

УДК 614.878

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЗАГРЯЗНЕНИЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

¹Шешунов И.В., ²Смирнов С.В.

¹Кировская государственная медицинская академия Росздрава (610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112),

²Самарский медицинский Институт «Реавиз» Минобрнауки РФ (443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д.227).

Настоящая работа посвящена проблеме функционирования дыхательной системы в условиях длительного, в течение рабочей смены, воздействия профессиональных респираторных факторов химической/биологической природы с выраженным аллергизирующим организмом работника действием; механизмам защиты и адаптации органов дыхания работника в производственных условиях.

В экспериментальных работах проводится более широкое изучение различных клеточных популяций дыхательной системы и применение комплекса методов, включая морфо- и стереометрию, гисто- и цитохимию, электронную микроскопию, автордиографию, цитофото- и интерферометрию.

Таким образом, применение широкого спектра современных морфологических методов, позволяющих оценивать структурно-функциональное состояние дыхательной системы при ингаляционном воздействии, дает дифференцированный подход к оценке действия загрязнений воздушного бассейна производственной и окружающей среды на определенные клеточные структуры легких.

Выход из создавшейся ситуации можно видеть в вовлечении специалистов самых различных направлений медико-профилактической науки в разработку токсико-аллергических проблем.

Ключевые слова: профессиональный аллерген, аллергоз, условия труда.

STRUCTURE FUNCTIONAL ANALYSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM UNDER THE INFLUENCE OF WORKING ENVIRONMENT POLLUTION

¹Sheshunov I.V., ²Smirnov S.V.

¹Kirov State Medical Academy; 112, Karl Marks St., Kirov, 610027; the head of KSMA;

²Samara Medical Institute «REAVIZ», Ministry of Education and Science of the Russian Federation; Medical-Biology Department, Associate professor; 227, Chapayevskaya St., Samara, 443001

This work deals with the problem of functioning of the respiratory system in condition of long-lasting (during a working shift) influence of work-related respiratory agents of chemical or biological nature which have significant allergenic effect on a worker's organism. This work is also devoted to the defence mechanisms and adaptation of a worker's respiratory organs in working environment.

In experimental works wider studying of various cellular populations of respiratory system and application of a complex of methods is spent, including morfo - and stereometry, gisto - and cytochemistry, electronic microscopy, autoradigraphy, a cytophoto - and interferometry.

Thus, application of a wide spectrum of the modern morphological methods, allowing to estimate a structurally functional condition of respiratory system at inhalation influence, gives the differentiated approach to an estimation of action of pollution of air pool industrial and environment on certain cellular structures of lungs.

From the created situation it is possible to see an exit in involving of experts of the most various directions of a mediko-preventive science in working out of toksiko-allergic problems.

Keywords: work-related allergen, allergosis, working environment.

На пути поступления в организм загрязнений окружающей человека среды, в том числе и производственной, одним из основных барьеров и мишенью действия является

дыхательная система, состоящая из воздухоносных путей, к которым относят носовую полость, гортань, трахею и бронхи, и респираторные отделы легких. Вследствие этого анализ различных клеточных структур дыхательной системы имеет решающее значение для понимания токсического эффекта изучаемого ингаляционного воздействия. Структурно-функциональные изменения различных типов эпителиоцитов, альвеолоцитов, лейкоцитов, а также межклеточных взаимодействий позволяют выявить степень поражения исследуемых органов дыхательной системы [1,2,3].

В лаборатории цитогистологии накоплен 40-летний опыт совместных экспериментальных и натуральных исследований воздействия атмосферных и производственных загрязнений на организм, выполненных под руководством д.м.н., профессора Пинигина М.А. в лаборатории гигиены атмосферного воздуха Института [4,5].

В экспериментальных работах проводится более широкое изучение различных клеточных популяций дыхательной системы и применение комплекса методов, включая морфо- и стереометрию, гисто- и цитохимию, электронную микроскопию, автордиографию, цитофото- и интерферометрию. При обследовании воздействия субстанций воздуха на человека выбор ограничивается необходимостью использовать неинвазивные методы, что привело к разработке определения цитологического статуса слизистой оболочки носа на мазках-отпечатках [6].

При экспериментальном изучении воздействия загрязнений пристального внимания заслуживает слизистая оболочка носа и респираторные и терминальные бронхиолы, обладающие максимальной чувствительностью к химическим соединениям, а также макрофаги, лейкоциты и клеточные структуры, осуществляющие различные секреторные процессы: бокаловидные glanduloциты воздухоносных путей, продуцирующие мукоидные вещества и секреторные клетки бронхиолярного эпителия. В этом случае оценивается: степень их пластической и секреторной активности по определению содержания липидов, РНК, ДНК, SH-групп, соединений из группы гликозамингликанов; состояние окислительного потенциала ткани по гистоферментативной активности СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ, НАД и НАДФ-диафораз; интенсивность репродуктивных процессов по гистоавтордиографическому определению включения тимидина, меченного тритием; структурные особенности клеточных структур с использованием морфо- и стереометрии, электронной микроскопии в трансмиссионном и сканирующих режимах.

Информативность указанных методов в гигиенических исследованиях была апробирована как на ряде химических соединений, так и при их комбинированном воздействии. При этом

наиболее лабильными показателями являются гистоферментативные, а выявляемыми в более ранние сроки воздействиями – изменения клеточных и субклеточных структур. Чувствительность этих показателей превышает чувствительность ряда интегральных, применяемых в гигиенических исследованиях, таких, как активность каталазы и холинэстеразы крови, гематологические характеристики, суммационно-пороговый показатель и др. Однако эти лабильные показатели в динамике воздействия до определенного предела являются также и наиболее лабильными [4,6].

При наиболее выраженных воздействиях воздушные загрязнения изменяют и интенсивность репаративных процессов, что проявляется в увеличении пролиферативной активности клеточных популяций, что характеризует репаративную регенерацию, свидетельствующую о серьезных нарушениях гомеостаза клеточной популяции и являющуюся фактором риска в аллергогенезе, канцерогенезе. При изменении этого показателя обычно наблюдаются сдвиги и по ряду других тестов.

Применение морфологических методов в профилактической медицине не только позволяет выявить порог действия вещества, но и расширяет информацию о генезе развития эффекта, соотнося его с определенными клеточными структурами. Так, в опытах с 1,2-дихлорпропаном показано, что при концентрации вещества, равной $1,5 \text{ мг/м}^3$, при которой отсутствовали изменения по другим тестам, в легочной ткани гистоферментативным анализом установлена индукция окислительных ферментов и ряд электронно-микроскопических изменений со стороны бронхиолярного эпителия и гранулярных пневмоцитов. В этих пневмоцитах происходило изменение осмиофильных телец, свидетельствующее о влиянии низких концентраций дихлорпропана на продукцию сурфактанта в легких.

Нередко отмечается разнонаправленность изменений в различных клеточных популяциях легкого. Так, при изучении ингаляционного воздействия хлористого никеля в концентрации $0,5 \text{ мг/м}^3$ в септальных отделах легочной ткани только через 3 месяца происходило достоверное двукратное увеличение числа ДНК-синтезирующих клеток, тогда как в бронхиальном эпителии индекс меченых ядер достоверно увеличивался уже через 1 месяц после начала ингаляционного поступления хлористого никеля. При хроническом ингаляционном воздействии бензола в концентрации 3 мг/м^3 происходило достоверное уменьшение концентрации РНК в альвеолоцитах, тогда как в бронхиолярном эпителии концентрация РНК, наоборот, понижалась и характеризовала наиболее выраженное воздействие бензола на эту клеточную популяцию.

Таким образом, применение широкого спектра современных морфологических методов, позволяющих оценивать структурно-функциональное состояние дыхательной системы при ингаляционном воздействии, дает дифференцированный подход к оценке действия загрязнений воздушного бассейна производственной и окружающей среды на определенные клеточные структуры легких. Перспективным направлением, развиваемым в современной науке в рамках генетического мониторинга, является оценка мутагенного эффекта химических загрязнений в органах дыхательной системы с помощью микроядерного теста. Так, была показана индукция мутагенного эффекта в легких экспериментальных животных в дозе, соответствующей 0,008 ЛД₅₀ нитрозодиметиламина, и при действии циклофосфида в дозе, соответствующей 0,07 ЛД₅₀ [6].

Разработана оценка цитогенетического статуса слизистой носа человека с помощью теста ядерных аномалий, включающая оценку частоты цитогенетических показателей (клеток с микроядрами и протрузиями) и цитологических показателей (двухядерных клеток и клеток с аномальной формой ядра) на мазках. Метод был апробирован при обследовании детей детских садов в районах с различным загрязнением воздуха внутренних помещений и показал его информативность.

На наш взгляд, существующий неинвазивный метод определения цитологического статуса слизистой оболочки носа по комплексным показателям, включающим качественную и количественную оценку эпителиоцитов, лейкоцитов и микрофлоры, и позволяющий ставить 5 диагнозов состояния слизистой: норму, воспаление, острое воспаление, аллергию и неблагополучие микрофлоры, может быть использован также в качестве рационального предложения в целях тестирования известных на сегодняшний день гигиенической науке профессиональных аллергенов и других веществ, обладающих дополнительными эффектами, в том числе описанными выше мутагенными, канцерогенными свойствами.

Примером могут служить известные аллергены 1–2 классов опасности, как-то: соединения хрома (6+), формальдегид с установленными в последнее время канцерогенными свойствами.

Основным фактором, определяющим темпы и объемы токсико-аллергических исследований в мире, является огромное количество химических веществ, ежегодно поступающих в обращение, и связанный с этим риск.

По материалам JFCS менее 50 % приоритетных веществ, нуждающихся в токсикологической оценке, было изучено за последние три года. Эта настоятельная

потребность обуславливает то значительное место, которое традиционная токсикологическая экспертиза занимает в общем мировом объеме токсикологических исследований.

Поэтому изучение зависимости доза-эффект, являющееся краеугольным камнем токсикологии, по сей день представляет собой непереносимое условие токсикологической оценки вещества, в том числе и на летальном уровне. Исследования подобного рода проводятся повсеместно в практических целях для определения опасных свойств вещества и оценки риска. То же касается действия веществ на кожные покровы и слизистые оболочки, а также других видов воздействия, реализуемых на организменном уровне. Из работ, связанных с оценкой риска, в зависимости от области применения вещества, наибольшее место занимают работы в области лекарственной токсикологии, пищевой токсикологии, промышленной токсикологии, водной токсикологии и аллергологии.

Сложившееся в мире отставание темпа токсикологических и аллергологических исследований от потребности в них повлекло за собой поиск ускоренных методов исследования, а этические проблемы породили разработку альтернативных методов исследования, в число которых, в первую очередь, входит использование клеточных культур гепатоцитов, почечных клеток, эпителиальных клеток мочевого пузыря, а также культур клеток крови и эмбриональной ткани. В качестве нового и активно развивающегося направления следует отметить использование нервных клеток *in vitro*.

Большое место в токсикологических исследованиях занимают «технические» проблемы, такие как *моделирование ингаляционного воздействия*, стабильная дозировка токсикантов в продуктах питания, питьевой воде и т.д.

Среди актуальных проблем, связанных с практикой, по-прежнему большое место занимает диагностика и лечение острых отравлений, разработка антидотов и организация помощи в первую очередь на основе создания специализированных токсикологических лечебных и информационных центров.

Следует поэтому рассмотреть, является ли это просто синонимизацией понятий «*toxicology* – токсикология» и «*toxicity* – токсичность», либо в основе этого лежат более глубокие понятийные различия.

Понимание этих различий следует искать в том, что сегодня изучение влияния токсиканта на отдельные органы или системы требует достаточно узкой специализации, например, в области эндокринологии, урологии, иммунологии, аллергологии и т.д., и не всегда сопряжено с дозозависимым эффектом.

Более того, специфические токсикологические навыки и представления имеют меньшее значение для понимания изменений, которые изучаемое вещество вызывает в том или ином организме или системе. И как следствие этого изучением влияния веществ на эндокринную систему занимается специалист-эндокринолог, иммунную систему – специалист-иммунолог и т. д. Отсюда правомерно появление таких самостоятельных направлений, как иммунотоксикология, нейротоксикология, токсикология эндокринной системы, профессиональная аллергология и т.д.

В тех же случаях, когда речь идет об исследовании ядов или групп ядов, с точки зрения специфических, присущих данным ядам свойств, правомерно применение для формирования целей и задач исследования привычных терминов: «токсическое действие», «токсические свойства», «профессиональный аллерген».

Еще одной особенностью развития современной токсикологии, иммунологии является опережающее привлечение к исследованиям специалистов-генетиков и формирование таких разделов науки, как молекулярная токсикология и молекулярная эпидемиология, имея в виду эпидемиологическое изучение влияния химических загрязнителей на генетические структуры и молекулярные (наследственные) механизмы реагирования. Это хорошо прослеживается и на таких разделах науки, как оценка риска, использование трансгенных моделей и т.д.

Определенные понятийные расхождения с принятыми в отечественной науке здесь налицо, поскольку к токсикологическим в международной терминологии относятся почти все те проблемы химической безопасности, которые в России принято считать *гигиеническими*. Однако это не меняет существа вопроса с точки зрения основных тенденций в изучении влияния химических веществ на здоровье человека и среду его обитания.

К сожалению, в силу хорошо известных причин реализация указанных направлений в нашей стране существенно сужена и по значительному числу возникающих проблем значительно отстает от зарубежных.

Выход из создавшейся ситуации можно видеть в вовлечении специалистов самых различных направлений медико-профилактической науки в разработку токсико-аллергических проблем.

Список литературы

1. Косарев В.В., Захарова Н.О., Бабанов С.А. Эпидемиологическая характеристика хронического бронхита среди лиц старшего возраста // Научные труды ФНЦГ им Ф.Ф. Эрисмана. – 2002. – Вып. 5. – С. 333-336.

2. *Косарев В.В., Лотков В.С.* Особенности развития пылевых заболеваний легких на фоне ухудшающейся экологической ситуации // Экология Самарской городской агломерации: Сб. науч. тр. – Самара, 2002. – С. 4-7.
3. *Артамонова В.Г., Мухин Н.А.* Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 2004. – 432 с.
4. *Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А.* Профилактика и выявление профессиональных заболеваний // Медицинское обозрение «Медицина и фармация». – 2005. – № 13. – С. 5-7.
5. *Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А.* Пылевые заболевания легких // Медицинское обозрение «Медицина и фармация». – 2005. – №18. – С. 10-11.
6. Detailed review document on classification systems for reproductive toxicity in OECD member countries // OECD series on testing and assessment № 15. – Paris: OECD, 1999. – 18 p.

Рецензенты:

Березин И.И., д.м.н., профессор, декан медико-профилактического факультета, заведующий кафедрой общей гигиены Самарского государственного медицинского университета, г. Самара.

Спирidonov А.М., д.м.н., профессор, главный врач «Центра гигиены и эпидемиологии Самарской области», г. Самара.