді:

$$C=E*1000 \quad (1)$$

Мұндағы:

C – Пуриндік алмасу метаболиттерінің концентрациясы ед. экст. (мкмоль/л);

1000 – Экстинкция мәндерін концентрацияға айналдыру коэффициенті

Сонымен қатар, пуриндердің әртүрлі сатылардағы тотығуында негізгі фермент болып табылатын ксантинооксидаза ферментінің белсенділігі бағаланды. Осы мақсатта барлық зерттелген топтарда ксантин/гипоксантин (1-саты), несеп қышқылы/ксантин (2-саты), несеп қышқылы/гипоксантин (екі саты) индекстері есептелді. Есептелген индекстердің салыстырмалы норма көрсеткіштерінен төмендеуі ферменттің төмен белсенділігін, ал жоғарылауы – жоғары белсенділігін көрсетеді. Сондай-ақ, ксантин/гуанин қатынасы есептелді, ол гипоксияның ауырлығын көрсететін көрсеткіш болып табылады. Бұл көрсеткіштің төмендеуі оттегі тапшылығы жағдайында орын алады және гипоксияның бар екенін көрсетеді [192]. Пуриндік алмасу қарқындылығының индикаторы (ПАҚИ) ретінде гипоксантин концентрациясының одан түзілетін

өнімдерге (ксантин және несеп қышқылы) қатынасы есептелді, бұл пуриндердің катаболизмінің қайтымсыздығын анықтайды [193, 194]:

$$\text{ПАҚИ} = \text{гипоксантин} / (\text{ксантин} + \text{несеп қышқылы}) \quad (2)$$

2.3.1.2 Қан плазмасындағы жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын анықтау

Қан плазмасында жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының (жтДНҚ және жтРНҚ) және олардың прекурсорлары – қышқылда еритін фракцияларды (ҚЕФ) анықтау үшін Маркушева Л.И. және Савина М.И. әдісі қолданылды [195]. Бұл

әдіс жасушалық деструкцияның тотығу стрессі мен қабынудың индуктивті әсерінен туындаған деңгейін бағалауға мүмкіндік береді. 1 мл қан плазмасына 5 мл 0,5 Н HClO₄ қосып, араластырғаннан кейін, қоспаны 5000 айн/мин жылдамдықта 15 минут центрифугалады. Үстіңгі сұйықтықты қышқылда еритін фракция (ҚЕФ) ретінде бөледі, оның құрамына бос нуклеотидтер, олигонуклеотидтер және басқа да нуклеотидті табиғаттағы заттар – нуклеин қышқылдарының прекурсорлары кіреді. Тұнбаға 10 мл 10% HClO₄ қосып, араластырып, 37°C температурада ұстайды, содан кейін 5000 айн/мин жылдамдықта 15 минут центрифугалайды. Үстіңгі сұйықтықты бөліп алады – бұл РНҚ гидролизаты. Қалған тұнбаға 3 мл 10% HClO₄ қосып, араластырып, 70°C температурада 7 минут ұстайды, содан кейін 5000 айн/мин жылдамдықта 15 минут центрифугалайды. Үстіңгі сұйықтықты бөліп алады – бұл ДНҚ гидролизаты. Жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының (жтДНҚ және жтРНҚ) және ҚЕФ гидролизаттарын 260 және 290 нм толқын ұзындығында Ape1 303UV спектрофотометрінде талданды. Өлшем бірліктері мкг/мл түрінде анықталады.

2.3.2 Статистикалық зерттеу әдістері

Алынған деректердің статистикалық өңдеуі IBM SPSS Statistics 22 және Statistica 13.2 сияқты стандартты қолданбалы статистикалық талдау бағдарламалық пакеттерін пайдалану арқылы жүргізілді [196]. Деректердің таралуының нормальдылығын бағалау Шапиро-Уилк критерийі арқылы зерттелді, нәтижесінде көрсеткіштердің қалыпты емес таралуы анықталды. Сондықтан статистикалық өңдеу параметрлік емес статистика әдістерімен жүзеге асырылды.

Жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілердің қан плазмасындағы пурин алмасуы метаболиттері, жасушадан тыс нуклеин қышқылдары жтРНҚ, жтДНҚ және ҚЕФ мәндерін салыстыру үшін Краскел-Уоллис критерийі (5 тәуелсіз топ үшін) қолданылды. Бұл параметрлік емес әдіс, ол топтар саны үштен көп болғанда, және мәліметтер нормальды үлестірімге бағынбайтын жағдайда қолданылады. Бұл әдісте келесі формула (3) қолданылды:

$$p = P(\chi^2(4) \geq H). \quad (3)$$

Мұндағы:

H — Краскел-Уоллис критерийінің статистикасын көрсетеді, df — еркіндік дәрежесі

Осы формуланы қолдана отырып, $P < 0,0127 \rightarrow$ статистикалық маңызды айырмашылық анықталды. Топтар арасындағы айырмашылықтарды анықтау мақсатында апостериорлық салыстырулар екі таңдаулы Вилкоксон критерийі (Манн-Уитни критерийі) арқылы жүргізілді.

2018 жылы «Арселор Миттал Теміртау» Акционерлік Қоғамында көмір-кен жынысы шаңымен байланыста жерасты жағдайында жұмыс істейтіндердің саны 13143 адамды құрады. «Ері InfoTM» бағдарламасы арқылы есептелген ең аз таңдау көлемі 147 адамды құрады, бұл Күзембаев атындағы шахтада жұмыс істейтін жалпы жерасты көмірші-кеншілерінің (1294 адам) 10,8%-ын құрады [197]. Статистикалық қателік деңгейі – 5% [198].

Зерттеліп отырған клиникалық нәтижеге тәуелсіз ықпал ететін предикторларды айқындау үшін жұмыста көпфакторлы логистикалық регрессия әдісі қолданылды. Бұл әдіс әрбір көрсеткіштің әсерін басқа айнымалылардың ықпалын бір мезгілде ескере отырып бағалауға мүмкіндік береді. Мұндай тәсіл бірөлшемді талдаумен салыстырғанда нәтижелерді неғұрлым дәл әрі дұрыс интерпретациялауға жағдай жасайды.

1. Айнымалыларды алдын ала іріктеу

Бірінші кезеңде әрбір көрсеткіш үшін регрессия коэффициенті B , ықтималдықтар қатынасы $\text{Exp}(B)$, мәнділік деңгейі (p), сондай-ақ 95% сенімділік интервалдары бағаланған бірөлшемді логистикалық талдау жүргізілді. Айнымалылар көпфакторлы модельге келесі критерийлердің кемінде біріне сәйкес болған жағдайда енгізілді: бірөлшемді талдауда статистикалық мәнділік болуы ($p < 0.10$); айнымалыны енгізудің клиникалық немесе биологиялық тұрғыдан негізділігі; айқын мультиколлинеарлықтың болмауы; көрсеткіштің жеткілікті вариативтілігі.

Осылайша, көпфакторлы модельге келесі айнымалылар енгізілді: гуанин, ксантин, несеп қышқылы, ҚЕФ, жТРНҚ, еңбек өтілі топтары, сондай-ақ пурин алмасуын және кәсіби сипаттамаларды көрсететін предикторлар (0–4 топтық еңбек өтілі).

2. Санаттық айнымалыларды кодтау «Жұмыс өтілі» санаттық айнымалысы бес категорияға бөлініп (0, 1, 2, 3, 4) фиктивтік (dummy) айнымалылар жүйесіне түрлендірілді. 0 тобы референс (сілтеме) категориясы ретінде таңдалды, 1–4 топтар SPSS арқылы автоматты түрде бинарлық айнымалыларға (0/1) кодталды. Әрбір коэффициент соңғы модельде базалық категорияға қатысты сәйкес категорияға өту кезінде оқиғаның логит ықтималдығының өзгерісін көрсетеді.

3. Модель құру алгоритмі.

Көпфакторлы модель SPSS стандартты процедурасына сәйкес құрылған:

1. Барлық таңдалған предикторларды модельге енгізу (Enter әдісі).
2. Параметрлерді максималды ықтималдық әдісімен бағалау.
3. Әр коэффициенттің мәнділігін тексеру (Wald-тесті).
4. Шанс қатынасын ($\text{Exp}(B)$) және сенімді интервалдарды талдау.
5. Модельдің диагностикалық тексерісі: коллинеарлықты тексеру, коэффициенттердің тұрақтылығын талдау, модельдің конвергенциясын

бағалау, ықтимал «тамаша бөліну» (perfect separation) белгілерін интерпретациялау.

4. Теңдеуді құру

Логистикалық регрессия теңдеуі дәстүрлі түрде келесі түрде жазылды:

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i, \quad (4)$$

Мұндағы:

p — зерттелетін нәтиженің пайда болу ықтималдығы,

β_0 — константа,

β_i — регрессия коэффициенттері,

X_i — тиісті предикторлардың мәндері.

SPSS арқылы алынған коэффициенттер «Нәтижелер» бөлімінде келтірілген теңдеуге қойылды.

5. Коэффициенттерді интерпретациялау

B коэффициентінің оң мәні предиктордың мәні артқан сайын оқиға ықтималдығы логиттерінің өсетінін көрсетеді.

B коэффициентінің теріс мәні зерттелетін нәтижесінің ықтималдығының төмендейтінін білдіреді.

$\exp(B)$ предиктор бір бірлікке артқанда немесе басқа категорияға ауысқанда шанс қатынасы ретінде түсіндіріледі.

$\exp(B)$ үшін кең сенімді интервалдар интерпретацияда сақтықты талап етеді және бұл шағын таңдаманың немесе деректер гетерогенділігінің белгісі болуы мүмкіндігін көрсетеді.

6. Модельдің ерекшеліктері

Кейбір айнымалылар үшін (мысалы, ҚЕФ) коэффициенттердің өте үлкен мәндері байқалды, бұл келесі себептермен байланысты болуы мүмкін: мәндердің тар диапазондарымен, белгі (айнымалы) үлестірімінің ерекшеліктерімен, деректердің ішінара бөлінуімен (separation), мультиколлинеарлықпен.

Барлық бес топтағы пациенттердің нәтижелеріне пурин алмасуы метаболиттері, жтДНК, жтРНҚ және ҚЕФ плазмадағы деңгейлері, жас мөлшері, жерасты жұмыс өтілі, еңбекке жарамсыздық парағында болу ұзақтығының әсерін бағалау үшін логистикалық регрессия қолданылды. Нәтижелердің жиынтық тобына ӨСОА, созылмалы бронхит, созылмалы синусит, пневмокониоз сияқты жағдайлар енгізіліп, келесі түрде кодталды: 0 – кез келген нәтиженің болуы, 1 – кез келген нәтиженің болмауы. Енгізу әдісі – тәуелсіз предикторларды бір уақытта мәжбүрлі қосу. Көпфакторлы талдау $p < 0,05$ болған ковариаттарды немесе олар негізгі әсер мәнін $\geq 10\%$ -ға өзгерткен жағдайда қамтыды. Маңыздылық деңгейі $p = 0,05$ деп қабылданды.

2.4 Зерттеуді этикалық бекіту

Зерттеуді жүргізуге этикалық бекіту Қарағанды медицина университетінің Биоэтика комитеті тарапынан 2019 жылғы 16 мамырдағы №18 хаттамаға сәйкес берілді. Зерттеуге қатысушылардың барлығы зерттеудің мақсаттары туралы хабардар етіліп, жазбаша ақпараттандырылған келісімге қол қойды. Қатысушылардың деректері базаға енгізіліп, олардың анықтағышы шифрланды.

3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

3.1 Зерттелген тұлғалардың клиникалық сипаттамасы мен 2017 жылдан 2022 жылға дейінгі кезеңдегі электронды денсаулық паспорты мәліметтері бойынша тыныс алу жүйесіндегі аурушаңдықтың жиілігін бағалау

3.1.1 Зерттеуге дейінгі кезеңдегі (2017–2019 жылдар) және зерттеу барысында 1-3 жыл (2020-2022 жылдар) электронды денсаулық паспорты мәліметтері бойынша зерттелген тұлғалардың клиникалық сипаттамасын және тыныс алу жүйесіндегі аурушаңдықтың жиілігін бағалау

Зерттелген топтардың жерасты жұмыс өтіліне байланысты мамандыққа бөлінуі және сандық пен жас құрамы 1-кестеде көрсетілген.

Кесте 1 – Көмірші-кеншілердің жерасты жұмыс өтіліне байланысты мамандыққа бөлінуі және сандық және жас құрамы көрсетілген

Мамандықтың аты	1 топ		2 топ		3 топ		4 топ	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
жерасты көмірші-кеншілері	13	42	12	33	6	17	9	25
жерасты электрослесарі	5	16	7	20	3	8	7	19
тазарту забойының кен жұмысшысы	8	26	3	8	2	5	6	17
проходчик	3	10	4	11	10	27	3	8
тау-кен шебер	1	3	1	3	8	21	6	17
электровоз машинисті	1	3	4	11	4	12	4	11
тау-кен қазу машиналарының машинисі	0	0	5	14	4	12	1	3
Барлығы	31	100	36	100	37	100	36	100
Орташа жас (M±m)	29,0±5,70		28,5±6,01		31,7±5,68		34,8±6,54	
Min жас	21		20		24		25	
Max жас	45		45		46		53	

Ескерту: (M±m), мұнда M – таңдамадың орташа мәні; m – орташа мәнің стандарттық қатесі; абс. — абсолютті көрсеткіш; % — салыстырмалы көрсеткіш.

1-топта құрам негізінен жерасты кен жұмысшыларынан (42%) тұрады. Сирек кездесетіндері: тазарту забойының кен жұмысшысы (26%), жерасты

электрслесарі (16%), проходчик (10%). Тау-кен шебері мен электровоз машинисі жеке тұлғалармен (әрқайсысы 3%) ұсынылған.

2-топта да ең үлкен үлесті жерасты кен жұмысшылары (33%) құрайды. Сирек кездесетіндер: жерасты электрслесарі (20%), тау-кен қазу машиналарының машинисі (14%), проходчик және электровоз машинисі (әрқайсысы 11%). Қалған мамандықтар (тазарту забойының кен жұмысшысы, тау-кен шебері) сирек кездеседі және 10%-дан азды құрайды.

3-топ құрамында ең жиі кездесетіні проходчик (27%). Сирек кездесетіндер: тау-кен шебері (19%), жерасты кен жұмысшысы (17%), электровоз машинисі және тау-кен қазу машиналарының машинисі (әрқайсысы 12%). Қалған мамандықтар 5%-дан 8%-ға дейінгі аралықта сирек кездеседі (тазарту забойының кен жұмысшысы және жерасты электрслесарі).

4-ші топта ең үлкен пайызды жерасты кен жұмысшылары (25%) құрайды. Сәл сирек кездесетіндер: жерасты электрслесарі (19%), бірдей жиілікпен тазарту забойының кен жұмысшысы және тау-кен шебері (әрқайсысы 17%). Басқа мамандықтар сирек кездеседі – 3%-дан 11%-ға дейінгі аралықта (тау-кен қазу машиналарының машинисі, проходчик және электровоз машинисі).

Барлық зерттеуге алынған көмірші-кеншілерінің жасы 20-дан 53 жасқа дейін, ал 0 (бақылау) тобында – 22-ден 51 жасқа дейін болды. Барлық зерттеуге алынған кеншілердің (1-4 топтар) орташа жасы ($31 \pm 5,98$) жас, бақылау тобында (0 топ) – ($35,4 \pm 9,49$) жас. Жерасты жұмыс өтілі 3 жылға дейін және 3 жылдан 5 жылға дейін болатын 1 және 2 топтағы кеншілердің орташа жасы іс жүзінде бір-бірінен айырмашылығы жоқ ($29,0 \pm 5,70$) және ($28,5 \pm 6,01$) жас сәйкесінше). Бұл топтарға 20–21 жастан 45 жасқа дейінгі кеншілер кірді. Жерасты жұмыс өтілі 5 жылдан 7 жылға дейін болатын 3 топтағы кеншілердің орташа жасы ($31,7 \pm 5,68$) жас, ең жасы 24 жаста, ал ең үлкені – 46 жаста болды. Жерасты жұмыс өтілі 7 жылдан 10 жылға дейін болатын 4 топтағы кеншілердің орташа жасы 3 топқа қарағанда сәл жоғары болып, ($34,8 \pm 6,54$) жасты құрады. Бұл топқа 25-тен 53 жасқа дейінгі кеншілер кірді.

2, 3-кестелерде, 2017–2019 жылдар аралығында электрондық денсаулық паспортын талдау барысында, зерттеу басталғанға дейінгі кезеңде медициналық мекемелерге жүгіну және әртүрлі нозологиялар бойынша емделу жағдайлары анықталды. 2 – ші кесте бойынша 5 жылға дейінгі жерастындағы жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілерінде 2017 жылдан 2019 жылға дейін науқастар санының өсу үрдісі байқалды: 1-топта 19,4%-дан (6 адам) 32,3%-ға (10 адам) дейін, ал 2- топта 22,2%-дан (8 адам) 39,9%-ға (14 адам) дейін. Ауру кезінде жұмысқа жарамсыздық парағын алғандар саны 1-топта 88–100%, 2-топта 93–100% құрады. 5–7 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар 3-топтағы көмірші-кеншілерде ең көп науқастар саны 2018 жылы – 27,0% (10 адам) болды, ал 2017 және 2019 жылдары бұл көрсеткіш сәйкесінше 21,6% (8 адам) және 18,9% (7 адам) құрады.

Жалпы алғанда, кесте жерасты еңбек өтілі бар кеншілерде аурушандық деңгейінің уақыт өте келе артатынын және еңбек өтілі жоғары топтарда медициналық қаралу жиілігінің көбірек болатынын көрсетеді. Бақылау

тобымен салыстырғанда жерасты жұмыстарында еңбек ететін топтарда, әсіресе 1 және 2-топтарда, аурушандықтың жоғарылау үрдісі анық байқалады.

Кесте 2 – 2017–2019 жылдар аралығында электрондық денсаулық паспорты мәліметтері мен аурушаң болған көмірші-кеншілері мен бақылау тобы

Атауы	Жерасты өтілі бар топтар	1 (n 31)	2 (n 36)	3 (n 37)	4 (n 36)	бақылау (n 30)	
Аурушаң-дардың саны	2017 (абс./%)	6 (19,4%)	8 (22,2%)	8 (21,6%)	4 (11,1%)	8 (26,7%)	
	2018 (абс./%)	8 (25,8%)	9 (25%)	10 (27%)	9 (25%)	12 (40%)	
	2019 (абс./%)	10 (32,3%)	14 (39,9%)	7 (18,9%)	8 (22,2%)	4 (13,3%)	
1 жылда қаралғандар саны	2017	1	4 (66,7%)	7 (87,5%)	6 (75%)	4 (100%)	8 (100%)
		2	3 (33,3%)	1 (12,5%)	2 (25%)	0	0
		3	0	0	0	0	0
	2018	1	7 (87,5%)	9 (100%)	9 (90%)	6 (66,7%)	9 (75%)
		2	1 (12,5%)	0	1 (10%)	3 (33,3%)	3 (25%)
		3	0	0	0	0	0
	2019	1	6 (60%)	11 (78,6%)	4 (57,1%)	7 (77,8%)	3 (75%)
		2	4 (40%)	1 (7,1%)	2 (28,6%)	1 (11,1%)	1 (25%)
		3	0	2 (14%)	1 (14,3%)	1 (11,1%)	0

Ескерту: n — зерттелушілер саны; абс. — абсолютті көрсеткіш; % — салыстырмалы көрсеткіш.

Кесте 3 – 2017–2019 жылдар аралығында көмірші-кеншілер мен бақылау тобының жұмысқа жарамсыздық парағында көрсетілуі туралы деректер

Атауы	Жылдар	1 (n 31)	2 (n 36)	3 (n 37)	4 (n 36)	Бақылау (n 30)	
Еңбекке жарамсыздық парағында болған адамдар саны (%)	2017	6 (19,6%)	8 (22,2%)	7 (18,9%)	2 (5,6%)	3 (10,0%)	
	2018	7 (22,6%)	9 (25%)	9 (24,3%)	7 (19%)	9 (30%)	
	2019	9 (29,2%)	13 (36,1%)	6 (16,2%)	8 (22,2%)	1 (3,3%)	
Жалпы еңбекке жарамсыздық күндері саны	2017	46	41	44	9	26	
	2018	52	75	72	60	82	
	2019	90	111	56	78	19	
Бір жыл ішіндегі жүгінулер санына байланысты еңбекке жарамсыздық күндері саны	2017	1	3-7	3-7	4-10	3-6	6-10
		2	12-15	6	3-6	-	-
		3	-	-	-	-	-
	2018	1	3-9	3-10	3-13	5-8	4-13
		2	18	-	14	13-16	11-16
		3	-	-	-	-	-
	2019	1	3-9	3-10	3-10	3-11	-
		2	12-22	12-18	11	11	19
		3	-	18	16	26	-

Ескерту: n — зерттелушілер саны; % — салыстырмалы көрсеткіш.

5 жылға дейінгі жерастындағы жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілерінде 2017 жылдан 2019 жылға дейін науқастар санының өсу үрдісі байқалды: 1-топта 19,4%-дан (6 адам) 32,3%-ға (10 адам) дейін, ал 2-топта 22,2%-дан (8 адам) 39,9%-ға (14 адам) дейін. Ауру кезінде жұмысқа жарамсыздық парағын алғандар саны 1-топта 88–100%, 2-топта 93–100% құрады. 5–7 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар 3-топтағы көмірші-кеншілерде ең көп науқастар саны 2018 жылы – 27,0% (10 адам) болды, ал 2017 және 2019 жылдары бұл көрсеткіш сәйкесінше 21,6% (8 адам) және 18,9% (7 адам) құрады. Ауру кезінде еңбекке жарамсыздық парағын алғандар саны 86–90% аралығында болды. 7–10 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар 4-топтағы көмірші-кеншілерде ең көп науқастар саны 2018 және 2019 жылдары – сәйкесінше 25,0% (9 адам) және 22,2% (8 адам) болды. 2017 жылы бұл көрсеткіш екі еседен астам төмен болып, 11,1% (4 адам) құрады. Ауру кезінде жұмысқа жарамсыздық парағын алғандар саны 50-100% аралығында болды. Жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болудың минималды ұзақтығы барлық кеншілер топтарында бірдей болып, 3 күнді құрады. Негізінен медициналық мекемелерге жүгінулер жедел респираторлық вирустық инфекцияларға (ЖРВИ) байланысты болды, сирек

жағдайларда жедел бронхит және ауруханадан тыс пневмония тіркелді (4-кесте).

Кесте 4 – 2017–2019 жылдар аралығында көмірші-кеншілер мен бақылау тобының электрондық денсаулық паспортындағы мәліметтері бойынша нозологиялар

Топтар	Жылдар	Нозологиялар (абсолютті және салыстырмалы деректер)					
		ЖРВИ		Жедел бронхит		Ауруханадан тыс пневмония	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2017	6	19,35	0	0	0	0
	2018	8	25,81	1	3,23	0	0
	2019	10	32,3	2	6,45	1	3,23
2	2017	8	22,2	0	0	0	0
	2018	7	19,4	1	2,8	0	0
	2019	14	39,9	2	5,6	0	0
3	2017	8	21,6	0	0	0	0
	2018	10	27,0	0	0	0	0
	2019	6	16,2	0	0	1	2,7
4	2017	4	11,1	0	0	0	0
	2018	9	25,0	0	0	0	0
	2019	7	19,4	2	5,6	2	5,6
0	2017	8	26,7	1	3,3	0	0
	2018	10	33,3	4	13,3	0	0
	2019	3	10,0	1	3,3	1	3,3

Ескерту: абс. — абсолютті көрсеткіш; % — салыстырмалы көрсеткіш.

Бұл кестеде 0–4 топтар бойынша 2017–2019 жылдар аралығында тіркелген респираторлық аурулардың құрылымы абсолютті (абс.) және салыстырмалы (%) көрсеткіштермен берілген. Нозологиялар ретінде ЖРВИ, жедел бронхит және ауруханадан тыс пневмония қарастырылған. Кесте 4 те 2017-2019 жылдар аралығындағы электрондық денсаулық паспорттарын талдау нәтижесінде жерасты жұмыс өтілі 5 жылға дейінгі көмірші-кеншілерінің арасында аурушаңдықтың 2017 жылғы 19,4-22,2%-дан 2019 жылы 32,3-39,9%-ға дейін өсу үрдісі анықталды; ал жұмыс өтілі 5 жылдан асатын кеншілер мен бақылау тобында мұндай үрдіс байқалмады. Жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болудың минималды ұзақтығы барлық кеншілер топтарында бірдей болып, 3 күнді құрады.

2020-2022 жылдары зерттелген тұлғалардың электрондық денсаулық паспорттары талданып, ауру салдарынан медициналық мекемелерге жүгіну жиілігі, жұмысқа жарамсыздық парағы бойынша жұмысқа шықпаған күндер саны зерттелді. Бұл зерттеу пурин алмасуының катаболиттері мен қан

плазмасындағы жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын анықтау кезінде, зерттеу басталғаннан кейін 1-3 жыл өткен соң жүргізілді.

Флюорография, шолу рентгенографиясы немесе кеуде қуысы ағзаларының компьютерлік томографиясы (КТ) мәліметтері бойынша тыныс алу ағзаларының рентгенологиялық көрінісі талданды. 1-топтағы көмірші-кеншілерінің (жерасты жұмыс өтілі 3 жылға дейін) арасында зерттеуге алынғаннан кейін 1 және 2 жыл өткенде тыныс алу ағзаларында рентгенологиялық өзгерістер байқалмады. 3 жыл өткен соң, 2022 жылы, екі адамда (6,4%) рентгенологиялық өзгерістер анықталды: біреуінде созылмалы бронхитке тән рентгенологиялық белгілер, екіншісінде өкпе пневмофиброзы түрінде. 1-топтағы көмірші-кеншілерінің 93,6%-ында 2022 жылға қарай тыныс алу ағзаларының рентгенологиялық көрінісі қалыпты болып қалды.

2-топта (жерасты жұмыс өтілі 3 жылдан 5 жылға дейін) электрондық денсаулық паспортын талдау барысында тыныс алу жүйесінің рентгенологиялық өзгерістері анықталды: 2 адам (5,6%) соңғы рет 2019 жылы флюорографиядан өткен, 2 адам (5,6%) – 2020 жылы. 2021–2022 жылдары флюорографияның болмау себептері көрсетілмеген. Сондықтан бұл топта динамиканы бағалау үшін мерзімді түрде флюорографиядан өткен 32 көмір өндіруші кеншілердің деректері ескерілді.

Зерттеуге алынғаннан кейін 1 жыл өткен соң, бұл кеншілердің тыныс алу жүйесінде рентгенологиялық өзгерістер байқалмады. 2 жыл өткен соң (2021) осы топтағы 2 кеншіде (6,2%) рентгенологиялық өзгерістер анықталды. Біреуінде созылмалы бронхитке тән рентгенологиялық белгілер және COVID-19-дан кейін сол жақ өкпенің 5 және 9-сегменттерінде пневмофиброз анықталды. Екіншісінде екі өкпенің төменгі бөліктерінде ошақтық пневмофиброз өзгерістері анықталды. 2019 және 2020 жылдардағы флюорография деректері бойынша оның рентгенологиялық көрінісі қалыпты болған. Оның электрондық денсаулық паспортында пневмофиброздың дамуына әкелуі мүмкін аурулар туралы мәліметтер жоқ. 3 жыл өткен соң – 2022 жылы біреуінде (3,1%) COVID-19-дан кейін оң жақ өкпенің 5-сегментінде және сол жақ өкпенің 10-сегментінде пневмофиброздың рентгенологиялық өзгерістері анықталды. 2022 жылға қарай 2-топтағы көмір өндіруші кеншілердің 90,7%-ында тыныс алу жүйесінің рентгенологиялық көрінісі қалыпты.

3-топта (жерасты жұмыс өтілі 5 жылдан 7 жылға дейінгі) электрондық денсаулық паспорттарына сәйкес тыныс алу мүшелерінің рентгенологиялық өзгерістерін динамикалық бағалау барысында 1 адамның (2,7%) соңғы рет 2020 жылы флюорографиядан өткені анықталды, сол кезде созылмалы бронхитке тән белгілер анықталған. 2021 және 2022 жылдары флюорография, шолу рентгенографиясы немесе кеуде қуысының КТ-ның болмау себептері көрсетілмеген. Сондықтан, динамиканы бағалау үшін осы топта флюорографиядан жүйелі түрде өткен 36 көмір кеншілерінің деректері ескерілді. Зерттеуге алынғаннан кейін 2 жыл өткен соң (2021) 3-топтағы 4 кеншіде (11,1%) рентгенологиялық өзгерістер анықталды. Екі адамда созылмалы бронхитке тән рентгенологиялық белгілер және COVID-19-дан

кейін екі өкпеде пневмофиброз анықталды. Айта кету керек, олардың бірі COVID-19-бен екі рет ауырған – 2021 және 2022 жылдары. 2021 жылы бақылау КТ-да екі өкпенің 6, 8, 9 және 10-сегменттерінде пневмофиброз, екі өкпенің 5-сегментінде тракциялық бронхоэктазия белгілері бар фиброз ошақтары, сондай-ақ созылмалы бронхитке тән белгілер анықталды. 2022 жылы ол қайтадан COVID-19-бен ауырды, кеуде қуысының КТ деректері бойынша оң жақ өкпенің 2, 3, 4 және 5-сегменттерінде, сол жақ өкпенің 5 және 10-сегменттерінде пневмофиброз және созылмалы бронхитке тән рентгенологиялық өзгерістер байқалды. Қалған екі адамда 2021 жылы біреуінде COVID-19, екіншісінде ауруханадан тыс пневмониядан кейін екі өкпеде пневмофиброз түріндегі өзгерістер анықталды. 2019 және 2020 жылдары барлық осы кеншілердің флюорография деректері бойынша рентгенологиялық көрініс қалыпты болды. 2022 жылға қарай 3-топтағы кеншілердің 83,4%-ында тыныс алу мүшелерінің рентгенологиялық көрінісі қалыпты сақталған.

4-топта (жерасты жұмыс өтілі 7 жылдан 10 жылға дейінгі) электрондық денсаулық паспорттарына сәйкес тыныс алу жүйесінің рентгенологиялық өзгерістерін динамикалық бағалау барысында 2 адамның (5,6%) соңғы рет 2019 жылы флюорографиядан өткені анықталды. Кейінгі жылдары флюорографияның болмау себептері көрсетілмеген. Сондықтан 4-топта динамиканы бағалау үшін флюорографиядан жүйелі түрде өткен 34 кеншілердің деректері ескерілді. Зерттеуге алынғаннан кейін 1 жыл өткен соң (2020 жылы) осы топтағы бір кеншіде (2,9%) созылмалы бронхитке тән белгілер, өкпе эмфиземасы, сондай-ақ оң жақ өкпенің 4-сегментінде кальцинат түріндегі кіші қалдық өзгерістер анықталды, бұл кеуде қуысының компьютерлік томографиясында (КТ ОГК) көрінді. Осы 2020 жылы оған өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА), пневмокониоз (антракосиликоз 1-сатысы) диагноздары қойылып, олардың кәсіби генезі расталды. Динамикада 2022 жылы осы пациенттің КТ ОГК нәтижесінде жоғарыда сипатталған рентгенологиялық көрініске қосымша оң жақ өкпенің жоғарғы бөлігінде өкпеішілік түйіндер анықталды. 2021 жылы 4-топтағы бір кеншіде КТ ОГК нәтижесінде COVID-19-дан кейін пайда болған екі өкпедегі пневмофиброз анықталды. 2022 жылы 4-топтағы кеншілердің 94,2%-да тыныс алу жүйесінің рентгенологиялық көрінісі қалыпты болып қалды.

Электрондық денсаулық паспорттарына сәйкес 0 (бақылау) тобындағы адамдардың тыныс алу жүйесінің рентгенологиялық көрінісін флюорография, шолу рентгенографиясы немесе КТ ОГК деректері бойынша талдау барысында 2 адамның (6,7%) соңғы рет 2019 жылы, 1 адамның (3,3%) 2020 жылы флюорографиядан өткені анықталды. 2021-2022 жылдары флюорографияның болмау себептері көрсетілмеген. Сондықтан динамиканы бағалау үшін осы топта флюорографиядан жүйелі түрде өткен 27 адамның деректері ескерілді.

Зерттеу басталғаннан кейін 1-3 жыл (2020-2022 жылдар) ішінде осы 27 адамның тыныс алу жүйесінде рентгенологиялық өзгерістер анықталған жоқ (5-кесте).

Кесте 5 – 2020-2022 жылдар аралығында зерттелгендердің тыныс алу жүйесінің рентгенологиялық көрінісін талдау нәтижелері

Рентгенологиялық белгілер	Топ	2020		2021		2022	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пневмофиброз	1	0	0	0	0	1	3,2
	2	0	0	2	6,3	1	3,1
	3	0	0	4	11,1	1	2,8
	4	0	0	1	2,9	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
Созылмалы бронхитке тән	1	0	0	0	0	1	3,2
	2	0	0	1	3,1	0	0
	3	1	2,7	2	5,6	1	2,8
	4	1	2,9	1	2,9	1	2,9
	0	0	0	0	0	0	0
Эмфизема	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	1	2,9	1	2,9	1	2,9
	0	0	0	0	0	0	0
Ұсақ қалдық өзгерістер	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	1	2,9	1	2,9	1	2,9
	0	0	0	0	0	0	0

Ескерту: абс. — абсолютті көрсеткіш; % — салыстырмалы көрсеткіш.

2020–2022 жылдар аралығында барлық зерттелген адамдардың электрондық денсаулық паспорттарына сәйкес, ауру себебімен медициналық мекемелерге жүгіну жиілігі, жұмысқа жарамсыздық парағы бойынша жұмысқа шықпау күндерінің саны және созылмалы аурулардың дамуы талданды. 1-топтағы көмір өндіруші кеншілерде ең көп ауырғандар саны 2021 жылы тіркелді (45,5%; 14 адам). 2020 жылы ауырғандар саны 10 адамды (32,3%) құрады, бұл 2019 жылмен бірдей, ал 2022 жылы 11 адам (35,5%) ауырды. 2-топта ең көп ауырғандар саны 2020 және 2021 жылдары тіркелді (әрқайсысы 41,7%; 15 адам), бұл 2019 жылмен салыстырғанда сәл жоғары. 2022 жылы ауырғандар саны аз болды - 11 адам (30,6%).

3-топта 2019 жылмен салыстырғанда талданған жылдары ауырғандар саны жоғары болды, әсіресе 2021 жылы ең көп ауырғандар тіркелді (59,5%; 22 адам). 2020 және 2022 жылдары ауырғандар саны 2021 жылмен салыстырғанда айтарлықтай төмен болды - сәйкесінше 11 (29,7%) және 10 (27,0%) адам.

4-топта 2019 жылмен салыстырғанда ауырғандар санының өсу үрдісі байқалады: 2020 жылы – 10 адам (27,8%), 2021 және 2022 жылдары – әрқайсысы 33,3% (12 адам). Ауырғандардың басым көпшілігі жұмысқа

жарамсыздық парағын алды, бұл 1-топта 73-100%, 2-топта - 67-93%, 3-топта – 64-90%, 4-топта 75-90% құрады.

0 (бақылау) тобындағы адамдарда ең көп ауырғандар саны 2020 жылы тіркелді (53,3%; 16 адам). 2021 және 2022 жылдары ауырғандар саны 2019 жылмен бірдей болды - 10 адам (32,3%), ал 2022 жылы 4 адам (13,3%) ауырды. Ауырғандардың ішінде жұмысқа жарамсыздық парағын алғандар 30%-дан 56,3%-ға дейін болды.

2020 жылы жалпы жұмысқа жарамсыздық күндерінің саны 4-топта ең жоғары болды (282 күн), бұл 2019 жылмен салыстырғанда 3,6 есе көп. Осындай үрдіс 0 (бақылау) тобында да байқалады, мұнда 2020 жылы жалпы жұмысқа жарамсыздық күндерінің саны ең жоғары болды - 98 күн, бұл 2019 жылмен салыстырғанда 5 есе көп.

2021–2022 жылдары осы топтарда көмірші-кеншілердің барлық топтарында жұмысқа жарамсыздық күндерінің саны азайғаны байқалады. 2021 жылы 3-топта жұмысқа жарамсыздық күндерінің ең көп саны – 180 күн тіркелді, бұл 2020 жылмен салыстырғанда 3 есе көп. 2-топта 2020–2022 жылдары жалпы жұмысқа жарамсыздық күндерінің саны 2019 жылмен салыстырғанда аз болды.

2019–2022 жылдар аралығында көмір өндіруші кеншілер мен бақылау тобындағы адамдардың медициналық мекемелерге жүгіну жиілігі және жұмысқа жарамсыздық парағы бойынша күндер саны талданды. 1-топ: 2021 жылы ең көп жұмысқа жарамсыздық күндері тіркелді – 112 күн, бұл 2020 жылмен салыстырғанда 19 күнге артық. 2-топ: 2020–2022 жылдары жалпы жұмысқа жарамсыздық күндерінің саны 2019 жылмен салыстырғанда аз болды. 3-топ: 2021 жылы жұмысқа жарамсыздық күндерінің ең көп саны байқалды – 180 күн, бұл 2020 жылмен салыстырғанда үш есе көп. 4-топ: 2020 жылы жұмысқа жарамсыздық күндерінің жалпы саны 282 күнді құрады, бұл 2019 жылмен салыстырғанда 3,6 есе көп. 0 (бақылау) тобы: 2020 жылы жұмысқа жарамсыздық күндерінің ең көп саны – 98 күн тіркелді, бұл 2019 жылмен салыстырғанда 5 есе көп. Жалпы, 2021–2022 жылдары көмір өндіруші кеншілердің барлық топтарында жұмысқа жарамсыздық күндерінің саны азайғаны байқалады.

2020–2022 жылдар аралығында көмір өндіруші кеншілердің жылдық медициналық мекемелерге жүгіну жиілігі талданды. 1-топ: 2020 жылы 1-рет жүгінгендердің үлесі 60% (6 адам), 2-рет – 40% (4 адам). 3-рет жүгінгендер болмады. 2-топ: 2020 жылы 1-рет жүгінгендердің үлесі 80% (12 адам), 2-рет – 20% (3 адам). 3-рет жүгінгендер тіркелмеді. 3-топ: 2020 жылы 1-рет жүгінгендердің үлесі 90,9% (10 адам), 2 рет – 9,1% (1 адам). 3-рет жүгінгендер болмады. 4-топ: 2020 жылы 1-рет жүгінгендердің үлесі 80% (8 адам), 2-рет – 20% (2 адам). 3-рет жүгінгендер тіркелмеді. 0 (бақылау) тобы: 2020 жылы 1-рет жүгінгендердің үлесі 93,7% (15 адам), 2-рет – 6,3% (1 адам). 3-рет жүгінгендер болмады. 2021 жылы барлық топтарда 1-рет жүгінгендердің үлесі жоғары болды, әсіресе 2-топта – 100% (15 адам). 2022 жылы 1-рет жүгінгендердің үлесі барлық топтарда жоғары болып қалды, 3-рет жүгінгендер тіркелмеді.

Жіті аурулармен қатар (ЖРВИ, COVID-19, жіті бронхит, ауруханаға жатқызылмаған пневмония), 1, 3 және 4 топтарда талданған кезеңде (2020–2022 жылдар) созылмалы аурулар да анықталды: 1-топта бір созылмалы синусит жағдайы, 3 және 4 топтарда – әрқайсысында екі созылмалы синусит жағдайы, сондай-ақ 4-топта бір ӨСОА және пневмокониоз жағдайлары тіркелді. 0 (бақылау) тобында созылмалы аурулар анықталған жоқ.

2020 жылы 1-топта медициналық мекемелерге жүгінгендер саны 10 адамды (32,3%) құрады, олардың барлығы ауру кезінде жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Ауырғандардың 60%-ы (6 адам) жылына 1 рет жүгінген. Бесеуі ЖРВИ диагнозымен, біреуі ЖРВИ және жіті бронхитпен емделді. Жұмысқа жарамсыздық парағында болу ұзақтығы ЖРВИ бар науқастар үшін 3 күнді, ал ЖРВИ және жіті бронхитпен ауыратын науқас үшін 12 күн құрады. 40% (4 адам) 2020 жылы медициналық көмекке екі рет жүгінген. Барлығы ЖРВИ диагнозымен емделіп, ауру кезінде жұмысқа жарамсыздық парағында 12-ден 25 күнге дейін болды. 2020 жылы 1-топта жалпы жұмысқа жарамсыздық күндерінің саны 93 күнді құрады.

2021 жылы медициналық көмекке 14 адам (45,5%) жүгінді. Ауырғандардың 78,6%-ы (11 адам) жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Ауырғандардың 57,1%-ы (8 адам) жылына 1 рет жүгінген. Алтауы ЖРВИ диагнозымен, біреуі COVID-19, біреуі созылмалы синуситпен және созылмалы бронхитпен емделді. ЖРВИ науқастарының жұмысқа жарамсыздық мерзімі 3-тен 9 күнге дейін болды. 42,9%-ы (6 адам) 2021 жылы екі рет медициналық көмекке жүгінген. Екеуі ЖРВИ диагнозымен емделіп, жұмысқа жарамсыздық парағында 7 және 9 күн болды.

Созылмалы синуситпен алғаш анықталған бір науқас 2021 жылы ЖРВИ кезінде екі рет ауруының өршуін байқап, жұмысқа жарамсыздық парағында 10 күн болды. 2022 жылы созылмалы синуситтің өршуі байқалмады. ЖРВИ және COVID-19 диагнозымен бір науқас 32 күн жұмысқа жарамсыздықта болды.

2022 жылы медициналық көмекке 11 адам (35,5%) жүгінді. Ауырғандардың 72,7%-ы (8 адам) жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Ауырғандардың 72,7%-ы (8 адам) жылына 1 рет жүгінген. Жетеуі ЖРВИ, біреуі жедел бронхит диагнозымен емделді. ЖРВИ-мен ауырған екі науқас және жедел бронхитпен ауырған бір науқас жұмысқа жарамсыздық парағынсыз емделді. Басқа ЖРВИ науқастарының жұмысқа жарамсыздық мерзімі негізінен 3-тен 9 күнге дейін болды. Тек бір науқас ұзаққа созылған ЖРВИ-мен 28 күн жұмысқа жарамсыздықта болды. 27,3%-ы (3 адам) 2022 жылы екі рет медициналық көмекке жүгінген. Екеуі ЖРВИ кезінде 3 және 6 күн жұмысқа жарамсыздықта болды, ал біреуі жедел бронхит және ЖРВИ-мен 3 күн жұмысқа жарамсыздықта болды. 2019-2022 жылдары 2-топтағы көмірші-кеншілерінің электронды денсаулық паспортындағы негізгі нозологиялар көрсетілген. 2020 жылы 2-топта медициналық көмекке жүгінгендер саны 15 адамды (41,7%) құрады. Ауырғандардың 93%-ы (14 адам) емделу үшін жұмысқа жарамсыздық парағын алды. Ауырғандардың 80%-ы (12 адам) жылына 1 рет жүгінген. Тоғыз адам ЖРВИ, екеуі жедел бронхит, біреуі

COVID-19 диагнозымен емделді. ЖРВИ-мен ауырғандардың барлығы жұмысқа жарамсыздық парағында 3-тен 12 күнге дейін болды. Жедел бронхитпен ауырған науқастардың жұмысқа жарамсыздық мерзімі 5-тен 14 күнге дейін, ал COVID-19-мен ауырған науқас 5 күн болды. 20%-ы (3 адам) 2020 жылы екі рет медициналық көмекке жүгінген. Екеуі ЖРВИ диагнозымен емделіп, жұмысқа жарамсыздық парағында 3 және 7 күн болды. Үшіншісі ЖРВИ және жедел бронхитпен емделіп, жұмысқа жарамсыздық парағында 12 күн болды.

2021 жылы медициналық көмекке 15 адам (41,7%) жүгінді. Ауырғандардың 67%-ы (10 адам) жұмысқа жарамсыздық парағын алды. Барлық 15 адам жылына 1 рет жүгінген. 14 адам ЖРВИ бойынша ем алды, олардың ішінде 10 адам 3-тен 11 күнге дейін жұмысқа жарамсыздық парағында болды. 1 адам ЖРВИ және жедел бронхит диагнозымен 9 күн емделіп, жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Бір пациент COVID-19 және созылмалы бронхит бойынша амбулаториялық ем алып, жұмысқа жарамсыздық парағын алған жоқ.

2022 жылы медициналық көмекке 11 адам (30,6%) жүгінді. Ауырғандардың 73%-ы (8 адам) жұмысқа жарамсыздық парағын алды. Ауырғандардың 90,9%-ы (10 адам) жылына 1 рет жүгінген. 9 адам ЖРВИ, 1 адам COVID-19, 1 адам жедел бронхит диагнозымен ем алды. Бір пациент ЖРВИ, сондай-ақ COVID-19 және жедел бронхитпен ауырғандар жұмысқа жарамсыздық парағын алған жоқ. ЖРВИ-мен ауырған басқа пациенттердің жұмысқа жарамсыздық мерзімі 3-тен 12 күнге дейін болды. 9,1% (1 адам) 2022 жылы екі рет ЖРВИ бойынша медициналық көмекке жүгініп, 6 күн бойы жұмысқа жарамсыздық парағында болды.

2019-2022 жылдары 3-топтағы көмір өндіруші кеншілердің электронды денсаулық паспортындағы негізгі нозологиялар көрсетілген. 2020 жылы 3-топта медициналық мекемелерге жүгінгендер саны 11 адамды (29,7%) құрады. Ауырғандардың 73%-ы (8 адам) жұмысқа жарамсыздық парағын алды. 90,9% (10 адам) жыл ішінде медициналық мекемелерге 1 рет жүгінген. Жеті адам ЖРВИ, бір адам COVID-19, бір адам ауруханадан тыс пневмония, бір адам созылмалы синусит және созылмалы бронхит диагнозымен ем алды. Олардың ішінде созылмалы синусит, созылмалы бронхит және ауруханадан тыс пневмония жағдайлары жұмысқа жарамсыздық парағынсыз, бірақ амбулаториялық кезеңде жүргізілген терапияның оң әсерімен өтті. Созылмалы синусит және созылмалы бронхит рентгенологиялық өзгерістері және ЛОР-дәрігердің кеңесі негізінде диагноз қойылды. Пациентке консервативті ем тағайындалды. Келесі жылдары созылмалы синуситпен және созылмалы бронхитпен ауыратын пациенттердің медициналық көмекке жүгінуі болған жоқ.

2021 жылы медициналық көмекке 22 адам (59,5%) жүгінді. Олардың 63,6%-ы (14 адам) жұмысқа уақытша жарамсыздық парағын алды. Бір рет жүгінгендердің 77,3%-ы (17 адам) негізінен ЖРВИ диагнозымен (12 адам) ем қабылдады, олардың сегізі 6-10 күн аралығында жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Үш адам COVID-19 диагнозымен амбулаториялық ем алды, олардың екеуі 16 және 22 күн жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Бір

пациентке жедел бронхит диагнозы қойылып, емдеу мен тексеру бойынша ұсыныстар берілді, бірақ ол қайта қаралуға келмегендіктен, жұмысқа жарамсыздық парағы ашылмады.

9,1% (2 адам) екі рет медициналық көмекке жүгінді. Біреуі екі рет ЖРВИ бойынша ем алып, 5 және 12 күн жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Екіншісі COVID-19 бойынша 16 күн жұмысқа жарамсыздық парағында болып, кейін ЖРВИ бойынша емделді, бірақ бұл жолы парақ ашылмады.

13,64% (3 адам) 2021 жылы үш рет медициналық көмекке жүгінді. Екеуі үш рет ЖРВИ бойынша емделіп, сәйкесінше 12 және 21 күн жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Үшіншісі ЖРВИ, жедел бронхит және пневмония бойынша ем алып, жалпы 23 күн жұмысқа жарамсыздық парағында болды.

2022 жылы медициналық көмекке 10 адам (27,0%) жүгінді. Олардың 90%-ы (9 адам) жұмысқа жарамсыздық парағын алды. Бір рет жүгінгендердің 80%-ы (8 адам) ЖРВИ бойынша емделіп, 5-тен 23 күнге дейін парақта болды. Екі адам COVID-19 бойынша ем алып, біреуі 8 күн парақта болды. 20% (2 адам) екі рет ЖРВИ бойынша емделіп, сәйкесінше 6 және 12 күн парақта болды.

2020 жылы 4-топта медициналық көмекке 10 адам (90%) жүгінді, олардың 90%-ы (9 адам) жұмысқа жарамсыздық парағын алды. 80%-ы (8 адам) жыл ішінде бір рет жүгінді.

Жеті науқас ЖРВИ бойынша ем қабылдап, жұмысқа жарамсыздық парағында 3-тен 11 күнге дейін болды. Бір науқас ЖРВИ және жедел бронхит диагноздарымен емделіп, 8 күн жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Бір науқас ЖРВИ және созылмалы синуситтің өршуі бойынша емделіп, 3 күн жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Созылмалы синусит рентгенологиялық өзгерістер және оториноларинголог дәрігерінің кеңесі негізінде анықталды. Науқасқа консервативті ем тағайындалды. Кейінгі жылдары созылмалы синуситпен науқастардың медициналық көмекке жүгінуі байқалмады.

20% (2 адам) екі рет медициналық көмекке жүгінген. Бірінші науқас 2020 жылдың мамыр айында созылмалы синусит бойынша тексеріліп, оториноларинголог кеңесін алды, жұмысқа жарамсыздық парағы ашылмады. Консервативті ем ұсынылып, сәтті аяқталды. Екінші жүгіну осы науқаста 2020 жылдың желтоқсан айында ЖРВИ бойынша болды, жұмысқа жарамсыздық парағы ашылмады. Екінші науқас жыл бойы, 2020 жылдың қаңтар айынан бастап, 224 күн жұмысқа жарамсыздық парағында болды, бұл 4-топта бақылау кезеңіндегі ең ұзақ мерзім болып табылады. 2020 жылдың ақпан айында спирографияда аралас типтегі вентиляциялық функцияның бұзылуы анықталды.

Барлық көрсеткіштер төмендеді: форсирленген өкпе өмірлік сыйымдылығы 58%-ға дейін, бұл рестрикцияның бар екенін көрсетеді; бірінші секундтағы форсирленген дем шығару көлемі 49%-ға дейін; минуттық көлемдік жылдамдықтар 25-50-75 сәйкесінше 35-30-24%-ға дейін, бұл обструкцияның бар екенін көрсетеді. Генслер индексі (бірінші секундтағы форсирленген дем

шығару көлемінің форсирленген өкпе өмірлік сыйымдылығына қатынасы) 75%-дан төмен (69%) болды, бұл науқаста ӨСОА бар екенін көрсетеді. 2020 жылдың наурыз айында кеуде қуысының КТ-сында созылмалы бронхит, өкпе эмфиземасы, сондай-ақ оң жақ өкпенің 4-сегментінде кальцинат түріндегі қалдық өзгерістер анықталды. Пульмонологтың бірнеше рет кеңесінен кейін ӨСОА, D категориясы диагнозы қойылды. Науқас кәсіби патология бойынша маманның кеңесін алып, кәсіби патология комиссиясы науқаста кәсіби ауру – 1-ші дәрежелі антракосиликоз, ӨСОА бар екенін растады. Науқас жыл бойы амбулаторлық және стационарлық ем алды. Сол жылы мүгедектікке шықты. 2022 жылы динамикада осы науқаста кеуде қуысының КТ-сында бұрынғы рентгенологиялық көріністерге қосымша оң жақ өкпенің жоғарғы бөлігінде өкпеішілік түйіндер анықталды. 2021-2022 жылдары науқас жалпы тәжірибелік дәрігер, терапевт, пульмонолог, кәсіби патология мамандарының тұрақты бақылауында болды.

2021 жылы 12 адам (33,3%) медициналық көмекке жүгінді. Олардың 75%-ы (9 адам) жұмысқа жарамсыздық парағында болды. 58,3%-ы (7 адам) жылына 1 рет жүгінді. Негізінен бұл ЖРВИ бойынша жүгінулер (5 адам), олардың үшеуі ем кезінде 6-дан 10 күнге дейін жұмысқа жарамсыздық парағында болды. Екі адамға COVID-19 диагнозы қойылып, амбулаторлық ем алды. Екеуі де сәйкесінше 13 және 20 күн жұмысқа жарамсыздық парағында болды. 33,3% (4 адам) 2021 жылы екі рет медициналық көмекке жүгінді. Барлығы ЖРВИ бойынша медициналық мекемелерге жүгініп, ем кезінде 6-дан 15 күнге дейін жұмысқа жарамсыздық парағында болды. 8,3% (1 адам) 2021 жылы үш рет медициналық көмекке жүгінді. Бұл 2020 жылы кәсіби ауру (1-ші дәрежелі антракосиликоз, ӨСОА) диагнозы қойылған науқас. 2020 жылдан бастап науқас

3-топ мүгедегі болғандықтан, 2021 жылы жұмысқа жарамсыздық парағы ашылмады.

2022 жылы медициналық көмекке 12 адам (33,3%) жүгінді. Ауырғандардың 75%-ы (9 адам) жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болды. 83,3%-ы (10 адам) жылына 1 рет жүгінген. Негізінен бұл ЖРВИ бойынша жүгінулер болды (9 адам), олардың сегізі емдеу кезінде аурудың ауырлығына байланысты 3-тен 24 күнге дейін жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болды. Бір адамға симптомсыз COVID-19 диагнозы қойылды. Ол амбулаторлық ем алып, 9 күн бойы жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болды.

2022 жылы 16,7%-ы (2 адам) медициналық мекемелерге 2 рет жүгінген. Олардың бірі 2020 жылы ӨСОА, антракосиликоз диагнозы қойылған пациент, содан кейін 3-топ мүгедектігін алған және терапевт, пульмонолог және профпатологтан мерзімді ем алады. Бұл пациент ем алу кезінде жұмысқа уақытша жарамсыздық парағына шықпаған. Екінші пациент ЖРВИ-мен 16 күндік жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болған. Оның екінші жүгінуі 2022 жылдың ақпан айында ЖРВИ бойынша отбасылық дәрігерге болған. Ол амбулаторлық ем алды. Алайда, электрондық денсаулық

паспортында пациенттің жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болғаны туралы деректер жоқ.

2020 жылы 0 (бақылау) тобында медициналық мекемелерге көмекке жүгінгендер саны 16 адамды (53,3%) құрады. Олардың 56,4%-ы (9 адам) ауру кезінде жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болды. Ауырғандардың 93,7%-ы (15 адам) жылына 1 рет жүгінген. 13 адам ЖРВИ диагнозымен ем алып, олардың 6-ы аурудың ауырлығына байланысты 5-тен 22 күнге дейін жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болды. Жетеуі жұмысқа уақытша жарамсыздық парағын рәсімдеген. Біреуі ЖРВИ және жедел бронхитпен 6 күндік жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында емделген. Біреуі COVID-19-мен 15 күн бойы жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында емделген. Тағы бір пациент ЖРВИ бойынша медициналық мекемеге екі рет жүгініп, емдеу кезінде 9 күн бойы жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болған.

2021 жылы медициналық көмекке 10 адам (33,3%) жүгінді. Ауырғандардың 20%-ы (2 адам) жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болды. Ауырғандардың 80%-ы (8 адам) жылына 1 рет жүгінген. Екі пациент COVID-19, ЖРВИ және COVID-19 бойынша емделген. Олардың ішінде тек бір пациент ЖРВИ және COVID-19 кезінде 17 күнге жұмысқа уақытша жарамсыздық парағын рәсімдеген. Бір пациент ЖРВИ және ЖРВИ-мен жедел бронхитпен ем алған. ЖРВИ және жедел бронхитпен емделген пациент жұмысқа уақытша жарамсыздық парағына шықпаған. ЖРВИ-мен емделген пациент 7 күн бойы жұмысқа уақытша жарамсыздық парағында болған. 20%-ы (2 адам) 2021 жылы ЖРВИ бойынша медициналық көмекке екі рет жүгінген, ауру кезінде жұмысқа уақытша жарамсыздық парағына шықпаған.

2022 жылы медициналық көмекке 10 адам (33,3%) жүгінді. Ауырғандардың 40%-ы (4 адам) жұмысқа уақытша жарамсыздық парағын алды. Ауырғандардың 80%-ы (8 адам) жылына бір рет қана жүгінген. 2022 жылы бір науқаста ЖРВИ және жедел бронхитпен емделіп, кейіннен COVID-19 анықталды, бірақ ол жұмысқа жарамсыздық парағын алған жоқ. Төрт адам ЖРВИ-мен емделді, олардың үшеуі ауру кезінде 6-дан 15 күнге дейін жұмысқа жарамсыздық парағын алды. Ауырғандардың 20%-ы (2 адам) жылына екі рет жүгінген: біреуі ЖРВИ және жедел бронхитпен жұмысқа жарамсыздық парағынсыз, екіншісі ЖРВИ-мен екі рет жүгініп, жалпы 14 күнге жұмысқа жарамсыздық парағын алған.

Осылайша, 2020-2022 жылдар аралығында электрондық денсаулық паспортының деректері бойынша, бастапқыда өкпелерінің рентгенологиялық көрінісі қалыпты болған кеншілерді зерттеуге алғаннан кейін 1-3 жыл ішінде келесі өзгерістер анықталды: Жерасты жұмыс өтілі 3 жылға дейінгі топта 6,4% (2 адам) рентгенологиялық өзгерістер байқалды. 3 жылдан 5 жылға дейінгі өтілі бар топта 9,4% (3 адам) өзгерістер анықталды. 5 жылдан 7 жылға дейінгі өтілі бар топта 11,1% (4 адам) өзгерістер тіркелді. 7 жылдан 10 жылға дейінгі өтілі бар топта 5,8% (2 адам) өзгерістер байқалды. Бақылаудың бірінші жылында (2020) 7 жылдан 10 жылға дейінгі жерасты жұмыс өтілі бар топтағы 2,9% (1 адам) созылмалы бронхит, өкпе эмфиземасы және оң жақ өкпенің 4-сегментіндегі кальцинат түріндегі қалдық өзгерістер анықталып, оған кәсіби

аурулар: пневмокониоз (антракосиликоз 1-ші сатысы) және өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА) диагноздары қойылды. Екінші бақылау жылында (2021) 2 – топ кеншілердің 6,3% (2 адам) өкпе пневмофиброзы анықталды: біреуінде COVID-19-дан кейін, екіншісінде ошақтық пневмофиброз. 3 - топта 11,1% (4 адам) өкпе пневмофиброзы тіркелді: үшеуінде COVID-19-дан кейін, біреуінде ауруханадан тыс пневмониядан кейін ошақтық пневмофиброз. 4 - топта 2,9% (1 адам) өкпе пневмофиброзы анықталды. Созылмалы бронхитке тән белгілер 2 – топ кеншілердің 3,1% (1 адам), 3 - топтың 5,6% (1 адам) және 4 - топтың 2,9% (1 адам) анықталды. Үшінші бақылау жылында (2022 жылы) жерасты жұмыс өтілі 3 жылға дейінгі кеншілердің 3,2% (1 адам), 2 - топтың 3,1% (1 адам) және 3 - топтың 2,8% (1 адам) COVID-19-дан кейін өкпе пневмофиброзы анықталды. Жерасты жұмыс өтілі 3 жылға дейінгі топтың 3,2% (1 адам) созылмалы бронхитке тән белгілер анықталды. Зерттеу басталғаннан кейінгі 1-3 жыл ішінде (2020-2022 жылдар) 0-ші топтағы барлық қатысушылардың тыныс алу жүйесінің рентгенологиялық өзгерістері анықталған жоқ.

2020–2022 жылдар аралығында электрондық денсаулық паспорттарының деректеріне сәйкес, кеншілердің барлық топтарында ең көп аурушаңдық 2021 жылы тіркелді, бұл топтарда аурушаңдық деңгейі 33,3%-дан 59,5%-ға дейін (топта 12–22 адам) болды. Ауру кезінде жұмысқа уақытша жарамсыздық парағын алған кеншілердің үлесі 64%-дан 100%-ға дейін жетті, бұл бақылау тобымен салыстырғанда (30–56,3%) айтарлықтай жоғары.

Жіті аурулармен қатар (ЖРВИ, COVID-19, жіті бронхит, ауруханадан тыс пневмония), талданатын кезеңде (2020-2022 жылдар) топтарда тыныс алу ағзаларының созылмалы ауруларының дамуы анықталды: зерттеу басталғаннан кейін бір жылдан соң динамикада (2020 жыл) – көмір кеншілерінің 4-тобында созылмалы синуситтің (5,6%), ӨСОА (2,8%) және пневмокониоздың (2,8%) дамуы, ал 3-тобында созылмалы синуситтің (5,4%) және созылмалы бронхиттің (5,4%) дамуы; зерттеу басталғаннан кейін екі жылдан соң динамикада (2021 жыл) – көмір кеншілерінің 3-тобында өкпенің постковидтік пневмофиброзының рентгенологиялық белгілері (11,1%), 2-тобында созылмалы бронхиттің дамуы (2,8%) және өкпенің постковидтік пневмофиброзының рентгенологиялық белгілері (5,6%), ал 1-тобында созылмалы синуситтің (3,2%) және созылмалы бронхиттің (3,2%) дамуы;

3.2 10 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілер қанының плазмасындағы пурин алмасу көрсеткіштері мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын талдау

3.2.1 10 жылдық жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілер қанының плазмасындағы пурин алмасу көрсеткіштерін талдау

Алынған нәтижелерді сипаттау мақсатында зерттелген көрсеткіштер көмірші кеншілердің жерасты жұмыс өтіліне байланысты пурин метаболиттерінің (гуанин, гипоксантин, аденин, ксантин, несеп қышқылы) деңгейлерінің өзгерістерін бағалау нәтижелері көрсетілді (6-кесте). Топтар

жерасты жұмыс өтілінің ұзақтығына сәйкес 4 топқа жіктелген және бақылау тобы алынған. Әрбір көрсеткіш үшін медиана және интерквартильдік аралық (ME (Q1; Q3)) берілген, ал топаралық айырмашылықтар Краскел–Уоллис әдісімен бағаланды. Маңызды айырмашылықтар анықталған жағдайда топтардың жұптық салыстыруы Манн–Уитни тестімен жүргізілді. Краскел–Уоллис тестінің нәтижелері бойынша гуанин ($p = 0.001$), гипоксантин ($p = 0.009$), аденин ($p = 0.001$) және ксантин ($p = 0.003$) деңгейлерінде жерасты өтілінің өсуімен статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталды. Несеп қышқылы үшін орташа тенденция байқалғанымен, айырмашылық статистикалық деңгейге жеткен жоқ ($p = 0.089$).

Гуанин деңгейі жерасты өтілі ұзараған сайын тұрақты түрде жоғарылайтыны байқалады. Манн–Уитни тесті бойынша маңызды айырмашылықтар төмендегі топтар арасында тіркелді: 0 мен 3 ($p = 0.043$); 0 мен 4 ($p = 0.012$); 1 мен 3 ($p = 0.049$); 1 мен 4 ($p = 0.013$); 2 мен 3 ($p = 0.006$); 2 мен 4 ($p = 0.001$) Бұл гуанин деңгейінің жерасты жұмыс өтілінің артуымен айқын жоғарылауға бейім екенін көрсетеді. Гипоксантин де өтілдің жоғары топтарында артқан: 1 мен 4 ($p = 0.010$); 2 мен 3 ($p = 0.017$); 2 мен 4 ($p = 0.002$). Бұл гипоксантиннің ұзақ мерзімді экспозиция фонында жоғарылауы мүмкін екенін дәлелдейді. Аденин көрсеткіші бойынша да жұмыс өтілі артқан сайын деңгейі жоғарылаған, ал маңызды айырмашылықтар келесі топтар арасында: 0 мен 4 ($p = 0.017$); 1 мен 3 ($p = 0.025$); 1 мен 4 ($p = 0.006$); 2 мен 3 ($p = 0.003$); 2 мен 4 ($p = 0.000$). Бұл аденин деңгейінің жерасты әсеріне сезімтал биомаркер екенін көрсетеді. Ксантин деңгейі ұзақ жұмыс өтілінде жоғарылайды: 0 мен 4 ($p = 0.033$); 1 мен 3 ($p = 0.057$; шектес маңыздылық); 1 мен 4 ($p = 0.013$); 2 мен 3 ($p = 0.005$); 2 мен 4 ($p = 0.001$). Бұл көрсеткіш те пурин алмасуының бұзылыстарының экспозициялық ұзақтыққа тәуелділігін көрсетеді. Несеп қышқылы үшін жалпы топаралық айырмашылықтар статистикалық маңызды емес болды ($p = 0.089$), алайда кейбір жұптық салыстырулар мәнді болды: 0 мен 3 ($p = 0.043$); 1 мен 3 ($p = 0.037$); 2 мен 4 ($p = 0.019$). Аталған көрсеткіштің әсерге белгілі мөлшерде үлес қосатыны көрінеді, бірақ оның мәндері айтарлықтай құбылмалылығымен сипатталады. 6 кесте деректері жерасты жұмыс өтілі артқан сайын пурин метаболиттерінің бірқатар көрсеткіштері (гуанин, гипоксантин, аденин, ксантин) айқын жоғарылайтынын көрсетеді. Бұл созылмалы гипоксиялық және қабынулық процестердің күшеюімен байланысты биохимиялық өзгерістерді көрсетуі мүмкін.

Кесте 6 Көмірші-кеншілердің жерасты жұмыс өтіліне байланысты қан плазмасындағы пулиндік алмасу метаболиттерінің деңгейі (Ме (Q25; Q75))

Көрсеткіштер	Топтар МЕ (Q1;Q3)					Статистический метод Краскеле Уоллиса			Статистический метод Манна Уитни (значение р) **									
	0	1	2	3	4	Н	df	Р*	0 мен 1	0 мен 2	0 мен 3	0 мен 4	1 мен 2	1 мен 3	1 мен 4	2 мен 3	2 мен 4	3 пен 4
Гуанин бірл.экст.	153 (103; 215.5)	139 (114.25; 212)	140.5 (101.75; 186)	182 (147; 226)	196 (151.8; 221.8)	19.28 2	3	0.001	0.638	0.525	0.043	0.012	0.574	0.049	0.013	0.006	0.001	0.544
Гипоксантин бірл.экст.	131.5 (100; 181.75)	114 (95.75; 168)	122,5 (79; 157)	145 (120; 180)	158.5 (126.5; 180.25)	13.57 5	3	0.009	0.554	0.174	0.278	0.070	0.697	0.054	0.010	0.017	0.002	0.43
Аденин бірл.экст.	106 (86.5; 139.75)	94.5 (74.5; 131)	89.5 (49.5; 122.5)	114 (99; 147)	131.5 (102.5; 147.5)	19.28 2	3	0.001	0.353	0.93	0.107	0.017	0.446	0.025	0.006	0.003	0.000	0.48
Ксантин бірл.экст.	160 (124.25 ; 200)	139 (113; 194)	145 (110.5; 171.5)	182 (140; 222)	181 (150.3; 212.3)	15.95 2	3	0.003	0.398	0.136	0.114	0.033	0.630	0.057	0.013	0.005	0.001	0.778
Несеп қышқылы ммоль/л	172,5 (127.75 ; 226.75)	153,5 (125; 225)	164,5 (120.75; 204)	197 (124; 250)	185 (153; 249)	8.072	3	0.089	0.894	0.597	0.255	0.043	0.665	0.282	0.037	0.082	0.019	0.639
НҚ/Кс 2 этап КО	1.29 (1,19; 1,4)	1.19 (1,1; 1,29)	1.37 (1,45; 1,67)	1.35 (0,07; 1,44)	1.32 (1,18; 1,43)	8,272	4	0.082	0.920	0.071	0.283	0.698	0,350	0,204	0.476	0,021	0.077	0.480

Ескерту:

* $p < 0.0127$ критикалық маңыздылық деңгейі Краскеле–Уоллиса бойынша;

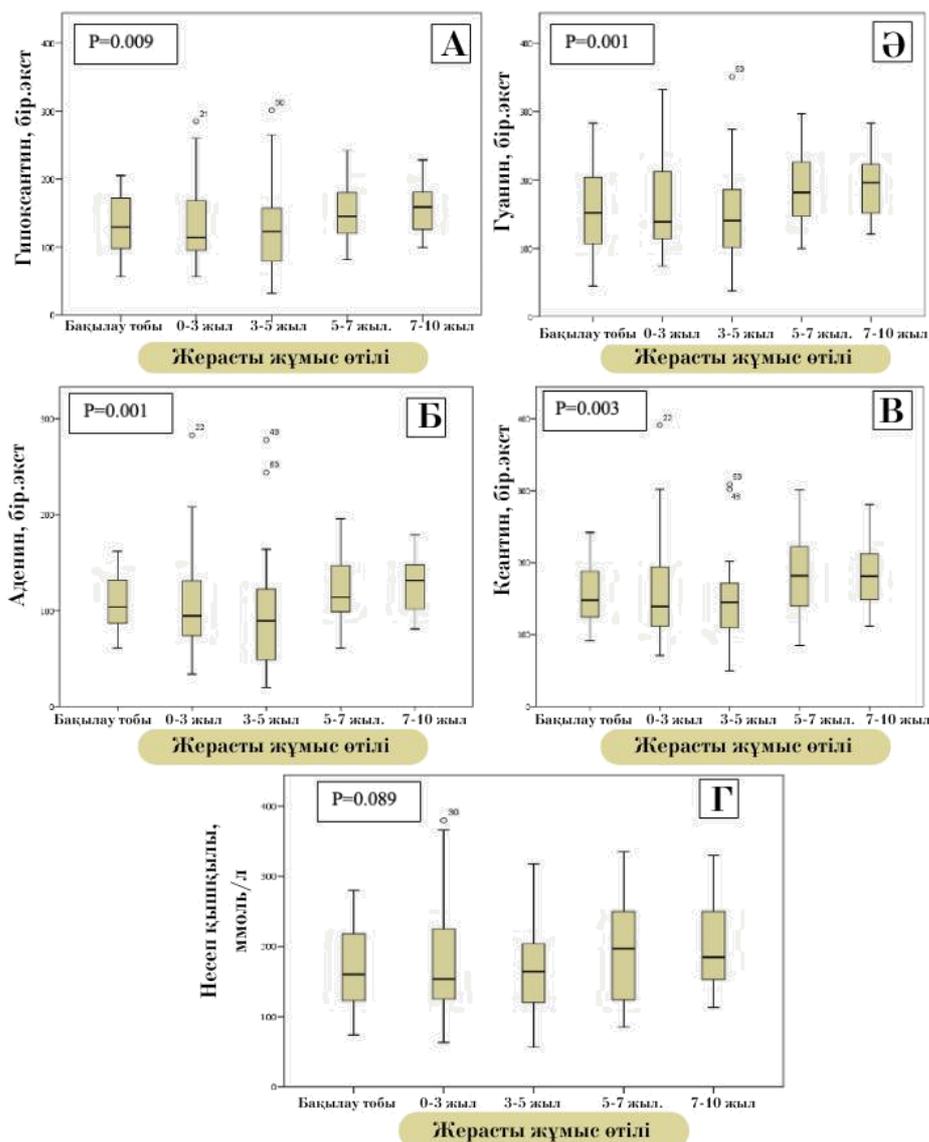
Ме (Q1; Q3) — медиана және интерквартильдік аралық;

Н — Краскел–Уоллис критерийінің статистикасы;

df — еркіндік дәрежесі (degrees of freedom);

** $p < 0.05$ критикалық маңыздылық деңгейі Манна–Уитни бойынша жұптық салыстыру;

Статистикалық маңызды мәндер кестеде қалың шрифтпен ерекшеленген;



Сурет 2 – Көмірші-кеншілер қанының плазмасында пурин алмасу көрсеткіштерінің жерастындағы жұмыс өтіліне байланысты Краскел-Уоллис критерийі бойынша салыстырмалы сипаттамасы

Ескерту: А – гипоксантин; Ә – гуанин; Б – аденин; В – ксантин; Г – несеп қышқылы
 Гуанин, гипоксантин, аденин, ксантин бірліктермен өлшенді, несеп қышқылы ммоль/л өлшемінде анықталды. $p < 0.0127$ критикалық маңыздылық деңгейі

Пурин алмасуы метаболиттерінің қан плазмасындағы топтық деңгейлерін жерасты жұмыс өтіліне байланысты Краскел-Уоллис критерийі арқылы салыстырмалы талдау жүргізу нәтижелері (2-сурет) статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтардың бар екенін көрсетті және жалпы тенденция байқалды – 1 – топта көрсеткіштердің аздап төмендеуі: гуанин – 9% ($p=0,001$), гипоксантин – 13% ($p=0,009$), аденин – 11% ($p=0,001$) және ксантин – 13% ($p=0,003$). Несеп қышқылы деңгейі 11%-ға төмендегені байқалды ($p=0,089$), бірақ оның статистикалық мәнге жетпеген көрсетті.

Пуриндер деңгейі 2 – топта өсе бастайды және ең жоғары шегі 3 – топта байқалады. Мәселен, 2 – топ көмір кеншілерінің қан плазмасында бақылау тобымен салыстырғанда гуаниннің 19%-ға ($p=0,001$), гипоксантиннің 10%-ға ($p=0,009$), адениннің 7,5%-ға ($p=0,001$) және ксантиннің 13%-ға ($p=0,003$) деңгейлерінің жоғарылауы байқалады. 3 – топ көмір кеншілерінде бақылау тобымен салыстырғанда гуаниннің 28%-ға ($p=0,001$), гипоксантиннің 21%-ға ($p=0,009$), адениннің 25,5%-ға ($p=0,001$) және ксантиннің 14%-ға ($p=0,003$) деңгейлерінің айтарлықтай жоғарылауы сақталады. Несеп қышқылы деңгейлерінің статистикалық маңызды айырмашылықтарын анықтау үшін Манн-Уитни критерийі арқылы жұптық салыстырулар жүргізілді: 1 және 3 топтар, 1 және 4 топтар, 2 және 3 топтар, 2 және 4 топтар арасында (6-кесте). Кестеде көрсетілгендей, несеп қышқылының рангтарындағы статистикалық маңызды өзгерістер 2 және 4 топтар ($p=0,019$), 1 және 4 топтар ($p=0,037$) арасында анықталды.

Осылайша, жерасты жұмыс өтілі бойынша топталған көмірші-кеншілердің қан плазмасындағы гуанин, гипоксантин, аденин және ксантин деңгейлерінде статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды. Пурин алмасуы метаболиттерінің флукуациялары келесі бағытта болды: 1 – топта метаболиттер медианасының аздап төмендеуі, содан кейін 2 - топтан бастап олардың өсуі және 3 – топта ең жоғары мәндерге жетуі байқалды.

Көмірші-кеншілердің жасына байланысты пурин алмасуының медианалық көрсеткіштері (аденин, гуанин, гипоксантин, ксантин және несеп қышқылы) 7-кестеде көрсетілген.

Кесте 7 – Көмірші-кеншілердің жасына байланысты пурин алмасуының абсолюттік көрсеткіштері. (Me (Q25; Q75))

Көрсеткіштер ME (Q1;Q3)	Жас ерекшеліктері			H	df	P*
	30 жасқа дейін	30 дан 40 жасқа дейін	40 жастан жоғары			
Гуанин	161 (124; 187)	159 (120.5; 221)	169,5 (137.3; 220)	3.252	2	0.197
Гипоксантин	131 (105; 154)	134 (100; 177)	143 (113.3; 181)	1.276	2	0.528
Аденин	105 (88; 119)	111 (83; 143.5)	122,5 (100.3;147)	3.252	2	0.197
Ксантин	164 (128; 178)	156 (125; 208,5)	164,5 (134.8; 207)	1.276	2	0.528
Несеп қышқылы	184 (131; 216)	165 (124,5;231)	177 (133; 221)	0.193	2	0.908

Ескерту: * $p=0.05$ критикалық маңыздылық деңгейі; H — Краскел–Уоллис критерийінің статистикасы; df — еркіндік дәрежесі (degrees of freedom)

40 жастан асқан топта гуанин, гипоксантин және аденин деңгейлерінің медианалық мәндері сәл жоғары болды. Ал ксантин мен несеп қышқылының деңгейлері үш жас тобы арасында қарама-қарсы бағытта өзгерді.

Краскел-Уоллис критерийі бойынша жүргізілген топаралық салыстырулар, көмірші-кеншілердің жасына байланысты статистикалық маңызды өзгерістерді анықтамады.

Көмірші-кеншілердің жұмыс өтіліне байланысты топтары мен бақылау тобында ксантинооксидаза белсенділігі немесе пурин алмасуының салыстырмалы көрсеткіштері ксантин/гипоксантин, несеп қышқылы/ксантин, несеп қышқылы/гипоксантин қатынастары бойынша талданды. Гипоксияны бағалау үшін ксантин/гипоксантин қатынасы есептелді (8-кесте).

Кесте 8 – Көмірші-кеншілердің жұмыс өтіліне сай топтардағы ксантинооксидаза белсенділігі мен гипоксиясының талдауы (Me (Q25; Q75))

Көрсеткіштер	Топтар					N	df	P
	0 топ	1 топ	2 топ	3 топ	4 топ			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кс/ГКс 1 этап КО	1.04 (0,9; 1,13)	1.15 (1,09; 1,28)	1.15 (1,04; 1,27)	1.08 (0,98; 1,16)	1.1 (1,02; 1,18)	2,092	4	0,719
НҚ/Кс 2 этап КО	1.29 (1,19; 1,4)	1.19 (1,1; 1,29)	1.37 (1,45; 1,67)	1.35 (0,07; 1,44)	1.32 (1,18; 1,43)	8,272	4	0,082
НҚ/ГКс жалпы этап КО	1.18 (1,10; 1,27)	1.15 (1,09; 1,28)	1.17 (1,12; 1,36)	1.20 (1,15; 1,25)	1.19 (1,14; 1,23)	2,092	4	0,719
Кс/Г	0.97 (0,93; 1,28)	0.99 (0,93; 1,04)	0.97 (0,92; 1,1)	1 (0,93; 1,03)	0.97 (0,94; 1,01)	1,612	4	0,807

Ескерту: * $p=0.0127$ критикалық маңыздылық деңгейі; Кс- ксантин; Кс – гипоксантин; НҚ – несеп қышқылы; Г-гуанин; КО – ксантинооксидаза; N — Краскел–Уоллис критерийінің статистикасы; df — еркіндік дәрежесі.

8-кестеде көрсетілгендей Краскел-Уоллис критерийін қолдану нәтижесінде аталған топтарда статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ.

Дегенмен несеп қышқылы/ксантин тобының p мәні ең төменгі деңгейде болғанымен, статистикалық маңыздылыққа жетпегендіктен, көмірші-кеншілердің жерасты жұмыс өтілі бар топтары мен бақылау тобы арасында U Манн-Уитни критерийі арқылы жұптық салыстырулар жүргізілді (6-кесте). Статистикалық маңыздылығы бар айырмашылықтар тек несеп қышқылы/ксантин көрсеткіші бойынша 2 және 3 топтар арасында анықталды.

Осылайша, 2 - топта ксантинооксидаза көрсеткіштері белсенділігі артып, ксантиннің несеп қышқылына дейін тотығуын катализдейді, содан кейін төмендейді.

Ксантинооксидаза белсенділігінің талдауы және гипоксия деңгейі көмірші-кеншілерінің жасына тәуелді емес (9-кесте).

Кесте 9 – Көмірші-кеншілердің жасына сай ксантинооксидаза белсенділігі мен гипоксияны талдау (Me (Q25; Q75))

Көрсеткіш ME (Q1; Q3)	Жас ерекшеліктері			H	df	P*
	До 30 лет	От 30 до 40 лет	Более 40 лет			
Кс/ГКс	1.21 (1.13; 1.29)	1.19 (1.11; 1.27)	1.2 (1.15; 1.25)	0.589	2	0.745
ЗҚ/Кс	1.13 (1.04; 1.22)	1.11 (0.98; 1.19)	1.04 (0.97; 1.14)	0.946	2	0.623
ЗҚ/ГКс	1.4 (1.22; 1.53)	1.35 (1.13; 1.47)	1.28 (1.14; 1.41)	3.83	2	0.147
Кс/Г	0.98 (0.94; 1.08)	0.98 (0.92; 1.06)	1.01 (0.95; 1.03)	0.946	2	0.623

Ескерту: * $p < 0.05$ критикалық маңыздылық деңгейі; Кс- ксантин; ГКс – гипоксантин; ЗҚ – несеп қышқылы; Г-гуанин; Me (Q1; Q3) — медиана және интерквартильдік аралық; H — Краскел–Уоллис критерийінің статистикасы; df — еркіндік дәрежесі (degrees of freedom).

Осылайша, ксантинооксидаза белсенділігі мен гипоксия деңгейі көмірші-кеншілерінің жасына тәуелді емес. Несеп қышқылының/ксантинге қатынасының мәні 2 – тобында 6%-ға ($p=0,082$) жоғарылап, кейін ксантинооксидазаның оксидативті белсенділігі төмендегені байқалады, және бұл өзгерістер статистикалық тұрғыдан маңызды ерекшеліктерге ие.

Кеншілердің жұмыс өтілі топтарындағы пурин алмасу қарқындылығының (ПАҚ) талдауы 10-кестеде көрсетілген.

10-кесте мәліметтеріне сәйкес пурин алмасу қарқындылығы (ПАҚ) ұсынылған топтарда өзгермейді және көмірші-кеншілерінің жерасты жұмыс өтіліне тәуелді емес ($p=0,817$). Осылайша, кеншілердің плазма қанындағы пурин алмасу қарқындылығы жасына және жерасты жұмыс өтіліне байланысты емес.

Кесте 10 – Көмірші-кеншілердің жұмыс өтіліне сай топтардағы пурин алмасуының қарқындылығын (ПАҚ) талдау.(Me (Q25; Q75))

Көрсеткіштер	Жұмыс өтілі бар топ					H	df	P
	0 топ	1 топ	2 топ	3 топ	4 топ			
Кс/ГКс	0.40 (0,37; 0,42)	0,38 (0,37; 0,43)	0,39 (0,3; 0,43)	0,38 (0,37; 0,44)	0,39 (0,38; 0,42)	1,554	4	0,817

Ескерту: * $p < 0.05$ критикалық маңыздылық деңгейі; Кс – ксантин; ГКс – гипоксантин; H — Краскел–Уоллис критерийінің статистикасы; df — еркіндік дәрежесі

3.2.2 10 жылдық жерасты өтілі бар көмірші-кеншілер қанының плазмасындағы жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын талдау

Кесте 11 бойынша талдауда ҚЕФ (қышқылда еритін фракция), жасушадан тыс ДНҚ (жт-ДНҚ) және жасушадан тыс РНҚ (жт-РНҚ) деңгейлерінің жерасты еңбек өтіліне байланысты өзгерістері көрсетілген. Барлық көрсеткіштер медиана (МЕ) және квантильдер (Q1; Q3) түрінде берілген. Топтар 0–ден 4–ке дейін кеншілердің жұмыс өтіліне сәйкес бөлінген. Статистикалық талдау екі әдіспен жүргізілген: Краскел–Уоллис критерийі — 5 топ арасындағы жалпы айырмашылықты бағалау. (Маңыздылық деңгейі $p < 0.0127$). Екіншісі Манн–Уитни тесті — топтар арасындағы жұптық салыстыру (мысалы, 0 мен 1, 0 мен 2 және т.б.) (Маңыздылық деңгейі $p < 0.05$). ҚЕФ бойынша нәтижелеріне тоқталсақ 0-топқа қарағанда ҚЕФ деңгейі 3-топта ($p = 0.001$) және 4-топта ($p = 0.024$) айтарлықтай жоғары. Бұл жерасты еңбек өтілі ұлғайған сайын тіндік бұзылыстар мен қабыну маркерлерінің артатынын көрсетеді. 1–2 топтарда айқын айырмашылық байқалмайды. Ұзақ уақыт жерасты жұмысымен айналысатын кеншілерде ҚЕФ деңгейі айтарлықтай жоғарылап, бұл тіндердің зақымдануын және қайта қалпына келтіру процестердің әлсіреуін көрсетеді. Жасушадан тыс ДНҚ бойынша нәтижелер 0-топпен салыстырғанда 1-топта ($p = 0.009$) және 4-топта ($p = 0.024$) ДНҚ деңгейі жоғары. Бұл ұзақ мерзімді шаң экспозициясы жасушалық зақымдануды күшейтетінімен түсіндіріледі. 2–3 топтарда ауытқу бар, бірақ маңыздылық шегіне жетпейді. Жт-ДНҚ деңгейінің артуы өкпе тініндегі жасушалардың деструкциясы күшейетінін білдіреді. Жасушадан тыс РНҚ нәтижелері 1-топта 0-топпен салыстырғанда өте жоғары ($p = 0.000$). 2-топта да ($p = 0.009$) өсім бар. 3-топта 0-топқа қарағанда төмендеу байқалады ($p = 0.001$), алайда бұл топта медиана тұрақты. 4-топта 1-топпен салыстырғанда төмен ($p = 0.042$). Жасушадан тыс РНҚ деңгейінің айтарлықтай жоғарылауы созылмалы қабыну, жасушаның қалыпты қызметін сақтау қабілетінің уақытша немесе тұрақты төмендеуі, құрылымдық өзгерістеріне және өкпенің қайта құрылу үдерістерімен байланысты. Көрсеткіштің 1 және 2 топтарда күрт жоғары болуы ерте кезеңдегі қабыну реакциясының белсенділігін көрсетеді.

Жерасты жұмыс өтіліне байланысты көмірші-кеншілерінің қан плазмасындағы ҚЕФ пен жтРНҚ деңгейлерінде статистикалық тұрғыдан маңызды өзгерістер анықталды. ҚЕФ медианалық мәні 5 жылдан астам жұмыс өтілі бар топта екі есе жоғарылады. ЖтРНҚ деңгейі 3 жылға дейінгі жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілер тобында 4 есеге артып, 5 жылдан астам жұмыс өтілі бар топта төмендеді. Плазмадағы жтДНҚ медианалық мәндері жұмыс өтіліне байланысты артып, ең жоғары деңгейіне 4-топта (жұмыс өтілі 7 жылдан 10 жылға дейін) жетті. Алайда, p мәні статистикалық маңыздылық шегіне жеткен жоқ.

Кесте 11 – Жерастында жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілердің қан плазмасындағы ҚЕФ, жасушадан тыс ДНҚ (жтДНҚ) және жасушадан тыс РНҚ (жтРНҚ) деңгейлерінің талдауы (Me (Q25; Q75))

Көрсеткіштер	Топтар МЕ (Q1;Q3)					Краскеле Уолиса бойынша статистикалық әдіс			Әдіс жүргізіп статистикалық әдісі (р маңыздылық деңгейі) **									
	0	1	2	3	4	Н	df	Р*	0 мен 1	0 мен 2	0 мен 3	0 мен 4	1 мен 2	1 мен 3	1 мен 4	2 мен 3	2 мен 4	3 пен 4
КЕФ	0.002497 (0.001857 ; 0.003486)	0.003654 (0.003092 ; 0.005217)	0.003749 (0.002972 ; 0.005822)	0.004 567 (0.00 3132; 0.006 226)	0.004004 (0.003176; 0.005987)	20.165	4	0.00*	0.009	0.9	0.216	0.001	0.130	0.618	0.302	0.242	0.024	0.242
Жт ДНҚ	0.000877 (0.000629 ; 0.001217)	0.001284 (0.000816 ; 0.001665)	0.000815 (0.000293 ; 0.001706)	0.001 069 (0.00 0526; 0.002 129)	0.001386 (0.000883; 0.00202)	11.904	4	0.018	0.009	0.9	0.216	0.001	0.130	0.618	0.302	0.242	0.024	0.242
Жт РНҚ	0.001092 (0.000829 ; 0.001719)	0.004304 (0.002343 ; 0.010799)	0.002251 (0.000897 ; 0.003124)	0.001 617 (0.00 1323; 0.002 362)	0.001432 (0.001227; 0.001721)	46.977	4	0.00*	0.00	0.009	0.001	0.063	0.000	0.000	0.000	0.716	0.039	0.042

Ескерту:

* $p < 0.0127$ критикалық маңыздылық деңгейі Краскеле–Уоллиса бойынша;

Me (Q1; Q3) — медиана және интерквартильдік аралық;

Н — Краскел–Уоллис критерийінің статистикасы; df — еркіндік дәрежесі (degrees of freedom).

** $p < 0.05$ критикалық маңыздылық деңгейі Манна–Уитни бойынша жұптық салыстыру

Статистикалық маңызды мәндер кестеде қалың шрифтпен ерекшеленген.

Біздің зерттеуіміздің шеңберінде жасушадан тыс ДНҚ деңгейі көмір-жыныс шаңының созылмалы экспозициясының ұзақтығына тәуелді және бұл процесс толқын тәрізді сипатқа ие.

Бақылау тобына қатысты жасушадан тыс ДНҚ деңгейінің 1,2-1,5 есе ($p=0.018$) және жТРНҚ деңгейінің 1,48-1,31 есе ($p=0,001$) жоғарылауы ағзаның дезадаптация процестерінің іске қосылғанын куәландырады. Яғни, жасушадан тыс ДНҚ деңгейі алғашқы үш жылда 1,2 есе жоғарылайды, бұл ағзаның бастапқы реактивтілігін көрсетуі мүмкін, әрі қарай жерасты жұмыс өтілі 7 жылға дейін болғанда бұл мәндер бастапқы деңгейге жетеді, бұл элиминация процестерінің іске қосылуымен байланысты болуы мүмкін. Жерастындағы жұмыс өтілі 7 жылдан асқаннан кейін бақылау тобына қатысты жасушадан тыс ДНҚ мәндерінің қайтадан 1,5 есе өсуі байқалады, бұл дезадаптация процестерін көрсетуі мүмкін. Осылайша, жоғарыда келтірілген деректерге сүйене отырып, көмір-жыныс шаңымен бастапқы жанасу кезінде көмір кеншілерінде оны элиминациялауға бағытталған бейімделу процесі іске қосылады деп болжауға болады. Алайда, осы шаңның ұзақ мерзімді экспозициясы (5 жылдан астам) ағзаның дезадаптациясына бағытталған каскадты реакциялардың іске қосылуына әкеледі.

Қан плазмасындағы жасушадан тыс РНҚ-ның тек аз ғана бөлігі еркін күйде болады. Көп бөлігі везикулаларда немесе ақуыз молекулаларымен байланысқан күйде сақталады, бұл оларды РНҚ-азаның әсерінен қорғайды. Жасушадан тыс РНҚ-ның рөлін зерттеу биомедициналық ғылымдағы перспективті бағыттардың бірі болып табылады. Олар жасушалар арасындағы ақпарат алмасуға, белгілердің берілуіне және ақуыз молекулаларының тасымалына қатысады.

3.3 Көмірші-кеншілер метаболиттерінің маңыздылығын көпфакторлы тәуелділіктер негізінде жерастында жұмыс өтіліне байланысты зерттелген көрсеткіштерді бағалау

Көмірші-кеншілер қызметкерлерінде тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларының даму қаупіне пуриндік метаболиттердің, жасушадан тыс нуклеин қышқылдары маркерлерінің және бірқатар клиникалық-кәсіби факторлардың әсерін бағалау үшін жүргізілген көпфакторлы логистикалық регрессиялық талдаудың нәтижелері төмендегі кестеде көрсетілген (Кесте 12; 13).

Кесте 12 - Көмірші-кеншілердегі пурин алмасуы көрсеткіштерінің жалпы нәтижелерге әсерін бағалау үшін жүргізілген бірөлшемді логистикалық регрессия нәтижелері

Көрсеткіш	B (SE)	P	95% ДИ для exp B		
			Lower	Exp B	Upper
Ксантин	1.356 (0.527)	0.01	0.992	3.880	1.003
Гуанин	1.384 (.501)	0.006	0.992	3.990	1.003
Гипоксантин	0.998 (0.365)	0.006	0.995	2.712	1.004
Аденин	1.304 (0.475)	0.006	0.990	3.683	1.005
Ксантин	1.356 (0.527)	0.010	0.992	3.880	1.003
Несеп қышқылы	1.315 (0,505)	0.009	0.993	3.726	1.003
ҚЕФ	1.014 (0.337)	0.003	0.000	2.755	2.38×10^{51}
жтДНҚ	0.858 (0,3)	0.004	0.000	2.358	1.14×10^{209}
жтРНҚ	0.935 (0,181)	0.000	0.000	2.546	3.69×10^{17}
Жас	1.072 (.797)	0.178	0.955	2.920	1.041
Еңбекке уақытша жарамсыздық парағының ұзақтығы	1.539	0.000	0.915	4.660	0.972
Жұмыс өтілі	0.452	0.186		1.571	
Жұмыс өтілі (1)	0.780	0.155	0.744	2.182	6.399
Жұмыс өтілі (2)	0.486	0.351	0.586	1.626	4.515
Жұмыс өтілі (3)	0.647	0.209	0.696	1.909	5.236
Жұмыс өтілі (4)	0.541	0.083	1.640	1.718	4.613

Ескерту: B (SE) – регрессия коэффициенті (стандартты қатесімен бірге); Lower – төменгі шекарасы; Exp(B) – ықтималдықтар қатынасы; Upper – жоғарғы шекарасы; 95% ДИ – 95% сенімді интервал.

Берілген кестеде көмірші-кеншілердің тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларының даму қаупіне пурин алмасуының биохимиялық көрсеткіштері мен бірқатар клиникалық-кәсіби айнымалылардың әсерін бағалауға арналған логистикалық регрессия нәтижелері келтірілген. Әрбір айнымалы үшін регрессия коэффициенттері (B), олардың стандартты қателері (SE), статистикалық маңыздылық деңгейі (p), сондай-ақ Exp(B) мәндері және олардың 95% сенімді интервалдары көрсетілген.

Анализ нәтижелері бойынша ксантин, гуанин, гипоксантин, аденин және несеп қышқылы сияқты пуриндік метаболиттер респираторлық патологияның

даму қаупімен статистикалық тұрғыда байланысқан ($p < 0,01$). Бұл көрсеткіштердің $\text{Exp}(B) > 1$ болуы олардың деңгейі артқан сайын патологиялық үрдістің даму ықтималдығының жоғарылайтынын білдіреді. Сенімділік интервалдардың салыстырмалы түрде тар болуы алынған нәтижелердің тұрақтылығын және модельдің сенімділігін айғақтайды.

Клеткалық фрагментацияның маркері (КЕФ), сондай-ақ жасушадан тыс ДНҚ мен РНҚ деңгейлері жоғары статистикалық маңыздылық көрсетті ($p < 0,01$). Аталған биомаркерлер бойынша $\text{Exp}(B)$ мәндерінің жоғарғы шекараларының өте үлкен болуы олардың әсерінің айқындылығын немесе деректердің айтарлықтай вариабельділігін көрсетуі мүмкін. Бұл көрсеткіштердің жоғарылауы тіндік зақымдану, қабыну және жасушалық деструкция процестерінің күшеюімен байланысты екенін растайды.

Жас көрсеткіші респираторлық аурулардың даму қаупімен статистикалық маңызды байланыс көрсеткен жоқ ($p = 0,178$), бұл осы зерттеу тобы үшін жас факторының айқын детерминант еместігін білдіреді. Ал еңбекке уақытша жарамсыздық парағының ұзақтығы жоғары маңыздылық танытты ($p < 0,001$). Мұндай байланыс ұзақ уақыттық функционалдық бұзылыстары бар жұмысшыларда еңбек жағдайларының әсеріне сезімталдықтың жоғары болуы мүмкін екенін көрсетеді.

Жұмыс өтілінің айнымалысы және оның категориялық топтары (1–4) бойынша нәтижелер әрқелкі болды. Жалпы жерасты жұмыс өтілінің көрсеткіші маңыздылық деңгейіне жетпегенімен ($p = 0,186$), жерастында жұмыс өтілінің ең жоғары санаты – 4-топ (ұзақ жерасты жұмыс өтілі) – статистикалық тұрғыдан маңызды ($p = 0,083$ деңгейінде тенденция, ал көпфакторлы модельде $p = 0,025$). Бұл көмір шахталарында ұзақ уақыт еңбек ету тыныс алу жүйесінің созылмалы ауруларының даму қаупін арттыратынын жанама түрде көрсетеді.

Талдауға жұмыс өтілінің үздіксіз көрсеткіші де, оның категориялық градациялары да енгізілді. Жұмыс өтілінің негізгі көрсеткіші статистикалық маңыздылық деңгейіне жетпеді ($p = 0,186$). Алайда категориялық көрсеткіштердің біреуі (Жұмыс өтілі (4)) маңыздылыққа жақын мән көрсетті ($p = 0,083$), бұл жерасты жағдайларында ұзақ уақыт еңбек ету факторын тереңірек зерттеуді немесе іріктеме көлемін ұлғайтуды қажет ететінін меңзейді.

Логистикалық регрессия нәтижелері 14-кестеде көрсетілген. Жалпы топқа мынадай жағдайлар енгізілді: өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА), созылмалы бронхит, созылмалы синусит, пневмокониоз. Олар келесідей кодталды: 1 – кез келген аурудың болуы, 0 – ешбір аурудың болмауы.

Көпфакторлы логистикалық регрессиялық нәтижелері көрсеткендей, зерттелген биохимиялық көрсеткіштер мен жұмыс өтілі топтары тыныс алу жүйесінің патологиясының даму ықтималдығына әртүрлі дәрежеде ықпал етеді. Ксантин концентрациясы мен нәтижелік көрсеткіш арасындағы байланыс теріс бағытты болып, статистикалық мәнділік деңгейінде байқалды ($B = -0.051$, $p = 0.044$).

Кесте 13 Әр түрлі жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілерде жиынтық нәтижелерге тәуелсіз факторлардың әсерін бағалау бойынша логистикалық регрессия нәтижелері

Показатель	B (SE)	P	95% ДИ для exp B		
			Lower	Exp B	Upper
Константа	1.721 (0.209)	0.000		5.593	
Гуанин	0.079 (1.254)	0.949	0.131	1.083	1.779
Ксантин	-0.051 (0.025)	0.044*	0.904	0.950	0.999
НҚ	0.020 (0.011)	0.072	0.998	1.020	1.043
ҚЕФ	705.40 (406.301)	0.083	0.000	2.248	
жтРНҚ	1.372 (0.507)	0.007*	1.460	3.945	10.660
0 топ	-	0.113			
1 топ	0.089 (0.791)	0.911	0.232	1.093	5.149
2 топ	0.712 (0.803)	0.376	0.422	2.037	9.835
3 топ	1.786 (0.952)	0.061	0.922	5.964	38.561
4 топ	2.159 (0.966)	0.025*	1.304	8.664	57.549

Ескерту: Зерттеуге енгізілген айнымалылар: Гуанин, Гипоксантин, Аденин, Ксантин, Несеп қышқылы, ҚЕФ, жт ДНҚ, жт РНҚ, жас, аурухана парағында болу ұзақтығы, жерасты еңбек өтілі ұзақтығы *Маңыздылықтың критикалық деңгейі $p=0,05$ B(SE) регрессия коэффициенті (стандарттық қате); Lower төменгі шекара; Exp B оқиғаның болу ықтималдылығы; Upper жоғарғы шекара

Ықтималдылық қатынасының мәні $\text{Exp}(B) = 0.950$ (95% CI: 0.904–0.999) ксантин деңгейінің бір бірлікке жоғарылауымен патология даму ықтималдығының аздап төмендейтінін көрсетті. Бұл пурин алмасуының төменгі деңгейдегі дисфункцияларының тыныс алу жүйесінің патогенезінде маңызды рөл атқаратынын айғақтайды.

Жасушадан тыс РНҚ (жтРНҚ) концентрациясы зерттелетін патологияның дамуына айтарлықтай оң әсер ететінін көрсетті ($B = 1.372$, $p = 0.007$). $\text{Exp}(B) = 3.945$ (95% CI: 1.460–10.660) шамасы бойынша жтРНҚ деңгейінің жоғарылауы тәуекелді айтарлықтай арттырады, бұл қабыну процестерінің күшеюін және жасушалық зақымданумен байланысты биохимиялық механизмдердің патогенезге тікелей ықпалын көрсетеді. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, жерастында жұмыс істейтін көмірші - кеншілерде жасушадан тыс РНҚ деңгейі жұмыс өтілінің алғашқы жылдарынан бастап жоғарылап, әрі қарай да жоғары күйінде сақталған. Осыған байланысты жтРНҚ потенциалды биомаркер ретінде диагностикалық және болжамдылық маңызға ие болып отыр.

Қышқылда еритін фракция (ҚЕФ) үшін байқалған аса үлкен коэффициент ($B = 705.40$, $p = 0.083$) «тамаша бөліну» (perfect separation) феноменіне байланысты болуы мүмкін. Мұндай жағдайлар параметрлерді бағалауды тұрақсыздандырып, сенімді интервалдардың шектерін анықтауда қиындықтар тудырады, сондықтан ҚЕФ бойынша интерпретация тек сақтықпен жүргізілді.

Жұмыс өтілі топтарын талдау барысында тәуекелдің өсу тенденциясы анықталды. 4-топтағы субъектілерде патологияның даму ықтималдығы базалық

(0) топқа қарағанда 8.66 есе жоғары болды ($B = 2.159$, $p = 0.025$), ал 3-топ та тәуекелдің өсуін көрсетсе де, статистикалық маңыздылыққа жетпеді ($B = 1.786$, $p = 0.061$). Бұл нәтижелер ұзақ мерзімді жерасты еңбек жағдайларының ағзаның биохимиялық және қабынулық өзгерістерді күшейтетінін және тыныс алу жүйесі ауруларының даму қаупін арттыратынын дәлелдейді. Нәтиже бойынша формула, «Көмірші-кеншілерде респираторлық патологияның даму ықтималдығын болжау» моделі жасалды. Бұл формула — көмірші - кеншілердің пурин алмасуы көрсеткіштері мен жерасты еңбек өтілі топтарына қатысты оқиғаның (мысалы, белгілі бір аурудың немесе клиникалық жағдайдың) орын алу ықтималдығын бағалайтын логистикалық регрессия формуласы. Түсіндірмесі төмендегідей:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = 1.721 + 0.079 (\text{Гуанин}) - 0.051 (\text{Ксантин}) + 0.020 (\text{НК}) + 705.40 (\text{ҚЕФ}) + 1.372 (\text{жТРНК}) + 0.089 (\text{Топ}_1) + 0.712 (\text{Топ}_2) + 1.786 (\text{Топ}_3) + 2.159 (\text{Топ}_4). \quad (4)$$

Мұндағы:

p — оқиғаның орын алу ықтималдығы;

$\ln(p/(1-p))$ — ықтималдық логиті, яғни ықтималдықтың логарифмі. 1.721 — константа (β_0), базалық ықтималдық.

Топ_1 – Топ_4 — еңбек өтілінің категориялары үшін фиктивті айнымалылар (0-топ — референс)

Формуладағы $0.079 \times \text{Гуанин}$, $-0.051 \times \text{Ксантин}$ және т.б. — әрбір биохимиялық көрсеткіштің коэффициенттері. Мысалы: Позитивті коэффициент (мысалы, Гуанин, жТРНК) оқиғаның ықтималдығының өсуіне әсер етеді. Негативті коэффициент (мысалы, Ксантин) оқиғаның ықтималдығын азайтады. ҚЕФ коэффициенті (705.40) — өте үлкен мән, бұл айнымалының деректер диапазонының тарлығы немесе «идеалды бөліну» әсерінен болуы мүмкін. Бұл формулада әрбір көрсеткіштің және еңбек өтіліне байланысты топтарының ықтималдыққа қосқан тәуелді әсерін сандық түрде сипаттайды. Гуанин және несеп қышқылы (НК) көрсеткіштері статистикалық мәнділікке жетпегенімен, олардың бағыттары пурин алмасуының кешенді өзгерістерін көрсетеді және патогенетикалық рөлін зерттеуге қосымша негіз береді.

Қорытындылай келе, алынған нәтижелер жерасты еңбек өтілі, пурин алмасуының кейбір компоненттері және жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының деңгейлері тыныс алу жүйесі патологиясының дамуына ықпал ететін тәуелсіз және өзара байланысты факторлар екенін көрсетті. Пуриндер мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының катаболизм ерекшеліктерін зерттеу 10 жылға дейінгі жерасты жұмыс өтілі бар көмірші-кеншілерде осы процестердің өзгеруі аясында созылмалы өкпе ауруларының даму қаупін болжауға мүмкіндік береді. Бұл деректер көмірші-кеншілер үшін патологияның ерте диагностикасы мен алдын алу шараларды жоспарлауда ғылыми-практикалық маңызға ие.

3.4 Талқылау

Алынған деректер негізінде «Көмірші-кеншілерде респираторлық патологияның даму ықтималдығын болжау» моделі әзірленіп, ұсынылды. Бұл модель есептелген коэффициенттері (β) бар логистикалық регрессия формуласына негізделген және көмірші-кеншілерде респираторлық патологияның даму ықтималдығын бағалауға мүмкіндік береді.

Осы зерттеудің негізіне «АрселорМиттал Теміртау» акционерлік қоғамының көмір департаментіне қарасты Күзембаев атындағы шахтада жұмыс істейтін 140 практикалық тұрғыдан сау кеншілер арасында жүргізілген обсервациялық проспективті когорттық бақылау алынған. Зерттеудің дәл осындай дизайнын таңдау уақыт бойынша биохимиялық және функционалдық көрсеткіштердің динамикасын зерделеу қажеттілігімен, сондай-ақ қолайсыз жерасты еңбек жағдайларында жұмыс өтілінің ұлғаюы әсерінен қалыптасатын ерте, клиникаға дейінгі өзгерістерді анықтау мүмкіндігімен негізделді.

Іріктеме көлемін есептеу Epi Info™ бағдарламасын пайдалану арқылы жүзеге асырылды, бұл ретте қалыптастырылған когорта шахтаның жерасты тау-кен жұмысшыларының жалпы санының (1294 адам) 10,9%-ын құрады. Мұндай үлес эпидемиологиялық зерттеулер үшін іріктеменің репрезентативтілігіне қойылатын әдіснамалық талаптарға толық сәйкес келеді. Қатысушылардың аталған үлесі жерасты еңбек өтілі, пурин алмасуының биохимиялық көрсеткіштері және жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының метаболизмі арасындағы мәнді ассоциацияларды анықтауға жеткілікті статистикалық қуатты қамтамасыз етті.

Зерттеуге қатысушыларды іріктеу стратификацияланған іріктеме әдісімен жүргізілді, бұл зерттелетін контингенттің кәсіби біртекті еместігін ескеруге және жерасты негізгі мамандықтарының өкілдерін қамтуға мүмкіндік берді: жерасты тау-кен жұмысшылары, жерасты электрослесарлары, тазалау забойының жұмысшылары, бұрғылаушылар, тау-кен шеберлері, электровоз машинистері және тау-кен қазу машиналарының машинистері. Мұндай тәсіл еңбек жағдайлары мен физикалық жүктеме деңгейлеріндегі кәсіби айырмашылықтардың зерттеу нәтижелеріне ықпалын барынша азайтып, алынған деректердің ішкі валидтілігін арттырды.

Іріктемені қалыптастыру 2019 жылдың маусым–қыркүйек айлары аралығында, Қарағанды қаласындағы «Гиппократ» ЖШС медициналық фирмасында жоспарлы медициналық тексерулерден өту барысында, барлық қатысушылар ақпараттандырылған келісімге қол қойғаннан кейін жүргізілді. Бұл биомедициналық зерттеулерді жүргізудің этикалық қағидаттарының сақталуын қамтамасыз етіп, бақылау басталған сәтте клиникалық айқын созылмалы аурулары жоқ тұлғаларды когортаға енгізуге мүмкіндік берді.

Зерттеудің маңызды әдіснамалық артықшылығы – электрондық денсаулық паспорттарын (ЭДП) пайдалану болып табылады. Олардың негізінде динамикалық ретроспективті және проспективті бақылау жүргізілді. Зерттелген барлық тұлғалар бақылау кезеңінің бүкіл барысында шахтаның қызметкерлері болып табылып, жыл сайын міндетті медициналық тексерулерден өтіп отырды,

олардың нәтижелері жүйелі түрде ЭДП-да тіркеліп отырды. Бұл денсаулық көрсеткіштерінің жеке динамикасын қадағалауға, созылмалы аурулардың жаңа жағдайларын анықтауға және оларды бастапқы биохимиялық және функционалдық сипаттамалармен салыстыруға мүмкіндік берді.

Зерттеуге енгізілген сәтте барлық қатысушылар практикалық тұрғыдан сау тұлғалар санатына жатқызылып, оларда диагностикаланған созылмалы аурулар болған жоқ. Бұл анықталған өзгерістерді қалыптасып қойған патологияның екіншілік көріністері емес, ерте, бастапқы өзгерістер ретінде интерпретациялау үшін қағидаттық маңызға ие.

Перспективті бақылау кезеңінде зерттелген когортада өлім жағдайлары тіркелмеді, соған байланысты зерттеу басындағы және соңындағы топтардағы қатысушылар саны өзгеріссіз қалды. Аталған жайт қатысушылардың шығып қалуына байланысты жүйелі қателіктің болуын жоққа шығарады және алынған нәтижелердің сенімділігін арттырады.

Зерттеудің бірінші кезеңінде зерттелушілерді іріктеу қосу және шығару критерийлеріне сәйкес жүргізілді. Одан кейін әрқайсысында кемінде 30 адамнан тұратын 4 топ қалыптастырылды. Топтарды толықтыру кездейсоқ әдіспен жүзеге асырылды.

Пурин алмасуының метаболиттері мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының деңгейі созылмалы аурулардың болуына және сыртқы факторлардың әсер ету ұзақтығына байланысты өзгертінін ескере отырып, зерттеудің негізгі тобына жерасты еңбек өтілі 1 жылдан 10 жылға дейінгі, созылмалы аурулары жоқ, практикалық тұрғыдан сау тұлғалар енгізілді. Сонымен қатар, шахтада жұмыс істемейтін практикалық тұрғыдан сау адамдардан тұратын бақылау тобы қалыптастырылды.

Алдыңғы жүргізілген зерттеулердің деректеріне сәйкес, жерасты еңбек өтілі ≥ 10 жыл болатын көмірші-кеншілерде пневмокониоздың, созылмалы бронхиттің және басқа да созылмалы респираторлық аурулардың жиілігі мен ауырлығы айтарлықтай жоғары екені анықталған [67]. Perret және әріптестері (2017) еңбек өтілі 10 жылдан асқан кеншілерде шаңдық өкпе ауруларының даму қаупі едәуір артатынын көрсеткен [64]. Сол сияқты, Blackley және әріптестері (2018) жерасты еңбек өтілі ≥ 10 жыл болған жағдайда пневмокониоздың таралуы айтарлықтай жоғарылайтынын дәлелдеген [63].

Сонымен қатар, біздің зерттеуде жерасты еңбек өтілі ≤ 10 жыл болатын салыстырмалы түрде «сау» контингенттің таңдалуы респираторлық аурулардың клиникалық айқын формалары қалыптасқанға дейінгі ерте кезеңдерде пайда болатын өзгерістерді анықтауға мүмкіндік берді. Petsonk және әріптестері (2013) еңбек өтілі 5–15 жыл аралығындағы жұмысшыларда өкпенің вентиляциялық функциясының (FEV1, FVC) төмендей бастағанын анықтап, бұл кезеңді респираторлық зақымданудың бастапқы сатысы ретінде сипаттаған [66]. Laney және Weissman (2014) да еңбек өтілі ұлғайған сайын созылмалы респираторлық бұзылыстардың даму қаупі біртіндеп артатынын атап өткен [67].

Екінші кезеңде шахтёрлердің денсаулық жағдайын бағалау мақсатында электрондық денсаулық паспортықолданылып, үш жыл бойы динамикалық бақылау жүргізілді және алынған нәтижелерге кейіннен талдау жасалды.

Жүргізілген зерттеу барысында көмірші-кеншілердің жұмыс өтіліне байланысты пуриин катаболизмі мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының метаболизміне қатысты жаңа деректер алынды. Пуриндік метаболиттердің деңгейі әртүрлі бағытта өзгерді: жерасты жұмыс өтілі 3 жылға дейінгі топтарда төмендесе, 5 жыл және одан көп өтілі бар топтарда жоғарылағаны анықталды.

Жерасты жұмыс өтілі 3 жылға дейін болатын кеншілерде пуриндік метаболиттер деңгейінің төмендеуі, ықтимал, ағзаның ауыр физикалық еңбекке және шаңды өндірістік ортаға бейімделу үдерістерімен байланысты. Гиперурикемия эндотелийдің зақымдалуына және оның дисфункциясының дамуына ықпал етіп, еркін радикалдар мен супероксид-аниондарының түзілуін арттырады, соның нәтижесінде тотығу стрессі күшейеді. Бұл өз кезегінде азот оксиді синтезінің тежелуіне, микроциркуляцияның бұзылуына, қабынуға қарсы емес (провоспалительный) цитокиндердің бөлінуінің ынталануына, қанның ұюының күшеюіне және тромб түзілу қаупінің артуына әкеледі [209, с. 1328–1329].

Эксперименттік зерттеулер көрсеткендей, көмір шаңының әсері ағзаның бейімделу-компенсаторлық механизмдерін кернеуге әкеледі. Бұл процесс пуриндік нуклеотидтердің алмасуының бауырда, лимфа түйіндерінде, бүйрек үсті бездерінде, тимусте және лимфолизатта белсендірілуімен, сондай-ақ көкбауырда олардың деңгейінің төмендеуімен қатар жүреді [199]. Ұқсас өзгерістерді басқа зерттеушілер де анықтаған [200] артериялық гипертониясы бар пациенттерде пуриндік метаболиттердің деңгейінің өсуі және төмендеуі сияқты екі негізгі үрдіс байқалған. Алайда, аталмыш зерттеулерде артериялық гипертонияның ұзақтығы бағаланбаған.

Гуанин деңгейінің төмендеуі зерттеушілердің пікірінше ангиотензин II-ның ингибирлеуші әсерімен байланысты [201], ал аденин концентрациясының төмендеуі бүйрек жасушаларының оны рениннің секрециясын, су мен натрий тасымалын реттеу үшін сіңіруімен түсіндіріледі [202, 203]. Кит О.И. және әріптестерінің [204] деректері бойынша, жоғары физикалық белсенділігі бар адамдарда қан плазмасындағы гуанин және гипоксантин деңгейлері сәйкесінше 1,4 және 1,7 есе жоғары болған, бұл белсенділігі төмен адамдармен салыстырғанда байқалған.

Басқа зерттеулерде, атап айтқанда Украинадағы көмір шахталарында жұмыс істейтін шахтёрлер арасында, пневмокониоздың дамуы механизмдерімен байланысты бұзылулар анықталған. Бұл бұзылулар пуриин алмасуының өзгерістерімен, ксантинооксидаза белсенділігінің және қан сарысуындағы несеп қышқылы деңгейінің жоғарылауымен, сондай-ақ спецификалық емес резистенттіліктің жеткіліксіздігі жағдайында аутоиммундық реакциялардың пайда болуымен байланысты екені белгілі [205].

Нуклеозидтер кері байланыс механизмдері арқылы пуриин биосинтезінің циклінің басталуын реттеп, несеп қышқылының белгілі бір деңгейін ұстап

тұрады [206]. Жапон зерттеушілерінің көрсеткен деректері бойынша, гипоурикемиясы бар және күнделікті шамадан тыс физикалық жүктемеге ұшырайтын ер адамдарда жүрек-қантамыр аурулары мен несеп шығару жүйесінің бұзылу қаупі жоғары [207].

Қан плазмасындағы жасушадан тыс пулиндік метаболиттер екі негізгі жолмен түзіледі — жасушалардан шығу (эффлюкс) және олардың ыдырауы (лизисі) арқылы. Негізгі көздері — нейтрофилдер, эндотелий жасушалары және белсендірілген макрофагтар болып табылады. Жасушадан тыс пулиндердің жиналуына ықпал ететін факторларға эктоферменттер CD39 және CD73, ерігіш ферменттер кешені (нуклеотидпирофосфатаза, аденилаткиназа, нуклеотиддифосфаткиназа) [208], пурин катаболизмі ферменттері (аденозиндезаминаза, сілтілік фосфатаза, 5'-нуклеотидаза) [209], сондай ақ мембраналық пурин транспортерлері [210–213] жатады.

Ксантиноксидазаның белсенділігінің артуы өкпе тінінің эпителийін зақымдау механизмдерінің бірі ретінде қарастырылады. Мысалы зерттелушілердің зерттеулері бойынша, созылмалы обструктивті өкпе ауруының ауыр ағымында ксантиноксидазаның белсенділігі төмендеуі байқалған [11, с. 263–265]. Тыныс алу жолдарының эпителиалды жасушаларынан пулиндік нуклеотидтердің бөлінуі және P2X7-рецепторларының активациясы өкпедегі қабыну, фиброз және функционалдық өзгерістерді модуляциялайды [125, с. 87–113]. Өкпенің қызметі бұзылғанда, гипоксия пулиндердің катаболизмін және олардың соңғы метаболиттерінің түзілуін белсендіріп отырады.

Қалыпты жағдайда пулиндік катаболиттер жасушаішілік деңгейде орналасады, ал олардың жасушадан тыс кеңістікке шығуы реттелетін қабыну реакциясымен байланысты болады. Алайда, қабыну ұзаққа созылғанда (хронизация кезінде) бұл процесс бақылаусыз түрде жүреді, нәтижесінде асептикалық қабыну сақталады және үдемелі сипат алады.

Сонымен қатар, жерасты жұмысының ұзақ мерзімділігі (7 жылдан артық) жасушалардың некрозы мен апоптозына әкелетін каскадтық биохимиялық реакцияларды іске қосады, бұл қан плазмасындағы жасушадан тыс ДНҚ деңгейінің жоғарылауы арқылы дәлелденеді.

Шахтёрлерде жасушадан тыс РНҚ деңгейі жерасты жұмысының алғашқы жылдарынан бастап артып, әрі қарай тұрақты түрде жоғары күйде сақталады, бұл қабыну процесінің үздіксіздігі мен прогрессиясын көрсетеді.

Қабыну жағдайында нуклеин қышқылдары активтенген фагоциттерден бөлініп шығады, ал жасушадан тыс ДНҚ және РНҚ өкпе фиброзының ко-прогностикалық факторлары ретінде қарастырылады [172]. Осы молекулалар иммундық жүйеге әсерін екі бағытта көрсете алады: бір жағынан стимуляциялай, екінші жағынан тоқтата алады, бұл олардың нуклеотидтік тізбегі, метилдену деңгейі және ақуыздық кешен құрамына тәуелді болады [18].

Яғни, ұзақ мерзімді жерасты еңбек организмнің қорғаныш механизмдерін үдетіп, иммундық және қабыну процестерін тұрақты түрде белсенді ұстап,

жасушаішілік және жасушадан тыс метаболизм арасындағы тепе-теңдікті бұзады.

Қазіргі заманғы зерттеулер жасушадан тыс ДНҚ, РНҚ және экзосомалық микроРНҚ деңгейлерінің қабыну процесі мен тіндік зақымдануды ерте анықтайтын сезімтал биомаркерлер ретіндегі диагностикалық және прогностикалық маңыздылығын растады [217–219]. Жасушадан тыс нуклеин қышқылдары ағзаның иммундық жауапын модуляциялап, қабыну сигналдарын күшейте немесе тежеу арқылы патологиялық процестердің динамикасын көрсетеді. Бұл ерекшелік оларды респираторлық патологияларды, соның ішінде өкпе фиброзы, созылмалы обструктивті аурулар және өкпе обыры сияқты ауруларды ерте кезеңде анықтауда құнды индикаторларға айналдырады.

Атап айтқанда, қан плазмасындағы экзосомалық микроРНҚ-лардың құрылымы, фракциялары және экспрессиялық профильдері өкпе патологиясын диагностикалауда маңызды ақпарат көзі ретінде қарастырылуда. Rabinowits және әріптестері (2009), сондай-ақ Huang және әріптестері (2013) жүргізген зерттеулер бұл молекулалардың диагностикалық потенциалын, соның ішінде өкпе қатерлі ісігін ерте анықтаудағы рөлінкөрсетті [220, 222]. Сонымен қатар, жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен экзосомалық микроРНҚ-лардың биологиялық рөлі тек маркерлік сипатқа ғана ие емес, олар жасушалар арасындағы ақпарат алмасуды, қабыну медиаторларының экспрессиясын, жасушалық сигнализацияны және иммундық жүйенің жауаптарын реттеуге қатысады. Осылайша, олар жүргізілген зерттеулерде респираторлық патологиялардың ерте кезеңінде жүйелік зақымданудың молекулалық көрсеткіші ретінде қолданылуы мүмкін.

Көпфакторлы логистикалық регрессиялық талдау нәтижелері көрсеткендей, көмірші-кеншілердің жерасты еңбек өтілі 7–10 жыл аралығында және жасушадан тыс РНҚ (extracellular RNA, ecRNA) мен ксантин деңгейлері зерттелген биохимиялық көрсеткіштер ретінде қосарланған жағымсыз клиникалық нәтижегестатистикалық маңызды әсер етеді. Бұл факторлар қабыну процесінің тұрақтылығын сақтауға, пуриндік катаболизм мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының метаболизмін реттеуге қатысып, респираторлық патологияның ерте кезеңдерінде клиникалық көріністердің қалыптасуына ықпал етеді. Ұзақ мерзімді (7–10 жыл) жерасты еңбек өтілі бар жұмысшыларда жағымсыз клиникалық нәтижелердің пайда болу ықтималдығы 8,6 есеге дейін артады, бұл ерте биохимиялық және функционалдық маркерлердің респираторлық ауруларды алдын ала бағалаудағы маңыздылығын көрсетеді. Ксантиннің метаболизмі мен жасушадан тыс РНҚ концентрациясының жоғарылауы эндотелийдің зақымдалуын, оксидативтік стрессті, қабыну цитокиндерінің секрециясын және микроциркуляциялық бұзылыстарды ынталандырады, бұл өз кезегінде өкпе паренхимасының зақымдану процесін күшейтеді. Аталған логистикалық регрессиялық модельдің прогностикалық қабілеті 85,4% құрады, бұл модельдің зерттелген популяцияда респираторлық патологияның даму ықтималдығын дәл болжауға мүмкіндік беретінін көрсетеді. Осылайша, жұмыс өтілі мен

биохимиялық көрсеткіштерді біріктіре отырып жүргізілген талдау клиникалық және профилактикалық тәжірибеде респираторлық аурулардың ерте диагностикасы мен тәуекелін бағалаудың негізін құруға, сондай-ақ жерасты еңбек жағдайларының биохимиялық және иммуногендік әсерлерін кешенді бағалауға жол ашады.

Осы зерттеу барысында алынған нәтижелер көмірші - кеншілердің жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының метаболизміндегі бұзылыстар мен пуриндік катаболизмдегі өзгерістерді олардың жерасты еңбек өтілімен байланысты қазіргі заманғы түсініктерді кеңейтуге мүмкіндік береді. Жинақталған деректер көрсеткендей, еңбек өтілі ≤ 10 жыл болатын жұмысшыларда байқалған биохимиялық және функционалдық көрсеткіштердің өзгеруі организмнің адаптациялық механизмдеріне тікелей қатысты және ұзақ мерзімді физиологиялық стресс жағдайында оның тұрақтылығын бағалауға жол ашады. Бұл құбылыстарға эндотелийдің дисфункциясы, оксидативтік стресс, жасушадан тыс РНҚ мен ДНҚ деңгейлерінің тұрақты жоғарылауы сияқты көрсеткіштер жатады, олар респираторлық патологияның ерте кезеңдерінде биомаркерлік рөл атқара алады.

Алынған деректерді бұрын жүргізілген зерттеулермен салыстыру бұл өзгерістердің клиникалық көріністердің қалыптасуына дейінгі кезеңде маңызды екенін көрсетеді. Атап айтқанда, жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының және пуриндік метаболиттердің динамикасын зерттеу профилактикалық скрининг жүргізуге және респираторлық аурулардың даму қаупін алдын ала бағалауға негіз болатын маңызды ақпарат береді. Осы көрсеткіштердің мониторингі арқылы ко-прогностикалық факторларды анықтау, олардың респираторлық патологияның ерте биохимиялық сигналдары ретінде қызмет етуін бағалау мүмкіндігі туады.

Сонымен қатар, бұл тәсіл адам ағзасының адаптациялық механизмдеріндегі бұзылыстарды кешенді талдауға және олардың жерасты еңбек жағдайында ұзақ уақыттық әсеріне байланысты механизмдерін түсінуге мүмкіндік береді. Аталған зерттеу нәтижелері ерте биохимиялық және функционалдық маркерлерді анықтау арқылы респираторлық аурулардың клиникалық көрінісі пайда болмай тұрып, олардың профилактикалық бағалау және тәуекелді мониторинг стратегияларын құруға ғылыми негіз береді. Мұндай ғылыми тәсіл, өз кезегінде, көмірші-кеншілердің денсаулығын қорғаудағы тиімді профилактикалық шараларды әзірлеуге, сондай-ақ еңбек жағдайларының респираторлық жүйеге әсерін алдын ала бағалауға мүмкіндік жасайды.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. 2017 жылдан 2019 жылға дейін 1-топта науқастанғандар санының 19.4%-дан 32.3%-ға дейін және 2-топта 22,2%-дан 39.9%-ға дейін өсу үрдісі байқалды, көмірші-кеншілерінің барлық топтарында аурушандықтың негізгі себебі ЖРВИ болды.

2. 1. Зерттеу басталғаннан кейін бір жылдан соң динамикада (2020 жыл) көмірші-кеншілердің 4-тобында созылмалы синуситтің (5,6%), ӨСОА (2,8%) және пневмокониоздың (2,8%) дамуы, ал 3-тобында созылмалы синуситтің (5,4%) және созылмалы бронхиттің (5,4%) дамуы анықталды.

2. 2. Зерттеу басталғаннан кейін екі жылдан соң динамикада (2021 жыл) көмірші-кеншілердің 3-тобында өкпенің постковидтік пневмофиброзының рентгенологиялық белгілері (11,1%), 2-тобында созылмалы бронхиттің дамуы (2,8%) және өкпенің постковидтік пневмофиброзының рентгенологиялық белгілері (5,6%), ал 1-тобында созылмалы синуситтің (3,2%) және созылмалы бронхиттің (3,2%) дамуы анықталды.

2.3. Зерттеу басталғаннан кейін үш жылдан соң динамикада (2022 жыл) көмірші-кеншілердің 1-тобында өкпенің постковидтік пневмофиброзының рентгенологиялық белгілері (3,2%) анықталды.

3. 1. 1-топтағы көмірші-кеншілерінің қан плазмасында бақылау тобына қатысты жасушадан тыс РНҚ деңгейінің 4 есе жоғарылауы ($p=0,001$) кезінде пуриндердің ыдырауының бастапқы кезеңі метаболиттері: гуаниннің 9%-ға ($p=0,001$), гипоксантиннің 13%-ға ($p=0,009$), адениннің 11%-ға ($p=0,001$) және ксантиннің 13%-ға ($p=0,003$) концентрациясының айтарлықтай төмендеуі байқалады.

3. 2. 3-ші және 4-ші топтағы көмірші-кеншілердің қан плазмасында бақылау тобына қатысты РНҚ деңгейінің сәйкесінше 1,48 және 1,31 есе жоғарылауы ($p=0,001$) кезінде пуриндердің ыдырауының бастапқы кезеңі метаболиттері: гуаниннің 19%-ға және 28%-ға ($p=0,001$), гипоксантиннің 10%-ға және 21%-ға ($p=0,009$), адениннің 7,5%-ға және 25,5%-ға ($p=0,001$) және ксантиннің 13%-ға және 14%-ға ($p=0,003$) концентрациясының айтарлықтай өсуі байқалады.

3. 3. Жұмыс өтілі бар 4-топтағы көмірші-кеншілерінде несеп қышқылының деңгейі 2-топпен салыстырғанда 17%-ға ($p=0,019$) және 1-топпен салыстырғанда 11%-ға ($p=0,037$) айтарлықтай жоғары болды.

4. Көмірші-кеншілерінде көпфакторлы талдау негізінде анықталғандай, жерастындағы еңбек өтілі 7 жылдан 10 жылға дейін болғанда ($p=0,025$), өкпенің созылмалы ауруларының даму қаупі 8,6 есе артады, ал қан плазмасындағы жасушадан тыс РНҚ деңгейінің жоғарылауы қауіпті 4 есе арттырады ($p=0,007$)

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года: утв. 24 ноября 2022 года, №945 // <https://adilet.zan.kz/rus/docs.19.02.2025>.
- 2 Концепция безопасного труда в Республике Казахстан до 2030 года // <https://www.gov.kz/memleket/entities/enbek/documents/details>. 19.02.2025.
- 3 Численность работников, занятых во вредных и других неблагоприятных условиях труда в Республике Казахстан – 2023 // <https://stat.gov.kz/ru/news/chislennost-rabotnikov-zanyatykh-vo->. 10.04.2024.
- 4 Batool A.I., Naveed N.H., Aslam M. et al. Coal Dust-Induced Systemic Hypoxia and Redox Imbalance among Coal Mine Workers // ACS Omega. – 2020. – Vol. 5, Issue 43. – P. 28204-28211.
- 5 Gulumian M., Borm P.J., Vallyathan V. et al. 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.
- 6 Муравлёва Л.Е. Состояние окислительного метаболизма при пылевой патологии органов дыхания: дис. ... док. биол. наук: 14.00.07. – Москва, 1995. – 321 с.
- 7 Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология: роль свободнорадикальных процессов. – Екатеринбург, 2003. – 141 с.
- 8 Ибраева Л.К. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у экспериментальных животных при ингаляционном воздействии кварцевой пыли и применении специализированного продукта «Адапт-Ланг» // Наука и здравоохранение. – 2005. – №1. – С. 49-51.
- 9 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.
- 10 Davies K.J., Delsignore M.E. Protein damage and degradation by oxygen radicals. III. Modification of secondary and tertiary structure // J. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 262, Issue 20. – P. 9908-9913.
- 11 Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Турмухамбетова А.К. и др. Пурины в плазме крови больных с хронической обструктивной болезнью легких различной формы и степени тяжести // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – №10-2. – С. 263-266.
- 12 Сенявина Н.В., Хаустова С.А., Гребенник Т.К. и др. Анализ пуриновых метаболитов в сыворотке материнской крови для оценки риска возникновения патологии беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, №5. – С. 635-638.

- 13 Шаухат Д.М., Ибраева Л.К., Танкибаева Н.У. Роль пуринов в развитии профессиональных заболеваний // Наука о жизни и здоровье. – 2019. – №3. – С. 8 – 13.
- 14 Zhang R., Shao F., Wu X. et al. Value of quantitative analysis of circulating cell-free DNA as a screening tool for lung cancer: a meta-analysis // Lung Cancer. – 2010. – Vol. 69, Issue 2. – P. 225-231.
- 15 Wu Q., Yan W., Han R. et al. Polymorphisms in Long Noncoding RNA H19 Contribute to the Protective Effects of Coal Workers' Pneumoconiosis in a Chinese Population // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2016. – Vol. 13, Issue 9. – P. 903-1-903-8.
- 16 По случаю 75-летия ВОЗ сделаем науку, технологии и солидарность залогом здорового будущего! / Всемирная организация здравоохранения // <https://www.who.int/ru/news-room/commentaries/detail/as-who-turns>. 21.02.2025.
- 17 Права человека и здоровье / Всемирная организация здравоохранения // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-rights>. 21.02.2025.
- 18 Несчастные случаи и заболевания, связанные с трудовой деятельностью // <https://www.ilo.org/ru/resource/news/>. 21.02.2025.
- 19 Почти 2 миллиона человек умирают ежегодно от причин, связанных с работой // <https://www.who.int/ru/news/item/16-09-2021-who-ilo>. 21.02.2025.
- 20 Здоровье работающего населения и гигиена труда, производственная медицина // <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii>. 21.02.2025.
- 21 Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) / ВОЗ // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic>. 21.02.2025.
- 22 Статья 24 Конституции Республики Казахстан <https://constitutionrk.kz/razdel-2/statya-24>. 21.02.2025.
- 23 Конвенция МОТ по охране труда и безопасности 2006 года (№187) // <https://normlex.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0>. 21.02.2025.
- 24 Промышленность Республики Казахстан: стат. сб. / Бюро национальной статистики. – Астана, 2023. – 230 с.
- 25 Охрана окружающей среды в Республике Казахстан 2018-2022: стат. сб. / Бюро национальной статистики. – Астана, 2023. – 276 с.
- 26 Численность работников, занятых во вредных и других неблагоприятных условиях труда в 2022 году в Республике Казахстан // <https://stat.gov.kz/ru/news/chislennost-rabotnikov-zanytyh>. 21.02.2025.
- 27 Численность работников, занятых во вредных и других неблагоприятных условиях труда в 2023 году в Республике Казахстан // <https://stat.gov.kz/ru/news/chislennost-rabotnikov-zanytyh>. 21.02.2025.
- 28 Coal consumption hit an all-time high in 2022, IEA says / CNBC // <https://www.cnbc.com/2023/07/27/coal-consumption-hit-an-all-time>. 21.02.2025.
- 29 Coal facts / Future Coal // <https://www.futurecoal.org>. 21.02.2025.
- 30 Lebecki K., Małachowski M., Sołtysiak T. Continuous dust monitoring in headings in underground coal mines // J. Sustain. Min. – 2016. – №15. – P. 125-132.

- 31 Lu C., Dasgupta P., Cameron J. et al. A systematic review and meta-analysis on international studies of prevalence, mortality and survival due to coal mine dust lung disease // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, Issue 8. – P. e0255617.
- 32 Аманбекова А.У., Омаркулов Б.К. Состояние службы медицины труда в Республике Казахстан // *Перспективы развития медицины труда и медицинской экологии: матер. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посв. 65-лет. Института общественного здравоохранения и профессионального здоровья НАО МУК*. – Караганда, 2023. – С. 23-25.
- 33 Han S., Chen H., Harvey M.A. et al. Focusing on coal workers' lung diseases: a comparative analysis of China, Australia, and the United States // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. – 2018. – Vol. 15. – P. 2565-1-2565-26.
- 34 Attfield M.D. et al. Mortality among U.S. underground coal miners: a 23-year follow-up // *Am. J. Ind. Med.* – 2008. – Vol. 51, Issue 4. – P. 231-245..
- 35 Graber J.M., Stayner L.T., Cohen R.A. Respiratory disease mortality among US coal miners; results after 37 years of follow-up // *Occup. Environ. Med.* – 2014. – Vol. 71, Issue 1. – P. 30-39.
- 36 Miller B.G., MacCalman L. Cause-specific mortality in British coal workers and exposure to respirable dust and quartz // *Occup. Environ. Med.* – 2010. – Vol. 67, Issue 4. – P. 270-276.
- 37 Han L., Gao Q., Yang J. et al. Survival Analysis of Coal Workers' Pneumoconiosis (CWP) Patients in a State-Owned Mine in the East of China from 1963 to 2014 // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. – 2017. – Vol. 14, Issue 5. – P. 489-1-489-10.
- 38 Global and regional burden of chronic respiratory disease in 2016 arising from non-infectious airborne occupational exposures: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / Occupational Chronic Respiratory Risk Factors Collaborators // *Occup. Environ. Med.* – 2020. – Vol. 77. – P. 142-150.
- 39 Wilk A., Garland S., Falk N. Less Common Respiratory Conditions: Occupational Lung Diseases // *FP Essent.* – 2021. – Vol. 502. – P. 11-17.
- 40 Zhou H., Bhattarai R., Li Y. et al. Towards sustainable coal industry: turning coal bottom ash into wealth // *Sci. Total Environ.* – 2022. – Vol. 804. – P. 149985.
- 41 Hazard Prevention and Control in the Work Environment: Airborne Dust // http://www.who.int/occupational_health/publications/airdust/en/. 21.02.2020.
- 42 Vanka K.S., Shukla S., Gomez H.M. et al. Understanding the pathogenesis of occupational coal and silica dust-associated lung disease // *Eur. Respir. Rev.* – 2022. – Vol. 31, Issue 165. – P. 210250-1-210250-17.
- 43 Deng Q., Deng L., Miao Y. et al. Particle deposition in the human lung: health implications of particulate matter from different sources // *Environ. Res.* – 2019. – Vol. 169. – P. 237-245.
- 44 Hime N., Cowie C., Marks G. Review of the Health Impacts of Emission Sources, Types and Levels of Particulate Matter Air Pollution in Ambient Air in NSW // <https://majorprojects.planningportal.nsw.gov.au>. 21.02.2025.

- 45 Idowu O., Semple K.T., Ramadass K. et al. Beyond the obvious: environmental health implications of polar polycyclic aromatic hydrocarbons // *Environ. Int.* – 2019. – Vol. 123. – P. 543-557.
- 46 Idowu O., Semple K.T., Ramadass K. et al. Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their polar derivatives in soils of an industrial heritage city of Australia // *Sci. Total Environ.* – 2020. – Vol. 699. – P. 134303.
- 47 Tong S. Air pollution and disease burden // *Lancet Planet Health.* – 2019. – Vol. 3. – P. e49–e50.
- 48 Zanobetti A., Schwartz J., Gold D. Are there sensitive subgroups for the effects of airborne particles? // *Environ. Health Perspect.* – 2000. – Vol. 108. – P. 841-845.
- 49 Nel A. Atmosphere. Air pollution-related illness: effects of particles // *Science.* – 2005. – Vol. 308. – P. 804-806.
- 50 Risom L., Møller P., Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution // *Mutat. Res.* – 2005. – Vol. 592. – P. 119-137.
- 51 Polichetti G., Cocco S., Spinali A. et al. Effects of particulate matter (PM10, PM2.5 and PM1) on the cardiovascular system // *Toxicology.* – 2009. – Vol. 261. – P. 1-8.
- 52 Pun V.C., Kazemiparkouhi F., Manjourides J. et al. Long-term PM2.5 exposure and respiratory, cancer, and cardiovascular mortality in older US adults // *Am. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 186. – P. 961-969.
- 53 Gregg T., Prahl F.G., Simoneit B.R. Suspended particulate matter transport of polycyclic aromatic hydrocarbons in the lower Columbia River and its estuary // *Limnol. Oceanogr.* – 2015. – Vol. 60. – P. 1935-1949.
- 54 Goudie A.S. Dust storms and human health // In book: *Extreme Weather Events and Human Health.* – Berlin: Springer, 2020. – P. 13-24.
- 55 Dharwal V., Paudel K.R., Hansbro P.M. Impact of bushfire smoke on respiratory health // *Med. J. Aust.* – 2020. – Vol. 213. – P. 284-284.
- 56 Hirota J.A., Alexis N.E., Pui M. et al. PM10-stimulated airway epithelial cells activate primary human dendritic cells independent of uric acid: application of an in vitro model system exposing dendritic cells to airway epithelial cell-conditioned media // *Respirology.* – 2014. – Vol. 19. – P. 881-890.
- 57 Hirota J.A., Gold M.J., Hiebert P.R. et al. The nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat protein 3 inflammasome/IL-1 receptor I axis mediates innate, but not adaptive, immune responses after exposure to particulate matter under 10 μm // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 52. – P. 96-105.
- 58 Gold M., Hiebert P., Park H. et al. Mucosal production of uric acid by airway epithelial cells contributes to particulate matter-induced allergic sensitization // *Mucosal Immunol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 809-820.
- 59 Wu Q., Han L., Xu M. et al. Effects of occupational exposure to dust on chest radiograph, pulmonary function, blood pressure and electrocardiogram among coal miners in an eastern province, China // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol. 19. – P. 1229-1-1229-8.
- 60 Zhang X., Zhang Z., Wang P. et al. Comparison of properties of dust in alveolar of rats and the workplace // *Exp. Lung Res.* – 2021. – Vol. 47. – P. 239-249.

- 61 Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust / The National Institute for Occupational Safety and Health. – Washington, 1995. – 360 p.
- 62 Hyldgaard C. et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark // *Respir. Med.* – 2014. – Vol. 108, Issue 5. – P. 793-799.
- 63 Blackley D.J., Halldin C.N., Laney A.S. Continued increase in lung transplantation for coal workers' pneumoconiosis in the United States // *Am. J. Ind. Med.* – 2018. – Vol. 61. – P. 621-624.
- 64 Perret J.L., Plush B., Lachapelle Ph. et al. Coal mine dust lung disease in the modern era // *Respirology.* – 2017. – Vol. 22, Issue 4. – P. 662-670.
- 65 Mohammad A.Z., Reza D. et al. Physico-chemical properties and reactive oxygen species generation by respirable coal dust: Implication for human health risk assessment // *J. Hazard. Mater.* – 2021. – Vol. 405. – P. 124185.
- 66 Petsonk E.L., Rose C., Cohen R. Coal mine dust lung disease. New lessons from an old exposure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187, Issue 11. – P. 1178-1185.
- 67 Laney A.S., Weissman D.N. Respiratory diseases caused by coal mine dust // *J. Occup. Environ. Med.* – 2014. – Vol. 56, Suppl. 10. – P. S18-S22.
- 68 Go L.N., Krefft S.D., Cohen R.S.A. et al. Lung disease and coal mining: what pulmonologists need to know // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 22. – P. 170-178.
- 69 Pathology standards for coal workers' pneumoconiosis. Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists to the National Institute for Occupational Safety and Health / National Institute for Occupational Safety and Health // *Arch. Pathol. Med.* – 1979. – Vol. 103. – P. 375-432.
- 70 McCunney R.J., Morfeld P., Payne S. What component of coal causes coal workers' pneumoconiosis? // *J. Occup. Environ. Med.* – 2009. – Vol. 51, Issue 4. – P. 462-471.
- 71 Yucesoy B., Luster M.I. Genetic susceptibility in pneumoconiosis // *Toxicol. Lett.* – 2007. – Vol. 168, Issue 3. – P. 249-254.
- 72 Schins R.P., Borm P.J. Mechanisms and mediators in coal dust-induced toxicity: a review // *Ann. Occup. Hyg.* – 1999. Vol. 43, Issue 1. – P. 7-33
- 73 Yucesoy B., Luster M.I. Genetic susceptibility in pneumoconiosis // *Toxicol. Lett.* – 2007. – Vol. 168, Issue 3. – P. 249-254.
- 74 Schins R.P., Borm P.J. Mechanisms and mediators in coal dust-induced toxicity: a review // *Ann. Occup. Hyg.* – 1999. Vol. 43, Issue 1. – P. 7-33.
- 75 Cohen R.A., Petsonk E.L., Rose C. et al. Lung pathology in U.S. coal workers with rapidly progressive pneumoconiosis implicates silica and silicates // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193. – P. 673-680.
- 76 Maciejewska A. Krzemionka krystaliczna: Kwarcykrystobalit e frakcje respirabilne (Crystalline silica: Quartz and cristobalite respirable fraction. Documentation of proposed values of an occupational exposure limit (OEL)) // *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy.* – 2014. – Vol. 82. – P. 67-128.
- 77 Napierska D., Thomassen L., Lison D. et al. The nanosilica hazard: Another variable entity // *Part. Fibre Toxicol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 7-39.

- 78 Beer C., Kolstad H.A., Søndergaard K. et al. A systematic review of occupational exposure to coal dust and the risk of interstitial lung diseases // *Eur. Clin. Respir. J.* – 2017. – Vol. 4, Issue 1. – P. 1264711.
- 79 Castranova V., Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis // *Environ. Health Perspect.* – 2000. – Vol. 108, Suppl. 4. – P. 675-684.
- 80 Ruckley V.A., Fernie J.M., Chapman J.S. Comparison of radiographic appearances with associated pathology and lung dust content in a group of coalworkers // *Br. J. Ind. Med.* – 1984. – Vol. 41, Issue 4. – P. 459-467.
- 81 Mo J., Wang L., Au W. Prevalence of coal workers' pneumoconiosis in China: a systematic analysis of 2001–2011 studies // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2014. – Vol. 217, Issue 1. – P. 46-51.
- 82 Zhang Y., Li A., Gao J. et al. Differences in the characteristics and pulmonary toxicity of nano- and micron-sized respirable coal dust // *Respiratory Research.* – 2022. – Vol. 23. – P. 197-1-197-18.
- 83 Tallec K., Blard O., González-Fernández C. et al. Surface functionalization determines behavior of nanoplastic solutions in model aquatic environments // *Chemosphere.* – 2019. – Vol. 225. – P. 639-646.
- 84 Lim C.H., Kang M., Han J.H. et al. Effect of agglomeration on the toxicity of nano-sized carbon black in Sprague-Dawley rats // *Environ. Health Toxicol.* – 2012. – Vol. 27. – P. e2012015.
- 85 Strieter R.M., Mehrad B. New mechanisms of pulmonary fibrosis // *Chest.* – 2009. – Vol. 136. – P. 1364-1370.
- 86 Meyer K.C. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2017. – Vol. 11. – P. 343-359.
- 87 Hewlett J.C., Kropski J.A., Blackwell T.S. Idiopathic pulmonary fibrosis: epithelial–mesenchymal interactions and emerging therapeutic targets // *Matrix Biol.* – 2018. – Vol. 71-72. – P. 112-127.
- 88 Parimon T., Yao C., Stripp B.R. et al. Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 2269-1-2269-22.
- 89 Goldmann T., Zissel G., Watz H. et al. Human alveolar epithelial cells type II are capable of TGF β -dependent epithelial–mesenchymal-transition and collagen-synthesis // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19. – P. 138-1-138-13.
- 90 Selman M., Pardo A. The leading role of epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis // *Cell Signal.* – 2020. – Vol. 66. – P. 109482.
- 91 Winters N.I., Burman A., Kropski J.A. et al. Epithelial injury and dysfunction in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 357. – P. 374-378.
- 92 Redente E.F., Black B.P., Backos D.S. et al. Persistent, progressive pulmonary fibrosis and epithelial remodeling in mice // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 64, Issue 6. – P. 669-676.

93 Пневмокониоз рабочих угольной промышленности // <https://www.msmanuals.com/ru/professional>. 10.10.2024.

94 Peixoto M.S. et al. Cell death pathways of particulate matter toxicity // *Chemosphere*. – 2017. – Vol. 188. – P. 32-48.

95 Longhin E., Holme J.A. et al. Cell cycle alterations induced by urban PM_{2.5} in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved // *Part. Fibre Toxicol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 63-1-63-19.

96 Pinho R.A., Bonatto F., Andrades M. et al. Lung oxidative response after acute coal dust exposure // *Environ. Res.* 2004. Vol. 96. P. 290–297.

97 Gangwar R.S., Bevan G.H., Palanivel R. et al. Oxidative stress pathways of air pollution mediated toxicity: recent insights // *Redox Biol.* – 2020. – Vol. 34. – P. 101545.

98 Li N., Xia T., Nel A.E. The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 44. – P. 1689-1699.

99 Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis K. et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2013. – Vol. 10. – P. 3886-3907.

100 Hallstrand T.S., Hackett T.L., Altemeier W.A. et al. Airway epithelial regulation of pulmonary immune homeostasis and inflammation // *Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 151. – P. 1-15.

101 León-Mejía G. et al. Intratracheal instillation of coal and coal fly ash particles in mice induces DNA damage and translocation of metals to extrapulmonary tissues // *Sci. Total Environ.* – 2018. – Vol. 625. – P. 589-599.

102 Beckett E.L., Stevens R.L., Jarnicki A.G. et al. A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 752-762.

103 Liu G., Cooley M.A., Jarnicki A.G. et al. Fibulin-1c regulates transforming growth factor- β activation in pulmonary tissue fibrosis // *JCI Insight*. – 2019. – Vol. 4. – P. e124529.

104 Liu G., Cooley M.A., Jarnicki A.G. et al. Fibulin-1 regulates the pathogenesis of tissue remodeling in respiratory diseases // *JCI Insight*. – 2016. – Vol. 1. – P. e86380.

105 David G.L., Zeldin D.C. Coal workers' pneumoconiosis // In book: *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*. – Berlin, 2009. – P. 373-374.

106 Nadif R., Jedlicka A. et al. Effect of TNF and LTA polymorphisms on biological markers of response to oxidative stimuli in coal miners: a model of gene-environment interaction // *J. Med. Genet.* - 2003. Vol. 40. P. 96–103.

107 Ghanem M.M., Battelli L.A., Mercer R.R. et al. Apoptosis and Bax expression are increased by coal dust in the polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed lung // *Environ. Health Perspect.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1367-1373.

108 Caballero-Gallardo K., Olivero-Verbel J. Mice housed on coal dust-contaminated sand: a model to evaluate the impacts of coal mining on health // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 294. – P. 11-20.

109 Guerrero-Castilla A., Olivero-Verbel J., Marrugo-Negrete J. Heavy metals in wild house mice from coal-mining areas of Colombia and expression of genes related to oxidative stress, DNA damage and exposure to metals // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* – 2014. – Vol. 762. – P. 24-29.

110 Fedan J.S., Barger M., Leonard S.S. et al. Pulmonary toxicity of nine sand dusts generated at hydraulic fracturing sites in comparison to respirable crystalline silica // <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.10.10.2024>.

111 Zhao Y., Xu G., Li H. et al. Overexpression of endogenous lipoic acid synthase attenuates pulmonary fibrosis induced by crystalline silica in mice // *Toxicol. Lett.* – 2020. – Vol. 323. – P. 57-66.

112 Lescoat A., Ballerie A. et al. Crystalline silica impairs efferocytosis abilities of human and mouse macrophages: implication for silica-associated systemic sclerosis // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 219-1-219-14.

113 Zhao Y., Hao C., Bao L. et al. Silica particles disorganize the polarization of pulmonary macrophages in mice // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2020. – Vol. 193. – P. 110364.

114 Li B., Mu M., Sun Q. et al. A suitable silicosis mouse model was constructed by repeated inhalation of silica dust via nose // *Toxicol. Lett.* – 2021. – Vol. 353. – P. 1-12.

115 Feng F., Li N., Cheng P. et al. Tanshinone IIA attenuates silica-induced pulmonary fibrosis via inhibition of TGF- β 1-Smad signaling pathway // *Biomed. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 121. – P. 109586.

116 Gao X., Xu H., Xu D. et al. MiR-411-3p alleviates silica-induced pulmonary fibrosis by regulating Smurf2/TGF- β signalling // *Exp. Cell Res.* – 2020. – Vol. 388. – P. 111878.

117 Li N., Feng F., Wu K. et al. Inhibitory effects of astragaloside IV on silica-induced pulmonary fibrosis via inactivating TGF- β 1/Smad3 signaling // *Biomed. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 119. – P. 109387.

118 Zhang B.-N. et al. Dynamic variation of RAS on silicotic fibrosis pathogenesis in rats // *Curr. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 39. – P. 551-559.

119 Santana P.T., Luna-Gomes T., Rangel-Ferreira M.V. et al. P2Y12 receptor antagonist clopidogrel attenuates lung inflammation triggered by silica particles // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 301-1-301-8.

120 Ko J.-W. et al. Silica dioxide nanoparticles aggravate airway inflammation in an asthmatic mouse model via NLRP3 inflammasome activation // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 112. – P. 104618.

121 Wood L.G., Li Q., Scott H.A. et al. Saturated fatty acids, obesity, and the nucleotide oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in asthmatic patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143. – P. 305-315.

- 122 Konečný P., Ehrlich R., Gulumian M. et al. Immunity to the dual threat of silica exposure and Mycobacterium tuberculosis // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 3069-1-3069-11.
- 123 Kelley and Firestein's. Textbook of Rheumatology. – 2017. – Vol. 10. – P. 2441. ISBN: 978-0-323-31696-5.
- 124 Pasalic D., Marinkovic N., Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies // *Biochemia Medica.* – 2012. – Vol. 22, Issue 1. – P. 63-75.
- 125 Rodwell V.W. Metabolism of purine and pyrimidine nucleotides // In book: *Harper's Illustrated Biochemistry.* – NY., 2009. – P. 292-301.
- 126 Основы патологической физиологии: руков. для врачей / под ред. В.В. Михайлова. – М., 2001. – 704 с.
- 127 Pacher P., Nivorozhkin A., Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – Vol. 58, Issue 1. – P. 87-114.
- 128 Д.М. Шаухат, Л.К. Ибраева, Д.Х. Рыбалкина, И.В. Бачева. «Роль пуринов в патогенезе заболеваний легких» Журнал: «Астана медициналық журнал» № 2, 2020 г. 117 - 125 с.
- 129 Zhunussov Y., Taizhanova D., Abdullabekova R. et al. Optimum application of modern antithrombotic drugs among patients with the acute coronary syndrome with the risk of stricture formation of coronary arteries // *Georgian Med News.* – 2016. – Vol. 2. – P. 40-45.
- 130 Биохимия: учеб. / под ред. Е.С. Северина. – 2009. – 768 с.
- 131 Dalbeth N., Kumar S., Stamp L. et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gut // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 1646-1650.
- 132 Burnstock G. Purinergic Signalling: Therapeutic Developments // *Front. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 8. – P. e661-1-e661-55.
- 133 Shishikura Y., Koarai A., Aizawa H. et al. Extracellular ATP is involved in dsRNA-induced MUC5AC production via P2Y2R in human airway epithelium // *Respir. Res.* – 2016. – Vol. 17. – P. 121-1-121-14.
- 134 Abdulqawi R., Dockry R., Holt K. et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, Issue 9974. – P. 1198-1205.
- 135 Takai E., Tsukimoto M., Harada H. et al. Autocrine signaling via release of ATP and activation of P2X7 receptor influences motile activity of human lung cancer cells // *Purinergic Signal.* – 2014. – Vol. 10, Issue 3. – P. 487-497.
- 136 Leyva-Grado V.H., Ermler M.E., Schotsaert M. et al. Contribution of the purinergic receptor P2X7 to development of lung immunopathology during influenza virus infection // *mBio.* – 2017. – Vol. 8, Issue 2. – P. e00229-17-1-e00229-17-15.
- 137 Le T.T., Berg N.K., Harting M.T. et al. Purinergic Signaling in Pulmonary Inflammation // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1633-1-1633-14.

- 138 Silva P.M.R., Janini-Sà Y.A., Arantes A.C.S. et al. Role of adenosine in lung fibrosis caused by silica particles // *Purinergic Signalling*. – 2019. – Vol. 14. – P. 60.
- 139 Д.М. Шаухат, Л.К. Ибраева, Н.У. Танкибаева, Д.Х. Рыбалкина, И.В. Бачева. «Особенности метаболизма пуринов в крови у горнорабочих угольных шахт» Журнал: «Вестник КазНМУ» № 2, 2020 г. 59 – 63 стр.
- 140 Yuryeva K., Saltykova I., Ogorodova L. et al. Expression of adenosine receptors in monocytes from patients with bronchial asthma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – Vol. 464, Issue 4. – P. 1314-1320.
- 141 Esther C.R.J., Olsen B.M., Lin F.C. et al. Exhaled breath condensate adenosine tracks lung function changes in cystic fibrosis // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2013. – Vol. 304, Issue 7. – P. 504-509.
- 142 Davies J., Li H., Karmouty-Quintana H. et al. Extracellular adenosine is detrimental in lung recovery following hyperoxic lung injury in a murine model of bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193. – P. 3850.
- 143 Rocha L.F., Oliveira A.P.L., Accetturi B.G. et al. Anti-inflammatory effects of inosine in allergic lung inflammation in mice: evidence for the participation of adenosine A2A and A3 receptors // *Purinergic Signalling*. – 2013. – Vol. 9. – P. 325-336.
- 144 Rocha L.F., Silva M.D. et al. Anti-inflammatory effects of purine nucleosides, adenosine and inosine, in a mouse model of pleurisy: evidence for the role of adenosine A2 receptors // *Purinergic Signal.* – 2012. – Vol. 8. – P. 693-704.
- 145 Karmouty-Quintana H., Weng T., Garcia-Morales L.J. Adenosine A2B Receptor and Hyaluronan Modulate Pulmonary Hypertension Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 49, Issue 6. – P. 1038-1047.
- 146 Bedoui Y., Guillot X., Sélambarom J. et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, Issue 20. – P. 5023-1-5023-32.
- 147 Laguna T.A., Reilly C.S., Williams C.B. et al. Metabolomics analysis identifies novel plasma biomarkers of cystic fibrosis pulmonary exacerbation // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, Issue 9. – P. 869-877.
- 148 Huang H., Shi L.Y., Wei L.L. et al. Plasma metabolites Xanthine, 4-Pyridoxate, and d-glutamic acid as novel potential biomarkers for pulmonary tuberculosis // *Clin. Chim. Acta.* – 2019. – Vol. 498. – P. 135-142.
- 149 Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. и др. Пуриновые основания в плазме крови больных с хроническими болезнями легких // *European Researcher*. – 2012. – Vol. 29, Issue 9-2. – P. 1449-1454.
- 150 Klein E.F., Adir Y., Krencel A. et al. Ultrafine particles in airways: a novel marker of COPD exacerbation risk and inflammatory status // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 557-564.
- 151 Riteau N., Baron L., Villeret B. et al. ATP release and purinergic signaling: a common pathway for particle-mediated inflammasome activation // *Cell Death Dis.* – 2012. – Vol. 3. – P. e403-1-e403-10.

- 152 Shaheen S.O. Antioxidants and respiratory disease: the uric acid paradox // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69. – P. 978-979.
- 153 Horsfall L.J., Nazareth I., Petersen I. Serum uric acid and the risk of respiratory disease: a population-based cohort study // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, Issue 11. – P. 1021-1026..
- 154 Sarangi R., Varadhan N., Bahinipati J. et al. Serum Uric Acid in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Hospital Based Case Control Study // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017. – Vol. 11, Issue 9. – P. 9-13.
- 155 Sontakke A., Kharwade S., Tayade B.O. Correlation of serum uric acid levels in patients of chronic obstructive pulmonary disease // *Panacea J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 8, Issue 1. – P. 16-20.
- 156 Vafaei A., Saremi Z., Mortazavi Moghaddam S.Gh. et al. The Relationship between Serum Uric Acid and Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) // *J. Cardiothorac. Med.* – 2017. – Vol. 5, Issue 3. – P. 181-186
- 157 Bartziokas K., Papaioannou A.I., Loukides S. et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 43-53.
- 158 Embarak S., Sileem A.E., Abdrabboh M. et al. Serum uric acid as a biomarker for prediction of outcomes of patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Egypt. J. Bronchol.* – 2014. – Vol. 8. – P. 115-120.
- 159 Lee H.W., Choi S.M., Lee J. et al. Serum Uric Acid Level as a Prognostic Marker in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome // *J. Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 34, Issue 5. – P. 404-410.
- 160 Kobayashi T., Nakagome K., Noguchi T. Elevated uric acid and adenosine triphosphate concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of eosinophilic pneumonia // *Allergol. Int.* – 2017. – Vol. 66. – P. 27-34.
- 161 Fonseca W., Malinczak C.A., Schuler C.F. et al. Uric acid pathway activation during respiratory virus infection promotes Th2 immune response via innate cytokine production and ILC2 accumulation // *Mucosal Immunol.* – 2020. – Vol. 13, Issue 4. – P. 691-701.
- 162 Li L., Wan C., Wen F. An unexpected role for serum uric acid as a biomarker for severity of asthma exacerbation // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2014. – Vol. 32, Issue 1. – P. 93-99.
- 163 Hirotsu C., Tufik S., Guindalini C. et al. Association Between Uric Acid Levels and Obstructive Sleep Apnea Syndrome in a Large Epidemiological Sample // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, Issue 6. – P. e66891.
- 164 Tang Y.X., Bloom M.S., Qian Z.M. Association between ambient air pollution and hyperuricemia in traffic police officers in China: a cohort study // *International Journal of Environmental Health Research.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1-9.
- 165 Gold M.J., Hiebert P.R., Park H.Y. et al. Introduction // Mucosal production of uric acid by airway epithelial cells contributes to particulate matter-induced allergic sensitization // *Mucosal Immunol.* – 2016. – Vol. 9, Issue 3. – P. 809-810.

- 166 Кондратова В.Н. и др. Внеклеточные нуклеиновые кислоты как маркеры опухолевого роста // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, №3. – С. 3-10.
- 167 Бондарь Г.В. и др. Функция нуклеиновых кислот в эритроцитах: роль ретротранспозонов Line 1 в чувствительности к химиотерапии // Университетская клиника. – 2013. – Т. 9, №2. – С. 201-204.
- 168 Ковалева Ю.А., Хасанов А.А., Сингатуллина Л.М. Определение внеклеточных ДНК крови: клиническое и диагностическое значение // Практическая медицина. – 2010. – №4(43). – С. 63-66.
- 169 Тамкович С.Н., Власов В.В., Лактионов П.П. Циркулирующие ДНК крови и их использование в медицинской диагностике // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42, №1. – С. 12-23.
- 170 Stroun M., Maurice P., Vasioukhin V. et al. The origin and mechanism of circulating DNA // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 906. – P. 161-168.
- 171 Филипенко М.Л. Диагностический потенциал внеклеточной ДНК в качестве жидкостной биопсии // Вестник РГМУ. – 2017. – №4. – С. 5-13.
- 172 Рыкова Е.Ю. Экзогенные и секретируемые клетками нуклеиновые кислоты, их взаимодействия с компонентами крови в норме и при онкологических заболеваниях: автореф. ... док. биол. наук. – Новосибирск, 2009. – 42 с.
- 173 Rainer T.H., Lo Y.M., 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.
- 174 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 // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 1659-1665.
- 175 Nagata S. Apoptotic DNA fragmentation // Exp. Cell Res. – 2000. – Vol. 256. – P. 12-28.
- 176 Vasilyeva L.N., Podgornaya O.I., Bespalov V.G. Nucleosome fraction of extracellular DNA as the index of apoptosis // Tsitologiya. – 2015. – Vol. 57, Issue 2. – P. 87-94.
- 177 Laktionov P.P., Tamkovich S.N., Rykova E.Yu. et al. Extracellular circulating nucleic acids in human plasma in health and disease // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. – 2004. – Vol. 23. – P. 879-883.
- 178 Тельшева Е.Н. Свободно-циркулирующая ДНК плазмы крови. Возможности применения в онкологии // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2017. – №2. – С. 1-29.
- 179 Muravlyova L.E., Molotov-Luchanskiy V.B., Klyuyev D.A. et al. Extracellular Nucleic Acids in Blood of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // European Researcher. – 2013. – Vol. 43, Issue 3-1. – P. 632-637.
- 180 Fritz J.V., Heintz-Buschart A., Ghosal A. et al. Sources and functions of extracellular small RNAs in human circulation // Annu. Rev. Nutr. – 2016. – Vol. 36. – P. 301-336.

- 181 Singh S.B., Prabhakar N.R., Pentyala S.N. Translational Research in Environmental and Occupational Stress. – New Delhi: Springer, 2014. – 274 p.
- 182 Nagata S., Kawane K. Autoinflammation by endogenous DNA // *Adv. Immunol.* – 2011. – Vol. 110. – P. 139-161.
- 183 Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 826-837.
- 184 Hoy A.M., Buck A.H. Extracellular small RNAs: what, where, why? // *Biochem. Soc. Trans.* – 2012. – Vol. 40, Part 4. – P. 886-890.
- 185 Allegra A., Alonci A., Campo S. et al. Circulating microRNAs: new biomarkers in diagnosis, prognosis and treatment of cancer (review) // *Int. J. Oncol.* – 2012. – Vol. 41, Issue 6. – P. 189-192.
- 186 Mittra I., Nair N.K., Mishra P.K. Nucleic acids in circulation: Are they harmful to the host? // *J. Biosci.* – 2012. – Vol. 37. – P. 301-312.
- 187 Тамкович С.Н. Циркулирующие нуклеиновые кислоты в крови больных раком желудка и толстой кишки // *Биомедицинская химия.* – 2005. – Т. 51, вып. 3. – С. 321-328.
- 188 Ichim T.E., Zhong Z., Kaushal S. et al. Exosomes as a tumor immune escape mechanism: possible therapeutic implications // *J. Transl. Med.* – 2008. – Vol. 6. – P. 37-1-37-7.
- 189 Holdhoff M., Schmidt K., Donehower R. et al. Analysis of circulating tumor DNA to confirm somatic KRAS mutations // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 101, Issue 18. – P. 1284-1285.
- 190 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 // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 4, Issue 1. – P. 5–8.
- 191 Газизова А.О. Влияние соле-пылевого аэрозоля Аральского моря на органы дыхания (экспериментальное исследование) дис. ... док. PhD: 6D110100. – Караганды, 2018. – 108 с.
- 192 Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V. et al. Oxidized extracellular DNA as a stress signal in human cells // *Oxid Med Cell Longev.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 649747-1-649747-12.
- 193 Орешников Е.В., Орешникова С.Ф. Пурины крови и ликвора у беременных // *Анестезиология и реаниматология.* – 2015. – №4. – С. 29-33.
- 194 Жданов Г.Г., Михельсон В.А., Друккер Н.А. Диагностика гипоксии по уровню пуриновых оснований крови // *Анестезиология и реаниматология.* – 1982. – Т. 27, №1. – С. 43-44.
- 195 Орешников Е.В., Гунин А.Г., Мадьянов И.В. и др. Пурины крови и ликвора во время беременности // *Проблемы репродукции.* – 2008. – №6. – С. 74-80.
- 196 Jin M., Yang F., Yang I. et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2012. – Vol. 17, Issue 2. – P. 656-669.
- 197 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.

- 198 Гржибовский А.М., Иванов С.В. и др. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и здравоохранение. – 2016. – №4. – С. 5-37.
- 199 Профессиональные заболевания органов дыхания: национ. руков. / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. – М., 2015. – 792 с.
- 200 Гржибовский А.М., Иванов С.В. Когортные исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. – 2015. – №3. – С. 5-16.
- 201 Ильдербаев О.З., Нурмуқанов Д.К., Ильдербаева Г.О. и др. Влияние угольной пыли на активность ферментов цикла пуриновых нуклеотидов в эксперименте // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – №11(3). – С. 457-459.
- 202 Ключев Д.А., Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б. и др. Особенности катаболизма пуринов у больных эссенциальной артериальной гипертензией // <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6200>. 23.02.2022.
- 203 Giachini F.R., Lima V.V., Carneiro F.S. et al. Decreased cGMP level contributes to increased contraction in arteries from hypertensive rats: role of phosphodiesterase 1 // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, Issue 3. – P. 655-663.
- 204 Riksen N.P., Rongen G.A., Blom H.J. et al. Potential role for adenosine in the pathogenesis of the vascular complications of hyperhomocysteinemia // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 59, Issue 2. – P. 271-276.
- 205 Vallon V., Mühlbauer B., Osswald H. Adenosine and Kidney Function // Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86, Issue 3. – P. 901-940.
- 206 Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Гендерные отличия содержания пуринов в плазме и эритроцитах людей разного возраста // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7-2. – С. 290-294.
- 207 Боева С.С., Ракша-Слюсарева Е.А., Слюсарев А.А. Показатели фагоцитарной активности, аутосенсбилизации и пуринового обмена у больных пневмокониозом // Запорожский медицинский журнал. – 2018. – №4(109). – С. 496-502.
- 208 Ходжакулиев Б.Г., Бегенчева Г.О., Ахмедова Д.М. и др. Клиническое значение гиперурикемии и обмена мочевой кислоты в патологии сердечно-сосудистой системы // Молодой ученый. – 2014. – №18. – С. 178-184.
- 209 Kanda E., Muneyuki T., Kanno Y. et al. Uric Acid Level Has a U-Shaped Association with Loss of Kidney Function in Healthy People: A Prospective Cohort Study // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, Issue 2. – P. e0118031.
- 210 Colgan S.P., Eltzschig H.K., Eckle T. et al. Physiological roles of 5'-ectonucleotidase (CD73) // Purinergic Signalling. – 2006. – Vol. 2. – P. 351-360.
- 211 Yegutkin G.G., Samburski S.S., Jalkanen S. Soluble purine-converting enzymes circulate in human blood and regulate extracellular ATP level via counteracting pyrophosphatase and phosphotransfer reactions // The FASEB Journal. – 2003. – Vol. 17. – P. 1328-1330.
- 212 Shaukhat D.M., Ibrayeva L.K., Rybalkina D.Kh., Bacheva I.V. et al. Assessment of purine catabolism and morbidity in miners depending on their work experience // Russian Open Medical Journal. – 2024. – Vol. 13, Issue 1. – e0108

- 213 Baldwin S.A., Beal P.R., Yao S.Y. et al. The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29 // *Pflugers Arch.* – 2004. – Vol. 447, Issue 5. – P. 735-743.
- 214 Gray J.H., Owen R.P., Giacomini K.M. The concentrative nucleoside transporter family, SLC28 // *Pflugers Arch.* – 2004. – Vol. 447, Issue 5. – P. 728-734.
- 215 Kong W., Engel K., Wang J. Mammalian nucleoside transporters // *Curr. Drug Metab.* – 2004. – Vol. 5, Issue 1. – P. 63-84.
- 216 Huang H., Huang B., Li Y. et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16, Issue 1. – P. 15-24.
- 217 Hao T.B., Shi W., Shen X.J. Circulating cell-free DNA in serum as a biomarker for diagnosis and prognostic prediction of colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 111. – P. 1482-1489.
- 218 Soliman S.E., Alhanafy A.M., Habib M.S.E. et al. Serum circulating cell-free DNA as potential diagnostic and prognostic biomarker in non-small cell lung cancer // *Biochem. Biophys. Rep.* – 2018. – Vol. 15. – P. 45-51.
- 219 Chen X., Ba Y., Ma L. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases // *Cell Res.* – 2008. – Vol. 18, Issue 10. – P. 997-1006.
- 220 Rabinowits G., Gerçel-Taylor C., Day J.M. et al. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* – 2009. – Vol. 10, Issue 1. – P. 42-46.
- 221 Bellingham S.A., Coleman B.M., Hill A.F. Small RNA deep sequencing reveals a distinct miRNA signature released in exosomes from prion-infected neuronal cells // *Nucleic Acids Res.* – 2012. – Vol. 40, Issue 21. – P. 10937-10949.
- 222 Huang X., Yuan T., Tschannen M. et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing // *BMC Genomics.* – 2013. – Vol. 14, Issue 1. – P. 319-1-319-14.
- 223 Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 110, Issue 1. – P. 13-21.
- 224 Eckhardt C.M., Wu H. Environmental Exposures and Lung Aging: Molecular Mechanisms and Implications for Improving Respiratory Health // *Curr. Environ. Health Rep.* – 2021. – Vol. 8, Issue 4. – P. 281-293.
- 225 Brandenberger C., Mühlfeld C. Mechanisms of lung aging // *Cell Tissue Res.* – 2017. – Vol. 367, Issue 3. – P. 469-480.
- 226 Cooper D.M., Loxham M. Particulate matter and the airway epithelium: the special case of the underground? // *Eur. Respir. Rev.* – 2019. – Vol. 28, Issue 190066-1-190066-10.

ҚОСЫМША А

Авторлық куәліктер

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӘЛІК

2023 жылғы «6» қазан № 39455

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
Шаухат Диана Муханбетовна, Ибраева Лязат Катаевна, Рыбалкина Дина Хабибуллаевна, Бачева Ирина Викторовна, Аманбекова Айгүл Укеновна, Танкибаева Нәйла Улановна, Абуғалиева Тлеужан Оразалиевна

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **ШАҢ ФАКТОРЫНЫҢ АҒЗАҒА ӨСЕРІНІҢ ПАТОГЕНЕЗИНЕ ПУРИНДЕРДІҢ, ЖАСУШАДАН ТЫС НУКЛЕИН ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ ЖӘНЕ АҚҰЫЗДАРДЫҢ ТОТЫҚҚАН МОДИФИКАЦИЯЛАНУЫНЫҢ ҚАТЫСУЫ**

Объектіні жасаған күні: **04.10.2023**

Күжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

А. Артыкова

ЭЦҚ қол қойылды

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

2025 жылғы «13» қаңтар № 53379

КУӘЛІК

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ШАУХАТ ДИАНА МУХАНБЕТОВНА, Бачева Ирина Викторовна, ИБРАЕВА ЛЯЗАТ КАТАЕВНА, Таңқабасова Нәйла
Улановна, Алина Асель Разакқызы, Рыбалкина Дина Хабибуллаевна

Авторлық құқық объектісі: ҒЫЛЫМИ ТУЫНДЫ

Объектінің атауы: ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ШАХТЕРОВ-
УГОЛЬЩИКОВ С ПОДЗЕМНЫМ СТАЖЕМ ДО 10 ЛЕТ

Объектіні жасаған күні: 09.01.2025



Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz> Г. Амреев

ЭЦҚ қол қойылды

ҚОСЫМША Ә

Енгізу актілері

Ф НАО «МУК» 6-2-06
ПН НАО «МУК»
УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе
Толубеков К.К.
20 г.


АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

Внедрено: кафедра биомедицины НАО «Медицинский университет Караганды»
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Участие пуринов, внеклеточных нуклеиновых кислот и окисленной модификации белков в патогенезе воздействия пылевого фактора на организм»,

Работа включена из: интеллектуальной собственности № 39455 от 6.10.2023 г. в рамках PhD диссертации докторанта Д.Шаухат на тему: «Характер взаимодействия метаболитов пуринового обмена, внеклеточных нуклеиновых кислот и окисленных белков в плазме крови у горнорабочих при действии пылевого фактора»
(планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,
внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций
журнальных статей, диссертаций, монографий — указать)

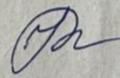
Форма внедрения: семинарские/практические занятия со студентами 3-5 курсов бакалавриата специальности: «Общая медицина»

Ответственный за внедрение и исполнители: Н.У. Танкибаева, к.б.н, профессор кафедры биомедицины НАО «Медицинский Университет Караганды»,
Д. Шаухат, докторант, преподаватель-исследователь кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский Университет Караганды».

Эффективность внедрения: внедрение позволит получить знания и привить навыки для оценки состояния и определения групп пациентов с потенциальным риском развития силикоза студентам специальности «Общая медицина» при проведении семинарских/практических занятий.
Предложения, замечания у представителей учреждения, осуществляющего внедрение: нет.

Сроки внедрения: в течение 2023-2024 уч.г.

Председатель комиссии  О.А. Понамарева, к.м.н., проф.
зав. кафедрой биомедицины
НАО «МУК»

Члены (ответственные за внедрение):  к.б.н., профессор Н.У. Танкибаева

Исполнитель  Д. Шаухат



Ф НАО «МУК» 6-2-06
 ПП НАО «МУК»
 УТВЕРЖДАЮ
 Протокол по учебной работе
 Толеубеков К.К.
 20__ г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

Внедрено: Кафедра семейной медицины НАО «Медицинский университет Караганды»
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Участие пуринов, внеклеточных нуклеиновых кислот и окисленной модификации белков в патогенезе воздействия пылевого фактора на организм»,

Работа включена из: интеллектуальной собственности № 39455 от 6.10.2023 г. в рамках PhD диссертации докторанта Д.Шаухат на тему: «Характер взаимодействия метаболитов пуринового обмена, внеклеточных нуклеиновых кислот и окисленных белков в плазме крови у горнорабочих при действии пылевого фактора»

(планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций журнальных статей, диссертаций, монографий — указать)

Форма внедрения: семинарские/практические занятия со студентами бакалавриата специальности: «Общая медицина»

Ответственный за внедрение и исполнители: докторант Д.Шаухат., д.м.н., профессор Л.К.Ибраева, к.м.н. Д.Х.Рыбалкина, PhD, асс профессор И.В.Бачева, д.м.н., профессор А.У.Аманбекова, к.б.н., профессор Н.У.Танкибаева, к.м.н., профессор Т.О.Абугалиева.

Эффективность внедрения: Внедрение позволит привить студентам специальности: «Общая медицина» во время семинарских/практических занятия навыки оценки и определения групп пациентов с ранним риском развития Силикоза.

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет.

Сроки внедрения в течение 2023-2024 уч.г. _____

Председатель комиссии _____

зав. кафедра семейной
 медицины НАО «МУК»
 к.м.н. профессор
 Т.О.Абугалиева

Члены (ответственные за внедрение): _____

к.м.н., профессор Т.О.Абугалиева

Исполнитель

докторант Д.Шаухат



Ф НАО «МУК» 6-2-06
ПШ НАО «МУК»
УТВЕРЖДАЮ
Проктор по учебной работе
Толеубеков К.К.
20 г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

Внедрено: кафедра внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды»
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Участие пуринов, внеклеточных нуклеиновых кислот и окисленной модификации белков в патогенезе воздействия пылевого фактора на организм»,
Работа включена из: интеллектуальной собственности № 39455 от 6.10.2023 г. в рамках PhD диссертации докторанта Д. Шаухат на тему: «Характер взаимодействия метаболитов пуринового обмена, внеклеточных нуклеиновых кислот и окисленных белков в плазме крови у горнорабочих при действии пылевого фактора»
(планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,
внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций
журнальных статей, диссертаций, монографий — указать)

Форма внедрения: семинарские/практические занятия с резидентами специальности: «Пульмонология взрослая, детская».

Ответственный за внедрение и исполнители: Л. К. Ибраева д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский Университет Караганды», Д. Шаухат, докторант, преподаватель-исследователь кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский Университет Караганды».

Эффективность внедрения: внедрение позволит привить резидентам специальности «Пульмонология взрослая, детская» навыки ранней диагностики силикоза.

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет.

Сроки внедрения в течение 2023-2024 уч.г.

Председатель комиссии _____ зав. кафедра внутренних болезней НАО «МУК», к.м.н., профессор Е.М. Ларюшина

Члены (ответственные за внедрение): _____ д.м.н., профессор Л.К. Ибраева,

Исполнитель _____ Д. Шаухат



АКТ
Внедрения результатов научно-исследовательской работы

НАО «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний»

Наименование предложения: «Участие пуринов, внеклеточных нуклеиновых кислот в патогенезе возникновения заболеваний легких у шахтеров - угольщиков».

Авторы: Д. М. Шаухат., профессор Л.К. Ибраева, к.м.н. Д.Х. Рыбалкина. PhD, асс. профессора И.В. Бачева, профессор А.У. Аманбекова, профессор Н.У. Танкибаева, к.м.н., Т.О. Аbugалиева .

Работа внедрена в инициативном порядке из интеллектуальной собственности № 39455 от 6.10.2023 г. в рамках PhD диссертации докторанта Д. Шаухат на тему: «Показатели пуринового обмена и внеклеточных нуклеиновых кислот в оценке риска развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров-угольщиков с подземным стажем до 10 лет» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: Внедрение диагностических методов для определение риска развития хронических заболеваний легких с целью сохранения здоровья шахтеров – угольщиков.

Ответственный за внедрение и исполнители: . М. Шаухат., профессор Л.К. Ибраева, к.м.н. Д.Х. Рыбалкина. PhD, асс. профессора И.В. Бачева, профессор А.У. Аманбекова, профессор Н.У. Танкибаева, к.м.н., Т.О. Аbugалиева.

Эффективность внедрения: совершенствование диагностических исследований способствует раннему выявлению хронических заболеваний легких у шахтеров-угольщиков.

Сроки внедрения: 2025 год

Председатель комиссии:
и.о. зам директора по
клинической работе

 С.А. Акынжанова

Члены (ответственные за внедрение):
зав. КДО,

 К.М.Кожрахметова

профессор

 Д. М. Шаухат

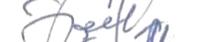
к.м.н.

 Л.К. Ибраева

PhD, асс профессора.

 Д.Х. Рыбалкина

профессор

 И.В. Бачева

профессор

 А.У. Аманбекова

к.м.н.,

 Н.У. Танкибаева

Исполнитель:

 Т.О. Аbugалиева

 Д.М. Шаухат

«УТВЕРЖДАЮ»
Уполномоченно
НАО «НЦГТ и ПЗ»
Отдел: Е.А.

« 05 »



АКТ
Внедрения результатов научно-исследовательской работы

НАО «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний»

Наименование предложения: «Повышение внеклеточных РНК в плазме крови как фактор увеличивающий риск развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров – угольщиков с подземным стажем более 5 лет».

Работа внедрена в инициативном порядке из интеллектуальной собственности № 53379 от 13.01.2025 г. в рамках PhD диссертации докторанта Д.М. Шаухат на тему: «Показатели пуринового обмена и внеклеточных нуклеиновых кислот в оценке риска развития хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров-угольщиков с подземным стажем до 10 лет» и является результатом диссертационной работы.

Форма внедрения: Внедрение диагностических методов для раннего выявления хронических заболеваний легких с целью сохранения здоровья шахтеров – угольщиков.

Ответственный за внедрение и исполнители: Д.М. Шаухат., PhD, И.В. Бачева, профессор Л.К. Ибраева, профессор Н.У. Танкибаева, к.м.н., А.Р. Алина, к.м.н., Д.Х. Рыбалкина.

Эффективность внедрения: совершенствование диагностических исследований описывают раннее выявление хронических заболеваний органов дыхания у шахтеров-угольщиков.

Сроки внедрения:

2025 год

Председатель комиссии:
и.о. зам директора по
клинической работе НАО «НЦГТ и ПЗ»
С.А. Акынжанова.

Члены (ответственные за внедрение):

зав. КДО, К.М. Кожаметова.

Д.М. Шаухат.

PhD, И.В. Бачева.

профессор Л.К. Ибраева.

профессор Н.У. Танкибаева.

к.м.н., А.Р. Алина

к.м.н., Д.Х. Рыбалкина.

Исполнитель: Шаухат Д.М.