

основывается на литературных данных, где отмечается, что гипербилирубинэмии может не быть при умеренном и даже тяжелом поражении печеночной паренхимы [1].

При диагностике заболеваний печени широко применяется определение аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ). Возрастание их активности в сыворотке отражает относительную скорость, с которой они падают в кровеносное русло. Активность аминотрансфераз сыворотки является чувствительным индикатором повреждения клеток печени. Она повышается при дисфункции печени, вызванной различными причинами, в том числе у больных с повреждениями клеток печени, вызванными токсическими веществами. Обследование больных выявило увеличение аминотрансфераз только у 10 пациентов. У других обследованных увеличение АСТ и АЛТ не превышало физиологической нормы.

Энтеросорбционное лечение приводило к снижению АЛТ и АСТ как у больных с патологическим увеличением, так и у пациентов с физиологическим изменением «индикаторных ферментов».

Таким образом, клинические исследования подтверждают экспериментальные исследования. Энтеросорбционная детоксикация вызывает достоверное снижение концентрации хрома в крови и моче, а также нормализует функции других органов организма.

#### Список литературы

1. Аликперов Н.И., Ширимова С.Б., Логумова В.В. О функциональном состоянии печени у рабочих, занятых в производстве хлористого алонина // Врач. дело. — 1980. — № 6. — С. 111–113.

УДК 577.121:576.31:613.6/633

К.И.Садыков

Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова

#### ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПОЛИМЕТАЛЛИЧЕСКОЙ ГОРОДСКОЙ ПЫЛИ

*Мақалада биохимиялық және цитоморфологиялық өзгерістердің ерекшеліктері қарастырылып, Жәйрем өндіріс кешеніне қарасты аумақтағы респирабельдік фракцияның төмен концентрациялы қала шаңының әсері зерттелген. Қоршаған орта факторлары ішінде шаң-тозаңның кеңінен таралатындығы белгілі. Оның әсері адамзатқа барлық жағдайда ықпал етеді.*

*This article is devoted to the specificity of biochemical and citomorphological changes, it was studied the influence of low concentrates of municipal dust from the territory which is close to Zhairam's industrial complex. It is known that the dust is the most popular environmental factor. It influences to the humanity in all condition.*

Среди факторов окружающей среды в настоящее время пыль, или мелкодисперсная аэрозоль, приобрела исключительно широкое распространение [1].

С ее воздействием человек сталкивается постоянно — в быту, на улице, в производственных условиях. Существуют несомненные доказательства возможности влияния ксенобиотиков на различные функции человека [2].

Подробные доказательства являются запоздалыми, что заставляет обращаться к экспериментальным данным на животных. Получение экспериментальных данных позволило бы получить данные о токсогенезе химических соединений, его многостадийности, отвечающие на вопросы об опасных и допустимых уровнях воздействия этих веществ на человека.

Основой научно-прикладных исследований в современной гигиене и медицинской экологии в связи с изучением воздействия факторов окружающей среды на общественное здоровье является системный анализ, опирающийся на методологию оценки риска здоровью населения.

Факторы риска — это условия окружающей среды, существенно повышающие риск возникновения заболеваний.

Данные исследований, анализа и оценки состояния здоровья населения показывают, что на большинстве территорий сформировался тип здоровья населения, который в сравнении с развитыми странами характеризуется пониженной среднеожидаемой продолжительностью жизни, повышенной заболеваемостью и смертностью в трудоспособном возрасте от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, несчастных случаев, отравлений, травм, убийств и самоубийств, сверхсмертностью мужчин трудоспособного возраста, повышенной младенческой смертностью, повышенной заболеваемостью и смертностью от болезней органов дыхания, пищеварения, ослаблением иммунного статуса населения вследствие загрязнения окружающей среды, нарастанием алкоголизации населения, аллергизации детей и подростков.

Наряду с критериями здоровья населения в системе социально-гигиенического мониторинга региона значительное место занимают маркерные показатели качества окружающей среды. Их целесообразно разделить на две основные группы.

Гигиеническая оценка каждой группы критериев позволяет проследить закономерности формирования причинно-следственных связей в системе «среда — здоровье населения».

В настоящее время установлено, что глобальное загрязнение атмосферного воздуха сопровождается ухудшением состояния здоровья населения. Вместе с тем проблема количественной оценки влияния этих загрязнений еще окончательно не решена. Причем негативное влияние атмосферного загрязнения прослеживается во всех природных средах, так как основная масса загрязнений выпадает на поверхность земли (твердые вещества) либо вымывается из атмосферы с помощью осадков.

Статистически достоверная зависимость заболеваемости населения от загрязнения атмосферного воздуха установлена для заболеваний бронхитами, пневмониями, эмфиземой легких, бронхиальной астмой, для острых респираторных заболеваний. Загрязнения атмосферного воздуха влияют на резистентность организма, что проявляется в росте инфекционных заболеваний. Так, течение респираторных заболеваний у детей, проживающих в загрязненных районах, в 2–2,5 раза длиннее.

В наибольшей степени загрязнение атмосферного воздуха сказывается на показателях здоровья в урбанизированных центрах.

Несмотря на большой фактический материал, накопленный гигиенистами по оценке влияния техногенного загрязнения среды на здоровье населения, методическая основа выявления и реабилитации отрицательного воздействия экологической обстановки на человека продолжает оставаться еще весьма слабой. Делается попытка выявления и оценка доклинических изменений в организме человека при воздействии малых уровней техногенного загрязнения среды его обитания. Имеющиеся данные явно показывают, что при проведении реабилитационных мероприятий в условиях промышленного загрязнения окружающей среды они могут являться основными критериями гигиенического мониторинга за здоровьем населения в техногенных зонах. При этом особое значение придается доклиническим изменениям в организме человека как критериям, обосновывающим медико-биологические и санитарно-профилактические мероприятия.

Особый интерес представляет биологическая характеристика металлов, кумулирующихся в окружающей среде. Большинство металлов относится к числу макро- и микроэлементов. В отличие от других загрязняющих, также биологически активных веществ на уровнях «оптимальных» величин они необходимы для нормальной жизнедеятельности животных и человека и их недостаток в организме приводит к серьезным патологическим состояниям. Во многих случаях при многокомпонентном загрязнении окружающей среды наблюдается превалирующая роль двух-трех, а иногда и более металлов, обладающих широкой зоной биологического действия, что в существенной степени определяет ответ организма под их влиянием. В этом случае экологическая опасность техногенного загрязнения среды может подтверждаться проявлением нарушений, в основе развития которых лежат первичные либо функциональные, либо структурные изменения (ферментативные реакции, накопление или истощение пула субстратов, изменения в хромосомном аппарате клетки и др.). В процессе трактовки наблюдаемых эффектов возникает вопрос, каким образом провести грань между необходимостью и токсичностью металлов — макроэлементов в окружающей природной среде? Этому вопросу в литературе посвящено немало работ, однако все они находятся на стадии накопления фактического материала. По мнению некоторых авторов, вопрос осложняется их взаимным влиянием друг на друга при попадании в организм человека или животных. Так, установлено, что изменение активности некоторых металлоферментов происходит не только при достижении «критических» концентраций металла во внешней среде, но и при изменении соотношения ингредиентов сложной смеси микроэлементов. При многокомпонентном характере загрязнения окружающей среды трудно ожидать специфический ответ организма не внешнее воздействие, но исходя из количественного содер-

жания приоритетных загрязнителей, исключать эту компоненту нельзя. На уровне доз, значительно превышающих ПДК, сделать это легче. Однако при воздействии на организм вредного фактора малой интенсивности, а именно в дозах (концентрациях), близких к порогу действия, эта задача становится более трудно разрешимой.

Для оценки токсичности химических веществ в эксперименте и природных условиях используется широко тестирование, направленное на изучение иммунного статуса, нейропсихического состояния, гематологических биохимических изменений в организме животных и человека. Последним придается особое значение, так как любое вещество, попадая в организм, и в целом может изменить метаболическую ситуацию, в том числе направленную на сохранение гомеостаза. При специфичности проявления неблагоприятного действия химических веществ на организм человека, что приобретает значение в условиях высокой степени загрязнения окружающей среды, выявление экологозависимости нарушения здоровья населения не представляет большой трудности. Это объясняется тем, что одной из особенностей такого проявления является резкое повышение уровня патологических изменений в органах-мишенях с последующим развитием определенных нозологических форм болезней. Действие фактора малой интенсивности, когда суммарное техногенное воздействие близко и лишь несколько выше порогового уровня, превалирующее значение экологического фактора как повреждающей причины приобретает другую направленность и сопровождается иной картиной неблагоприятных изменений в состоянии здоровья населения. При этом индуцируемые токсическим фактором неспецифические изменения на определенных этапах могут носить как обратимый характер, так и составлять ключевое значение в развитии той или иной патологии. Определяющим при этом является снижение неспецифической устойчивости к действию вредных факторов. Учитывая отмеченное, делается попытка специально направленным тестированием обеспечить доклиническую диагностику неблагоприятных изменений в организме человека, связанных с экологической обстановкой.

При любом поступлении многих токсических веществ наблюдается изменение содержания их в организме, уровень которых зависит от введенной дозы (концентрации). Попадая в организм человека и животных, химические вещества подвергаются процессам биотрансформации, могут связываться с эндогенными субстратами с образованием различных комплексов, выступать в роли аллостерических регуляторов ферментативной активности и пр. В частности, некоторые металлы могут проявлять более токсичные свойства в связи с метаболической активацией. Известно влияние металлов на концевые аминокислоты, атомы кислорода различных белков и пептидов, SH-группы и пр. По данным достаточно обширной литературы биотрансформация неорганических соединений, в том числе марганцем, является сложным процессом, захватывающим многие жизненно важные звенья обмена веществ. В процессе метаболических реакций, в зависимости от функциональных особенностей (синергизм, антагонизм и др.) низкие уровни металлов могут привести не только к накоплению, но и к дефициту многих микроэлементов в организме, что на фоне повышенного поступления какого-либо из них может значительно изменить картину проявления неблагоприятного действия.

Известно, что на ранних стадиях развития интоксикации, вызванных техногенным фактором, адаптационные процессы, в общем и целом, помогают организму справиться с химической нагрузкой, однако впоследствии могут возникать различные состояния, свидетельствующие об их неэффективности. При этом процессы детоксикации и биотрансформации могут быть не всегда целесообразны, сопровождаться замыканием «порочных кругов» в различных метаболических звеньях и приводить к патологическим проявлениям. Клеточные и гуморальные механизмы адаптации организма к химическому фактору имеют свое значение на всех стадиях развития интоксикации, в связи с чем оценка состояния здоровья человека в условиях реальной химической нагрузки сопряжена с определенными трудностями и требует углубленного изучения. Вместе с тем является очевидным, что адаптационные возможности организма на биохимическом уровне к изменению среды его обитания ограничены и в значительной степени определяются глубиной конфликта между эндо- и экзогенными средами.

Многими авторами показано, что в техногенных зонах, где определяющее значение в загрязнение окружающей среды вносят металлы, наряду с повышением уровня заболеваемости среди детей и взрослого населения хроническими неспецифическими заболеваниями легких, аллергическими, системными заболеваниями легких, аллергическими, системными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, отмечается рост заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ. Однако эпидемиологические данные не позволяют оперативно контролировать изменения в состоянии здоровья, особенно в случаях, когда проявления неблагоприятного действия техногенного фактора на клиническом уровне не выявляется. Это может быть достигнуто лабораторной диагностикой, которая может использоваться как самостоятельный способ и как дополнение к эпи-

демиологической разработке при оценке влияния химического фактора малой интенсивности. Повышение уровня полигенной патологии, как уже отмечалось ранее, является результатом снижения неспецифической устойчивости, в том числе нарушения равновесия метаболических процессов. Так, предлагается выявлять донозологические изменения в организме путем изучения зависимости предпатологических и патологических реакций от содержания воздействующих химических веществ, в частности металлов, в организме и окружающей среде. Количественные зависимости предлагается изучать с помощью компьютерных тест-систем с использованием возможностей математического моделирования. Тем не менее предлагаемые тест-системы не отвечают на вопросы, связанные с биологическими закономерностями, которые происходят в организме человека под влиянием техногенного фактора. Для решения таких задач, по мнению многих авторов, необходимо проводить специальные исследования.

Применительно к городской и рудничной пыли следует отметить, что несмотря на наличие различных по степени токсичности металлов с установленными гигиеническими нормативами, по имеющимся данным достаточно сложно рассчитать объективную гигиеническую его опасность. В особом внимании профилактической токсикологии нуждаются химические агенты с отдаленными последствиями. Продолжающийся рост заболеваемости репродуктивной функции среди населения является свидетельством недостаточной эффективности мероприятий по первичной профилактике этой патологии, в связи с чем к числу первоочередных задач следует отнести предотвращение или ограничение контакта населения с такого рода соединениями.

Вместе с тем необходима информация о механизмах, которые способствуют возникновению экопатологии, проявляющиеся как осложнение общей патологии. Металлы, входящие в состав пыли, вызывают политропный эффект, т.е. обладают высокой биоактивностью к жизненно важным органам и системам, с чем связана их способность накапливаться в организме [3,4].

В эксперименте изучалось влияние низких концентраций городской пыли респираторной фракции на уровне ПДК. Крысы-самцы подвергались динамическому ингаляционному напылению в заправочных камерах в течение 4 месяцев. Результаты исследования показали, что в бронхолегочном лаваже (БАЛ) снижается уровень спонтанной окислительной модификации белков (ОМБ) на 60 % и возрастает содержание металл-катализируемого окисления белков.

Причем основное количество образовавшихся динитрофенилгидрозонов относится к альдегидо- и кетопроизводным основных характеров, уровень которых возрастал: в 1,6 раза альдегиддинитрофенилгидрозонов основного (АДНФГ-О) и в 3 раза кетондинитрофенилгидрозонов основного (КДНФГ-О). Выявлено увеличение уровня металл-катализируемых белков за счет активации кетондинитрофенилгидрозонов нейтрального (КДНФГ-Н) в 4,8 раза. При этом отмечается повышение количества нейтрофилов (НЛ) в 5,8 раза и его дегенерированных форм в 6,6 раза. Количество разрушенных альвеолярных макрофагов возрастает в 2,2 раза, тогда как количество его нормальных форм снижено в 2,2 раза. Наблюдается увеличение дегенерированных цилиндрических клеток в 6,2 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что такой длительный стресс, как ингаляционное поступление пыли в организм значительно изменяет структуру белка, обусловленную ферментативными (ОМБ-спонтанной) и не ферментативными (МКО) металл-катализируемыми системами. Образовавшиеся соединения участвуют в эквивалентных сшивках между отдельными молекулами, что сопровождается агрегацией белковых молекул, кроме того, возможно изменение ферментативной активности [5]. Показано, что при действии кислорода, который непосредственно участвует в окислительной модификации белка, ингибируется активность катализы, мембраносвязанных ферментов, глутатион-пероксидазы. Перекись водорода вызывает инактивацию супероксиддисмутазы, миелопероксидазы. Результаты анализов при исследовании сердца указали, что выявление окисленных форм белков происходит за счет АДНФГ — О и КДНФГ — О, содержание которых было снижено на 133 и 48 % соответственно. В печени ОМБ идет за счет АДНФГ — О, как в спонтанной металл-катализируемой системе, где происходит их снижение в среднем в 3,5 раза.

В легких содержание средних молекул (СМ) возросло в среднем в 2 раза. Значительные их изменения наблюдались в печени и в семенной жидкости. В печени отмечается их снижение в 3 раза, тогда как в семенной жидкости наблюдается их достоверное возрастание в 2 раза.

При исследовании клеток гипофиза отмечено снижение количества нормальных главных клеток на 47 %, повышение количества нормальных ацидофильных клеток — в 2 раза и снижение дегенерированных — на 77 % по сравнению с контрольной группой.

При исследовании клеток щитовидной железы отмечено повышение количества А-клеток в 2,3 раза, а дегенерированных — в 3,2 раза.

Клеточный состав мозгового вещества надпочечников состоит из хромоаффиновых светлых клеток 1 типа, секретирующих адреналин, и темных клеток 2 типа, вырабатывающих нор-адреналин. Цитоморфологический анализ полученных данных при 4-месячной ингаляционной загрузке пылью не выявил особых изменений в хромоаффиновых клетках мозгового вещества надпочечников по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы.

При исследовании липоперекисного каскада выявлено возрастание первичных продуктов ПОЛ-КД и ДК в БАЛ в 2,8 и в 2,1 раза соответственно, возрастание активности МДА — на 44 % и каталазы — в 3 раза.

В гомогенате сердца выявлено увеличение вторичных продуктов ПОЛ. Так, МДА возрастает на 27 %. Аналогичная направленность, но более выраженная, характерна для каталазы, чья активность возрастает в 2,5 раза. В печени активность МДА возрастает на 33 %, аналогичная направленность характерна для каталазы, чья активность составляет  $1,28 \pm 0,2$  по сравнению с контролем, в контроле  $0,63 \pm 0,06$ .

При исследовании головного мозга выявлено увеличение ДК и КД в среднем на 35 %. Активность каталазы возрастает до  $1,71 \pm 0,02$  по сравнению с контролем —  $1,03 \pm 0,02$ . В щитовидной железе МДА возрастает в 1,4 раза, активность каталазы — в 2 раза. В семенной жидкости возрастает в основном КД и ДК, в 4,3 и 1,8 раза соответственно. Активность каталазы возрастает в 2 раза.

Для сыворотки крови характерна активация всех продуктов ПОЛ-КД, ДК, МДА в 3 раза, 1,7 раза, 44 % соответственно. Активность каталазы возрастает в 2 раза. Полученные результаты ПОЛ в органах и биологических жидкостях свидетельствуют об однотипных биологических изменениях, отражающих в основном компенсаторный механизм на молекулярном уровне, когда в ответ на усиленный процесс перекисидации возникает выраженная реакция антиоксидантной системы в виде усиленной активности каталазы.

Для оценки адаптационно-приспособительных возможностей организма на молекулярном, субклеточном, клеточном уровнях определили содержание гормонов щитовидной железы и функциональную подвижность сперматозоидов.

Так, содержание трийодтиронина (Т3) по истечении 4-х месяцев возрастало в 2 раза, до  $3,075 \pm 0,13$  по сравнению с контролем —  $1,32 \pm 0,14$ . Количество тиреотропного гормона возрастает в 2,5 раза. При определении функциональной активности сперматозоидов выявили, что количество активных сперматозоидов снижается до  $17,1 \pm 3,4$  % по сравнению с контролем —  $60 \pm 4$  %, количество малоподвижных возрастает в 2 раза, а количество неактивных составляет  $50,4 \pm 3,4$  %. Общее количество сперматозоидов в 1 мл в 1-й группе составило  $4,5 \pm 0,4$  %, в контрольной —  $5,6 \pm 0,5$  %.

Результаты исследования функции щитовидной железы показали возрастание Т3 в 1,3 раза, тогда как уровень ТТГ снижался в 4 раза. Длительное воздействие пыли на уровне ПДК вызывает нарушение функции щитовидной железы [6].

Для оценки способности связывать йод определяли его содержание в моче. Так, содержание йода через 2 месяца снижается на 50 %, до  $0,32 \pm 0,03$ . Однако к четвертому месяцу уровень йода колеблется в пределах контрольных величин.

Анализ результатов, данных по спермограмме, показал снижение активно подвижных сперматозоидов до  $17,1 \pm 3,4$  %, что в 3,5 раза ниже по сравнению с контрольной величиной —  $60,0 \pm 4,0$  %. Число малоподвижных сперматозоидов увеличено в 2,7 раза. Такая направленность сохранена и для неподвижных сперматозоидов. В 1 мл данные не отличаются от контрольных величин.

Таким образом, впервые получены результаты о токсичности пыли на уровне предельно допустимой концентрации (ПДК), в связи с чем необходим пересмотр нормативных пределов. Впервые показано, что пыль на уровне ПДК оказывает в каждом отдельном органе (легкие, сердце, печень) однотипные биохимические изменения, проявляющиеся мембранотропным эффектом, ранним проявлением которого является окисление аминокислотных остатков белков, что приводит к деполимеризации рецепторов мембран клетки.

Полученные результаты будут использованы для обоснования целесообразности проведения более расширенного токсикологического эксперимента для установления безопасного уровня (ПДК) изучаемой пыли.

## Список литературы

1. Козлов Д.Н., Кузнецов А.Н., Турковский И.И. Дисперсный состав пыли как критерий патогенности аэрозольного загрязнения воздуха // Гигиена и санитария. — 2003. — № 1. — С. 45–47.
2. Ахметжанова У.А. Микроэлементный обмен организма при физической нагрузке // Здоровье и болезнь. — 2004. — № 1(29). — С. 89–92.
3. Штабский Б.М., Гжегодский М.Р. О единой допустимой суточной дозе ксенобиотиков и их ПДК в различных средах // Токсикологический вестник. — 2002. — № 1. — С. 28–33.
4. Гаузе Г.Ф. Экологическая приспособляемость // Успехи современной биологии. — 1971. — Т. 14. — Вып. 2. — С. 227–242.
5. Дубинина Е.Е., Бурмистрова С.О., Ходов Д.А. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы медицинской химии. — 1995. — Т. 41. — № 1. — С. 25–27.
6. Долина Л.Г. Клинико-функциональное состояние щитовидной железы и содержание кортизола у проживающих в регионе экологического напряжения // Мед. труда и пром. экология. — 1999. — № 10. — С. 8–10.