

Шевцова Наталья Михайловна

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ
ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАДИСПЕРСНОГО ПОРОШКА
ЦИРКОНАТА-ТИТАНАТА СВИНЦА НА ОРГАНИЗМ
ЧЕЛОВЕКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

14.00.16 – патологическая физиология
03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. На современном этапе развития науки и техники ультра- и нанотехнологии являются одними из ключевых технологических направлений, которые определяют уровень всего научно-технического прогресса в мире, а наноструктурные вещества признаны одними из основных видов перспективных материалов, область применения которых постоянно расширяется [Liu C.Y. et al., 2000; Roco M.C., 2001; Tu K.N. et al., 2001; Андриевский Р.А., 2002; Герасименко Н.Н., 2002; Котельников А.И., 2002; Фейнман Р.Ф., 2002; Tu K.N. et al., 2003; Whitesides G.M., 2003; Murugan R., Ramakrishna S., 2006 и др.]. В связи с этим увеличивается и число лиц, так или иначе контактирующих с ультра- и нанодисперсным порошками, которые служат сырьем для производства наноматериалов. Однако вопрос о степени безопасности таких контактов для здоровья персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству ультрадисперсных порошков (УДП), остается до сих пор открытым. Имеющиеся в литературе единичные сведения о потенциальной токсичности ультра- и нанодисперсных порошков для организма человека [Service R.F., 2004; Oberdörster G. et al., 2005; Vinnalldel M.P., 2005], а также о возможных механизмах действия ультра- и наночастиц на органы и системы экспериментальных животных [Коваленко Л.В. и соавт., 1998; Лебкова Н.П., Баранов В.И., 2004, 2005] носят разрозненный противоречивый характер.

Изучение особенностей и механизмов действия УДП становится актуальным, так как в условиях низкой концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны специфика их действия во многих случаях оказывается стертой, отсутствуют клинические проявления интоксикации и изменения состояния здоровья персонала, контактирующего с вредными веществами, становятся клинически явными лишь в запущенных случаях. В связи с этим изучение ранних стадий патологического процесса, выявление изменений на клеточном и молекулярном уровнях являются важным моментом в раскрытии патогенеза «малых форм» профессиональной патологии [Шакиров Д.Ф. и соавт., 1998] и служат необходимым условием для разработки эффективных методов профилактики любой профпатологии в целом [Бурханов А.И., 1988; Roy M.L. et al., 1990; Рослый О.Ф. и соавт., 2001] и у персонала, контактирующего с УДП, в частности.

Ультрадисперсные порошки пьезокерамики, производство которых в последние годы расширяется и в России, образованы цирконатом-титанатом свинца. В настоящее время в достаточной степени изучены механизмы действия основного компонента УДП пьезокерамики – оксида свинца [Рошин А.В., 1977; Бандман А.Л. и соавт., 1988; Шепотько А.О. и соавт., 1993; Чухловина М.Л. и соавт., 1997; Измеров Н.Ф., 2000; Корбакова А.И. и соавт., 2001; Луговской С.П., Легкоступ Л.А., 2002; Луговской С.П., 2004]. Лишь отдельные

работы посвящены исследованию ответных клеточных реакций на воздействие других композиционных элементов: оксида циркония [Takamura K. et al., 1994; White S.E. et al., 1994], оксида титана [Белоскурская Г.И. и соавт., 1978; Фейгин Б.Г., 1988; Schwager K., 1998], оксида висмута [Ахундов С.Р., 1986; Cherian M. et al., 1983; Sun H. et al., 1999], оксида марганца [Гольдберг Е.Д., 1989; Козлов Ю.А. и соавт., 1994], оксида хрома [Москалев Ю.И., 1985; Пальцев М.А., Аничков Н.М., 2001] и оксида кадмия [Козлов Ю.А. и соавт., 1994]. Однако вопрос изучения механизмов развития эффектов комплексного воздействия этих оксидов на отдельные органы, системы и организм в целом остается открытым. В то же время имеющиеся в литературе сведения указывают на то, что при воздействии полиметаллических смесей характер общего эффекта может значительно отличаться от специфики действия ведущих компонентов, часто «смазывая» картину профессионального отравления отдельными металлами [Бурханов А.И., 1988; Roy M.L. et al., 1990; Рослый О.Ф. и соавт., 2001].

Таким образом, выявление эффектов воздействия частиц УДП пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца на организм рабочих опытно-промышленных установок и экспериментальное изучение механизмов их развития являются весьма актуальными.

Цель исследования: установить общие закономерности и механизмы действия ультрадисперсного порошка на основе цирконата-титаната свинца на организм персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по его производству, и в эксперименте на животных.

Задачи исследования:

1. Дать комплексную оценку состояния здоровья рабочих опытно-промышленных установок по производству ультрадисперсного порошка на основе цирконата-титаната свинца.
2. Провести комплексное изучение морфофункционального состояния легких, печени и почек у крыс в ингаляционном хроническом эксперименте и выявить органы и/или системы, подвергающиеся наибольшему воздействию со стороны ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца.
3. Установить возможность накопления металлов, входящих в состав ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца, в органах экспериментальных животных при его хроническом ингаляционном воздействии.
4. Изучить поверхностную архитектуру эритроцитов и оценить цитохимический статус нейтрофилов периферической крови у животных в ингаляционном хроническом эксперименте.

5. Получить новые данные о клеточных механизмах развития нарушений в органах при воздействии ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца.

Научная новизна. С использованием современных методов впервые проведена комплексная оценка эффектов воздействия ультрадисперсного порошка пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца на состояние здоровья персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по его производству. Выявлены изменения в структуре заболеваемости у лиц, контактирующих с цирконатом-титанатом свинца в ультрадисперсной форме. Установлено, что у рабочих, обслуживающих опытно-промышленные установки, увеличивается число случаев заболевания болезнями органов систем пищеварения и дыхания, по сравнению с обследованными лицами, никогда не контактирующими с ультрадисперсными порошками.

Впервые установлено, что химические элементы, входящие в состав УДП цирконата-титаната свинца, накапливаются не только в легких, но и в сыворотке крови, печени и почках у экспериментальных животных, подвергавшихся его хроническому ингаляционному воздействию. Это относится не только к основным составляющим порошок химическим элементам (свинец и титан), но и к содержащимся в нем в незначительных количествах (хром и марганец).

В экспериментах на животных выявлена взаимосвязь патоморфологических изменений в легких, печени и почках с ингаляционным воздействием УДП цирконата-титаната свинца, а также показана их зависимость от длительности данного воздействия. В эксперименте показано, что хроническое ингаляционное воздействие ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца вызывает в легких и печени у подопытных животных развитие комплекса выраженных морфологических изменений (инфильтративно-воспалительные, некробиотические, фиброз), которые носят неспецифический характер и подтверждают наличие длительного токсического воздействия экзогенной природы.

Анализ результатов проведенных исследований позволил выделить в качестве механизмов нарушения морфологического статуса клеток при хроническом ингаляционном воздействии ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца изменения состояния мембран клеток и активности внутриклеточных ферментов под действием частиц ультрадисперсного порошка и входящих в их состав ионов тяжелых металлов.

Теоретическое и практическое значение работы. В результате клинического наблюдения за состоянием здоровья персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца, и экспериментальных исследований его ингаляци-

онного воздействия получены новые данные фундаментального характера, раскрывающие патоморфологические аспекты действия композиций ультрадисперсных порошков пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца. При исследовании формы и поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови, ультраструктуры альвеолярных макрофагов и гепатоцитов, а также цитохимического статуса нейтрофилов периферической крови у животных, подвергавшихся ингаляционному воздействию ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца, показано действие цирконата-титаната свинца на мембраны и цитохимический статус клеток. Анализ полученных экспериментальных данных позволил расположить органы по степени накопления в них химических элементов, составляющих ультрадисперсный порошок цирконата-титаната свинца, в следующем убывающем порядке: легкие > почки > сыворотка крови > печень.

Полученные данные расширяют существующие представления о потенциальной токсичности ультрадисперсных порошков для организма человека и могут быть положены в основу разработки патогенетически обоснованного комплекса санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение условий труда и сохранение здоровья персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству ультрадисперсных порошков пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клиническое наблюдение за состоянием здоровья персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца, выявило изменения в частоте заболеваемости и структуре болезней систем пищеварения и дыхания.
2. Химические элементы, входящие в состав ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца (свинец, титан, хром, марганец), определяются в повышенных количествах не только в легких, но и в сыворотке крови, печени и почках у животных, подвергавшихся его хроническому ингаляционному воздействию.
3. Хроническое ингаляционное воздействие ультрадисперсного порошка пьезокерамики вызывает у экспериментальных животных патоморфологические изменения в легких и печени, характеризующиеся развитием в органах продуктивного воспаления с исходом в фиброз и формированием ряда изменений компенсаторно-приспособительной направленности, которые носят неспецифический характер и связаны с наличием длительного токсического воздействия экзогенной природы.

4. Воздействие ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца вызывает нарушения ультраструктуры альвеолярных макрофагов и гепатоцитов, а также изменения формы и поверхностной архитектоники эритроцитов и цитохимического статуса нейтрофилов периферической крови у подопытных крыс.
5. Механизмы действия ультрадисперсного порошка пьезокерамики на клеточном уровне обусловлены влиянием частиц цирконата-титаната свинца и входящих в их состав ионов двухвалентных металлов на мембрану и активность внутриклеточных ферментов (изменение активности внутриклеточных ферментов).

Апробация и реализация результатов работы. Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на межрегиональной научно-практической конференции «Медицинские и экологические проблемы Северных районов Сибири» (Томск-Стрежевой, 1998), V научно-технической конференции СХК (Северск, 1999), III научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука: проблемы и перспективы» (Томск, 1999), IV межвузовской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь, наука и образование: проблемы и перспективы» (Томск, 2000), III Сибирской школе молодого ученого в рамках V региональной конференции (Томск, 2001), городской научно-практической конференции, посвященной 40-летию Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ «Современные аспекты биологии и медицины» (Томск, 2002), II Международной научно-практической конференции «Медицинская экология» (Пенза, 2003), Всероссийской научно-практической конференции посвященной 50-летию образования ЧГМА «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2003), IV Всемирном конгрессе по астме и IX конгрессе по клинической патологии (Бангкок, Таиланд, 2004), II Международной конференции «Патофизиология и современная медицина» (Москва, 2004), XXXIX научно-практической конференции с международным участием «Здоровье работающего населения» (Новокузнецк, 2004), I Международной научно-практической конференции «Биоэлементы» (Оренбург, 2004), Всероссийской конференции «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты» (Новосибирск, 2004), V Сибирском физиологическом съезде (Томск, 2005).

Основные положения и выводы диссертационной работы используются в курсах лекций по патологической физиологии (раздел «Патофизиология клетки») и общей гигиене (раздел «Гигиена труда») для студентов врачебных факультетов, по общей патологии (раздел «Патология органов дыхания») для студентов медико-биологического факультета ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава и в

курсе лекций по «Экологии человека» на кафедре медико-биологических дисциплин ГОУ ВПО ТГПУ Федерального агентства по образованию.

В работе приводятся результаты исследований, выполненные по теме отраслевой программы Минздрава России «Гематология и трансфузиология» (раздел «Фундаментальные механизмы нарушений мембран эритроцитов в клинике внутренних болезней», договор №005/037/002) и поддержанные Советом при Президенте РФ для поддержки ведущих научных школ РФ по проблеме «Молекулярные основы нарушения гомеостаза клеток крови при актуальных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы» (НШ-4153.2006.7).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 28 работ, 12 из которых в журналах, рекомендованных ВАК, и одна монография в соавторстве.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 246 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов и списка литературы, включающего 454 источника, из которых 322 отечественных и 132 иностранных. Работа иллюстрирована 40 рисунками, 25 таблицами.

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультрадисперсный порошок цирконата-титаната свинца для проведения настоящего исследования был любезно предоставлен В.А. Матюха (Сибирский химический комбинат, г. Северск). Химический состав изучаемого УДП: оксид свинца (PbO) - 62%, оксид циркония (ZrO_2) - 19%, оксид титана (TiO_2) - 11%, оксид висмута (Bi_2O_3) - 0,5%, оксид кадмия (CdO) - 0,5%, суммарное содержание других компонентов (марганца, стронция, хрома) - 7%. Молекулярная масса соединения - 314,97.

В настоящей работе представлены результаты наблюдения за состоянием здоровья 50 мужчин персонала Сибирского химического комбината (г. Северск), которые были разделены на основную и контрольную группы (по 25 человек каждая). Основную группу составили рабочие, обслуживающие опытно-промышленные установки по производству УДП цирконата-титаната свинца для изготовления пьезокерамики. Контрольная группа была сформирована из лиц, не занятых на опытно-промышленных установках и никогда не контактировавших с веществами, входящими в состав УДП. Средний возраст и стаж работы на Сибирском химическом комбинате у лиц основной группы наблюдения не имели статистически значимых различий с аналогичными показателями у обследованных контрольной группы наблюдения.

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 IV квартале каждого года. Медосмотр на протяжении всего периода наблюдения включал осмотр терапевта и узких специалистов (лор-врача, невролога, окулиста, психиатра, дерматолога, по показаниям – эндокринолога), дополнительные методы исследования: ЭКГ, флюорографию легких, общие анализы крови и мочи, электронно-микроскопическое исследование формы и поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови [Козинец Г.И., Ю.А. Симоварт, 1984], биохимические исследования крови наборами фирмы «Lachema» (Чехия) (аминотрансферазы, креатинин, мочевины, глюкоза), спирографию и бодиплетизмографию, при необходимости выполнялись эндоскопическое и ультразвуковое исследования органов брюшной полости, сердца, щитовидной железы.

Экспериментальные исследования выполнены на 382 половозрелых лабораторных животных (табл. 1). Все экспериментальные животные были получены из ФГУП питомник «Рассвет» ФГУП НПО «Вирион» (г. Томск). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» [Приказ МЗ СССР №755 от 12.08.1987 г.] и Федерального Закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г.

Таблица 1

Характеристика экспериментальных животных

Вид животных	Экспериментальная модель	Количество животных (n)	Порода	Пол	Масса, г
Мыши	Острое, внутрижелудочное отравление	64	Беспородные белые	Самки и самцы	20-24
Крысы	Острое, ингаляционное отравление	100	Беспородные белые	Самки и самцы	190-220
	Хроническое, ингаляционное воздействие	204	Беспородные белые	Самцы	
Крысы	Местное и кожно-резорбтивное действия	14	Вистар	Самки и самцы	190-220

При моделировании острого внутрижелудочного отравления подопытные мыши были разделены на 8 групп (n=8), одна из которых служила контрольной. Мышам из опытных групп в желудок специальным зондом с помощью шприца вводили 0,5 мл взвеси УДП цирконата-титаната свинца в 1-2% растворе крахмала в дозах: 10, 20, 80, 500, 1000, 2500, 5000 мг/кг массы тела. Животные из контрольной группы аналогичным образом получали 0,5 мл раствора крахмала.

При моделировании острого ингаляционного отравления экспериментальные крысы были разделены на 10 групп ($n=10$), девять из которых являлись опытными, а одна контрольной. Животные опытных групп подвергались однократному ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца в камере Боярчука ($V=100$ л) в возрастающих концентрациях: 0,1; 0,25; 0,5; 2,5; 5,0; 25,0; 50,0; 100,0; 200,0 мг/л. Продолжительность воздействия составляла 4 часа.

Для оценки местного и кожно-резорбтивного действия УДП цирконата-титаната свинца крысы линии Вистар были разделены на опытную ($n=7$) и контрольную ($n=7$) группы. В соответствии с методическими указаниями [Саночки И.В., Иванов Н.Г., 1980] из УДП готовили мазь на ланолине из расчета 20 мг/см³. Ее ежедневно в течение 5 дней наносили на тщательно выстриженную кожу животных опытной группы. На подготовленный аналогичным образом участок кожи контрольных крыс наносили мазевую основу (ланолин). Время экспозиции составляло 4 часа, после чего мазь тщательно смывали теплой водой с мылом.

Критерием биологического воздействия во всех описанных экспериментальных моделях служили общее состояние, поведение и выживаемость животных в течение 2-х недель после прекращения воздействия УДП цирконата-титаната свинца.

Изучение хронического токсического воздействия УДП цирконата-титаната свинца проводили в два этапа. На первом этапе из 132 крыс были сформированы две группы: опытная ($n=84$) и контрольная ($n=48$). Животные опытной группы в течение 4-х месяцев 5 раз в неделю получали ингаляции УДП в дозе 15 мг/м³ в камере Боярчука ($V=100$ л). Продолжительность ежедневных ингаляций составляла 4 часа. Наблюдение за общим состоянием экспериментальных животных проводили ежедневно, измеряли суточный диурез. До начала ингаляций (фон), через 2 недели, 1, 2, 3, 4 мес от начала воздействия и через месяц после его окончания (отмена, отдаленные результаты) у всех животных проводили клинический и биохимический анализы мочи (рН мочи, концентрации белка, глюкозы – с помощью диагностических полосок для исследования мочи ФАН[®] (PRIVA-Lachema Diagnostika), креатинина и мочевины наборами фирмы «Lachema» (Чехия)). Кровь для исследования забирала из хвостовой вены. Общепринятыми методиками определяли концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, производили подсчет гемограмм в относительных и абсолютных единицах [Меньшиков В.В., 1987], а также проводили электронно-микроскопическое исследование формы и поверхностной архитектоники эритроцитов [Козинец Г.И., Ю.А. Симоварт, 1984] и цитохимического статуса нейтрофилов [Хейхоу Ф.Г., Кваглино Д., 1983; Меньшиков В.В., 1987] периферической крови. Часть животных из каждой группы умерщвляли методом декапитации и в сыворотке крови определяли ак-

тивность аминотрансфераз, концентрацию общего билирубина, мочевины, креатинина (стандартными наборами «Lachema» (Чехия)).

На втором этапе из 72 крыс были сформированы опытная и контрольная группы по 36 животных каждая. По такой же схеме, как и на первом этапе, животные подвергались ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца в дозе 150 мг/м^3 . Наблюдения за общим состоянием крыс проводили ежедневно. Перед началом ингаляций (фон), через 1, 2, 3, 4 месяца непрерывных ингаляций и через 1 месяц после отмены воздействия (отдаленные результаты) у крыс забирали кровь из хвостовой вены. Общепринятыми методиками определяли концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, производили подсчет гемограмм в относительных и абсолютных единицах [Меньшиков В.В., 1987]. Затем крыс умерщвляли методом декапитации и забирали кровь, легкие, печень и почки для дальнейшего изучения. В сыворотке крови и указанных органах методом эмиссионного спектрального анализа [Тарасевич Н.И. и соавт., 1973; Кашкан Г.В., Баранова О.В., 1986] определяли содержание химических элементов, входящих в состав УДП. Проводили гистоморфометрическое [Автандилов Г.Г., 1990.] и электронно-микроскопическое исследования печени и легких [Карупу В.Я., 1984].

Анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica for Windows Version 5.0 (StatSoft Inc., США). Использовали методы статистического описания и проверки статистических гипотез [Боровиков В., 2001]. Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова, коэффициенты асимметрии и эксцесса. При нормальном распределении переменных проверку гипотезы о равенстве выборочных средних выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. В случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением для оценки различий между зависимыми и независимыми выборками применяли непараметрические критерии Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни, соответственно. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки частоты встречаемости качественных признаков использовали Хи-квадрат Пирсона. Степень различия между двумя параметрами внутри исследуемых групп оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Корреляцию считали значимой при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные условия развития химической, металлургической и порошковой индустрии создают необходимость производства качественно новых веществ, обладающих комплексом уникальных физико-химических свойств, позволяющих использовать их в различных областях техники. Такими соединени-

ями в настоящее время принято считать ультрадисперсные порошки металлов и сплавов, в частности, УДП цирконата-титаната свинца, используемые в производстве пьезокерамики [Bulter E.P., 1985; Yarpalvi R. et al., 1994; Редькин В.Е. и соавт., 1996; Кондаков В.М. и соавт., 2000; Помогайло А.Д. и соавт., 2000; Ролдугин В.И., 2000; Сумм Б.Д., Иванова Н.И., 2000; Ghosh G., 2000; Аввакумов Е.Г. и соавт., 2001; Бухтияров В.И., Слинько М.Г., 2001; Буякова С.П. и соавт., 2001; Роцевский М.П., Дудкин Б.Н., 2001; Сергеев Г.Б., 2002].

Для составляющих УДП пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца действуют утвержденные нормативы (ГН 2.2.5.1313-03) предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны. Утверждена и ПДК_{в.р.з.} для обычного аэрозоля оксидов свинца, циркония и титана (по свинцу) (1 класс опасности). Однако проведенные нами эксперименты по изучению острой токсичности УДП цирконата-титаната свинца и его местного раздражающего и резорбтивного действия не позволили установить ни МПД, ни CL_{50} , ни DL_{50} , так как даже максимально высокие дозы ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца не приводили к смерти экспериментальных животных. Это указывает на низкую токсичность изучаемого порошка. Такое расхождение данных по классу опасности требует более пристального изучения потенциально токсических свойств УДП цирконата-титаната свинца, возникающих при его хроническом поступлении в малых дозах.

Учитывая специфику производства УДП и изделий из них, наиболее вероятным путем поступления ультрадисперсных порошков в организм человека является ингаляционный - из воздуха рабочей зоны через дыхательные пути. Известно, что бронхолегочная система исключительно чувствительна к воздействию вредных агентов, что объясняется двумя причинами: во-первых, легкие имеют значительную площадь контакта с внешней средой (около 500 м^2), во-вторых, циркулирующие агенты легко достигают легочно-капиллярного ложа, так как через легкие (также как и через сердце) проходит вся кровь [Sywabe A., 1995; Ширинкин С.В. и соавт., 2003].

Электронно-микроскопическое исследование порошка (по данным Сибирского химического комбината, г. Северск) свидетельствует о том, что его частицы имеют вид пленок различной формы и сфер с неравномерной, шиповатой поверхностью. Размер (около $0,5 \text{ мкм}$) и форма частиц позволяют предполагать, что, попадая в дыхательные пути, частицы порошка будут задерживаться на слизистой оболочке бронхов и на внутренней поверхности альвеол (сурфактантном альвеолярном комплексе), вызывая их раздражение и, возможно, повреждение. Учитывая ингаляционный способ поступления УДП цирконата-титаната свинца в организм, корректно предположить, что большинство его биологических эффектов касаются в первую очередь легких.

Проведенное нами наблюдение за состоянием здоровья рабочих, обслужи-

вающих опытно-промышленные установки по производству УДП цирконата-титаната свинца, выявило, что в период с 1998 по 2002 годы у рабочих основной группы отмечалась тенденция к увеличению числа заболеваний органов дыхания. Если в 1998 году в основной и контрольной группах обследованных нами было зарегистрировано по 3 случая хронического бронхита, то в 2002 году в группе рабочих, обслуживающих опытно-промышленные установки по производству УДП цирконата-титаната свинца, - 8 (32%) случаев, против 3 (12%) случаев у обследуемых контрольной группы. Разность показателей при этом в 1,8 раза превышала среднюю ошибку. Кроме того, если в течение 1998, 1999 и 2000 годов среди рабочих, обслуживающих опытно-промышленные установки по производству УДП, нарушений функции внешнего дыхания не отмечалось, то в 2001-2002 годы нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу I-II степени было выявлено уже у 8 человек из основной группы обследованных лиц. При этом по заключениям спирографии, нарушений функции внешнего дыхания у обследованных лиц контрольной группы наблюдения в период с 1998 по 2002 годы не регистрировалось.

Выявление ранних структурных изменений, возникающих в легких под влиянием пылевого фактора, изучение динамики развивающихся патологических процессов возможны только при анализе данных, полученных в эксперименте. Опыты на животных позволяют составить представление о развитии патологических процессов на системном, органном, клеточном и субклеточном уровнях. Поэтому нами было проведено изучение воздействия УДП пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца в хроническом эксперименте на лабораторных крысах.

Следует отметить, что за все время проведения экспериментального исследования общее состояние у подопытных крыс (поведение, аппетит, состояние шерсти) не отличалось от такового у животных контрольной группы. Однако нами было зафиксировано отставание в степени прироста массы тела у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца. Это привело к тому, что через 1 мес от начала затравки масса тела подопытных крыс оказалась достоверно ниже, чем у соответствующих контрольных животных. На протяжении последующих четырех месяцев наблюдения масса тела крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, хотя и была несколько ниже соответствующего контрольного показателя, но все же находилась в рамках физиологических значений.

Нам удалось установить, что у животных, подвергавшихся воздействию УДП цирконата-титаната свинца, в период со 2-го по 3-ий мес эксперимента отмечалась задержка прироста массы легких, по сравнению с крысами контрольной группы (рис. 1).

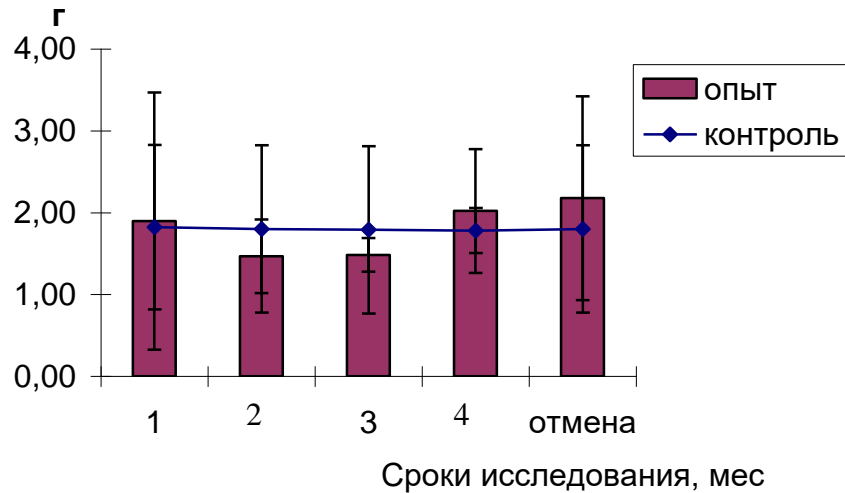


Рис. 1. Динамика изменения массы легких у экспериментальных животных.

При гистоморфометрическом исследовании у животных опытной группы было выявлено повреждение паренхимы легких. При этом комплекс обнаруженных изменений структуры легких у крыс, подвергавшихся воздействию УДП цирконата-титаната свинца, через 1 мес от начала затравки в целом соответствовал, так называемой, интерстициальной болезни легких с явлениями выраженного васкулита (рис. 2 а). Через 4 мес от начала эксперимента патоморфологическая картина легких у крыс, подвергавшихся воздействию УДП, характеризовалась преобладанием продуктивного компонента воспалительной

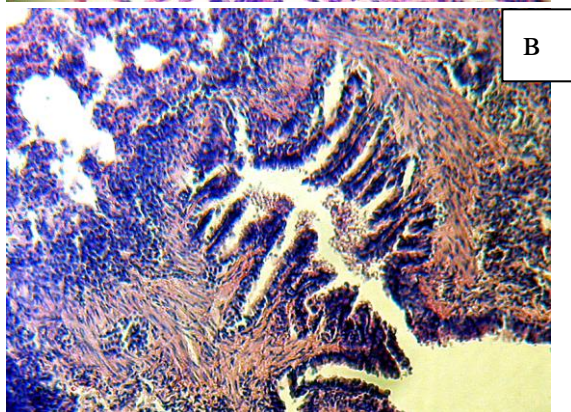
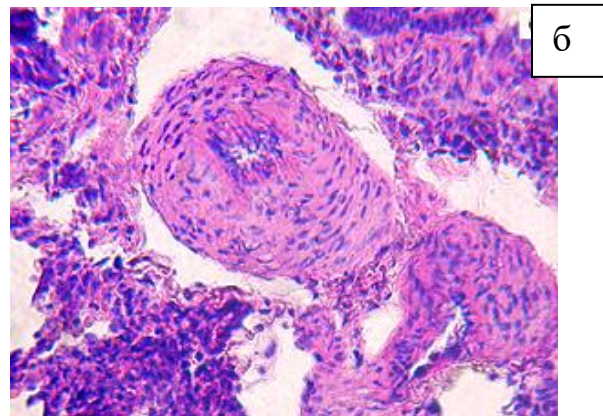
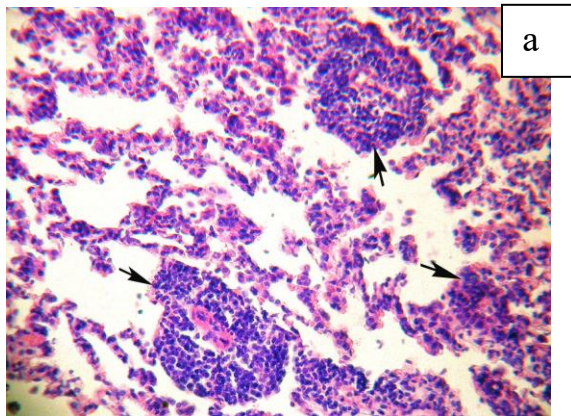


Рис. 2. Картина легких у крыс после воздействия УДП цирконата-титаната свинца (окраска гематоксилин-эозином):
 а) - множественные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты ($\times 300$);
 б) - резкий фиброз стенок и облитерация просвета сосудов ($\times 300$);
 в) - выраженный перибронхиальный фиброз и умеренная лимфоидная инфильтрация ($\times 150$).

реакции с фибробластической трансформацией с развитием пневмофиброза и характерным комплексом компенсаторно-приспособительных изменений. В течение всего периода наблюдения у животных, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, регистрировалось увеличение толщины стенок артерий среднего калибра, бронхов среднего калибра и альвеол (табл. 2). Из литературы известно, что явление панваскулитов более характерно для веществ, обладающих токсическими свойствами, тогда как пневмофиброз служит доказательством фиброгенного воздействия [Толоконцев Н.А., 1978; Величковский Б.Т., 1998; Куценко С.А., 2004]. Анализ полученных нами результатов позволяет сделать вывод, что ультрадисперсные частицы исследованного полиметаллического порошка обладают и токсическими, и фиброгенными свойствами. Можно предположить, что развитие распространенного фиброза интраорганных артерий (рис. 2 б) в исходе васкулита может привести к комплексу последующих морфофункциональных изменений легких с доминированием в клинике симптоматики легочной гипертензии, а клиническим проявлением перибронхиального фиброза (рис. 2 в), вероятнее всего, станет развитие обструктивного синдрома. В связи с этим, полученные в эксперименте данные дают основание предположить, что контакт с УДП пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца, явился, по крайней мере, одной из причин зафиксированного нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу I-II степени.

Таблица 2

Морфометрические показатели легких у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца (числитель), и у контрольных животных (знаменатель); $\bar{X} \pm m$, мкм

Показатель Сроки исследования	Толщина стенок		
	Альвеолы	Бронхи среднего калибра	Артерии среднего калибра
1 мес	$36,00 \pm 16,69^*$	$40,95 \pm 10,48^{***}$	$13,00 \pm 2,13^*$
	$14,50 \pm 1,75$	$20,15 \pm 2,27$	$10,15 \pm 1,08$
4 мес	$36,88 \pm 14,77^{**}$	$40,86 \pm 9,30^{***}$	$18,63 \pm 7,95^*$
	$13,92 \pm 1,48$	$20,33 \pm 1,30$	$11,05 \pm 0,71$

Примечание:

* - достоверные отличия показателей у животных опытной группы от контрольных значений при $p < 0,05$;

** - достоверные отличия показателей у животных опытной группы от контрольных значений при $p < 0,01$;

*** - достоверные отличия показателей у животных опытной группы от контрольных значений при $p < 0,001$.

Согласно результатам проведенного нами гистоморфометрического и электронно-микроскопического исследований легких у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, на протяжении всего эксперимента мы наблюдали увеличение количества альвеолярных макрофагов с зернистыми или пластинчатыми включениями в цитоплазме – ко-ниофагов (рис. 3), что указывает на активацию фагоцитов в легких у подопытных животных под воздействием ультрадисперсных частиц цирконата-титаната свинца.

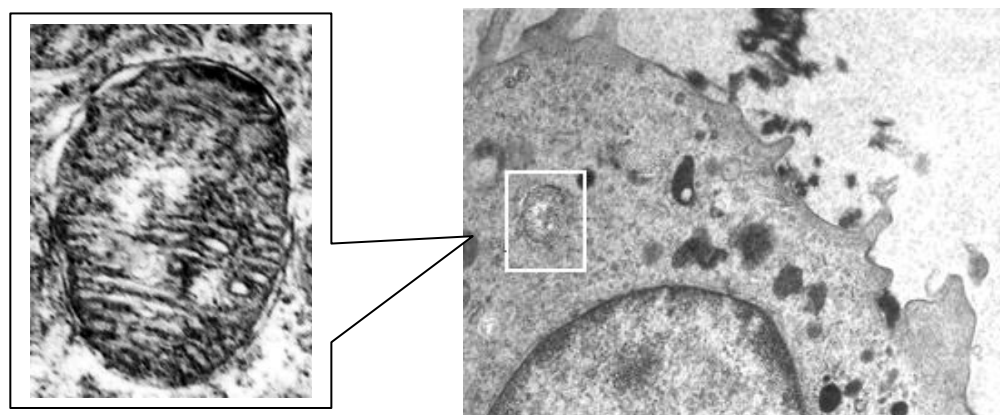


Рис. 3. Альвеолярный макрофаг с фагоцитированными включениями УДП цирконата-титаната свинца в цитоплазме.

Трансмиссионная электронная микроскопия ($\times 14000$).

На фрагменте изображения видны набухание и нарушение целостности мембран и крист митохондрии.

Так как ни при гистоморфометрическом, ни при электронно-микроскопическом исследованиях нам не удалось зафиксировать прямого повреждения клеток паренхимы легких частицами УДП, то можно предположить, что ультрадисперсные частицы цирконата-титаната свинца обладают низкой цитотоксичностью. При этом взаимодействие частиц УДП цирконата-титаната свинца с клеточной мембраной фагоцитов, вероятно, идет за счет их неспецифических дисперсионных или гидрофобных свойств. Именно такой тип взаимодействия характерен, например, для аэрозолей оксида титана [Фейгин Б.Г., 1988]. Макрофаг при этом не только генерирует активные формы кислорода, но и сохраняет жизнеспособность, адекватно отвечает на дополнительные стимулы. Вместе с тем нельзя исключить и вклад каталитических свойств поверхности частицы цирконата-титаната свинца в процесс генерации активных форм кислорода фагоцитами легких. По мнению Б.Т. Величковского (1998), в биологических системах на поверхности пылевых частиц может протекать каталитическая реакция полупроводникового типа, продуктом которой является пероксид водорода. При этом следует подчеркнуть, что УДП цирконата-титаната свинца используется в производстве пьезокерамики, то есть ценится как раз за

свои полупроводниковые свойства. Более того, в системах, состоящих из структур с размерами элементов в области нанометров и большой плотностью таких элементов ($\sim 10^{11} - 10^{12} \text{ см}^{-2}$), обнаруживаются квантово-размерные эффекты, изменяющие их электрофизические свойства [Герасименко Н.Н., 2002], поэтому большинство наносистем обладает каталитическими свойствами [Бухтияров В.И., Слинко М.Г., 2001]. В присутствии лейкоцитов, ферменты которых генерируют многочисленные восстановительные эквиваленты, необходимые для перевода ионов переходных металлов в низшую степень валентности, процесс трансформации активных форм кислорода на поверхности пылевых частиц становится по-настоящему каталитическим. В результате образующиеся длительно и в избыточном количестве, как по первому, так и по второму пути активные формы кислорода частично инактивируют ферменты и изменяют соотношение протеаз и их ингибиторов в легочной ткани, создают относительную недостаточность α -антитрипсина, что может стать причиной развития зафиксированных нами в эксперименте на животных эмфиземы и обструктивного синдрома. Кроме того, избыточное образование активных форм кислорода может быть и одной из причин асептического воспаления и фиброза в органах дыхания у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца (рис. 4).

На основании результатов собственных исследований и данных литературы [Freitas A.J. et. al., 1996; Трахтенберг И.М., Шафран Л.М., 2002; Куценко С.А., 2004] нами выделены следующие механизмы повреждения легких частицами УДП цирконата-титаната свинца:

а) прямое цитотоксическое действие частиц УДП на клетки легких, приводящее к активации и высвобождению фосфолипаз и протеаз;

б) активация частицами цирконата-титаната свинца фагоцитирующих альвеолярных макрофагов с последующим развитием окислительного стресса, истощением антиоксидантных систем и повреждением клеток легких активными формами кислорода;

в) активация частицами цирконата-титаната свинца альвеолярных макрофагов, эпителиоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, сопровождающаяся вторичным повреждением легких;

г) стимулирование частицами УДП цирконата-титаната свинца продукции альвеолярными макрофагами и эпителиоцитами трансформирующих факторов роста, инициирующих пролиферацию фибробластов и развитие фиброза;

д) протеотоксическое и мембранотропное действие тяжелых металлов, входящих в состав УДП цирконата-титаната свинца, связанное с окислением тиоловых групп белков, а также замещением двухвалентных ионов металлов в составе активных центров белков-ферментов.

Каждый из этих путей может завершиться как репарацией и восстановлением нормальной структуры легких, так и хроническим воспалением, приводящим к развитию фиброза, эмфиземы и обструктивного синдрома.

Проведенное нами исследование хронического воздействия УДП цирконата-титаната свинца в эксперименте выявило накопление его отдельных компонентов не только в легких, но и в сыворотке крови, печени и почках у подопытных животных (рис. 5).

В исследованном материале у крыс, подвергавшихся ингаляциям УДП, в наибольшей степени изменялась концентрация Pb. Так, в легких у этих животных его содержание на протяжении 4-х месяцев в среднем в 15 раз превышало аналогичный показатель у контрольных крыс ($6,92 \pm 3,38$ мкмоль/г, против $0,47 \pm 0,26$ мкмоль/г в контроле), а спустя месяц после отмены ингаляций концентрация Pb почти в 25 раз превышала норму ($11,90 \pm 5,53$ мкмоль/г, против $0,48 \pm 0,31$ мкмоль/г). Содержание Pb в почках у подопытных животных через 1 месяц от начала затравки в 6,7 раза превышало таковое в контроле и в течение следующих месяцев эксперимента сохранялось значительно (в 3-4 раза) выше нормы ($0,76 \pm 0,17$ и $0,18 \pm 0,14$ мкмоль/г, соответственно). После отмены ингаляций УДП содержание Pb в почках у подопытных крыс оставалось, по-прежнему, в 2 раза выше такового в контроле. В печени у подопытных животных в течение первых 3-х месяцев исследования фиксировалась тенденция к увеличению содержания Pb ($p < 0,07$), а через 4 мес от начала затравки и спустя месяц после ее отмены его концентрация оказалась на 37% ($p < 0,07$) ниже соответствующих значений у интактных крыс.

Следующим элементом по степени изменения содержания в изучаемом материале оказался Cr. Его количество в легких у животных из опытной группы возрастало в срок с 1-го по 4-5-ый мес исследования и, в среднем, в 3,7 раза превышало соответствующий показатель в контроле. После отмены затравки уровень Cr снижался, но и через 1 мес после прекращения воздействия УДП содержание Cr в легких у подопытных животных на 40% превышало норму ($15,43 \pm 2,52$ и $11,01 \pm 1,71$ мкмоль/г, соответственно; $p < 0,05$). Содержание этого элемента в сыворотке крови, печени и почках у подопытных крыс также плавно нарастало в период с 1-го мес по 4-й мес эксперимента. При этом, по степени увеличения содержания Cr исследованные органы располагались в следующем порядке: сыворотка крови > печень > почки. После отмены воздействия УДП концентрация Cr в этих органах у подопытных крыс снижалась до уровня соответствующих величин в контроле.

Несмотря на то, что в состав УДП входит до 11% оксида титана, ингаляции порошком приводили к незначительному увеличению содержания Ti в исследованном материале у подопытных животных. Лишь к 3-4-му мес исследо-

вания в легких и сыворотке крови у крыс из опытной группы отмечалось пре-

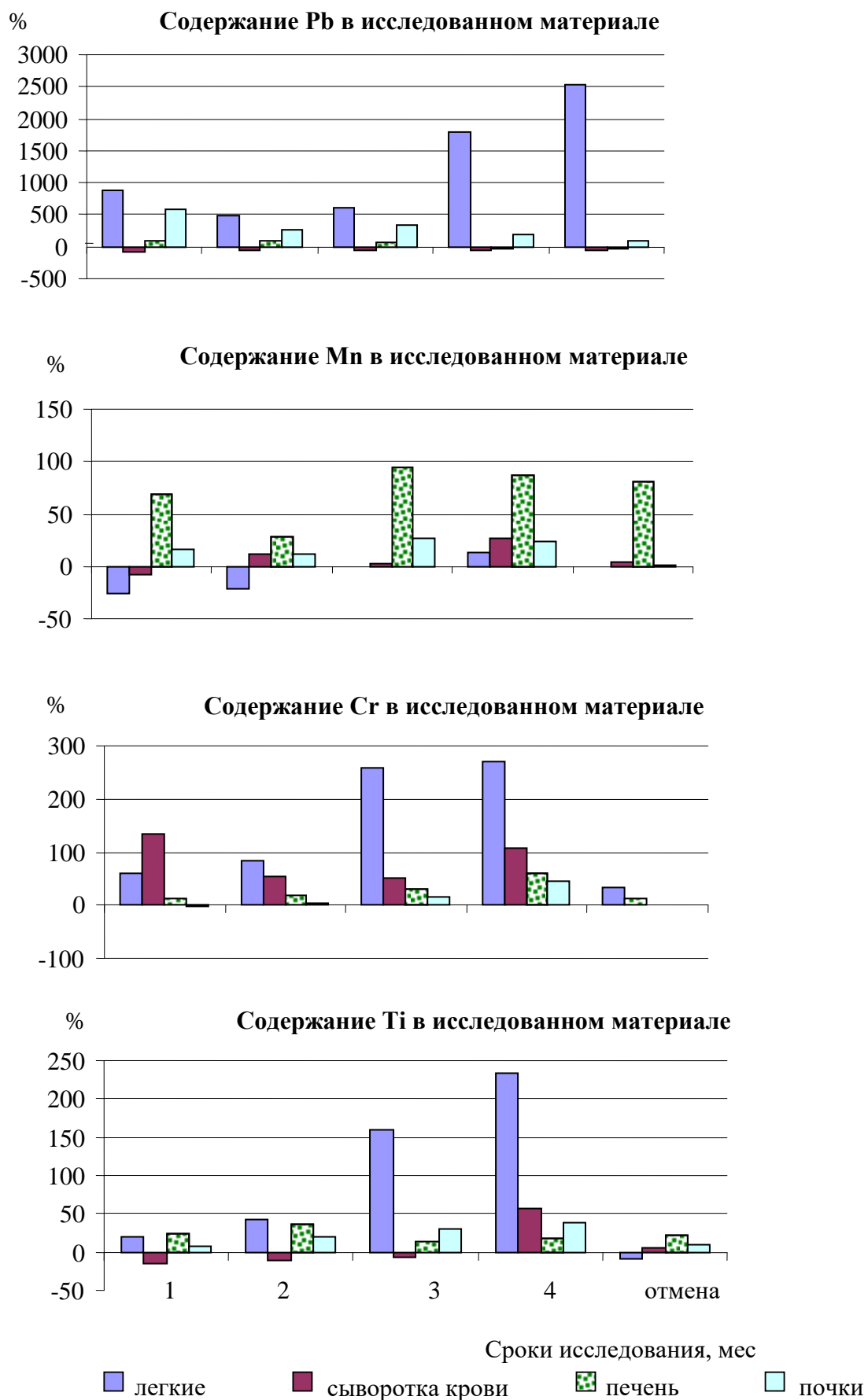


Рис. 5. Относительное содержание отдельных химических элементов, составляющих УДП цирконата-титаната свинца, в исследованном материале (в % к контролю).

вышение его содержания по сравнению с таковым у контрольных животных (в 2,5 и 3 раза для легких и на 19 и 57% для сыворотки, $p < 0,05$). В печени и почках у крыс, подвергавшихся ингаляциям УДП, регистрировалось превышение аналогичного показателя контроля в среднем на 18-20%.

Как и оксид хрома, оксид марганца присутствует в УДП в незначительном количестве, однако в печени у подопытных животных на протяжении всего эксперимента фиксировалось превышение количества Mn в среднем на 71% ($p < 0,05$) по сравнению с его содержанием в печени у интактных крыс. В целом же, количественное распределение Mn по органам и в сыворотке крови у подопытных крыс соответствовало норме.

По степени накопления составляющих УДП химических элементов органы расположились в следующем убывающем порядке: легкие > почки > сыворотка крови > печень, что, в общем, характерно для ингаляционного пути поступления вещества.

В ходе проведенного нами корреляционного анализа у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, были выявлены корреляционные связи между показателями толщины стенок сосудов, бронхов среднего калибра и альвеол и содержанием в сыворотке крови у этих животных химических элементов, входящих в состав цирконата-титаната свинца. Так, отмечалась положительная корреляция толщины стенок сосудов легких с концентрацией Pb в сыворотке крови ($r = 0,93$, $p < 0,01$), толщины стенок бронхов среднего калибра с уровнем Ti в сыворотке крови ($r = 0,90$, $p < 0,05$) и обратная зависимость между толщиной стенок альвеол и содержанием в сыворотке крови Cr ($r = -0,89$, $p < 0,05$).

Учитывая тот факт, что накопление в легких экспериментальных животных химических элементов, входящих в состав УДП, через 2, 3 и 4 мес от начала ингаляционного воздействия не соответствует их исходной пропорции в частицах порошка, корректно предположить, что в результате взаимодействия частиц УДП цирконата-титаната свинца с сурфактантным альвеолярным комплексом и с фагоцитами происходит частичное растворение УДП. В результате включаются механизмы обезвреживания растворимых веществ, поступающих в клетки и ткани организма. Следует учитывать тот факт, что растворение частиц УДП цирконата-титаната свинца приводит к высвобождению входящих в их состав тяжелых металлов. В результате организм подвергается экспонированию тяжелыми металлами. Анализ и обобщение накопленной информации позволяют выделить в качестве ведущих механизмов нарушения клеточного метаболизма при этом протеотоксическое и мембранотропное действие, возникающее на фоне развития окислительного стресса. Взаимодействие ионов тяжелых металлов с SH-группами белковых молекул, изменяет их биологическую активность в плане осуществления каталитической, синтетической и энергетической

функций [Aposhian M.M. et al., 1996; Freitas A.J. et al., 1996; Andrews G.K., 2000; Шафран Л.М. и соавт., 2004]. Изменения свойств и функциональной активности мембраносвязанных белковых молекул приводят, в том числе, к нарушениям работы ионных каналов, а также электродинамических характеристик возбудимых мембран. В механизмах развития окислительного стресса ведущую роль играют дисбаланс про- и антиоксидантных систем, генерирование активных форм кислорода, усиление процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения энергопродукции митохондриями и снижения энергетического потенциала клетки [Шафран Л.М. и соавт., 2004]. С этими исходными изменениями метаболизма клетки связаны многочисленные морфофункциональные нарушения в органах и тканях.

Установленное нами в ходе эксперимента накопление тяжелых металлов, составляющих УДП, в сыворотке крови, печени и почках у подопытных животных, стало одной из причин зафиксированных нами изменений формы и поверхностной архитектоники эритроцитов, цитохимического статуса нейтрофилов периферической крови и патоморфологических изменений в печени и почках у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию цирконата-титаната свинца в ультрадисперсной форме. Так, длительное ингаляционное воздействие УДП цирконата-титаната свинца в дозах 15 и 150 мг/м³ вызывало у подопытных животных дезорганизацию поверхностной архитектоники мембран эритроцитов периферической крови, выражающуюся в снижении числа двояковогнутых дискоцитов при одновременном возрастании количества переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток (рис. 6). Степень регистрируемых при этом изменений зависела от длительности и дозы ингаляционного воздействия.

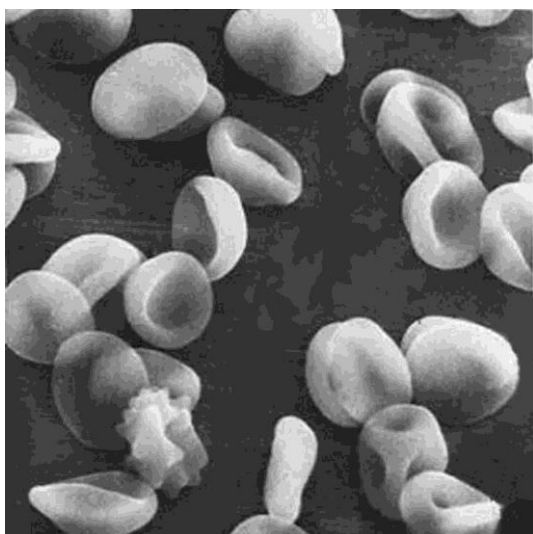


Рис. 6. Эритроциты периферической крови у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца. Сканирующая электронная микроскопия ($\times 2000$).

На снимке представлены эритроциты в форме эллипса, плоского диска, с одним выростом, эритроцит, напоминающий тутовую ягоду, эритроцит в виде спущенного мяча, куполообразный эритроцит.

Следует отметить, что полученные экспериментальные данные согласуются с результатами клинического наблюдения за состоянием здоровья персо-

нала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству УДП цирконата-титаната свинца. У обследованных лиц, контактирующих с цирконатом-титанатом свинца, также как и у подопытных крыс, подвергавшихся ингаляциям УДП в дозе 15 мг/м^3 , концентрация гемоглобина, количество эритроцитов и ретикулоцитов на протяжении всего периода наблюдения не выходили за границы соответствующих контрольных значений. Однако у рабочих опытной группы фиксировались изменения формы и поверхностной архитектуры эритроцитов периферической крови в виде снижения количества двояковогнутых дискоцитов, увеличения числа переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток.

У животных, подвергавшихся ингаляциям УДП цирконата-титаната свинца в дозе 150 мг/м^3 , концентрация гемоглобина также не выходила за границы контрольных значений, а число эритроцитов в периферической крови постепенно снижалось и, начиная с 3-го мес от начала затравки, содержание их в крови у подопытных животных было на 26% ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). Даже через месяц после отмены воздействия указанное различие составляло 29% ($p < 0,05$). Количество ретикулоцитов в периферической крови у крыс опытной группы также постепенно снижалось и через 4 мес от начала ингаляционного воздействия оказалось в 2,6 раза ниже фоновых, и в 1,5 раза - соответствующих контрольных показателей ($p < 0,05$).

К сожалению, установить единственную причину развивающихся нарушений в эритроцитоне при ингаляционном воздействии УДП цирконата-титаната свинца весьма затруднительно. Среди составляющих порошок химических элементов как минимум три обладают разнонаправленным действием на эритроциты. Так, известно, что при хронической интоксикации, циркулирующий в крови свинец в первую очередь повреждает эритроциты, особенно молодые клетки, приводя к снижению их исходной кислотной резистентности, преждевременному старению и гибели [Сулейменов Ш.Н., 1975], так как в эритроцитах его содержится в 16 раз больше, чем в плазме [Фидельман Ф.М., 1970]. Согласно данным В.Д. Арутюнова и соавт. (1977), одними из важнейших симптомов свинцовой интоксикации являются снижение числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, ретикулоцитоз, появление в крови эритроцитов с базофильной зернистостью. В то же время исследование хронического поступления свинца в организм белых крыс в эксперименте выявляет задержку созревания клеток эритроидного ряда при неизменном количестве эритроцитов [Судаков А.И. и соавт., 1983]. При уровне выше 50 мкг/100 мл в крови свинец вызывает деструктивные изменения в мембране эритроцитов у крыс [Apostoli P. et al., 1988; Jehan Z.S., Motlag D.B., 1995; Лысенко Я.О., 2000]. Специфическим эффектом хронической интоксикации свинцом является также нарушение порфиринового обмена, приводящее к возникновению анемии. Избыточное поступление мар-

ганца в организм, также как и хроническая интоксикация свинцом, приводит к развитию анемии. Однако вызвано это нарушением всасывания железа и усилением дефицита Mg^{2+} и Cu^{2+} [Авцын А.П., 1991]. Титан же, по данным А.В. Жолнина (2000), активизирует эритропоэз и синтез гемоглобина. Проведенный нами корреляционный анализ выявил положительную корреляцию между количеством эритроцитов у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, и концентрациями Pb в легких ($r=0,83$, $p<0,05$) и Mn в печени и почках ($r=0,86$, $p<0,05$; $r=0,83$, $p<0,05$, соответственно) у этих животных. При этом концентрация гемоглобина у подопытных крыс отрицательно коррелировала с показателями содержания Pb ($r= -0,83$, $p<0,05$), Mn ($r= -0,84$, $p<0,05$) и Ti ($r= -0,81$, $p<0,05$) в легких.

Не исключено, что выявленная нами в клинике и эксперименте морфологическая перестройка эритроцитарной популяции могла быть обусловлена дезорганизацией структурного и динамического состояния липидного бислоя, повреждением ионотранспортных систем эритроцитарных мембран. Известно, что биологические мембраны относятся к числу главных структурных элементов клетки, ответственных за ее целостность и гетерогенность. Мембраны осуществляют регуляцию метаболизма путем объединения групп ферментов в единые ферментные ансамбли и через системы сопряженного переноса ионов [Элойа Р., 1989; Болдырев А.А., 1990; Финдлей Дж. и соавт., 1990; Геннис Р., 1997; Крыжановский Г.Н., 2002]. Как уже отмечалось выше, ионы тяжелых металлов (Pb, Ti, Cr, Bi) способны взаимодействовать с сульфгидрильными группами в составе белков, например с SH-группами цистеина в активных центрах ферментов, изменяя их активность [Курляндский Б.А., 2002; Куценко С.А., 2004]. Благодаря этому, ионы тяжелых металлов могут изменять активность рецепторов, факторов транскрипции и протеинкиназ, влиять на скорость связывания цитоплазматического кальция с кальмодулином и на работу кальциевой АТФазы. Доказано, что, например, при отравлении свинцом в эритроцитах нарушается транспорт кальция [Calderon-Salinas J.V. et al., 1999; Mashitah A. et al., 1999]. Свинец влияет на фосфорилирование белков мембраны эритроцитов механизмом с участием протеинкиназы C, а накопление кальция внутри клетки приводит не только к нарушениям в цитоскелете эритроцитов, но и изменяет клеточные ответы на различные сигналы [Boivin P. et al., 1990; Carafoli E., 1991; Tanaka T. et al., 1991; Lin S. et al., 1994; Lombardo C.R. et al., 1994; Molinari M. et al., 1994; Romero P.J. et al., 1997].

Известно, что эритроциты, по общему мнению, являются универсальной моделью для оценки интенсивности и объема мембранодестабилизирующих процессов [Терещенко И.П., Кашулина А.П., 1996; Новицкий В.В., Степовая Е.А. и соавт., 2000; Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., 2002; Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., 2004]. Выявленная у персонала, обслуживающего

опытно-промышленные установки по производству УДП пьезокерамики, и у экспериментальных животных, подвергавшихся ингаляционному воздействию данного УДП, выраженная морфологическая перестройка эритроцитарной популяции может расцениваться как неспецифическая трансформация эритроцитарного гомеостаза, возникшая в ответ на действие экзогенного токсиканта. Так, Д.Ф. Шакиров и соавт. (2003), проведя исследование кислотной и осмотической резистентности эритроцитов у рабочих нефтехимического производства, отмечали, что экзогенные токсиканты, проникая в организм респираторным путем, способны изменять структурно-функциональные свойства клеточных мембран, в том числе и эритроцитарных. При этом авторы выделяли ряд общих закономерностей реакции эритрона на действие вредных производственных факторов. Это - изменение структуры мембранных компонентов, приводящее к нарушению осмотической и кислотной резистентности клеток; сдвиги концентрации внутриклеточных катионов в результате нарушения проницаемости мембран; изменение активности ферментов гликолиза и пентозофосфатного цикла и снижение содержания макроэргов (АТФ), что в свою очередь можно рассматривать как одну из причин нарушения проницаемости мембран. Выявленная в ходе настоящего исследования неполноценность эритроидных клеток, расцениваемая нами как отражение универсальной типовой патологической реакции полома на уровне системы крови [Колосова М.В. и соавт., 1997; Батухин А.В., 1998; Грацианова Н.Д., 1999; Новицкий В.В. и соавт., 2000; Рязанцева Н.В. и соавт., 2000 и др.], может, по всей видимости, стать причиной анемических состояний при дополнительных возмущающих эритропоз воздействиях, которые в норме легко компенсируются высокими регенераторными возможностями эритрона.

Известно, что неспецифические реакции на уровне клетки включают в себя как торможение ферментативных процессов под действием токсикантов, так и сдвиги противоположной направленности, к которым, в первую очередь, имеют отношение гидролазы различной локализации, обладающие высокой индуцибельностью [Браун А.Д. и соавт., 1987]. При этом исследование цитохимического статуса клеток в хроническом эксперименте позволяет выявить изменения активности ферментов и содержания метаболитов, которые могут быть обусловлены развитием тех или иных патологических состояний (в отличие от первичных эффектов, быстро прекращающихся при отсутствии поступления токсиканта). Изменения, связанные с реализацией или нарушением приспособительных процессов, также имеют неспецифический характер. Это и предопределяет важность получения данных о неспецифических механизмах реагирования клеток при различных экзо- и эндогенных воздействиях в решении проблемы разграничения повреждающего действия ксенобиотиков от физиологических и адаптивных сдвигов [Голиков С.Н. и соавт., 1986].

В качестве модели для изучения ответной реакции клетки целесообразно использовать нейтрофилы периферической крови, оценивая метаболические изменения в них при помощи цитохимических методов [Иванова Л.А., 1991; Догущин М.В и соавт., 2005]. Нейтрофильные лейкоциты обеспечивают базальный уровень структурного гомеостаза, входя в систему гуморально-клеточных взаимодействий, нацеленных на стабилизацию внутренней среды организма [Маянский А.Н., Пикуза О.И., 1993; Abramson J.S., Wheeler J.G., 1993]. Необходимо учитывать, что сдвиги в ферментативной активности нейтрофилов под влиянием различных воздействий выявляются раньше, чем морфологические признаки клеточной деструкции [Трахтенберг И.М., 1987; Шопен И.В., 1999; Колмацуй Н.Б., 2000; Чумакова С.П., 2006].

Проведенное нами исследование цитохимического статуса нейтрофилов периферической крови у крыс, подвергавшихся ингаляциям УДП цирконата-титаната свинца в дозе 15 мг/м^3 , не выявило существенных изменений показателей СЦК миелопероксидазы в течение всего эксперимента. Однако нам удалось зафиксировать изменения ряда показателей, характеризующих внутриклеточный метаболизм нейтрофилов периферической крови у подопытных крыс. Так, у животных опытной группы отмечалось снижение СЦК щелочной фосфатазы. Падение СЦК щелочной фосфатазы отмечалось уже через 2 нед от начала затравки, когда этот показатель в группе животных опытной группы был на 20% ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). Сниженное значение СЦК щелочной фосфатазы нейтрофилов периферической крови у крыс, подвергавшихся ингаляциям УДП цирконата-титаната свинца, сохранялось и через 1 мес от начала затравки, составляя лишь 71% ($p < 0,05$) от соответствующего показателя в группе контрольных животных. Активность другого гидролитического фермента – кислой фосфатазы – была достоверно снижена через 2 мес от начала воздействия цирконатом-титанатом свинца (на 28% по сравнению контролем) ($p < 0,01$).

Наряду с изменениями ферментативной активности в нейтрофилах периферической крови у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП, также через 2 мес от начала исследования, регистрировалось существенное снижение уровня гликогена. Об этом свидетельствовали соответствующие изменения его СЦК на 31% по сравнению контролем ($p < 0,01$). В этот же период отмечалась тенденция к снижению содержания липидов в нейтрофилах у крыс, подвергавшихся воздействию изучаемого порошка.

В нейтрофильных гранулоцитах, в отличие от других клеток (моноцитов, макрофагов, лимфоцитов), потребление кислорода и продукция активных форм кислорода (респираторный взрыв) не являются только системой жизнеобеспечения. Этим путем они осуществляют свои эффекторные функции. Будучи исключительно защитной реакцией организма в физиологических условиях, ре-

спираторный взрыв нейтрофильных гранулоцитов способен при выраженном воспалительном процессе вызывать гибель окружающих здоровых клеток, подавлять антиоксидантные механизмы защиты окружающих тканей и тем самым способствовать переходу воспаления в хроническую форму [Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1983; Барабой В.А., Сутковой Д.А., 1997]. Щелочная и кислая фосфатазы принимают участие в метаболизме функционально активных (фагоцитирующих) лейкоцитов крови, при этом активность фосфатаз в процессе фагоцитоза снижается на 20-50% [Маянский А.Н., Маянский Д.Н. 1983; Нагоев Б.С., 1986]. Отмеченное нами снижение активности кислой и щелочной фосфатаз в первые два месяца эксперимента связано, вероятно, с активным фагоцитозом частиц УДП цирконата-титаната свинца в этот период. Выявленное снижение содержания гликогена можно расценивать как реализацию и поддержание компенсаторно-приспособительных реакций клеток циркулирующего пула нейтрофильных лейкоцитов, для энергетического обеспечения которых используется анаэробный гликолиз, основным поставщиком глюкозо-6-фосфата для которого в этих условиях является данный субстрат [Козинец Г.И., Макарова В.А., 1997]. Однако нельзя исключить и возможность того, что низкие показатели активности кислой и щелочной фосфатаз, а также содержания гликогена в нейтрофилах крыс, подвергавшихся воздействию УДП цирконата-титаната свинца, связаны с невосприимчивостью ферментов к действию активаторов, развившейся в результате протеотоксического действия цирконата-титаната свинца.

Полученные нами данные указывают на то, что изменения цитохимического статуса нейтрофилов у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, отличаются однонаправленностью (угнетение активности ферментов и снижение концентрации внутриклеточных метаболитов) и, вероятно, носят неспецифический характер.

Некоторые исследователи указывают на то, что общим признаком клеточного повреждения при воздействии токсиканта является разнонаправленная реакция со стороны гидролаз и миелопероксидазы нейтрофилов [Долгушин М.В. и соавт., 2005]. В условиях нашего эксперимента следовало ожидать повышения уровня СЦК миелопероксидазы. Однако этого не произошло, и его значения оставались в пределах контрольных показателей в течение всего периода исследования, несмотря на зафиксированное снижение показателей активности гидролаз. Возможно, препятствием к повышению активности миелопероксидазы стало то, что миелопероксидаза является гемсодержащим белком, а одним из механизмов действия свинца является угнетение порфиринового обмена, лежащего в основе синтеза гема. А.Н. Осипов с соавт. (2001) при изучении структурно-функциональных показателей клеток системы крови у мышей, подвергавшихся длительному воздействию Pb^{2+} и Cd^{2+} в малых дозах,

также отмечали снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов на 20-е сутки эксперимента с последующим восстановлением изученных показателей до уровня контрольных значений (на 80-е сут). Исследователи не исключают того, что зафиксированные ими изменения связаны с блокированием ионами тяжелых металлов сульфгидрильных групп клеточных ферментов и инактивацией последних.

Проведенное нами наблюдение за состоянием здоровья рабочих, обслуживающих опытно-промышленные установки по производству УДП цирконата-титаната свинца, и обследованных лиц, никогда не контактировавших с УДП, выявило, что в период с 1998 по 2002 годы первое место в заболеваемости в обеих группах принадлежит болезням органов пищеварения. Однако если в контрольной группе с 1998 по 2002 годы прирост заболеваемости болезнями органов пищеварения был статистически недостоверен, то в основной группе разность показателей заболеваемости данным классом болезней между показателями 1998 года и последующими составляла 28,0; 32,0; 52,0 и 48,0, соответственно, 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 году преобладали язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, составляющие 4 (33,3%) случая из 12, хронический холецистит занимал второе место (3 (25,0%) случая). У обследуемых контрольной группы в 1998 году на первом месте в структуре болезней органов пищеварения находился хронический холецистит: 4 (40,0 %) случая из 10. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, составлявшая 3 (30,0%) случая из 10, в контрольной группе занимала второе место. Разность показателей структуры болезней органов пищеварения в основной и контрольной группах наблюдения была недостоверна. В 2002 году 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 (до 9 случаев в 2002 году). У персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству УДП пьезокерамики, на протяжении всего периода наблюдения отмечался заметный рост случаев заболевания хроническим гастритом в структуре болезней органов пищеварения. Так, если в 1998 году не было выявлено ни одного случая хронического гастрита, то в 2002 году было зарегистрировано 4 (16,7%) случая из 24. С учетом данных литературы [Любченко П.Н., 2005] отмеченные нами сдвиги в структуре болезней органов пищеварения у персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству УДП пьезокерамики, можно считать косвенным признаком хронического воздействия оксида свинца, входяще-

го в состав УДП.

Обращал на себя внимание и рост числа заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани у персонала, работающего с УДП, с 5 (20%) случаев в 1998 году до 9 (36%) в 2002 году. При этом разность соответствующих показателей между основной и контрольной группами в 2002 году в 1,67 раза превышала среднюю ошибку, а разность показателей в основной группе между 2002 и 1998 годами превышала среднюю ошибку разности в 1,85 раза. Учитывая тот факт, что в костях имеются структуры, активно связывающие не только кальций, но и другие двухвалентные металлы (свинец, стронций, цирконий и т.д.) [Куценко С.А., 2004; Саранчина Э.Б. и соавт., 2004; Кулаков О.Б. и соавт., 2005] нельзя полностью исключить связь зафиксированного роста числа заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани у персонала, работающего с УДП, с воздействием компонентов цирконата-титаната свинца.

Так как, органами, непосредственно связанными с детоксикацией и выведением ксенобиотиков, являются печень и почки, мы уделили особое внимание исследованию этих органов у животных, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца.

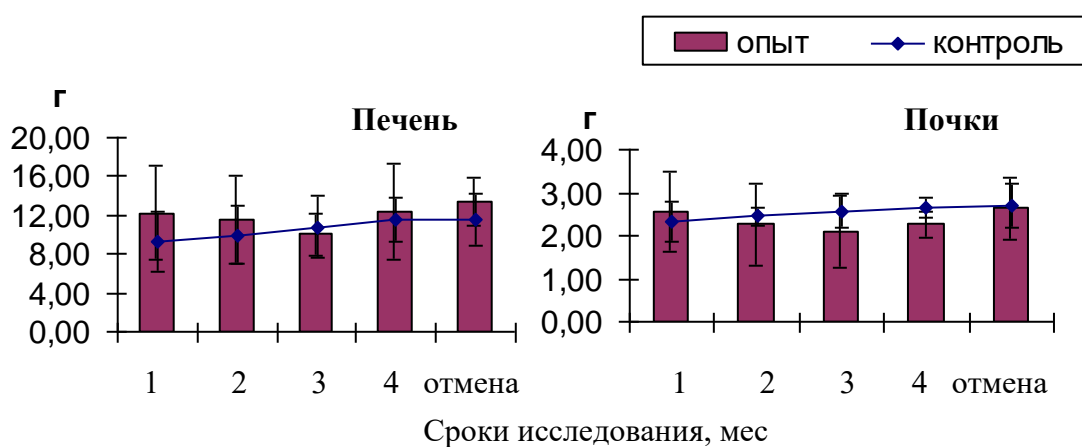


Рис. 7. Динамика изменения массы печени и почек у экспериментальных животных.

При макроскопическом исследовании печени и почек у крыс, находившихся под ингаляционным воздействием УДП цирконата-титаната свинца, каких-либо патологических изменений, свидетельствовавших о неблагоприятном воздействии порошка, выявлено не было. Исследованные органы были нормальной окраски, умеренно полнокровны. Вместе с тем нами были зафиксированы изменения массы исследованных органов у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца. При этом кривая изменения массы печени и почек у животных опытной группы имела вогнутый характер (рис. 7). В течение 3-х месяцев эксперимента у этих животных реги-

стрировалось снижение массы как печени, так и почек. В дальнейшем же, несмотря на продолжающееся воздействие цирконата-титаната свинца, изучаемые показатели начинали возрастать, и в случае с массой печени даже несколько превышали таковые в контроле.

Содержание общего билирубина в сыворотке крови у подопытных животных на протяжении всего периода наблюдения существенно не изменялось и не выходило за границы фоновых значений. Исследование биохимических показателей сыворотки крови выявило достоверное повышение активности АсАТ у крыс опытной группы. Увеличение активности АсАТ отмечалось уже через 2 недели от начала ингаляций, достигало максимума к 2-му мес и затем снижалось до уровня контрольных значений. Достоверных отклонений показателей активности АлАТ выявлено не было. При этом динамика изменений значений коэффициента де Ритиса совпадала с таковой для показателей активности АсАТ.

Следует отметить, что Г.Е. Миронова и соавт. (2004), исследуя функциональное состояние печени у людей с хроническим обструктивным бронхитом, отмечали, что у пациентов в период ремиссии показатели АлАТ находились на верхней границе нормы, а активность АсАТ несколько превышала значения физиологической нормы. Увеличение активности аминотрансфераз авторы объясняли компенсаторными процессами, направленными на обеспечение клеток энергией в виде АТФ и образование ацетил-КоА, НАДН, ФАДН₂. Известно, что печень, как центральный орган метаболизма, играющий большую роль в пластических и энергетических процессах, включается в адаптивно-компенсаторные реакции при всех экзо- и эндогенных неблагоприятных воздействиях, даже в тех случаях, когда повреждающие факторы не обладают выраженным гепатотропным эффектом [Калашникова М.М., 1998; Молодых О.П., 2002]. Исход приспособительных процессов организма в значительной мере зависит от надежности функциональных систем печени, как детоксикационных, так и синтетических. Именно это обстоятельство обуславливает необходимость изучения структурно-функциональных перестроек печени и регенераторных возможностей гепатоцитов при токсических воздействиях [Солопаева И.М. и соавт., 1980; Байков А.Н. и соавт., 1998; Гурьев Д.В. и соавт., 2000; Стребнева М.Н. и соавт., 2004; Ахметжанова Б.Т. и соавт., 2005; Мичурина С.В. и соавт., 2005 и др.].

Обнаруженные нами при гистологическом исследовании через 1 мес после ингаляций УДП цирконата-титаната свинца в печени экспериментальных животных изменения соответствовали хроническому гепатиту слабой степени активности. Индекс гистологической активности – 5-8 баллов. Стадия хронизации (степень фиброза) – 0. А 1, F 0 (French METAVIR Cooperative Study Group, 1994). Присутствие в печени эозинофилов и мононуклеарных фагоцитов вместе

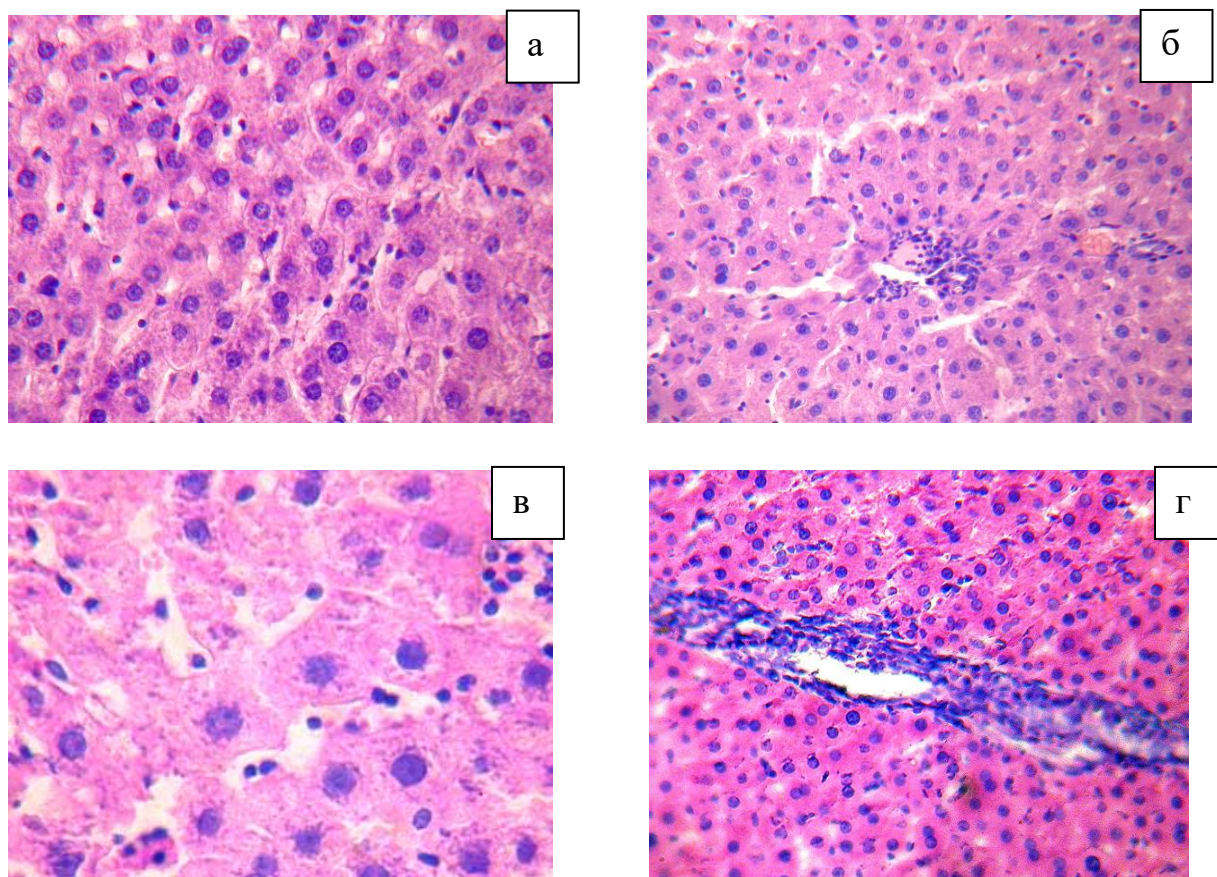


Рис. 8. Картина печени у крыс, подвергавшихся хроническому ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца (окраска гематоксилин – эозином):

- а) “цепочки” из лимфоцитов ($\times 400$);
- б) лимфоидные инфильтраты ($\times 300$);
- в) зернистая дистрофия гепатоцитов, некроз ядер ($\times 400$);
- г) фиброз портальных трактов с образованием порто-портальных септ, диффузная инфильтрация фибробластами ($\times 300$).

с очаговыми по типу гранулем, лимфоидными инфильтратами (рис. 8 а-в) в целом соответствовало изменениям, наблюдавшимся при экзогенном токсическом воздействии. Через 4 мес от начала затравки в печени экспериментальных животных регистрировался портальный и перипортальный фиброз. У отдельных животных выявлялись единичные порто-портальные септы (рис. 8 г), что позволило отнести выявленные изменения к хроническому гепатиту с исходом в фиброз. Полученные нами данные согласуются с наблюдениями ряда исследователей, изучавших морфофункциональные изменения в печени при воздействии различных эндо- и экзотоксинов [Малахова М.Я., 2000; Каримов Х.Я. и соавт., 2002; Морозов И.А., 2003; Амелехина О.Е. и соавт., 2004; Стребнева М.Н. и соавт., 2004; Сайдахмедова З.Т., 2005; Андреещева Е.М. и соавт., 2006]. В печени животных под действием экстремальных факторов развиваются стереотипные неспецифические морфофункциональные изменения: выраженные нарушения крово- и лимфообращения (венозное и синусоидное полнокровие, лимфостаз, сладж эритроцитов), дистрофия и некробиоз гепатоцитов с резорб-

цией их мононуклеарными клетками.

Таким образом, инфильтративно-воспалительные, дистрофические и некробиотические изменения с исходом в фиброз в печени у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца в дозе 150 мг/м^3 , носят неспецифический характер и в целом, подтверждают наличие длительного токсического воздействия экзогенной природы.

Молекулярные механизмы действия ультрадисперсных порошков (нанопорошков) на организм еще только начинают изучаться [Hussain S.M., Frazier J.M., 2001, 2002; Trohalaki S. et al., 2002; Boess F. et al., 2003; Lam C.-W. et al., 2004; Warheit D.B. et al., 2004; Hussain S.M. et al., 2005; Karakoti et al., 2006]. Полученные нами данные согласуются с результатами Н.П. Лебковой и В.И. Баранова (2004, 2005), занимавшихся изучением механизмов действия ультрадисперсного диоксида кремния при его интратрахеальном введении экспериментальным животным. Авторам удалось выявить наличие частиц УДП диоксида кремния не только в микрососудах, цитоплазме, митохондриях и ядрах клеток легочных альвеол, но и в клетках печени (цитоплазме, митохондриях и ядрах гепатоцитов) у подопытных крыс. При этом многие митохондрии были резко изменены. Они содержали лишь небольшое количество нечетко выраженных крист, имели гомогенизированный матрикс и были похожи на липидные включения. В цитоплазме гепатоцитов отмечалось повышенное количество липидов и пероксисом.

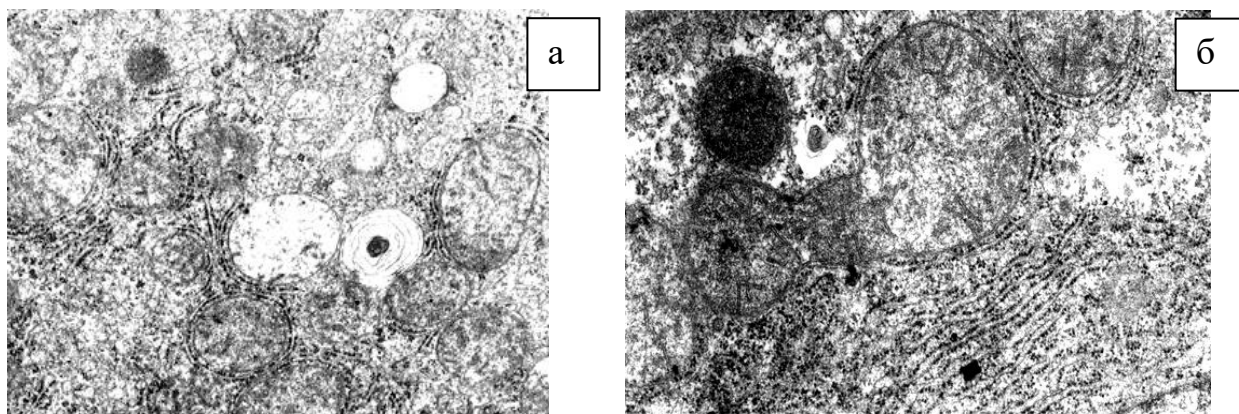


Рис. 9. Ультраструктура гепатоцитов у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца.

На фотографиях представлены:

- а) – фрагментация и гипертрофия агранулярной эндоплазматической сети, набухание и деструкция митохондрий, миелиноподобные структуры;
- б) – митохондрия гантелеобразной формы, миелиноподобная структура.

Несмотря на то, что при проведении обзорного электронно-микроскопического исследования печени у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, нам не удалось зафиксиро-

вать наличие частиц цирконата-титаната свинца в гепатоцитах, мы наблюдали в клетках печени фрагментацию и гипертрофию агранулярной эндоплазматической сети, набухание и деструкцию митохондрий (так же как и в альвеолярных макрофагах (рис. 3)). Последние приобретали неправильную форму, имели гомогенизированный, иногда просветленный матрикс, содержали небольшое количество нечетко выраженных крист. В цитоплазме гепатоцитов нередко встречались миелиноподобные структуры (рис. 9 а, б).

Следует отметить, что по данным С.П. Луговского (2004), полученным при ультрагистохимическом исследовании печени крыс, подвергавшихся воздействию ацетата свинца, последний способен в значительных количествах накапливаться в цитоплазме гепатоцитов. Однако в цитозоле клеток ультрагистохимическим методом он не обнаруживался, его наличие определялось исключительно в структуре миелиноподобных телец, образующихся в очагах парциального некроза цитоплазмы. Автор указывает на то, что наиболее чувствительными к воздействию свинца оказываются митохондрии, гладкая и зернистая эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, а также ядро гепатоцитов подопытных животных. При этом повышенная функциональная активность митохондрий, сопровождающаяся изменениями проницаемости их мембран, может явиться одной из причин, по которой может осуществляться конкурентное взаимодействие ионов кальция и свинца на участках связывания ионов в структуре молекул мембран и/или матрикса митохондрий [Бакеева Л.Е., Ченцов Ю.С., 1989].

Очевидно, что ультраструктурные изменения гепатоцитов - деструктивные изменения митохондрий, очаговая деградация саркоплазмы, усиление аутофагоцитоза, заметное изменение количества гранул гликогена - носят неспецифический характер, отражая развитие регенераторно-пластической недостаточности гепатоцитов. Этот вывод находит свое подтверждение в том, что подобные ультраструктурные изменения отмечаются при различных экзо- и эндогенных неблагоприятных воздействиях [Абдуллаев Н.Х., 1989; Довганский А.П., 1989; Молодых О.П., 2002].

При исследовании функции почек нами было установлено, что такие показатели как суточный диурез, величина рН, содержание белка, глюкозы, мочевины в моче животных на протяжении всего эксперимента находились в пределах допустимой физиологической нормы. Однако, как в сыворотке крови, так и в моче у животных, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, было зарегистрировано снижение уровня креатинина.

При обзорном гистологическом исследовании почек у подопытных и контрольных животных через 1 мес от начала эксперимента были отмечены изменения как со стороны мозгового, так и со стороны коркового вещества у крыс, подвергавшихся ингаляциям. Первые проявлялись в расширении и утолщении

интимы мелких артерий и артериол за счет пролиферации клеточных элементов. Вторые – в уменьшении просветов капилляров в результате фиброза стенок, что сочеталось с уменьшением объема отдельных сосудистых клубочков. Через 4 мес ингаляционного воздействия УДП отмечалась дилатация просвета части канальцев, очаговая гидропическая дистрофия отдельных нефроцитов проксимальных канальцев, полнокровие со стороны кровеносных сосудов, сочетавшиеся с явлениями гидропической и белковой дистрофии части эпителиоцитов дистальных канальцев.

В целостном организме механизм токсического процесса сложен и обусловлен интегральным взаимодействием изменений функций и структуры органов и систем, вторичных биохимических сдвигов, перестройкой нейрогуморальной регуляции. Б.А. Атчабаров (1998) считает, что единой поражаемой мишенью для всех токсических веществ резорбтивного действия, альтерация которой вызывает общетоксический эффект, является процесс биологического окисления в митохондриях клеток. Возникающие нарушения окислительного фосфорилирования приводят в итоге к дефициту АТФ. Однако, как отмечают Г.И. Сидорин и соавт. (2004), при хроническом поступлении потенциально токсических веществ в дозах и концентрациях значительно ниже среднесмертельных, особенно в концентрациях, близких к пороговым, с большой эффективностью реализуются адаптационные возможности организма. При этом клетки, обладая запасом энергии и времени для защиты от вредного воздействия, способны реализовать наиболее выгодные и оптимальные пути и механизмы своего функционирования. В связи с этим, полученные нами в ходе хронического эксперимента данные о том что, максимальные изменения изученных показателей в большинстве случаев отмечались в первые два месяца ингаляционного воздействия УДП цирконата-титаната свинца, а затем их величины приближались к соответствующим контрольным значениям, вероятно, можно объяснить тем, что ингибирующий эффект исследуемого соединения на микросомальное окисление достигал максимальной величины практически в течение первого месяца воздействия. Затем на фоне дальнейшего воздействия постоянных концентраций УДП активность микросомальных монооксигеназ постепенно восстанавливалась и к окончанию воздействия вредного фактора возвращалась к уровню контроля. Подобный эффект был зафиксирован, например, в экспериментах с ингаляционной затравкой животных различными химическими веществами [Сидорин Г.И. и соавт., 2004]. Причиной такого неспецифического характера токсикодинамики являются, по-видимому, генетически обусловленные механизмы самого организма, обеспечивающие определенный уровень его функционирования в реальных условиях окружающей среды. Одним из таких механизмов может быть такой выработанный биологическими системами путь защиты организма от воздействия тяжелых металлов, как активный синтез

металлотионеинов, способных утилизировать и аккумулировать эти металлы [Ramakrishnan S. et al., 1995], а также служить ловушками для продуцирующихся в избыточном количестве активных форм кислорода [Bauman J.W. et al., 1991; Park J.D. et al., 2001]. Исследования последних лет показали, что металлотионеины могут играть важную роль в антиоксидантной защите [Andrews G.K., 2000; Ogra Y. et al., 2000; Громова О.А. и соавт., 2005]. Металлотионеины - это богатые цистеином низкомолекулярные протеины с плеiotропными функциями. Роль металлотионеинов состоит в регуляции концентрации в клетке таких микроэлементов, как цинк и медь, а также в связывании токсичных тяжелых металлов. Интоксикация клеток организма тяжелыми металлами сопровождается накоплением металлотионеинов, благодаря усилению транскрипции генов (в культурах клеток описаны случаи амплификации гена, определяющего их устойчивость к ядам). Тяжелые металлы индуцируют экспрессию этих белков в различных тканях (мозг, печень, миокард, почки). Результаты исследований J.D. Park et al. (2001) свидетельствуют о прямом участии металлотионеинов в защите различных тканей от повреждающего действия тяжелых металлов и окислительного стресса.

На основании анализа собственных результатов и данных литературы [Tanaka T. et al., 1981; Трахтенберг И.М., 1994; Tatrai E. et al., 1998; Zhang F. et al., 1998; Дубинина Е.Е., 2001; Donaldson K. et al., 2001] мы выделили основные молекулярные и клеточные механизмы реализации биологических эффектов УДП цирконата-титаната свинца (рис. 10).

Выявленные в ходе выполнения данной работы биологические эффекты ингаляционного воздействия УДП цирконата-титаната свинца позволяют рекомендовать более тщательный отбор персонала, допущенного к работам с УДП цирконата-титаната свинца, использование средств индивидуальной защиты при работе с порошковыми композициями и профилактический прием препаратов, обладающих защитным действием в отношении систем, в функционировании которых были зафиксированы нарушения (системы пищеварения, дыхания, костно-мышечной и соединительной ткани).

Выводы

1. У персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству ультрадисперсного порошка пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца, регистрируются достоверное увеличение частоты встречаемости болезней системы пищеварения (хронический гастрит) и тенденция к росту частоты встречаемости болезней системы дыхания (хронический бронхит), по сравнению с лицами, никогда не контактировавшими с данными порошками.
2. Входящие в состав ультрадисперсного порошка пьезокерамики химические элементы (свинец, титан, хром, марганец) определяются в повышенных

количествах не только в легких, но и в сыворотке крови, печени и почках у животных, подвергавшихся его хроническому ингаляционному воздействию. По степени накопления химических элементов, составляющих ультрадисперсный порошок цирконата-титаната свинца, органы располагаются в следующем убывающем порядке: легкие>почки>сыворотка крови>печень, что характерно для ингаляционного пути поступления вещества.

3. В легких и печени у экспериментальных животных ингаляционное воздействие ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца вызывает развитие комплекса выраженных структурных нарушений (инфильтративно-воспалительные, некробиотические, формирование фиброза), которые носят неспецифический характер и связаны с наличием длительного токсического воздействия экзогенной природы.

4. Воздействие ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца вызывает нарушения ультраструктуры альвеолярных макрофагов и гепатоцитов (фрагментация и гипертрофия агранулярной эндоплазматической сети, набухание и деструкция митохондрий) у подопытных животных.

5. Нарушения формы и поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови у рабочих, обслуживающих опытно-промышленные установки по производству ультрадисперсного порошка пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца, и у животных, подвергавшихся хроническому ингаляционному воздействию данным ультрадисперсным порошком, проявляются снижением количества двояковогнутых дискоцитов, увеличением числа переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток.

6. Изменения морфологического статуса эритроцитов периферической крови у крыс, подвергавшихся хроническому ингаляционному воздействию ультрадисперсным порошком цирконата-титаната свинца, сопровождаются снижением количества красных клеток крови, степень выраженности которых зависит от длительности воздействия и дозы ингалируемого ультрадисперсного порошка.

7. Хроническое ингаляционное воздействие на крыс ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца в дозе, отражающей влияние воздуха рабочей зоны, вызывает изменения цитохимического статуса нейтрофильных лейкоцитов (снижение активности кислой и щелочной фосфатаз, уменьшение содержания гликогена).

8. Воздействие частиц цирконата-титаната свинца и ионов двухвалентных металлов, входящих в их состав, на состояние мембран клеток и активность внутриклеточных ферментов (снижение активности кислой и щелочной фосфатаз) определяет механизмы развития патоморфологических нарушений в легких, печени и крови у экспериментальных животных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Работы, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Каюмова, Е.А. Морфологическая характеристика эритроцитов периферической крови у крыс в хроническом эксперименте с УДП пьезокерамики / Е.А. Каюмова, Н.М. Шевцова, С.В. Низкодубова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - Том 132, № 9. - С. 277-280.
2. Морфофункциональная реакция печени экспериментальных животных при воздействии ультрадисперсного порошка / Н.М. Шевцова, Ю.М. Падеров, В.В. Новицкий, С.В. Низкодубова [и др.] // Вестник ТГПУ. Серия: естественные и точные науки. - 2003. - №4 (36). - С. 77-79.
3. Влияние ультрадисперсного порошка пьезокерамики на легкие экспериментальных животных / Н.М. Шевцова, Ю.М. Падеров, В.В. Новицкий, С.В. Низкодубова // Вестник ТГПУ. Серия: естественные и точные науки. - 2004. - №6 (43). - С. 45-47.
4. Влияние ультрадисперсного порошка пьезокерамики на микроэлементный состав сыворотки крови и отдельных органов крыс / Н.М. Шевцова, Е.А. Степовая, А.Н. Байков, О.В. Баранова // Вестник ОГУ. - 2004. - №4. - С.96-97.
5. Влияние ультрадисперсных порошков пьезокерамики на состояние здоровья персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по их производству / Н.М. Шевцова, В.В. Новицкий, С.В. Низкодубова, А.Н. Байков // Гигиена и санитария.- 2004. - №3. – С. 35-37.
6. Шевцова, Н.М. Оценка токсического воздействия ультрадисперсного порошка пьезокерамики на лабораторных животных и человека / Н.М. Шевцова, Ю.М. Падеров, А.Н. Байков // Вестник ТГУ. - 2004. - №283. - С. 102-104.
7. Шевцова, Н.М. Частота патологии органов дыхания у рабочих, обслуживающих опытно-промышленные установки по производству ультрадисперсных порошков пьезокерамики / Н.М. Шевцова, А.Н. Байков, С.В. Низкодубова // International Journal on Immunorehabilitation. – Выпуск «Физиология и патология иммунной системы». - 2004. - Том 6, №1. – С. 171.
8. Содержание микроэлементов в сыворотке крови и отдельных органах у крыс, подвергавшихся воздействию ультрадисперсного порошка пьезокерамики / Н.М. Шевцова, Е.А. Степовая, А.Н. Байков С.В., Низкодубова [и др.] // Токсикологический вестник. - 2005. - №4. - С. 15-18.
9. Влияние ультрадисперсного полиметаллического порошка на морфологическое состояние легких у экспериментальных животных / Н.М. Шевцова, Ю.М. Падеров, Е.А. Степовая, А.Н. Байков // Бюллетень СО РАМН. - 2005. - №4. - С. 90-93.

10. Шевцова, Н.М. Влияние ультрадисперсного порошка пьезокерамики на структуру популяции эритроцитов периферической крови / Н.М. Шевцова, Е.А. Каюмова, В.В. Новицкий // Гигиена и санитария. - 2005. - №2. - С. 56-58.
11. Влияние ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца на метаболическую активность нейтрофилов / Н.М. Шевцова, С.В. Низкодубова, А.Н. Байков, Е.А. Каюмова // Бюллетень сибирской медицины. Приложение 1. – 2005. – Том 4. - С. 149.
12. Влияние ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца на морфофункциональное состояние почек в эксперименте / Н.М. Шевцова, В.В. Новицкий, Е.А. Степовая, С.В. Низкодубова // Бюллетень сибирской медицины. - 2007. - №1. - С. 73-77.

Монография

13. Шевцова, Н.М. Ультрадисперсные порошки цирконата-титаната свинца: молекулярные и клеточные эффекты / Н.М. Шевцова, В.В. Новицкий, Е.А. Степовая [и др.]. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. - 132 с.

Работы, опубликованные в сборниках

14. Пентафторид фосфора и его влияние на систему крови в эксперименте / С.В. Низкодубова, Н.М. Шевцова, А.Н. Байков, В.Г. Емельянова // Медицинские и экологические проблемы Северных районов Сибири: Материалы межрегиональной научно-практической конференции - Томск-Стрежевой, 1998. - С. 167-168.
15. Гептафторид йода и его влияние на периферическую кровь в эксперименте / Н.М. Шевцова, С.В. Низкодубова, Ю.А. Козлов, А.Н. Байков // В сб. докладов V научно-технической конференции СХК. - Изд-во НИКИ СХК. - Северск, 1999. - С. 334-335.
16. Динамика показателей периферической крови в хроническом эксперименте с PF5 / Н.М. Шевцова, А.Н. Байков, С.В. Низкодубова, Ю.А. Козлов // В сб. докладов V научно-технической конференции СХК. - Изд-во НИКИ СХК. - Северск, 1999. - С. 331-333.
17. Исследование токсического влияния различных доз гептафторида йода / С.В. Низкодубова, Н.М. Шевцова, А.Б. Клишко, А.Б. Кащук // В сб. докладов III научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых: Молодежь и наука: проблемы и перспективы. - Томск, 1999. - С. 221-222.
18. Каюмова, Е.А. Морфофункциональная характеристика лейкоцитов крыс в хроническом эксперименте с УДП пьезокерамики / Е.А. Каюмова, Н.М. Шевцова // Молодежь, наука и образование: проблемы и перспективы: Материалы IV межвузовской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. - Томск, 2000. - Том 1. - С. 156-158.

19. Поверхностная архитектура эритроцитов крыс в хроническом эксперименте с ультрадисперсным порошком оксидов свинца, циркония, титана, висмута / Н.М. Шевцова, С.В. Низкодубова, Е.А. Каюмова, Н.В. Дедов / Материалы 6-й научно-технической конференции Сибирского химического комбината. - Северск, 2000. - Ч. 1. - С. 176-178.
20. Шевцова, Н.М. Цитохимические показатели нейтрофильных лейкоцитов крыс в хроническом эксперименте с УДП пьезокерамики / Н.М. Шевцова, Е.А. Каюмова, С.В. Низкодубова // III Сибирская школа молодого ученого: Материалы V региональной конференции (22-23 декабря 2000 г.). - Томск, 2001. - Том 1. - С. 115-119.
21. Шевцова, Н.М. Динамика содержания липидов и гликогена в нейтрофильных лейкоцитах крыс при хроническом воздействии УДП пьезокерамики / Н.М. Шевцова, Е.А. Каюмова, С.В. Низкодубова // Сб. Современные аспекты биологии и медицины: Материалы городской научно-практической конференции, посвященной 40-летию Центральной научно-исследовательской лаборатории СГМУ - Томск, 2002. - С. 95-96.
22. Результаты медицинских наблюдений за здоровьем персонала опытно-промышленных установок получения УДП оксидов металлов, используемых для изготовления пьезокерамики / Н.М. Шевцова, Т.Г. Мельник, С.В. Низкодубова, М.Б. Вигдергауз // Материалы 7-й научно-технической конф. Сибирского химического комбината. - Северск, 2002. - Ч. 1. - С. 175-177.
23. К вопросу о механизме действия ультрадисперсных порошков пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца / Н.М. Шевцова, А.Н. Байков, С.В. Низкодубова, Е.А. Каюмова // Сб.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции посвященной 50-летию образования ЧГМА. - Чита, 2003. - С. 374-375.
24. Шевцова, Н.М. Влияние УДП пьезокерамики на некоторые структурно-метаболические показатели нейтрофилов периферической крови / Н.М. Шевцова, Е.А. Каюмова, С.В. Низкодубова // Медицинская экология: сб. статей II Международной научно-практической конференции (15-16 мая 2003 г.). - Пенза, 2003. - С. 150-152.
25. Влияние ультрадисперсных порошков пьезокерамики на морфофункциональную характеристику эритроцитов периферической крови / Н.М. Шевцова, А.Н. Байков, Е.А. Каюмова, В.М. Плотников [и др.] // Патологическая физиология и современная медицина: Материалы II Международной конференции, Москва, 22-24 апреля. - М.: Изд-во РУДН, 2004. - С. 422-426.
26. Поверхностная архитектура эритроцитов у персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству ультрадисперсных порошков на основе цирконата-титаната свинца / Н.М.

Шевцова, В.В. Новицкий, С.В. Низкодубова, А.Н. Байков // Актуальные проблемы биологии. - Томск, 2004. - Том 3, №1. – С. 124-125.

27. Микроэлементный состав сыворотки крови и отдельных органов у крыс, подвергшихся ингаляционному воздействию ультрадисперсного полиметаллического порошка / Н.М. Шевцова, Е.А. Степовая, А.Н. Байков, О.В. Баранова [и др.] // Сб. Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты. Материалы Всероссийской конференции (5-7 октября 2004 г.) – Новосибирск, 2004. - С. 178-179.

28. Шевцова, Н.М. Выявление риска возникновения различной патологии у рабочих, контактирующих с ультрадисперсными порошками оксидов металлов / Н.М. Шевцова, С.В. Низкодубова, А.Н. Байков // Сб. Здоровье работающих: клинические аспекты профессиональной патологии. Материалы XXXIX научно-практической конференции с международным участием «Здоровье работающего населения», 26-27 мая 2004 г. - Новокузнецк, 2004. – С. 183-187.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
АлАТ - аланинаминотрансфераза
АсАТ - аспартатаминотрансфераза
АФК - активные формы кислорода
ацетил-КоА - ацетилкоэнзим А
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
МПД - максимально переносимая доза
НАДН - восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
ПДК - предельно допустимая концентрация
ПДК_{в.р.з.} - предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны
ПОЛ - перекисное окисление липидов
СХК - Сибирский химический комбинат
СЦК - средний цитохимический коэффициент
УДП - ультрадисперсный порошок
ФАДН₂ - восстановленный флавинадениндинуклеотид
CL₅₀ - концентрация смертельная средняя
DL₅₀ - доза смертельная средняя

Автор выражает глубокую признательность заведующему кафедрой медико-биологических дисциплин ГОУ ВПО ТГПУ Федерального агентства по образованию д-ру мед. наук, профессору С.В. Низкодубовой; заведующему кафедрой фундаментальных основ клинической медицины ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава д-ру мед. наук, профессору Н.В. Рязанцевой, профессору кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава д-ру мед. наук О.И. Уразовой; главному врачу городской больницы №1 ФГУЗ «ЦМСЧ-81» ФМБА России (г. Северск) М.Б. Вигдергауз; канд. мед. наук, доценту кафедры патанатомии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава Ю.М. Падерову, с.н.с. ФГУП НПО «Вирион», канд. техн. наук А.А. Миллеру за проявленный интерес к работе, ценные теоретические и методические советы, а также за помощь в организации и проведении исследований.