

УДК 613.632.2 : 616-018

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ХИМИЧЕСКОГО АЭРОЗОЛЯ И НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Н.И. Николаева¹, В.Н. Ракитский²,
А.С. Филин¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет) 119991,
г. Москва, Российская Федерация

²ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана»
Роспотребнадзора 141014, Московская
обл., г.Мытищи, Российская Федерация

Проведено сравнительное комплексное цитоморфологическое исследование сочетанного действия низкой температуры и смешанной аэрозоли, содержащей серноокислые соединения. Эксперименты проведены на адаптированных и не адаптированных к холодовому воздействию животных. Анализ полученных результатов позволяет констатировать, что сочетанное действие изученных факторов оказывает выраженное влияние на развитие нарушений в бронхолегочной, сердечно-сосудистой системах, печени. Получены данные, свидетельствующие об односторонних изменениях цитоморфологических показателей, на фоне которых прослеживаются изменения в бронхолегочной системе. Однако у неадаптированных животных структурно-метаболические изменения в легких, печени, сердце и подкожной соединительной ткани были зафиксированы в более ранние сроки (60 суток), чем у адаптированных (120 суток).

Ключевые слова: многокомпонентный химический аэрозоль, сочетанное действие, патоморфологические исследования, гистоферментный анализ.

Введение. Проблема сочетанного действия на организм работников вредных производственных и неблагоприятных климатических факторов в гигиене рассматривается как одна из наиболее актуальных и недостаточно изученных, особенно слабо освещен патоморфологический аспект исследований. Установление общих механизмов токсичности в действии ксенобиотиков подразумевает необходимость изучения интоксикации как патологического процесса на всем протяжении его развития. Особенно существенно определение последовательности ответных реакций органо-тканевых систем, вовлекаемых в патологический процесс, при длительном воздействии низких уровней производственных факторов.

Целью работы явилось изучение сочетанного действия на организм теплокровных низкой температуры (+5°C) и сложной аэрозоли, содержащей серноокислые соединения никеля, кобальта, меди и сернистого газа, в концентрациях на уровне ПДК.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования проведены в два этапа. На первом этапе лабораторных животных в течение 60 сут. ежедневно по 6 ч подвергали воздействию низкой температуры (+5°C). Патоморфологические исследования проведены через 5, 10 и 60 суток опыта

На втором этапе проведен хронический эксперимент (120 суток) по изучению характера сочетанного действия сложной аэрозоли состоящей из серноокислых соединений никеля, кобальта, меди, сернистого газа в концентрациях на уровне ПДК, и низкой температуры (+5°C). Для сравнения исследования проведены на не адаптированных (1 группа) и предварительно адаптированных к холодовому воздействию (2 группа) животных. Контролем служили крысы, содержащиеся в условиях вивария (3 группа).

Ингаляционная затравка животных осуществлена в 250-литровых вертикальных камерах, оборудованных на основе холодильников. Патоморфологические исследования проведены че-

Николаева Наталья Ивановна (Nikolaeva Natalia Ivanovna), доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии человека и гигиены окружающей среды медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), native. nikolayeva@gmail.com

Ракитский Валерий Николаевич (Rakitskii Valery Nikolaevich), академик РАН, профессор, и.о. директора ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. pesticides@yandex.ru

Филин Андрей Сергеевич (Filin Andrey Sergeevich), кандидат медицинских наук, доцент кафедры экологии человека и гигиены окружающей среды медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), andrey.filin@mail.ru

рез 10, 60, 120 суток и после восстановительного периода. В анализ брали по 6 животных из каждой группы.

Условия проведения и вывода животных из эксперимента осуществляли с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и требований «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977г., № 755). Животные выводились из эксперимента путем эвтаназии с помощью цервикальной дислокации.

Патоморфологические исследования выполнены на 120 белых крысах-самцах. Материалом морфологического исследования служили: головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, надпочечники. Изучен цитологический материал в виде пленочных препаратов подкожной соединительной ткани. В работе использованы гистологические окраски, гистохимические реакции, методы гистоферментного анализа, цитологические методики и методы количественной морфологии. Основные способы изучения материала – световая микроскопия, цитофотометрия, морфометрия и бальная оценка.

Результаты и обсуждение. Охлаждение организма крыс вызвало в миокарде и печени снижение окислительно-восстановительных реакций, повышение роли анаэробного гликолиза, активизацию окислительного фосфорилирования. Отмечено развитие сосудистых расстройств (кровенаполнение, периваскулярный отек), увеличение числа функционирующих капилляров в миокарде и двудерных гепатоцитов в печени. В легких – полнокровие сосудов, выявлены участки ателектаза и эмфиземы; межальвеолярные перегородки утолщены за счет пролиферации гистиоцитарного и эпителиоидного типа клеток, реактивность перибронхиальной ткани снижена. В почках и селезенке – выраженная гиперемия мелких сосудов. В надпочечниках – повышение активности клеток коркового слоя (увеличение содержания липидов), к окончанию воздействия – гипертрофия клеток коркового слоя надпочечников. Микрососуды подкожной соединительной ткани сужены, количество тучных клеток увеличено, но популяция находится в состоянии равновесия. Выявленные метаболические нарушения, в частности в печени и миокарде, свидетельствуют о развитии тканевой гипоксии в указанных органах, которая является следствием циркуляторных расстройств.

Через 60 суток в органах обнаружены изменения, характеризующие развитие адаптационных реакций организма на воздействие холодового фактора. Отмечены сосудистые перестройки: кровенаполнение и расширение сосудов сердца и легких, сужение сосудов печени, почек, селезен-

ки. Наблюдения в динамике показывают, что в надпочечниках усиливается активность клеток мозгового и коркового слоя, что служит проявлением фазы адаптационного синдрома по Г. Селье.

Таким образом, наблюдаемые изменения обусловлены гипоксией, развитие которой находит свое выражение в характере морфологических изменений в органах и системах. Гематологическим исследованием выявлено увеличение количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, активности каталазы, начиная со 2-го дня опытов.

Анализ результатов хронического эксперимента по оценке характера сочетанного действия промышленного аэрозоля в концентрациях на уровне ПДК и низкой температуры (5°C) свидетельствует об однонаправленных изменениях цитоморфологических показателей, на фоне которых прослеживаются изменения в бронхолегочной системе. Вместе с тем, структурно-метаболические изменения в легких, сердце, печени и подкожной соединительной ткани зафиксированы у неадаптированных животных в более ранние сроки (60 суток), чем у адаптированных (120 суток). По данным микроскопического исследования органов крыс I-й группы, уже через 10 дней в легких встречаются участки ателектаза и эмфиземы, кровеносные сосуды расширены, кровенаполнены, межальвеолярные перегородки утолщены за счет пролиферации клеток гистиоцитарного и эпителиоидного типа, реактивность перибронхиальной лимфоидной ткани снижена. Гистохимическими реакциями выявлено снижение активности ЛДГ и повышение – СДГ. В последующие сроки наблюдения (60 и 120 сут.) в легких отмечены явления катарально-десквамативного бронхита, резкое снижение реактивности лимфоидной ткани. Во многих альвеолах преобладали процессы деструкции.

Полученные данные показывают, что в миокардиоцитах имеет место прогрессирующее снижение активности СДГ и ЦХО (табл.).

При этом к окончанию воздействия были снижены также активность ЛДГ и АТФазы. Через 60 и 120 суток в миокарде выявлены очаговые структурно-метаболические повреждения, гипертрофия миофибрилл. Количество функционирующих капилляров увеличено.

В печени через 60 суток обнаружено развитие деструктивно-дистрофических изменений гепатоцитов. Усиление активности ЛДГ, снижение – СДГ и содержания гликогена. В цитоплазме гепатоцитов, расположенных в периферических отделах печеночных долек выявлены липидные включения. Через 120 суток изменения усиливались.

Динамика наблюдения показывает, что в начальные сроки воздействия (10 суток в клетках

коркового слоя надпочечников увеличено содержание липидов. В последующие сроки (60 и 120 суток) содержание липидов снижалось, что отражает стадии адаптационного синдрома по Г. Селле.

В подкожной соединительной ткани – неравномерное кровенаполнение сосудов, отек сосудистой стенки, С увеличением срока наблюдения микроциркуляторные нарушения усиливались. Результаты изучения морфофункциональной активности тучных клеток в подкожной соединительной ткани суммированы в таблице 2.

Анализ данных показывает, что через 10 дней - количество тучных клеток увеличено, преобладают светлые формы клеток. Через 60 и 120 суток - общая клеточность снижается, преобладают темные формы клеток. Характер процессов дегрануляции носит фазный характер: снижение через 10 суток и последующее увеличение

При сочетанном действии токсических веществ и низкой температуры на организм адаптированных к холодовому воздействию животных на первый план выступают сосудистые изменения, увеличение активности СДГ и ЛДГ в миокардиоцитах, гепатоцитах и надпочечниках. Через 60 суток отмечена относительная нормализация изменений. Через 120 суток в органотканевых системах усиливались микроциркуляторные расстройства (капилляры расширены, кровенаполнены, периваскулярный отек, лейкоцитарная инфильтрация). В миокардиоцитах и гепатоцитах снижена активность СДГ, ЛДГ, в миокардиоцитах снижена также ЦХО.

В клетках коркового слоя надпочечников через 10 суток - увеличение содержания липидов и

активности СДГ. В конце эксперимента (120 суток) зафиксировано уменьшение содержания липидов в спонгиозитах пучковой зоны коры надпочечников.

Гистохимическим исследованием в миокардиоцитах выявлены изменения окислительно-восстановительных процессов на уровне реакции дегидрирования и переноса водорода на промежуточный акцептор. Об этом свидетельствовало снижение активности СДГ. Нарушение аэробных процессов образования энергии в миокардиоцитах сопровождалось повышением роли анаэробного гликолиза, на что указывало повышение активности ЛДГ, снижение содержания легкорастворимой мелкозернистой формы гликогена. Число функционирующих капилляров увеличено, что является компенсаторной реакцией микроциркуляторного русла на неблагоприятное воздействие изучаемых факторов. Повышение коронарного резерва способствовало уменьшению диффузной дистанции кислорода от капилляров к митохондриям. К окончанию эксперимента количество функционирующих капилляров было снижено, что усиливало нарушение процессов энергообразования в митохондриях и способствовало возникновению относительной гипоксии. Гистохимическим исследованием выявлены нарушения углеводного и жирового обменов в миокарде (резкое снижение гликогена и накопление липидов), что можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на устранение энергетического дефицита в клетках, вызванного снижением аэробных процессов образования энергопродукции в миокардиоцитах и сосудистыми нарушениями.

Таблица 1

Показатели ферментативной активности в миокардиоцитах в динамике длительного сочетанного действия химического и физического факторов (смешанный аэрозоль и низкая температура)

Показатель	Группа животных	Время воздействия (сутки)			
		10	60	120	в.п.
СДГ	Контроль	30,8±1,2	32,4±1,3	31,5±1,8	30,6±1,2
	1	28,2±1,3*	18,2±1,3*	16,4±0,8*	26,4±1,2*
	2	42,1±0,3*	33,0±0,5	20,3±1,4*	31,0±0,2
ЦХО	Контроль	46,1±0,3	44,2±0,5	45,1±0,7	46,2±0,3
	1	37,3±0,2*	30,4±0,4*	26,4±0,2*	40,6±1,7
	2	50,3±0,1*	45,1±0,2	28,3±0,4	45,8±1,7

Примечание: * - разница с контролем статистически достоверна p>0,5

1 группа – неадаптированные к холодовому воздействию крысы

2 группа – адаптированные к холодовому воздействию крысы

в.п. – восстановительный период

Заключение. Таким образом, сравнительное комплексное морфологическое исследование позволило дифференцировать развитие стадий патологического процесса при сочетанном действии низкой температуры и комбинированного ингаляционного воздействия серноокислых соединений промышленных ядов на адаптированный и не адаптированный к холодовому воздействию организма крыс.

Сочетанное действие указанных факторов вызывает у адаптированных и неадаптированных животных однотипные изменения цитоморфологических показателей, сопровождающиеся развитием патологического процесса в бронхолегочной системе (мелкоочаговая бронхопневмония, утолщение межальвеолярных перегородок, появление липидных включений в макрофагах), снижением резистентности организма (гипоплазия перибронхиальной лимфоидной ткани и лимфоидных фолликулов селезенки). Вместе с тем, установлено, что у неадаптированных животных структурно-метаболические изменения в печени, сердце и подкожной соединительной ткани развивались в более ранние сроки (60 суток), чем у адаптированных (120 суток). В динамике проведенного эксперимента прослежено развитие компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на сохранение гомеостаза (увеличение коронарного резерва, усиление роли анаэ-

робного гликолиза и их отсутствие к окончанию опытов. Следствием явились структурно-метаболические повреждения миокарда, расстройства микроциркуляции, дистрофические изменения в печени, воспалительные и деструктивные процессы в бронхолегочной системе. Обнаружено, что на протяжении всех сроков наблюдения имело место повышенная морфофункциональная активность тучно-клеточной популяции (поглощение и депонирование биологически активных веществ сочеталось с интенсификацией дегрануляции).

Полученные экспериментальные данные коррелируют с материалами по характеристике профессиональных групп рабочих Крайнего Севера [1,2,3,4,5]. Состояние сердечно-сосудистой системы у обследуемых лиц в холодный период года характеризовалось усилением тонического напряжения и спастической реакции периферических сосудов, направленной на уменьшение теплопотерь с поверхности кожи, а также повышением артериального давления и периферического сопротивления сосудистого русла. Перестройка кровообращения, целесообразная с точки зрения терморегуляции, приводит к увеличению нагрузки на левый желудочек, что в свою очередь вызывает морфофункциональные изменения. Специфика трудовой деятельности на предприятиях цветной металлургии Крайнего Севера в зна-

Таблица 2

Показатели морфофункционального состояния тучных клеток подкожной соединительной ткани в динамике длительного сочетанного действия химического и физического факторов (смешанный аэрозоль и низкая температура)

Показатель	Группа животных	Время воздействия (сутки)			
		10	60	120	в.п.
Общая клеточность	Контроль	10,8±1,4	12,4±0,8	11,3±0,5	10,4±1,2
	1	18,6±0,4*	9,8±0,2*	5,6±1,2*	9,8±0,2
	2	15,6±0,2*	11,8±0,4	8,0±0,3*	11,0±1,2
Индекс насыщения	Контроль	1,2±0,1	1,0±0,08	1,1±0,04	1,2±0,03
	1	0,5±0,1*	2,8±0,3*	2,6±0,2*	1,3±0,01
	2	1,1±0,2	1,2±0,01	2,45±0,3*	1,1±0,05
Индекс дегрануляции, %	Контроль	30,5±0,1	32,4±0,2	31,3±0,4	32,1±0,1
	1	24,3±0,2*	40,4±0,3*	50,4±0,4*	32,8±0,2
	2	38,4±0,2*	31,3±0,4	48,3±0,5*	31,4±0,3

Примечание: * - разница с контролем статистически достоверна $p > 0,5$

1 группа - неадаптированные к холодовому воздействию крысы

2 группа - адаптированные к холодовому воздействию крысы

в.п. - восстановительный период

чительной мере определяет сочетанное воздействие вредных веществ и охлаждающих метеорологических факторов на организм работающих (6). Физиолого-гигиеническими исследованиями, посвященными вопросам взаимодействия человека с окружающей средой обитания Крайнего Севера, установлено, что вредные производ-

ственно-климатические факторы оказывают отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему, внешнее дыхание и легочное кровообращение, что обуславливает рост профессиональной заболеваемости с временной утратой трудоспособности, инвалидности и смертности в допенсионном возрасте [7,8,9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Рим М.А. и др. Микроэлементозы человека. - М. : Медицина - 19- 495 с.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. - М. : Медицина. 19- 415 с.
3. Деденко И.И. и др. Гигиена микроклимата и физиология труда в процессе труда на крайнем севере: Научный обзор. - М., 1988.
4. Устюшин Б.В. и др. К вопросу о взаимосвязи функциональных изменений и состояния здоровья с факторами климата Крайнего Севера // Гиг. и сан. - 1990 - № - С. 4-9 .
5. Доршаклова Н.В., Карапетян Т.А. Особенности патологии жителей Севера// Экология человека- 2004-№ С.
6. Шилов В.В., Сюрин С.А.. Профессиональная заболеваемость горняков при современных методах добычи медно-никелевых руд в Кольском Заполярье. //Медицина труда и промышленная экология. 20№ С. 26-31.
7. Нагибович О.А., Уховский Д.М., Жекалов А.Н. и др. Механизмы гипоксии в Арктической зоне Российской Федерации//Вестник Российской Военно-медицинской академии- 2016, № С.54
8. Сюрин С.А., Никонов А.Н. Бронхолегочная патология у горнорабочих, добывающих никелевую руду в условиях Крайнего Севера: распространенность, структура, факторы риска.//Бюллетень, 2008, выпуск 29, с. 61-(НИЛ ФГУН Северо-Западный Научный Центр Гигиены и
- Общественного Здоровья Роспотребнадзора, Кировск.
9. Чашин В.П., Сюрин С.А., Гудков А.Б., Попова О.Н., Воронин А.Ю. Вредное воздействие промышленных загрязнений атмосферного воздуха на организм у работников, выполняющих трудовые операции на открытых территориях в условиях холода. //Медицина труда и промышленная экология. 20№ 9. С. 20-26.

REFERENCES:

1. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rim M.A. etc. Human microelementoses. M, Medicine, 1991, 495 p. (in Russian).
2. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Marachev A.G., Milovanov A.P. Pathology of human in the North. M, Medicine, 1985, 415 p. (in Russian).
3. Dedenko I.I. etc. Occupational health and physiology in conditions of the Far North. Scientific review. M., 1988 (in Russian).
4. Ustyushin B.V. etc. To the question of the relationship of functional changes and health with climate factors of the Far North. Hygiene and sanitation. 1990, 7, p. 4-9 (in Russian).
5. Dorshakova N.V., Karapetyan T.A. Features of pathology of the inhabitants of the North. Human ecology. 2004, 6 (in Russian).
6. Shilov V.V., Syurin S.A. Occupational morbidity of miners with modern methods of mining copper-nickel ores in the Kola Polar Region. Occupational medicine and industrial ecology. 2014, 9, p. 26-31 (in Russian).
7. Nagibovich O.A., Uhovskii D.M., Gekalov A.N. etc. Mechanisms of hypoxia in the Arctic region of the Russian Federation. Vestnik of Russian Military Medical Academy, 2016, 2, p. 54 (in Russian).
8. Shurin S.A., Nikonov A.N. Bronchopulmonary pathology in miners mining nickel ore in the Far North: prevalence, structure, risk factors. Bulletin, 2008, 29, p. 61-(in Russian).
9. Chashchin V.P., Syurin S.A., Gudkov A.B., Popov O.N., Voronin A.Yu. Harmful effects of industrial air pollution on the body of workers performing labor operations in open areas in cold conditions. Occupational medicine and industrial ecology. 2014, 9, p. 20-26 (in Russian).

N.I. Nikolaeva¹, V.N. Rakitskii², A.S. Filin¹

EXPERIMENTAL STUDIES OF THE COMBINED ACTION OF MULTICOMPONENT CHEMICAL AEROSOL AND LOW TEMPERATURE

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, RF Ministry of Health, 119991, Moscow, Russian Federation

²F.F. Erisman Federal Center of Hygiene of Rospotrebnadzor, 141014, Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation

The comparative complex cytomorphological study of the combined action of low temperature and mixed aerosol containing sulfuric compounds has been conducted. The experiments were made on animals adapted and not adapted to cold action. The analysis of the obtained results allows to state that the combined effect of the factors studied has a pronounced effect on the development of disorders in the bronchopulmonary, cardiovascular, and liver systems. The data obtained show unidirectional changes in cytomorphological parameters with changes in the bronchopulmonary system. However, in non-adapted animals, structural and metabolic changes in the lungs, liver, heart and subcutaneous connective tissue were recorded earlier (60 days) than in the adapted ones (120 days).

Keywords: *multicomponent chemical aerosol, combined action, pathomorphological studies, histoenzymatic analysis.*

Материал поступил в редакцию 28.12.2018 г.

