

CÁC NGUY CƠ ĐỐI VỚI SỨC KHỎE CỦA DÂN CƯ NÔNG THÔN DO ẢNH HƯỞNG CỦA DIOXIN NỒNG ĐỘ THẤP Ở CÁC VÙNG BỊ RẢI CHẤT HỦY DIỆT SINH THÁI/DIOXIN

RUMAC V.S. ^(1, 3), UMNova N.V. ⁽¹⁾, BELOV D.A. ⁽¹⁾, TURBABINA K.A. ^(1, 3), SOFRONOV G.A. ⁽²⁾, NGÔ THANH NAM ⁽⁴⁾, VŨ THỊ LOAN ⁽⁴⁾, VÕ VIỆT CƯỜNG ⁽⁴⁾

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dioxin và các chất tương tự dioxin là các chất siêu độc sinh thái (CSĐST/dioxin) nguy hiểm nhất gây ô nhiễm môi trường. Nhóm chất độc này bao gồm một số polihalogen: policlodibenzo-p-dioxin (PCDD, trong đó đồng loại độc nhất là 2,3,7,8-tetraclođibenzo-p-dioxin (TCDD)), policlođibenzofuran (PCDF) và policlobiphenyl (PCB). Dioxin và các chất tương tự dioxin có thể phát thải ra môi trường từ các khu công nghiệp và các thành phố lớn.

Các đồng loại độc của CSĐST/dioxin, trước hết là TCDD gây ô nhiễm môi trường sống. Độc tính của chúng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố bên trong và bên ngoài cơ thể cũng như thời gian phơi nhiễm [22]. Đã có nhiều nghiên cứu xem xét mối liên quan giữa các chỉ số động học và độc lực học sinh thái (sự xâm nhập, tích lũy, biến đổi và thải trừ) và tác hại của chúng đối với con người, song trong thực tế các nghiên cứu trong điều kiện nhiễm độc mạn tính từ môi trường hầu như không có. Con người là đích tác dụng sinh học cao nhất của các chất độc sinh thái [12, 14], do vậy việc giải quyết các vấn đề nguy hiểm của CSĐST/dioxin nói trên đối với sức khỏe con người tại các vùng bị ô nhiễm mang tính cấp bách.

Báo cáo này với mục tiêu tổng hợp kết quả nghiên cứu về khả năng xuất hiện các hậu quả y-sinh học lâu dài trong môi trường bị ô nhiễm dioxin, đặc biệt là đối với dân cư hiện nay ở các vùng trước đây bị rải CSĐST/dioxin đã ghi nhận sự xuất hiện các bệnh lý dioxin (BLD) [10, 16, 17]. Nhóm tác giả cho rằng các đặc điểm động học và độc lực học sinh thái của CSĐST/dioxin nồng độ thấp đã góp phần gây ra BLD ở người trưởng thành. Các chất độc này đã tích lũy ở phụ nữ và một lượng nguy hiểm đối với sức khỏe của thể hệ sau di chuyển qua con đường nhau thai và sữa mẹ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các mẫu môi trường (đất, trầm tích), mẫu mô cá nước ngọt và mẫu sinh phẩm người được thu thập trên các vùng bị rải chất hủy diệt sinh thái và các vùng đối chứng cũng như dân cư một số vùng ở Việt Nam: Hà Nội và các vùng lân cận, Thái Bình, Nghệ An, Quảng Bình, Quảng Trị, Kon Tum, Đắk Nông, Khánh Hòa, Bình Dương. Các chỉ số độc lực học sinh thái của CSĐST/dioxin được nghiên cứu trong mối quan hệ qua lại với các đặc điểm mẫu chốt của độc lực học (sau đây gọi là độc lực học sinh thái và độc lực học) và đặc điểm xuất hiện BLD ở các thể hệ dân cư ở vùng bị rải chất độc hủy diệt sinh thái tại Quảng Trị, Bình Dương và Tây Nguyên. Những vùng này có sự tương đồng về mật độ và điều kiện sử dụng chất da cam của quân đội Mỹ [26], về động học biến đổi của các hệ sinh thái gần người do hậu quả của chiến

tranh (hệ rừng và khu vực canh tác), cũng như các quy luật cơ bản về độc học và độc lực học sinh thái của các CSĐST/dioxin [17, 22]. Mật độ dân số, điều kiện sống và mức sống, sự đa dạng của các hình thái hoạt động kinh tế của các vùng nghiên cứu được xếp tương đồng. Đặc điểm chung của các nhóm được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của cư dân được khảo sát

Các chỉ số lựa chọn		Nhóm chứng	Nhóm phơi nhiễm
Khảo sát dịch tễ			
Giới tính	Nam, tuổi 20-65 (n)	1.533	1.798
	Nữ, tuổi 20-60 (n)	2.347	2.431
Thời gian sinh sống	Người bản địa (%)	52,9	56
	Đã cư trú trên 5 năm (%)	8,0	2,3
Khảo sát dịch tễ ở trẻ em			
Số lượng (n)	Học sinh	442	626
Tuổi (năm)	11 ÷ 17	12,1 ± 3,0	12,2 ± 2,9
Nghiên cứu di truyền và nhân trắc ở trẻ em			
Số lượng (n)	Trẻ mẫu giáo và học sinh	690	986
Tuổi (năm)	4 ÷ 10	6,3 ± 2,3	6,6 ± 1,9
Nghiên cứu tế bào ở trẻ em			
Số lượng (n)	Học sinh tiểu học	38	51
Tuổi (năm)	5 ÷ 10	7,1 ± 1,5	6,5 ± 0,8
Nghiên cứu tế bào ở nam giới			
Số lượng (n)	Người bản địa	35	27
Tuổi (năm)	18 ÷ 54	38,5 ± 4,5	36,6 ± 5,1
Hút thuốc (%)	Hút thuốc lá	100	100
Uống rượu (%)	Mức uống vừa phải	60	58

Có 8.109 người gồm 3.331 nam và 4.778 nữ, độ tuổi 20÷65 tham gia nghiên cứu, trong đó đối tượng sống ở khu vực bị rải chất độc là 4.229 người, bao gồm các cặp vợ chồng đã sinh ra và lớn lên tại vùng bị rải chất độc. Phỏng vấn tình trạng sức khỏe ở 626 trẻ em; nghiên cứu di truyền tế bào, phân tích máu và nước tiểu tổng quát của 100 trẻ em, nghiên cứu nhân trắc cho 986 trẻ em, nghiên cứu di truyền tế bào của 51 trẻ em. Nhóm chứng là trẻ em tương đồng về lứa tuổi, điều kiện sống so với nhóm phơi nhiễm ở Thái Bình, Nghệ An, Quảng Bình và khu vực không bị rải chất độc ở Bình Dương. Ngoài ra để phân tích so sánh tình trạng di truyền tế bào có thêm nhóm nam giới hút thuốc lá ở hai vùng dân cư có mức độ phơi nhiễm CSĐST/dioxin khác nhau (62 người). Phương pháp lấy mẫu môi trường, mẫu sinh học của người và động vật và khảo sát dịch tễ đã được công bố trong các báo cáo trước đây [11, 16, 17, 21, 23, 25].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Các nghiên cứu y sinh học

Những rối loạn không thể phục hồi trong giai đoạn bào thai được đánh giá bằng tần suất sảy thai tự nhiên. Những biến đổi hình thái trong quần thể được thể hiện qua các chỉ số tần suất trẻ em bị bất thường tạo hình bẩm sinh (Congenital Morphogenetic Variants-CMV), tương đối ổn định theo đặc điểm dân tộc [11, 17]. CMV được hiểu là những thay đổi tạo hình bền vững của cơ quan, một phần cơ quan hoặc một phần cơ thể trong hoặc ngoài giới hạn biến đổi cấu trúc thông thường nhưng không làm rối loạn chức năng [11]. Đặc điểm phát triển trong thời kỳ vị thành niên được thể hiện qua chỉ số BMI và tuổi dậy thì. Tình trạng sức khỏe và phản ứng của cơ thể được đánh giá bằng các bộ câu hỏi và kết quả khám lâm sàng bao gồm số liệu về tần suất và thời gian xuất hiện, mức độ tiến triển các bệnh thông thường và bệnh nhiễm trùng, chỉ số phát triển thể lực và trạng thái sức khỏe trẻ em từ khi sinh cho đến thời điểm nghiên cứu, kết quả xét nghiệm máu và nước tiểu. Chỉ số di truyền tế bào của trẻ em và người trưởng thành khỏe mạnh được tính cho 1000 tế bào niêm mạc miệng/ người theo các phương pháp đã được mô tả trong các báo cáo [6, 29].

2.2.2. Nghiên cứu hóa phân tích

Các mẫu được phân tích tại Phòng Phân tích độc học sinh thái, Viện Sinh thái và tiến hóa Seversov A.N., Viện HLKH Nga bằng phương pháp sắc khí ghép nối khối phổ phân giải cao [9]. Đã phân tích 124 mẫu các loại: 38 mẫu đất, 31 mẫu trầm tích, 11 mẫu mô cá nước ngọt (năm 2003), 44 mẫu mô người, trong đó có 23 mẫu huyết thanh, 9 mẫu nhau thai, 12 mẫu sữa mẹ. Các chỉ số nồng độ CSĐST/dioxin là thành phần chính trong cơ sở dữ liệu của nghiên cứu [8]. Danh mục hóa chất nông nghiệp do người dân sử dụng được tính toán trên cơ sở các mặt hàng, số liệu bán hàng trong 10 năm gần nhất của các cửa hàng vật tư hóa chất nông nghiệp địa phương. Các hóa chất nguy hiểm nhất được xác định bổ sung từ các mẫu môi trường. Theo thông tin của nhiều người dân, từ nửa cuối thập niên 80 của thế kỷ trước các hóa chất bảo vệ thực vật đã được sử dụng hạn chế hơn.

Xử lý thống kê các dữ liệu y - sinh học và hóa học bằng các phương pháp phân tích phi tham số với các kiểm định Fisher, χ^2 , Mann Whitney, Shapiro-Wilk.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả phân tích và tình trạng độc học sinh thái ở các vùng nghiên cứu

Chỉ số nồng độ TCDD và tổng độ độc tương đương của các đồng loại độc PCDD/PCDF (WHO-TEQ₁₉₉₈) trong các mẫu đất, trầm tích, cá và mẫu sinh phẩm người được trình bày trong bảng 2. Trong mẫu cá và nhau thai có sự phân bố khác thường (bảng 2, kiểm định W) - điều này có thể là do quy trình lấy mẫu chưa hoàn thiện. Khi lấy mẫu nhau thai, sữa mẹ cần xem xét nơi ở của phụ nữ cho đến khi lấy chồng. Đối với việc lấy mẫu cá trong tự nhiên cần phải lưu ý không chỉ tới các đặc điểm loài mà còn đến đặc điểm về sự hình thành và khai thác ao hồ, thời gian thả cá, đặc điểm cụ thể của các cơ sở nuôi cá.

Bảng 2. Nồng độ TCDD và tổng độ độc của PCDD/PCDF (WHO-TEQ₁₉₉₈, pg/g) trong mẫu môi trường, mẫu mô người và cá tại vùng bị phun rải ở khu vực nghiên cứu

Loại mẫu (n)		Phương pháp phân tích thống kê			
		Shapiro-Wilk (W)		Mô hình probit	
		W, lg	Trung vị, Min÷Max	Trung bình (CI ₉₅)/ Hàm Slope	
		WHO-TEQ ₁₉₉₈	WHO-TEQ ₁₉₉₈	TCDD	WHO-TEQ ₁₉₉₈
Đất, n = 38		0,17	0,44 (0,01÷4,25)	<u>0,4 (0,3÷0,5)</u> 1,4 (0,9÷1,9)	<u>0,9 (0,8÷1,2)</u> 2,1 (1,6÷2,6)
Trầm tích, n = 31		0,06	0,25 (0,01÷1,35)	<u>0,2 (0,1÷0,4)</u> 2,5 (1,9÷3,2)	<u>1,1 (0,8÷1,4)</u> 3,4 (2,7÷4,1)
Mô cá, n = 18		0,01	0,05 (0,02÷0,36)	<u>0,06 (0,04÷0,1)</u> 2,6 (1,3÷3,9)	<u>0,3 (0,2÷0,4)</u> 3,9 (2,6÷5,2)
Mô người	Huyết thanh, n = 23	0,31	0,01 (0,005÷0,06)	<u>0,01 (0,003÷0,02)</u> 2,2 (1,1÷3,3)	<u>0,2 (0,1÷0,3)</u> 3,7 (2,8÷4,6)
	Sữa mẹ, n = 13	0,44	0,06 (0,03÷0,21)	<u>0,06 (0,05÷0,08)</u> 4,3 (2,9÷5,7)	<u>0,4 (0,3÷0,8)</u> 2,1 (0,9÷3,3)
	Nhau thai, n = 10	0,01	0,03 (0,01÷0,09)	<u>0,02 (0,01÷0,04)</u> 2,7 (1,3÷3,3)	<u>0,1 (0,08÷0,2)</u> 2,9 (1,8÷4,0)

Ghi chú: WHO-TEQ₁₉₉₈: Tổng độ độc tương đương; CI₉₅: Khoảng tin cậy 95%.

Bằng phương pháp so sánh cặp các giá trị WHO-TEQ₁₉₉₈ của mẫu nghiên cứu (kiểm định U Mann-Whitney) cho thấy sự khác nhau giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê ($p \leq 0,05$). Trong các loại mẫu đất, trầm tích, mô cá, máu toàn phần, sữa mẹ và nhau thai sự khác nhau giữa giá trị thấp nhất và cao nhất theo WHO-TEQ₁₉₉₈ tương ứng là 425, 135, 18, 12, 7 và 9 lần. Sự khác biệt như vậy của các mẫu ảnh hưởng đáng kể tới sự thống nhất khi đánh giá tình trạng môi trường theo các tiêu chuẩn hóa học. Ví dụ trong số các mẫu đất được phân tích, số mẫu có giá trị bằng hoặc dưới ngưỡng giới hạn cho phép (0,33 pg/g [24]) là 41%, số các mẫu có nồng độ vượt ngưỡng là 59%. Sử dụng phương pháp thống kê phân tích probit cho phép tính toán được sự không đồng nhất của các mẫu này [13]. Như vậy giá trị trung bình WHO-TEQ₁₉₉₈ của các mẫu đất đã lấy vượt quá ngưỡng giới hạn cho phép khoảng 2 lần. Ngoài dioxin trong các mẫu đất ở một số vùng bị rải chất hủy diệt sinh thái còn phát hiện thấy các hóa chất độc hại khác gồm DDT và các chất chuyển hóa của nó, PCB, clophenol, các sản phẩm của dầu mỏ [17].

Mối tương quan giữa giá trị trung bình của tổng độ độc trong mô cá và trầm tích xấp xỉ 0,3 cho thấy khả năng tích lũy sinh học các chất này ngay cả khi chúng có nồng độ thấp trong môi trường sống. Mức độ tích lũy tương tự của các chất hóa học này đã được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây trên gia cầm và gia súc ở vùng bị ô nhiễm [9, 17, 22].

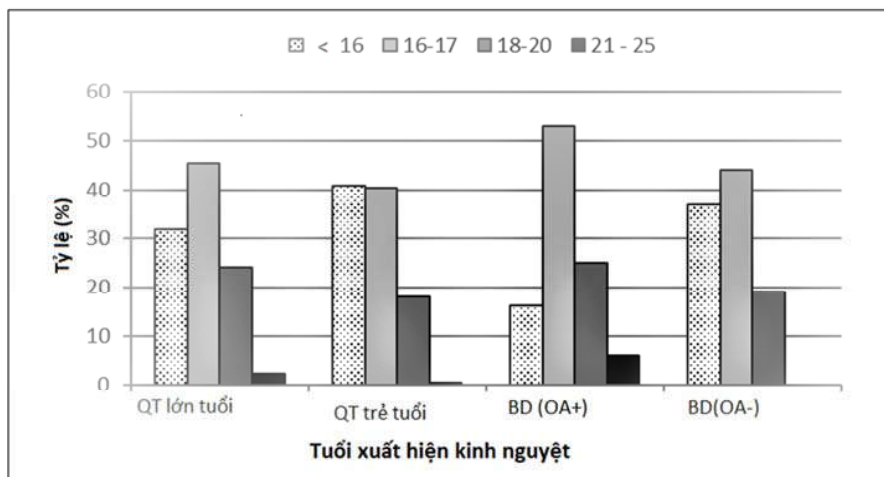
Xếp loại các mẫu sinh phẩm người theo nồng độ TCDD cho thứ tự như sau: Huyết thanh $\leq$ Nhau thai $\leq$ Sữa mẹ. Sự hiện diện của các CSĐST/dioxin, trước hết là TCDD trong nhau thai cho thấy thực tế khả năng di chuyển của các chất độc này và sự phơi nhiễm của bào thai đã bắt đầu từ giai đoạn sớm nhất.

Quy luật di chuyển các chất độc sinh thái (kim loại nặng: Cu, Zn, Cd, Pb) trong chuỗi “Cơ thể mẹ - nhau thai - bào thai” trong điều kiện phơi nhiễm mạn tính của các loài động vật có vú hoang dã (động vật gặm nhấm nhỏ) lần đầu tiên được đánh giá một cách toàn diện trong nghiên cứu [15]. Trên thực tế về phương diện độc lực - độc học sinh thái của các CSĐST/dioxin thì thực nghiệm tự nhiên không thực hiện được vì pháp luật không cho phép có các điều kiện cần thiết để thực hiện những công việc này. Vì vậy trẻ em có cha mẹ là những người đã sinh ra và/hoặc đã sống từ nhỏ ở vùng bị rải chất huỷ diệt sinh thái được thừa nhận là có khả năng phơi nhiễm liều nhỏ với các CSĐST/dioxin ngay từ thời kỳ bào thai. Việc phân biệt hậu quả của những yếu tố có hại khác đối với sức khỏe sinh sản của phụ nữ cũng như sức khỏe trẻ em (do sự tích lũy và di chuyển trong chuỗi cơ thể mẹ - nhau thai - bào thai) có nhiều khó khăn, vì vậy, nhóm tác giả hướng tới các bằng chứng gián tiếp.

Nghiên cứu gần đây đã làm rõ hơn việc nhau thai bị nhiễm TCDD gia tăng tổng hợp các cytokine theo hướng thúc đẩy các quá trình kháng viêm và xuất hiện các vấn đề về hàng rào nhau thai [3]. Một số kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy có sự ảnh hưởng rõ rệt của BLD đến sự gia tăng tỷ lệ sảy thai ở những phụ nữ thời kỳ chiến tranh và ngay sau chiến tranh [16, 25]. Trong nghiên cứu này nhóm tác giả so sánh tuổi xuất hiện kinh nguyệt của những người mẹ thuộc thế hệ thứ hai và thứ ba của các đối tượng nghiên cứu khác nhau đang sống ở vùng bị rải chất độc. Các nhóm so sánh tại các địa phương đảm bảo sự đồng nhất cao nhất để nâng cao độ tin cậy. Phụ nữ ở Quảng Trị được chia làm hai nhóm dựa trên thời điểm kết hôn (Nhóm QT lớn tuổi - kết hôn trước năm 1991, nhóm QT trẻ - kết hôn từ năm 1991 về sau). Kết quả cho thấy ở các vùng bị rải chất độc tuổi dậy thì của trẻ em gái dịch chuyển trong các nhóm lớn tuổi (hình 1). Xác suất bị rối loạn kinh nguyệt và các biến đổi theo tuổi cũng đã được xem xét trong nghiên cứu ở các vùng bị ô nhiễm CSĐST/dioxin khác, ví dụ sau tai nạn tại Seveso [1]. Nghiên cứu đặc điểm chức năng sinh sản của phụ nữ tại các vùng miền của Việt Nam đã thể hiện sự ảnh hưởng của những đặc điểm tại chỗ đối với các kết quả cho thấy cần phải tiếp tục nghiên cứu và phân tích.

Sự xuất hiện của các CSĐST/dioxin trong sữa mẹ cho thấy thực tế dioxin đã xâm nhập vào cơ thể của trẻ em qua con đường này. Hậu quả lâu dài của sự phơi nhiễm liều nhỏ như vậy chưa được đánh giá. Việc thực hiện các công việc này có những hạn chế về số lượng các chứng cứ và quan sát khoa học, nhóm tác giả đã cố gắng thiết lập các mô hình nghiên cứu với triển vọng phát triển các nghiên cứu

tương tự. Việc xây dựng quy luật di chuyển của các CSDST/dioxin trong chuỗi “Cơ thể mẹ - sữa mẹ - trẻ sơ sinh” có thể đưa ra những kết luận có ý nghĩa khoa học và thực tiễn. Phương pháp do Yufit đề xuất được sử dụng trong các tính toán [27].



Hình 1. Thời điểm bắt đầu kinh nguyệt ở các nhóm phơi nhiễm với CSDST/dioxin
Ghi chú: BD - Bình Dương, QT - Quảng Trị, OA - Chết da cam

Nếu nồng độ lipid trong sữa mẹ là 4% và nồng độ dioxin trong đó là 0,07 pg/g (70 fg/g, bảng 2) và nhu cầu sữa mẹ của một trẻ 6 tháng tuổi nặng 7 kg là 1.000 g/ngày thì lượng chất độc này xâm nhập vào cơ thể sẽ là 0,04 pg (40 fg). Người dân nông thôn Việt Nam có truyền thống nuôi con bằng sữa mẹ đến 3 tuổi làm tăng thời gian phơi nhiễm với dioxin qua sữa. Ở Nga liều ăn vào chấp nhận được hàng ngày (ADI) của các CSDST/dioxin là 10 pg/kg/ngày-đêm, ở Mỹ - 6,4 fg/kg/ngày-đêm. Vì không có tiêu chuẩn cho phép về ADI cho các nhóm tuổi khác nhau, nhóm tác giả buộc phải dựa vào những số liệu này khi định mức chất lượng sữa mẹ cho trẻ ăn. Thành ra hàng ngày trẻ em có thể đã tiếp nhận ở mức 0,004 ADI của Nga và 6,25 ADI theo tiêu chuẩn của Mỹ.

3.2. Đặc điểm sức khỏe và sự phát triển của trẻ em ở các vùng bị rải chất hủy diệt sinh thái

Xác suất xuất hiện các tác dụng của các CSDST/dioxin, phản ánh các dấu hiệu BLD đã luận giải các đặc điểm được lựa chọn của chúng [10, 16, 17, 18, 19, 25].

Tần suất sảy thai và các rối loạn tạo hình bẩm sinh của sự phát triển trẻ em ở các vùng bị rải chất độc cao hơn các vùng đối chứng (bảng 3). Sảy thai được ghi nhận ở cả giai đoạn đầu và giai đoạn thứ hai của quá trình thai nghén. Không phát hiện thấy hình thái phát triển bệnh lý đặc trưng. Trong các nhóm nghiên cứu khác nhau đều xuất hiện các dị tật tương tự là dị tật tim, thận và hệ vận động. Các bất thường về hàm-mặt có xu hướng chiếm ưu thế (K07-ICD-10) [17]. Tần suất gặp rối loạn tạo hình của các cơ quan khác không cao. Tỷ lệ rối loạn tạo hình bẩm sinh ở trẻ em trai cao hơn [11, 17, 21].

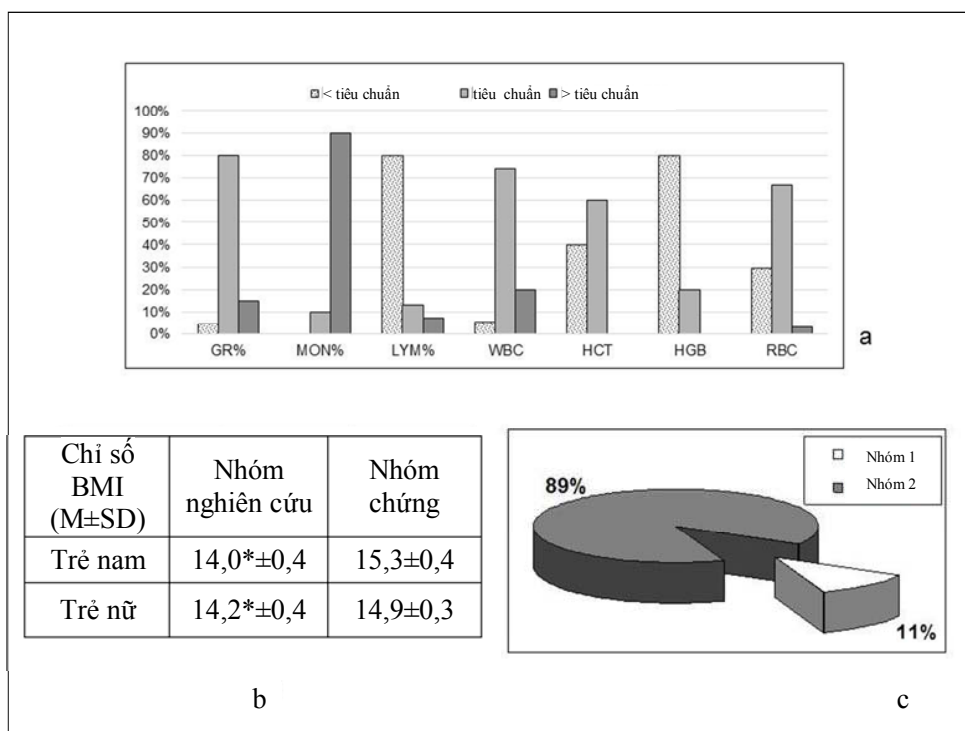
Bảng 3. Tần suất sảy thai và bất thường phát triển hàm - mặt

Các chỉ số nghiên cứu			Vùng bị phun rải	Vùng đối chứng	P
Sảy thai (trên 1.000 phụ nữ mang thai, trung bình và CI ₉₅)			107 (92 ÷ 122)	75 (67 ÷ 84)	< 0,05
Bất thường phát triển hàm - mặt	Bất thường về răng, %		29,2	20,2	< 0,001
	Vòm miệng cao, %		39,3	35,3	< 0,001
	Loạn sản	Hàm trên, %	2,8	0,9	< 0,01
		Hàm dưới, %	15,7	14,0	

Nhóm tác giả liên kết cơ chế và quy luật hình thành các biến đổi này với đặc điểm độc học của các CSDST/dioxin trong cơ thể người mẹ, trước hết là sự di chuyển từ cơ thể người mẹ tới bào thai và trẻ em. Hiện nay các chỉ số cơ bản thể hiện mối liên quan giữa hiệu ứng nhiễm độc và những chỉ số nói trên chưa được thiết lập. Chính vì vậy nhóm tác giả tập trung vào các bằng chứng gián tiếp về tác hại của chất độc. Các nhà nghiên cứu đã nhận thấy có sự ức chế tổng hợp dehydroepiandrosterone ở trẻ bú sữa mẹ bị nhiễm CSDST/dioxin và có mối liên quan giữa những sai lệch của hoạt động nhận thức và vận động của trẻ với sự gia tăng lượng TCDD xâm nhập hàng ngày qua sữa mẹ [2, 7]. Một số nghiên cứu đã ghi nhận được bằng chứng về hoạt tính tương tự hormone của dioxin của môi trường ô nhiễm [11, 16, 21]. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy sự thay đổi của hàng loạt các chỉ số liên quan như: gia tăng tần suất gặp các rối loạn sinh dục nữ (8,5% so với nhóm chứng 4,9%); tăng tỷ lệ nữ giới dậy thì muộn (31% số trường hợp dậy thì sau 18 tuổi so với nhóm chứng 19%, hình 2); tăng tần suất gặp rối loạn chu kỳ kinh nguyệt (37% so với 20% ở nhóm chứng).

Các chỉ số sức khỏe và tính phản ứng của cơ thể trẻ em 6÷11 tuổi sinh ra và lớn lên tại vùng bị rải chất độc không đồng nhất (hình 2). Nhóm thứ nhất chiếm 11% là nhóm bình thường có các đặc điểm phát triển thể chất và trí tuệ bình thường; không có các sai lệch về chức năng, giải phẫu và hình thể; hiếm khi bị bệnh truyền nhiễm (không quá 1 lần/năm, trừ sốt rét) và nhanh khỏi (không quá 5 ngày); các chỉ số huyết học và sinh hóa máu và nước tiểu có giá trị bình thường. Nhóm thứ hai (89%) là những trẻ em xuất hiện các dạng sai lệch về hình thể và hình thể-chức năng khác nhau; giảm chỉ số khối cơ thể (BMI); thường bị bệnh truyền nhiễm (trên 2 lần/năm, không tính sốt rét) và kéo dài (trên 5 ngày); các chỉ số phân tích máu nằm ngoài ngưỡng bình thường (hình 2). Những biến đổi về sức khỏe và tính phản ứng của cơ thể trẻ em là biểu hiện thường gặp của hậu quả phơi nhiễm các CSDST/dioxin. Chúng gây ra những rối loạn hoạt động của sự điều hòa bên trong - cơ chế hormone - nội tiết, chúng cũng có khả năng thay đổi trạng thái chức năng và hoạt động của bộ gen.

Những tác động ở mức tế bào và dưới tế bào bao gồm các thay đổi hoạt tính và biểu hiện gen, sự nhân lên và sửa chữa của ADN, thay đổi tính ổn định của các vật chất di truyền như: gia tăng mức độ trao đổi nhiễm sắc tử chị em và các sai lệch, xuất hiện các tế bào có vi nhân, nhân đôi hoặc đa nhân, các rối loạn cân bằng sinh và chết của tế bào, sự thay đổi tính phản ứng của cơ thể cũng như các biến cố ung thư.



Hình 2. Các chỉ số sức khỏe của nhóm trẻ từ 6÷10 tuổi sinh sống tại vùng bị phun rải (QT) và tần suất xuất hiện các cá thể có các chỉ số thay đổi so với phạm vi bình thường: a) Một số chỉ số huyết học. WBC: số lượng bạch cầu, LYM: số lượng bạch cầu lympho, MON: số lượng bạch cầu mono, GR: Số lượng bạch cầu hạt; RBC: Số lượng hồng cầu, HGB: nồng độ hemoglobin, HCT: Hematocrite; b) Chỉ số BMI; c) Kết luận về sức khỏe trẻ em.

Các chỉ số di truyền tế bào và cấu trúc chức năng của nhân tế bào niêm mạc miệng của trẻ em vùng bị rải chất độc thay đổi có ý nghĩa so với nhóm chứng [23]. Gia tăng các rối loạn di truyền tế bào (các điểm nhô và cầu nổi nhân) thường kèm theo gia tăng cường độ tăng sinh và trong nhiều trường hợp - thay đổi cường độ chết tự nhiên (apoptosis). Gần 80% số trẻ có các tế bào bất thường về di truyền, cao gấp hơn hai lần so với nhóm chứng. Thêm vào đó các tế bào xuất hiện vi nhân gặp ở 40% số trẻ, so với 13,2% ở nhóm chứng. Như vậy, sự gia tăng các quá trình mất cấu trúc chứng tỏ hoạt động ô xy hóa diễn ra mạnh đồng thời tăng xác suất bị tăng sản.

Để kiểm tra giả thuyết này nhóm tác giả đã nghiên cứu sự ảnh hưởng của yếu tố nghề nghiệp đối với các chỉ số trạng thái di truyền tế bào ở nam giới hút thuốc lá có tuổi tương đương với cha của các trẻ em được nghiên cứu, họ có thể bị phơi nhiễm các CSĐST/dioxin qua sữa mẹ [26]. Đối tượng nghiên cứu được chia thành hai nhóm: Nhóm thứ nhất là nông dân tiếp xúc nhiều với phân bón, thuốc bảo vệ thực vật và động vật nuôi; Nhóm thứ hai là công chức, viên chức của các cơ quan

hành chính, quản lý (gồm cả giáo dục, thương mại...) không có tiền sử tiếp xúc với các yếu tố trên. Kết quả cho thấy ở vùng bị rải chất độc các chỉ số của tế bào biểu mô niêm mạc miệng và mũi thay đổi theo hướng xấu đi và liên quan đáng kể với cường độ lao động cũng như ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ của sản xuất. Thời gian sống ở vùng bị ô nhiễm dioxin và tuổi làm gia tăng các biến đổi của tế bào [6], trước hết là sự mất thích nghi đã ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây [16, 18, 19]. Ở nhóm chúng không thấy các quy luật này.

Các đặc điểm ghi nhận như vậy đã phản ánh những biến đổi cấu trúc-chức năng của tổ chức niêm mạc ở các đối tượng nghiên cứu, các tổ chức khác có thể xuất hiện những biến đổi tương tự. Điều này trước hết liên quan với thời gian, mức độ sinh và chết của tế bào (bao gồm sự truyền tín hiệu nội bào và giữa các tế bào, xác suất gặp các biến đổi) cũng như các tác động đa dạng khác của CSĐST/dioxin, các chất ngoại sinh khác, phụ thuộc vào phản ứng của các loại tế bào, khả năng sửa chữa tổn thương, đặc điểm chức năng và sự tổng hợp, năng lượng và khả năng thích nghi. Tất cả các quá trình này diễn ra trong các cơ chế rối loạn hệ thống, dẫn tới sự phát triển BLD ở vùng bị rải chất độc, trước hết là hiện tượng “tăng tốc độ lão hóa” [10, 16]. Chính vì vậy những rối loạn quan sát được về sức đề kháng của sự cân bằng nội môi được xem là những biểu hiện có quy luật [18, 25].

Theo nhóm tác giả sự xuất hiện và các cơ chế ảnh hưởng của những rối loạn này lên đặc điểm hình thành BLD liên quan đến tác dụng mạn tính của dioxin tích lũy trong cơ thể qua các thụ thể đặc hiệu (AhR), sự tác động qua lại với các thành phần đáp ứng với các yếu tố ngoại lai của ADN và cường độ thúc đẩy ức chế của phức hợp AhR-Gen đáp ứng dioxin [16, 18, 19]. Rõ ràng, những biến đổi tiếp theo của tập hợp các hormone và protein, sự biến đổi của các xung động tín hiệu có khả năng gây ra hàng loạt biến đổi trong tế bào và liên bào, dẫn đến mất cân bằng các quá trình sinh-chết, tăng sản, biến dạng tế bào. Những đặc điểm về tuổi, tổ chức, di truyền, loài nhìn chung sẽ ảnh hưởng tới các đặc điểm của các rối loạn được hình thành. Hiện nay, quy luật của các quá trình này đang được tích cực nghiên cứu, đặc biệt là đối với các chất gây rối loạn cơ chế nội tiết [20].

Những dữ liệu về sự xuất hiện BLD hiện nay ở dân cư Việt Nam trong nghiên cứu phù hợp với những kết quả của các nhóm nghiên cứu khác. Kết quả nghiên cứu của Nhật Bản và Việt Nam đã chứng minh những dấu hiệu biến đổi và chậm phát triển của trẻ em ở các vùng ô nhiễm CSĐST/dioxin [2, 7]. Điểm số đánh giá tự kỷ ở trẻ em liên quan với nồng độ TCDD cao trong sữa mẹ của 135 phụ nữ ($\geq 3,5$ pg/g lipid) (Test Bayley đánh giá phát triển thần kinh - Autism Spectrum Rating Scale, Bayley III) [2]. Có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ TCDD trong sữa mẹ (ở mức cao so với nhóm chứng) ở phụ nữ vùng bị ô nhiễm CSĐST/dioxin với mức độ gia tăng tính thiếu ổn định của bộ gen của thể hệ F1 [5].

Rõ ràng các đặc điểm di truyền của cơ thể, tính đa hình về di truyền, di truyền biểu sinh, kiểu hình (kiểu chuyển hóa) xác định xu hướng cá thể của sự xuất hiện các quá trình bệnh lý và sự chậm phát triển do các yếu tố môi trường gây ra. Các gen đáp ứng với CSĐST/dioxin có vai trò quan trọng, trước hết là sự hình thành các gen chuyển hóa các chất ngoại sinh, các gen của hệ thụ thể AhR. Chúng tham gia vào việc kiểm soát các đáp ứng miễn dịch, chu trình tế bào và sự chết tự nhiên, ngoài ra chúng còn phụ thuộc vào tổ chức đặc hiệu, điều kiện tác động và giai đoạn phát triển cá thể. Hơn nữa, có nhiều gen thay đổi biểu hiện khi dioxin xâm nhập [4], sự tổ hợp tính đa hình của chúng cực kỳ khác nhau giữa các quần thể dân cư. Điều đó giúp cho việc nghiên cứu và đánh giá các vấn đề kiểm soát nguy cơ đối với sức khỏe dân cư bị phơi nhiễm dioxin nồng độ thấp có trong các chất ngoại sinh của môi trường.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đặc điểm xuất hiện bệnh lý dioxin ở dân cư Việt Nam hiện nay trong mối quan hệ với các chỉ số độc học sinh thái - độc lực học của các CSĐST/dioxin cho thấy TCDD được phân bố trong các thành phần của môi trường và cơ thể sống, được tích lũy trong các tổ chức và sự đào thải tích cực qua sữa mẹ. Sự xuất hiện của dioxin trong sữa mẹ và nhau thai cho thấy quá trình phơi nhiễm mạn tính với liều lượng nhỏ xảy ra ngay từ giai đoạn phát triển sớm nhất của cá thể. Tính toán ảnh hưởng trong môi trường bình thường và đánh giá nguy cơ đối với sức khỏe của chúng bằng các phương pháp hiện có còn nhiều khó khăn. Cần phải mở rộng nghiên cứu về các quy luật gây nhiễm độc của CSĐST/dioxin trong điều kiện phơi nhiễm mạn tính ở liều lượng thấp cũng như các đặc điểm ảnh hưởng của chúng đối với cơ thể trong từng giai đoạn phát triển khác nhau.

Nghiên cứu đã đưa ra các chỉ số phản ánh quá trình hình thành và trạng thái bệnh lý ở cư dân bị phơi nhiễm mạn tính với CSĐST/dioxin nồng độ thấp. Cần tiếp tục tìm kiếm các chỉ số tương tự đối với dân cư các vùng bị ô nhiễm khác, thiết lập cơ chế bệnh sinh của bệnh lý dioxin bằng các mô hình trên động vật thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eskenazi B., Warner M., Marks A.R., Samuels S., Gerthoux P.M., Vercellini P., Olive D.L., Needham L., Patterson D.G. Jr., Mocarelli P., *Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause*, Environ. Health Perspect, 2005, **113**(7):858-862.
2. Nishijo M., Pham T.T., Nguyen A.T., Tran N.N., Nakagawa H., Hoang L.V., Tran A.H., Morikawa Y., Ho MD, Kido T, Nguyen M.N., Nguyen H.M., Nishijo H., *2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in breast milk increases autistic traits of 3-year-old children in Vietnam*, Mol. Psychiatry, 2014, **19**(11):1220-1226.
3. Peltier M.R., Arita Y., Klimova N.G., Gurzenda E.M., Koo H.C., Murthy A., Lerner V., Hanna N.J., *2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) enhances placental inflammation*, Reprod. Immunol, 2013, **98**(1-2):10-20.

4. Puga A., Ma C., Marlowe J.L., *The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathways*, Biochem. Pharmacol, 2009, **77**(4):713-722.
5. Suzuki H., Kido T., Okamoto R., Nhu D.D., Nishijo M., Nakagawa H., Tawara K., Horikawa H., Sato Y., Dung P.T., Thom L.H., Hung N.N., *The relationship between dioxin congeners in the breast milk of Vietnamese women and sister chromatid exchange*, Int. J. Mol. Sci, 2014, **15**(5):7485-7499.
6. Sycheva L.P., Umnova N.V., Kovalenko M.A., Zhurkov V.S., Shelepchikov A.A., Roumak V.S., *Dioxins and cytogenetic status of villagers after 40 years of agent Orange application in Vietnam*, Chemosphere, 2016, **144**:1415-1420.
7. Tai P.T., Nishijo M., Anh N.T., Maruzeni S., Nakagawa H., Van Luong H., Anh T.H., Honda R., Kido T., Nishijo H., *Dioxin exposure in breast milk and infant neurodevelopment in Vietnam*, Occup. Environ. Med, 2013, **70**(9):656-662.
8. Белов Д.А., Румак В.С., Турбабина К.А., Умнова Н.В., *Модель депозитария данных, востребованных методологией изучения экотоксикологической ситуации на загрязнённых суперэкоотоксикантами территориях*, Сборник матер. конф. “Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии”, III Международная научная Интернет-конференция (Казань, 25 сентября 2014 г.), Сервис виртуальных конференций Pax Grid; сост. Синяев Д. Н, Казань: “ИП Синяев Д. Н.”, **2014**:18-24.
9. Бродский Е.С., Шелепчиков А.А., Фешин Д.Б., Румак В.С., Умнова Н.В., Кузнецов А.Н., Чинь Кхак Шау, Нгуен Суан Чыонг, Павлов Д.С., *Современный уровень диоксинового загрязнения Вьетнама в районах массированного распыления Оранжевого агента*, Доклады Академии наук, 2009, **429**(3):425-429.
10. Елифанцев А.В., Румак В.С., Софронов Г.А., Нго Тхань Нам, *Диоксиновая патология. Клинические проявления и основы патогенеза*, М.: ВИНТИ, 2003, Инф. вып. **8**:48-85.
11. Жученко Н.А., Умнова Н.В., Румак В.С., Ревазова Ю.А., Сидорова И.Е., Хрипач Л.В., Лазаренко Д.Ю., Софронов Г.А., *Врожденные морфогенетические варианты и генетический полиморфизм системы детоксикации ксенобиотиков у детей из загрязненных диоксинами районов в южном Вьетнаме*, Вестник РАМН, 2006, **7**:3-10.
12. Курляндский Б.А., Филов В.А., Безель В.С., *Основы экологической токсикологии, Общая токсикология*, М.: Медицина, **2002**:545-586.
13. Лошадкин Н.А., Гладких В.Д., Голденков В.А., Сеницын А.Н., Дарьина Л.В., Буланова Л.П., *Пробит-метод в оценке эффектов физиологически-активных веществ при низких уровнях воздействия*, Российский химический журнал, 2002, **XLVI**(6):63-69.

14. Моисеенко Т.И., Шалабодов А.Д., Гашев С.Н., Соромотин А.В., *Экотоксикология: История становления и значение в решении практических задач нормирования загрязнения*, Вестник Тюменского государственного университета, 2011, **12**:6-16.
15. Мухачева С.В., Безель В.С., *Тяжелые металлы в системе мать-плацента-плод у рыжей полевки в условиях загрязнения среды выбросами медеплавильного комбината*, Экология, 2015, **6**:444–453.
16. Позняков С.П., Румак В.С., Софронов Г.А., Умнова Н.В., *Диоксины и здоровье человека. Научные основы выявления диоксиновой патологии*, СПб.: Наука, 2006, 274 с.
17. Румак В.С., Павлов Д.С., Софронов Г.А., *Окружающая среда и здоровье человека в загрязненных диоксинами регионах Вьетнама*, М.: Товарищество научных изданий КМК, 2011, 271 с.
18. Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А., *Молекулярные и клеточные аспекты токсичности диоксинов*, Вестник РАМН, 2014, **3-4**:77-84.
19. Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А., Павлов Д.С., *Молекулярная токсикология диоксинов*, СПб.: Наука, 2013, 63 с.
20. Сергеев О.В., Сперанская О.А., *Вещества, нарушающие работу эндокринной системы: состояние проблемы и возможные направления работы*, Самара: ООО «Издательство Ас Гард», 2014, 35 с.
21. Софронов Г.А., Бочков Н.П., Умнова Н.В., Румак В.С., Жученко Н.А., Лазаренко Д.Ю., Хоанг Ань Туэт, *Эколого-генетические проявления диоксиновой патологии*, Мед. Академ. Журнал, 2006, **1**:163-173.
22. Софронов Г.А., Румак В.С., Лазаренко Д.Ю., *Экотоксикокинетика и экотоксикодинамика токсичных химических веществ в условиях тропиков*, Мед. Академ. Журнал, 2010, **10**(4):183-190.
23. Сычева Л.П., Можаяева Т.Е., Умнова Н.В., Жученко Н.А., Ву Хонг Зиеп, Хоанг Ань Туэт, *Цитогенетические и другие кариологические показатели в эксфолиативных буккальных клетках вьетнамских детей из района применения диоксинсодержащих гербицидов*, Вестник РАМН, 2008, **1**:19-23.
24. Филатов Б.Н., Вареник В.И., Горшенин А.В., Клаучек В.В., Николаев В.А., Семёнов С.Ю., Шилов В.В., *Стойкие органические загрязнители. Управление риском воздействия на окружающую среду и здоровье населения*, Волгоград. ФМБА, 2013, 180 с.
25. Умнова Н.В., Румак В.С., Х.А. Туэт, Софронов Г.А., *Эколого-генетические проявления отдаленных медицинских последствий применения военных фитотоксикантов во Вьетнаме. “Диоксины - суперэкотоксиканты XXI века”*, Инф. Вып. ВИНТИ № 8, М.: ВИНТИ, **2003**, tr.85-99.

26. Шилова С.Н., Соколов В.Е., *Отдаленные биологические последствия войны в Южном Вьетнаме*, Москва, 1996, 239 с.
27. Юфит С.С., *Диоксины в грудном молоке*, Биология, 2002, 9(640):4-5.

SUMMARY

HEALTH RISKS CAUSED BY EXPOSURE TO LOW DIOXIN CONCENTRATIONS OF THE RURAL INHABITANTS LIVING IN THE ECOCIDE SPRAYED TERRITORIES

The present reviewed the ecological toxicology and the epidemiologic studies to assess the long-term biomedical consequences of exposure to low dioxin concentrations of the rural inhabitants living in the ecocide sprayed areas. It was hypothesised that the kinetic and dynamic properties of the low dioxin concentrations caused the development of dioxin pathology. The results showed that the relatively low levels of toxic PCDD/PCDF congeners were found in the soil and fish samples. However, small quantities of these substances might be accumulated in the human bodies during ontogenesis, primarily transferred by transplacental and lactational routes, and with food. The emphasis on results of health risks was the exposure to trace-level dioxins in the early stages of life. The effects of such exposure on health and development of children, health of adult population were evaluated. Further studies should be done to establish the pathological mechanisms of dioxins in animal models.

Từ khóa: Ô nhiễm môi trường, chất hủy diệt sinh thái, sức khỏe dân cư, nguy cơ nhiễm độc mạn tính, các chất hữu cơ khó phân hủy, dioxin, di chuyển qua nhau thai và sữa mẹ. Environment pollution, ecocide, human health, risk of chronic intoxication, POPs, dioxins' transplacental and lactational transfer.

Nhận bài ngày 24 tháng 8 năm 2017

Hoàn thiện ngày 18 tháng 10 năm 2017

⁽¹⁾ Viện Sinh thái và tiến hóa Severtsov A.N., Moscow

⁽²⁾ Viện Y học thực nghiệm, Viện Hàn lâm Y học Nga, Saint-Petersburg

⁽³⁾ Khoa Sinh, Trường Đại học Tổng hợp Moscow, Moscow

⁽⁴⁾ Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga