

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАДИСПЕРСНОГО ПОРОШКА ПЬЕЗОКЕРАМИКИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

В статье представлены результаты исследования влияния ультрадисперсного порошка пьезокерамики на организм лабораторных животных и человека. Полученные результаты доказывают наличие его токсического воздействия.

В последнее десятилетие в мире широкое распространение во многих областях промышленности получают изделия на основе ультра- и нанодисперсных порошков различных металлов [1]. При этом основными компонентами предлагаемых ультрадисперсных порошков (УДП) являются оксиды свинца, циркония, титана, висмута [2]. Известно, что каждый из этих компонентов в отдельности может вызывать определенные патогенные изменения в структуре и функции различных органов и систем организма человека и животных [3-5]. Сведения же о влиянии подобных ультрадисперсных полиметаллических смесей на живые организмы в имеющейся литературе чрезвычайно малочисленны. Вместе с тем изучение эффекта влияния УДП пьезокерамики на организм рабочих, обслуживающих опытно-промышленные установки по их производству, представляет определенный интерес в связи с тем, что воздействие относительно небольших концентраций токсических веществ при продолжительной работе во вредных условиях может привести к органическому поражению наиболее ранних систем и утрате профессиональной трудоспособности. Кроме того, данное исследование может способствовать более эффективной диагностике хронической интоксикации химической этиологии.

С целью оценки токсического влияния УДП пьезокерамики на организм рабочих, обслуживающих опытно-промышленные установки, и выявления факторов риска развития у них заболеваний, обусловленных контактом с УДП, нами в 1998 г. под наблюдение было взято 50 сотрудников Сибирского химического комбината. Обследуемые были разделены на две группы. Основную группу составили 25 человек, непосредственно работающих на опытно-промышленных установках по получению УДП; контрольную группу - 25 мужчин, которые никогда не были заняты на данном производстве. Средний возраст обследуемых основной группы и их стаж работы на данном предприятии составили $46,2 \pm 8,1$ и $22,4 \pm 8,5$ лет соответственно и не имели статистически значимых различий с аналогичными показателями контрольной группы ($45,2 \pm 8,5$ и $20,6 \pm 9,2$ лет соответственно).

Медицинское наблюдение осуществлялось в виде контроля над текущей обращаемостью обследуемых в течение года (не менее 3 раз, по данным амбулаторных карт) и тщательного углубленного заключительного медицинского осмотра в конце каждого года. Медосмотр на протяжении всего периода наблюдения включал осмотр терапевта и узких специалистов (ЛОР-врача, невропатолога, окулиста, психиатра, дерматолога, по показаниям - эндокринолога), дополнительные методы исследования: ЭКГ, флюорографию легких, общие анализы крови и мочи, биохимические исследования крови («печеночные» пробы, креатинин, глюкоза и др.), спирографию и бодиплетизмографию, а при необ-

ходимости выполнялись ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, сердца, щитовидной железы. При анализе результатов учитывали общую заболеваемость и заболеваемость по отдельным классам болезней. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического метода - хи-квадрат. Разницу показателей заболеваемости в основной и контрольных группах считали достоверной при превышении ею средней ошибки разности показателей не менее чем в 2 раза.

Анализ материалов периодических медицинских осмотров выявил, что первое место в заболеваемости в обеих группах принадлежит болезням органов пищеварения, второе - болезням системы кровообращения на протяжении всего периода наблюдения. Однако если в контрольной группе с 1998 по 2002 г. прирост заболеваемости болезнями органов пищеварения не был статистически значим, то в основной группе разность показателей заболеваемости данным классом болезней между показателями с 1998 по 2002 г. составляла 28,0; 32,0; 52,0 и 48,0 %, что превышало среднюю ошибку разности (13,2; 12,8; 10,0 и 10,7 % соответственно) более чем в 2 раза. Это позволяет считать его статистически значимым. В структуре болезней органов пищеварения у обследуемых основной группы в 1998 г. преобладала язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (33,3 %). Хронический холецистит занимал второе место (25,0 %). Напротив, у обследуемых контрольной группы в 1998 г. на первом месте в структуре болезней органов пищеварения находился хронический холецистит (40,0 %), а язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки занимали второе место (30,0 %). В 2002 г. структура болезней органов пищеварения и в основной, и в контрольной группе в целом оставалась такой же, как и в начале наблюдения, несмотря на статистически значимый прирост случаев заболевания язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки у рабочих основной группы. У персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству УДП пьезокерамики, на протяжении всего периода наблюдения в структуре болезней органов пищеварения отмечался заметный рост хронического гастрита. Так, если в 1998 г. не было выявлено ни одного случая хронического гастрита, то в 2002 г. он составлял 16,7 %.

В период с 1998 по 2002 г. у рабочих основной группы отмечалась тенденция к росту числа заболеваний органов дыхания. Если в 1998 г. в основной и контрольной группах были зарегистрированы единичные случаи хронического бронхита, то в 2002 г. этот показатель у лиц из основной группы наблюдения составил 32 против 12 % в контроле. Разность показателей при этом в 1,76 раза превышала среднюю ошибку разности. По данным спирографии в 2001-2002 гг. у лиц, работающих с УДП, нарушение функции внешнего дыха-

ния по обструктивному типу I—II степени было выявлено также в 32 % случаев.

Токсические эффекты УДП были смоделированы в хроническом эксперименте на белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г. (ФГУП питомник «Рассвет», ФГУП НПО «Вирион», г. Томск). Животные опытной группы ($n = 24$) ежедневно в течение 4 мес. подвергались 4-часовому ингаляционному воздействию данного вещества в дозе 150 мг/м^3 в камере закрытого типа объемом 100 л. Контрольные крысы ($n = 24$) содержались в тех же условиях, что и подопытные, но ингаляциям не подвергались.

Через 1 и 4 мес. от начала затравки сразу после декапитации животных печень и легкие в полном объеме фиксировали в 12 %-ном нейтральном формалине в течение 48 ч, после чего заключали в парафин. Гистологическая оценка материала выполнена на фронтальных срезах, проходящих через весь ориан, толщиной от 5 до 7 мкм, окрашенных гематоксилином Карачи и эозином при увеличении $\times 250$. Гистологическая оценка и интерпретация полученных данных для исключения субъективизма проводилась на предварительно зашифрованном с помощью таблицы случайных чисел четырехзначными номерами материала. Всего исследовано 48 гистологических препаратов. Оценивалась сохранность гистологического строения органа. Полуколичественно (+++ - выраженная, ++ - умеренная, + - слабая степень, - отсутствие реакции) оценивались наличие и степень выраженности патологических процессов. При оценке воспалительной инфильтрации, кроме этого, оценивались её локализация и распространенность, учитывался клеточный состав. Ввиду отсутствия унифицированной схемы гистологической оценки печени грызунов при описании морфологических изменений данного органа нами была использована классификация хронического гепатита (Лос-Анджелес, 1994 г.), а также схема морфологической активности и стадий фиброза хронического вирусного гепатита, предложенная French METAVIR Cooperative Study Group, 1994. При гистологической оценке легких мы руководствовались общепатологическими характеристиками.

Гистологическая картина печени и легких интактных животных не выявила наличие патологических процессов, а строение исследованных органов соответствовало физиологическому возрасту животных.

Гистологическая картина печени через 1 мес. после воздействия характеризовалась наличием у всех животных слабой, реже умеренной степени воспалительной инфильтрации. Клеточный состав инфильтрата был представлен преимущественно лимфоцитами, изредка встречались единичные эозинофилы и мононуклеары. Лимфоциты располагались преимущественно равномерно по срезу органа, локализуясь в слабо расширенных синусоидах в виде «цепочек», состоящих из 3-4 клеток. В 4,16 % случаев наряду с вышеописанной картиной отмечались единичные небольшие очаговые лимфоидные инфильтраты округлой формы с четкими границами. Цитоплазма гепатоцитов в отличие от контроля становилась неоднородной, грубодисперсной (зернистая дистрофия). Умеренно увеличивалась митотическая активность клеток, появлялись двуядерные гепатоциты. Встречались единичные ступенчатые некрозы. Выявленные изменения позволяют считать морфо-

логическую картину печени экспериментальных животных через 1 мес. после воздействия соответствующей хроническому гепатиту слабой степени активности. Индекс гистологической активности - 5-8 баллов. Стадия хронизации (степень фиброза) - 0. A 1, F 0 (French METAVIR Cooperative Study Group, 1994). Увеличение в инфильтратах портальных трактов количества эозинофилов в сочетании с обнаружением лимфо-макрофагальных гранулемоподобных скоплений может свидетельствовать об экзогенном токсическом воздействии.

Гистологическая картина печени через 4 мес. от начала экспериментального воздействия характеризовалась сохранением у всех животных слабой воспалительной инфильтрации. Клеточный состав инфильтрата не менялся и был представлен преимущественно лимфоцитами, по-прежнему изредка встречались единичные эозинофилы и мононуклеары. Лимфоциты располагались равномерно по срезу органа, локализуясь в слабо расширенных синусоидах в виде «цепочек», состоящих из 2-3 клеток. В отличие от предыдущей точки наблюдения, очаговые лимфоидные инфильтраты не выявлялись. Цитоплазма гепатоцитов по-прежнему находилась в состоянии зернистой дистрофии - была неоднородной, грубодисперсной. Сохранялась и умеренно увеличенная митотическая активность гепатоцитов. Ступенчатые некрозы, как и в предыдущем наблюдении, были единичными. Однако в отличие от предыдущего срока наблюдения был обнаружен портальный и перипортальный фиброз. У отдельных животных выявлялись единичные порто-портальные септы, что позволяет отнести выявленные изменения к хроническому гепатиту с исходом в фиброз. Индекс гистологической активности - 5-6 баллов. Стадия хронизации (степень фиброза) - 1-2 (A1, F-1-2) (French METAVIR Cooperative Study Group, 1994).

Гистологическая картина легких через 1 мес. от начала ингаляций УДП отличалась от контроля появлением густых (выраженных) перивазальных, преимущественно периартериальных инфильтратов, состоящих из лимфо- и гистиоцитов с наличием единичных плазмочитов и нейтрофилов. В отдельных сосудах среднего и мелкого калибра отмечалась негустая (слабая) инфильтрация сосудистой стенки по типу панартериита. Стенки альвеол были утолщены за счет выраженной клеточной инфильтрации межальвеолярных перегородок лимфоидными и гистиоцитарными клетками. Просветы единичных альвеол эмфизематозно расширялись. Отмечалась умеренная лимфоидная инфильтрация стенок бронхов крупного калибра. Выраженная клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок соответствует так называемой интерстициальной болезни легких. В просвете отдельных альвеол встречались группы альвеолярных макрофагов с зернистыми и пластинчатыми включениями в цитоплазме. Очаговое эмфизематозное расширение альвеол можно рассматривать как следствие имевшегося нарушения бронхиальной проходимости и компенсаторные изменения на интерстициальный компонент воспаления. Особенно следует отметить явления васкулита, являющиеся, по нашему мнению, результатом токсического воздействия экзогенной природы.

Гистологическая картина легких через 4 мес. от начала воздействия УДП, в отличие от экспериментального воз-

действия через 1 мес., характеризовалась уменьшением степени воспалительной перивазальной инфильтрации (слабая, умеренная степень). Сохранялась негустая инфильтрация сосудистой стенки по типу панваскулита. В отличие от предыдущей точки наблюдения впервые было отмечено появление резкой (выраженной степени) гипертрофии и склероза стенок интраорганных артерий и вен с уменьшением просвета последних, в отдельных случаях до полной облитерации. Стенки межальвеолярных перегородок по-прежнему были утолщены за счет выраженной клеточной лимфо- и гистиоцитарной инфильтрации. Количество и степень расширения эмфизематозно расширенных альвеол не изменялось, также как и степень, клеточный состав, распространенность и локализация инфильтрации бронхов. По-прежнему в просвете отдельных альвеол встречались группы альвеолярных макрофагов с зернистыми и пластинчатыми включениями в цитоплазме, однако в сравнении с предыдущей точкой наблюдения количество их незначительно увеличилось. Таким образом,

через 4 мес. от начала экспериментального воздействия патоморфологическая картина характеризовалась преобладанием продуктивного компонента воспалительной реакции с исходом в склероз. По нашему мнению, развитием резкого распространенного склероза итраорганных артерий в исходе васкулита может быть вызван комплекс последующих морфофункциональных изменений легких с доминированием в клинике симптоматики легочной гипертензии.

Комплекс структурных изменений исследованных органов экспериментальных животных в целом подтверждает наличие длительного токсического воздействия экзогенной природы и соответствует профилю патологии, выявленной у людей. Впервые установленное патогенное влияние УДП пьезокерамики на различные жизненно важные системы организма требует не только дальнейшего изучения этого вопроса, но и должно способствовать разработке комплекса защитных мероприятий для профилактики профзаболеваний и определению ПДК_{в-р-з} для УДП пьезокерамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрунин В. Ф. Тенденции развития научно-технического направления «Ультрадисперсные (нано-) материалы и нанотехнологии» // Материалы VI Всероссийской (международной) конференции «Физикохимия ультрадисперсных (нано-) систем». М.: МИФИ, 2002. С. 25-28.
2. Дедов Н.В., Кутявин Э.М., Малый Е.Н. и др. Плазмохимический способ получения ультрадисперсных (нано-) порошков оксидов металлов и направления их применения: Материалы 7-й научно-технической конференции Сибирского химического комбината. Северск: СГТИ, 2003. Ч. 1. С. 104-111.
3. Микроэлементы человека; этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Рнш, Л.С. Строчкова. М., 1991.
4. Ноздрюхина Х.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме человека и животных. М., 1977.
5. Рослый О.Ф., Герасименко Т.И., Федорук А.А. Экспериментально-гигиеническая оценка двух бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк // Гигиена и санитария. 2001. № 2. С. 65-67.

Статья представлена Центральной научно-исследовательской лабораторией Сибирского государственного медицинского университета, поступила в секцию «Судебно-медицинская экспертиза» научной редакции «Юридические науки» 1 апреля 2004 г.