

**І. В. ЗАВГОРОДНІЙ**

І. В. Завгородній, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гігієни та екології № 2 Харківського національного медичного університету (ХНМУ)

Р. О. Бачинський, кандидат біологічних наук, асистент кафедри медичної та біоорганічної хімії ХНМУ

Д. П. Перцев, кандидат медичних наук, доцент кафедри гігієни та екології № 2 ХНМУ

Токсикологія сполученої дії хімічних чинників та зниженої температури

Вступ

В умовах сучасного виробництва промислові отрути діють на організм робітників не ізольовано, а в сполученні з різними чинниками зовнішнього середовища: змінений температурі повітря, зміненим електромагнітним полем, барометричним тиском, виробничим шумом, вібрацією і т. д. Усі ці чинники при певній інтенсивності своєї дії, спричиняючи певні функціональні зміни організму, можуть змінювати і його чутливість до впливу шкідливих речовин [5, 7]. З іншого боку, промислові отрути впливають на реактивність організму, що виражається у зміненому реагуванні на дію несприятливих чинників зовнішнього середовища [7].

Результати експериментальних і клінічних досліджень з даної проблеми, які проводилися вченими-токсикологами України, переконливо свідчать про те, що при сполученій дії хімічних і фізичних чинників відмічається посилення ушкоджувального ефекту, в основі якого фізіологічні та біохімічні механізми. Знання останніх надзвичайно важливе як для виявлення ефектів, що виникають, так і для розроблення ефективної профілактики порушень здоров'я людей, які перебувають у таких умовах [4, 6].

Біологічні закономірності дії зустрічних подразників, сформульовані уперше в роботах І. П. Павлова, Н. Є. Введенського, О. О. Ухтомського і О. Д. Сперанського, обґрунтовують можливість

використання різноманітних функціональних навантажень для виявлення початкових, добре компенсованих змін в організмі, викликаних дією різних фізичних і хімічних чинників виробничого середовища [7]. Ці ж закономірності дозволяють розкрити особливості сполученої дії промислових хімічних сполук з іншими несприятливими чинниками, які можуть посилювати або гальмувати розвиток токсичного процесу, який у свою чергу може модифікувати їхню дію на організм, і диференційовано підійти до розробки гігієнічних заходів і норм для виробництва, де токсичні речовини впливають на організм у сполученні з фізичним чинником зовнішнього середовища [7].

На думку авторів даного дослідження, до актуальних і недостатньо вивчених належить проблема сполученої дії шкідливих речовин і зниженої температури повітря на організм. За поширеністю й інтенсивністю дії у виробничих умовах таке сполучення є традиційним для умов праці мільйонів робітників і не лише не поступається, але й значно перевершує багато інших сполучень шкідливих чинників [19]. Цей науковий напрямок слід вважати актуальним ще й в екологічному аспекті, приймаючи до уваги практично постійну і повсюдну присутність екотоксикантів в об'єктах навколишнього середовища і пов'язану з цим потенційну небезпеку їх надходження до організму людини, перше за все в холодний період року.

У широкому медико-біологічному аспекті слід звернути увагу й на проблему реалізації фармакологічних ефектів лікарських препаратів в умовах холодового стресу, якому піддається організм людини в холодний період року. Зокрема, варто враховувати різнобічну глибоку нейроендокринну перебудову організму, зміну гемодинаміки, що призводить до перерозподілу ліпофільних сполук в організмі, зміну шкірної проникності для активних лікарських форм, що відбуваються за дії знижених температур тощо.

Таким чином, проблема сполученого впливу хімічних чинників і зниженої температури, поза сумнівом, є актуальною з позицій як професійної патології, так і промислової токсикології та гігієни. Правомірність саме такого висновку обґрунтовується суттєвим теоретичним інтересом до питань виявлення особливостей токсичної дії хімічних речовин при їх надходженні до організму, який перебуває в умовах холодового стресу. З погляду гігієни не можна не враховувати реальної дії на робітників певних професійних груп у холодний період року одночасно хімічних агентів і зниженої температури. Такі сполучення мають потужну патогенну дію на фізіологічні системи організму і впливають на функціональний стан серцево-судинної, дихальної систем, нейроендокринної регуляції функцій працюючих.

Разом з тим, наукових досліджень щодо встановлення закономірностей відповідної реакції організму на сполучену дію шкідливих речовин і зниженої температури порівняно мало, хоча інтерес до цієї проблеми, особливо в рамках профілактичного напрямку в медицині, існує давно [18].

Мета дослідження: визначити особливості токсичної дії нітробензолу (НБ) та метилтретбутилового ефіру (МТБЕ) при сполученні зі зниженою температурою.

Матеріали та методи

Дослідження проводили в умовах підгострого експерименту (1 міс затравочного періоду) на лабораторних тваринах (статевозрілих щурах-самцях лінії WAG). Тварин розділили на 4 групи по 6 у групі. Тварини 1-ї групи піддавалися сполученій дії НБ або МТБЕ і зниженої температури повітря $4 \pm 2^\circ\text{C}$. Тварини 2-ї групи піддавалися ізольованій дії тільки зниженої

температури $4 \pm 2^\circ\text{C}$, тобто були контролем відносно тварин 1-ї групи. Тварини 3-ї групи піддавалися дії НБ або МТБЕ при температурі повітря $25 \pm 2^\circ\text{C}$ (нормальна температура навколишнього середовища). Тварини 4-ї групи слугували контролем при температурі повітря $25 \pm 2^\circ\text{C}$.

Здійснювали 30-кратне введення речовин, що вивчалися, а саме НБ або МТБЕ в шлунок у дозі $\frac{1}{10}$ ЛД₅₀ (70 мг/кг для НБ, 500 мг/кг для МТБЕ) і експозицією тварин в двох різних термічних режимах по 4 год на добу 5 разів на тиждень.

Холодовий стрес моделювали в умовах 200-літрової затравочної камери загального призначення, додатково обладнаної комірками для ізольованого вільного розміщення тварин [12], а також термоелектричним охолоджуючим пристроєм типу повітря-повітря (модель 180-24-АА) інженерно-виробничої фірми «Кріотерм» (Санкт-Петербург, Росія), що забезпечує охолодження повітряного середовища в діапазоні температур $4 \pm 2^\circ\text{C}$ [10].

З метою виявлення змін показників, що вивчалися, їх визначення у контрольних і піддослідних тварин проводили до початку досліду, після 5, 15 і 30 затравок НБ або МТБЕ. Також проведено дослідження відновлення показників, що вивчалися, у період післядії (30 діб).

У токсикологічному експерименті вивчали комплекс гематологічних показників [8; 13; 17], інтегральних показників [9; 11; 14; 15], показників функціонального стану нирок [1; 3; 20]. Проводили морфологічні дослідження внутрішніх органів, показників функціонального стану сперматозоїдів, морфометричні дослідження сім'яників [10].

Отримані дані опрацьовано загальноприйнятими методами статистики (середня, помилка середньої, критерій вірогідності Фішера—Стьюдента).

Доля вкладу факторів на показники, що досліджувались у підгострому токсикологічному експерименті, розраховувалася на підставі емпіричного коефіцієнту детермінації з використанням пакету прикладних програм «Statistika 6.0».

Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні токсичної дії НБ встановлено, що як в умовах температурного оптимуму, так і в умовах холодового стресу НБ призводить до низки гематологічних

зрушень, а саме: зниження загального і оксигенованого гемоглобіну, падіння числа еритроцитів, метгемоглобінемії, сульфгемоглобінемії, появи тілець Гейнца, ретикулоцитозу. Проте, в умовах холодового стресу, прояви токсичної дії як по якісним так і по кількісним критеріях були більш вираженими.

Так, у тварин, які зазнавали дії НБ у сполученні зі зниженою температурою, у порівнянні з дією НБ в умовах термонейтральної зони достовірно нижче був рівень загального і оксигенованого гемоглобіну, кількість еритроцитів; достовірно вищим був вміст метгемоглобіну, ретикулоцитів, тілець Гейнца та сульфгемоглобіну.

В умовах холодового стресу НБ призводив до зменшення часу згортання крові, тоді як в умовах температурного оптимуму зазначених змін виявлено не було.

Дія НБ в обох серіях досліджу призводила до зміни функціонального стану центральної нервової системи. Зменшення здатності до сумачії підпорогових імпульсів, встановлене за критерієм збільшення величини сумачійно-порогового показника, в обох дослідних групах відображало переважання в центральній нервовій системі процесів гальмування. При порівнянні двох дослідних груп сумачійно-пороговий показник статистично достовірно був вищим у тварин, що піддавалися дії НБ в умовах холодового стресу.

У тварин, які зазнавали дії НБ у сполученні зі зниженою температурою, коефіцієнти маси внутрішніх органів були вірогідно вищими, аніж у тварин, що піддавалися дії НБ в умовах термоней-

тральної зони: печінка, серце, нирки, селезінка і нижче — сім'яники, зберігаючи тенденцію до вірогідності.

Морфологічні дослідження внутрішніх органів експериментальних тварин дозволили виявити схожі за характером, але різні за мірою вираженості патологічні зміни. Так, у тварин, які піддавалися сполученій дії НБ і зниженої температури повітря, більш виражені дистрофічні і некротичні зміни виявлені у внутрішніх органах, зокрема печінці (рис. 1), нирках, селезінці і надниркових залозах. Особливо слід зазначити встановлене у сім'яниках різке стоншення сперматогенного епітелію і дегенеративні зміни клітин, що діляться, яке поєднувалося з повним спустошенням сім'яних каналців (рис. 2).

В період відновлення було підтверджено посилення дії холодового чинника на прояви токсичної дії НБ. Так, в печінці зберігалася морфологічна картина хронічного активного гепатиту; у нирках — хронічного гломерулонефриту; у надниркових залозах — гістологічна картина явної атрофізації і склерозу; у селезінці — додаткова активація лімфоїдних фолікулів.

При вивченні гонадотоксичної дії НБ встановлено, що в умовах холодового стресу збільшується кількість патологічних форм сперматозоїдів, зменшується час їхньої рухливості і кількість сперматогоній у каналці, знижується коефіцієнт маси сім'яників.

Таким чином, патологічні реакції при інтоксикації НБ в умовах сполученої дії зі зниженою температурою якісно подібні до тих, які спостерігаються в умовах

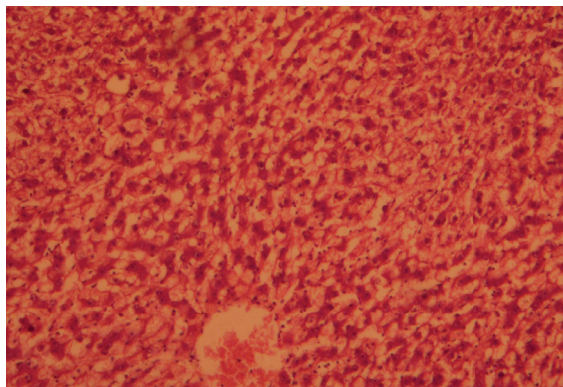


Рис. 1. Сполучена дія НБ і зниженої температури. Дистрофічні зміни гепатоцитів поєднуються з локальним цитолізом. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 100$

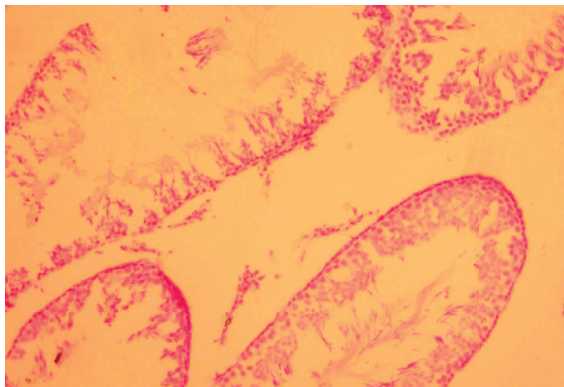


Рис. 2. Сполучена дія НБ зі зниженою температурою. У сім'яниках шар сперматогенного епітелію стоншений, сперматогенні клітини і клітини Сертолі нечисельні. Зустрічаються каналці з тотальним спустошенням і оголенням PAS-позитивної базальної мембрани. PAS-реакція, $\times 400$

термонеutralної зони, за умови, що кількісно вони більш виражені.

Порівняльний аналіз гематологічних змін тварин, що підлягали підгострому впливу МТБЕ при сполученні зі зниженою температурою, засвідчив статистично значуще підвищення рівня ретикулоцитів, кількості еозинофілів і сегментоядерних лейкоцитів, зниження кількості лімфоцитів та часу згортання крові у порівнянні з дією МТБЕ в умовах температурного оптимуму.

Аналіз результатів проведених порівняльних досліджень токсичної дії МТБЕ на нирки в двох різних термічних режимах указує на те, що МТБЕ в сполученні зі зниженою температурою призводить до більш суттєвих змін показників функціонального стану нирок за критеріями зростання рівня залишкового азоту і сечовини крові та зниження сечовини сечі, що свід-

чить про порушення азотвидільної функції нирок. Зниження рівня хлоридів та креатиніну сечі вказує на порушення процесу клубочкової фільтрації. У даному випадку встановлена переважająca дія холодового чинника в результуючий ефект за критеріями функціонального стану нирок.

Морфологічна картина при сполученій дії МТБЕ і зниженої температури характеризується посиленням запальних і приєднанням деструктивних змін бронхів; у печінці — картина активного гепатиту; у нирках — мезангіопроліферативний гломерулонефрит і картина осередкового тубулонекрозу (рис. 3 і 4); у селезінці — гіперплазія білої пульпи; у надниркових залозах — зрив адаптивних процесів; у щитовидній залозі — морфологічні ознаки зниження функції; у гонадах — дегенеративні зміни клітин, що діляться, і сперматозоїдів (рис. 5).

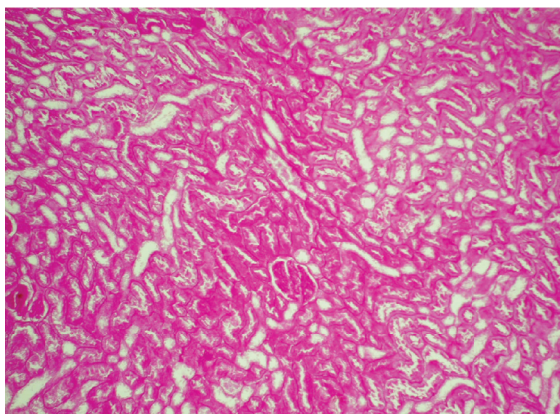


Рис. 3. Сполучена дія МТБЕ зі зниженою температурою. Повнокров'я судин мозкового шару нирки. У мікроциркуляторному руслі — явища стаза, сладж-синдрома і внутрішньосудинного гемолізу. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$

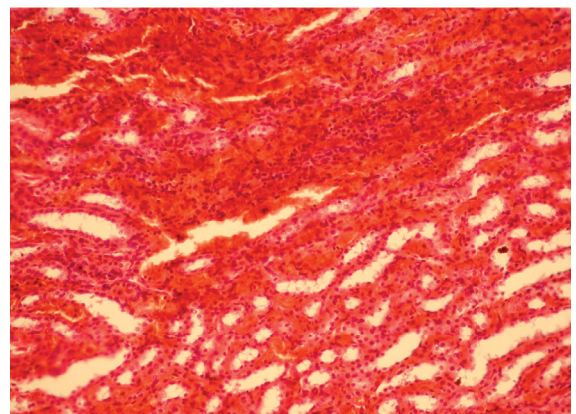


Рис. 4. Сполучена дія МТБЕ зі зниженою температурою. Звиті канальці із зернистою і гідропічною дистрофією епітелію та осередковим тубулонекрозом. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$

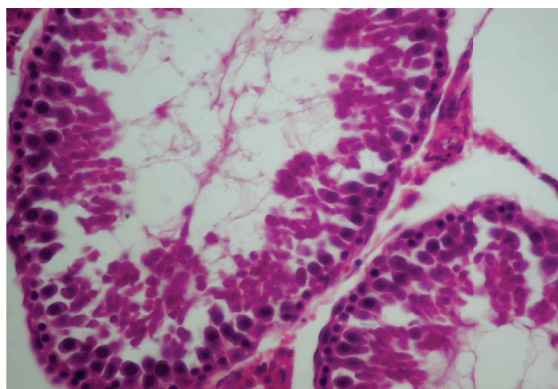


Рис. 5. Сполучена дія МТБЕ зі зниженою температурою. У сім'яних канальцях відсутні сперматозоїди, сперматоцити в стані дистрофії. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$

Період післядії характеризувався відсутністю процесів відновлення морфологічної структури внутрішніх органів досліджуваних груп тварин. Більш виражені зміни в морфоструктурі внутрішніх органів тварин, які підлягали дії МТБЕ в умовах холодового стресу, в період післядії можна пояснити зривом адаптації і переходом в стадію компенсації порушених функцій.

В умовах холодового стресу МТБЕ, як при підгострій дії так і в період післядії, призводить до більш значного збільшення кількості каналців із злущеним епітелієм, дегенеративних змін клітин, що діляться, і сперматозоїдів, зменшення індексу сперматогенезу і кількості сперматогоній на базальній мембрані сім'яних каналців, зниження часу рухливості сперматозоїдів, збільшення кількості мертвих і патологічних форм сперматозоїдів.

Як було зазначено вище для НБ, патологічні реакції при інтоксикації МТБЕ в умовах сполученої дії зі зниженою температурою якісно подібні до тих, які спостерігаються при дії МТБЕ в умовах термонейтральної зони. В той же час, холод поза сумнівом посилює токсичний ефект за гематологічними критеріями, морфологічними показниками та показниками функціонального стану нирок і сперматозоїдів.

Висновки

1. Результати вивчення особливостей токсикодинаміки НБ і МТБЕ в сполученні зі зниженою температурою в підгострому токсикологічному експерименті та в період відновлення свідчать про розвиток в організмі експериментальних тварин патогномонічних для дії НБ і МТБЕ зрушень за умови, що при сполученій дії зазначених хімічних чинників та зниже-

ної температури має місце посилення токсичного ефекту.

2. Посилення токсичних ефектів дії НБ і МТБЕ при сполученій дії зі зниженою температурою визначено як за критеріями загальної токсичності (інтегральні та гематологічні показники, показники функціонального стану сперматозоїдів і нирок), так і за результатами оцінювання морфологічних показників (сім'яники, печінка, селезінка, нирки, легені, наднирники, щитовидна залоза).

Таким чином, матеріали, наведені у даному дослідженні, свідчать про те, що знижена температура повітря, яка викликає холодовий стрес організму, здатна істотно впливати на токсичність промислових хімічних чинників (на прикладі НБ та МТБЕ), як і останні, на думку авторів, можуть змінювати відношення організму до зниженої температури і інших фізичних чинників. Такий взаємообумовлений ефект, або «синдром взаємного обтяжування» за І. Г. Фридляндом [16], фізичних і хімічних чинників середовища спостерігається тоді, коли при певній інтенсивності своєї дії один з них, знижуючи загальну реактивність організму, підвищує його чутливість до дії іншого чинника. Такі результати визначення особливостей токсичної дії деяких хімічних сполук в умовах холодового стресу дозволили авторам цього дослідження обґрунтувати можливість визначення та наступного широкого дискусійного обговорення науковцями різних галузей медико-біологічних знань терміну «кріотоксичність» [2]. Сказане вище, також, надзвичайно важливе для запровадження диференційованого підходу до гігієнічного нормування хімічних і фізичних чинників виробничого середовища при їх сполученій дії на працюючих.

Список літератури

1. Биохимические методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. А. А. Покровского. — М.: Медицина, 1969. — 651 с.
2. Завгородній І. В. До питання про сполучену дію хімічних чинників та холодового стресу (аналітичний огляд літератури) / І. В. Завгородній, М. П. Воронцов, Р. О. Бачинський // Український журнал з проблем медицини праці. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 65–70.
3. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. — [2-е изд.]. — Минск: Беларусь, 1982. — 366 с.
4. Кундиев Ю. И. Профессиональное здоровье в Украине. Эпидемиологический анализ / Ю. И. Кундиев, А. М. Нагорная. — К.: «Авиценна», 2007. — 396 с.
5. Кундиев Ю. И. Современные проблемы комбинированного действия на организм производственных и социально-бытовых факторов (обзор литературы) / Ю. И. Кундиев, А. О. Навакатикян, В. В. Кальниш // Врачебное дело. — 1993. — № 5–6. — С. 35–41.
6. Кундиев Ю. И. Химическая безопасность в Украине / Ю. И. Кундиев, И. М. Трахтенберг. — К.: «Авиценна», 2007. — 72 с.
7. Кустов В. В. Комбинированное действие промышленных ядов / В. В. Кустов, Л. А. Тиунов, Г. А. Васильев. — М.: Медицина, 1975. — 256 с.
8. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина / Кушаковский М. С. — Л.: Медицина, 1968. — 324 с.
9. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / под ред. И. В. Саноцкого. — М.: Медицина, 1970. — 342 с. — (АМН СССР).
10. Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования: Методические указания / [сост. Саноцкий И. В., Фоменко В. Н., Сальникова Л. С. и др.]. — М.: НИИ ГТ и ПЗ АМН СССР, 1978. — 35 с.
11. Морфофункциональные исследования в гигиене / [Бонашевская Т. И., Беляева Н. Н., Кумпан Н. Б., Панасюк Л. В.]. — М.: Медицина, 1984. — 160 с.
12. Пат. № 39237 UA, МПК B01L 1/00, B01L 5/00. Затравочная камера / Завгородній І. В., М'ясоєдов В. В., Бачинський Р. О., Іваненко Т. О., Векшин В. О.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — № u200812926; заявл. 06.11.2008; опубл. 10.02.2009, Бюл. № 3.
13. Соколовский В. В. Спектрофотометрическое определение тиолов в сыворотке крови / В. В. Соколовский, В. С. Кузьмина, Г. А. Москадынова, Н. Н. Петрова // Клин. лабор. диагностика. — 1997. — № 11. — С. 20–21.
14. Сперанский С. В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов / С. В. Сперанский // Фармакология и токсикология. — 1965. — № 1. — С. 123–124.
15. Трахтенберг И. М. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей / Трахтенберг И. М., Тимофеевская Л. А., Кветковская И. Я.; отв. ред. И. М. Трахтенберг. — Рига: Знание, 1987 — 172 с.
16. Фридлянд И. Г. Значение неблагоприятных производственных факторов в возникновении и течении некоторых заболеваний / И. Г. Фридлянд. — М.: «Медицина», 1966. — 124 с.
17. Филатов А. Н. Свертывающая система крови в клинической практике / А. Н. Филатов, М. К. Котовщикова. — Л.: Медицина, 1963. — 160 с.
18. Чашин В. П. Взаимодействие организма и вредных веществ в условиях холода / В. П. Чашин, Б. Т. Величковский // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 9. — С. 21–26.
19. Чашин В. П. Труд и здоровье человека на севере / В. П. Чашин, И. И. Деденко. — Мурманск, 1990. — 104 с.
20. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тица; пер. с англ. под ред. В. В. Меньшикова. — М.: «Лабинформ», 1997. — 960 с.

Резюме

Summary

**Токсикологія
сполученої дії
хімічних чинників
та зниженої
температури**

*I. В. Завгородній,
Р. О. Бачинський,
Д. П. Перцев*

У статті розглядається проблема актуальності встановлення закономірностей відповідної реакції організму на сполучену дію хімічних та фізичних чинників, зокрема знижених температур повітря. Наводяться дані експериментальних досліджень щодо визначення токсичних ефектів дії хімічних сполук (на прикладі нітробензолу та метилтретбутилового ефіру) у сполученні зі зниженою температурою. Встановлено, що при сполученій дії зазначених хімічних чинників та зниженої температури, за критеріями загальної токсичності та результатами морфологічних досліджень має місце посилення токсичного ефекту.

Ключові слова: хімічні та фізичні чинники, сполучена дія, нітробензол та метилтретбутиловий ефір, знижена температура.

**Toxicology of Joint
Effect of Chemical
Factors and Low
Temperatures**

*I. V. Zavgorodnii,
R. O. Bachinskiy,
D. P. Pertsev*

The article reviews the issue of relevance in establishing regularities of the body response to joint effect of chemical and physical factors, in particular, of low air temperatures. Experimental study data are presented regarding the assessment of toxic effects of chemical compounds (as exemplified by nitrobenzene and methyl tert-butyl ether) in combination with low temperature. It has been established that in joint effect of the specified chemical factors and low temperature, judged by the common toxicity criteria and results of morphological studies, the enhanced toxic effect takes place.

Key words: chemical and physical factors, joint effect, nitrobenzene and methyl tert-butyl ether, low temperature.

**Токсикология
сочетанного
действия
химических
факторов
и сниженной
температуры**

*И. В. Завгородний,
Р. О. Бачинский,
Д. П. Перцев*

В статье рассматривается проблема актуальности установления закономірностей ответной реакции организма на сочетанное действие химических и физических факторов, в частности сниженных температур воздуха. Приводятся данные экспериментальных исследований относительно определения токсических эффектов действия химических соединений (на примере нитробензола и метилтретбутилового эфира) при сочетании со сниженной температурой. Установлено, что при сочетанном действии указанных химических факторов и сниженной температуры, по критериям общей токсичности и результатами морфологических исследований имеет место усиление токсического эффекта.

Ключевые слова: химические и физические факторы, сочетанное действие, нитробензол и метилтретбутиловый эфир, сниженная температура.