

объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» с дополнениями.

Пробы сточных вод от умывальников пассажирских вагонов были также исследованы на определение критерия индекса токсичности в соответствие с МР №01.010-07. Полученные результаты свидетельствовали о повышенной токсичности исследованных проб.

Во всем мире ежегодно заболевают туберкулезом 9 млн человек, из них 3 млн умирают от его осложнений, поэтому актуальными явились исследования по определению туберкулезной палочки в сточных водах от умывальников пассажирских вагонов. Результаты исследований были отрицательны, тем самым можно сделать вывод, что в воздушной среде около железнодорожного полотна не происходит распространение инфекции туберкулеза.

Таким образом, можно сделать выводы о том, что необходимо создавать и внедрять устройства очистки и обеззараживания сточных вод от умывальников пассажирских вагонов и тем самым улучшать экологическую обстановку на железнодорожном полотне.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА БИОПРОТЕКТОРОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К ТОКСИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ МОНАЦИТА

О. С. Ерёменко, Е. П. Киреева,

И. А. Минигалиева, М. П. Сутункова

*ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики
и охраны здоровья рабочих прампредприятий» Роспотребнадзора,*

г. Екатеринбург

Монацит представляет собой минерал класса фосфатов редкоземельных элементов (РЗЭ) цериевой группы и тория, в его составе содержатся также оксиды скандия, лютеция, лантана, церия, тербия, европия, гольмия и др.

Токсическое действие РЗЭ на организм в значительной мере обусловлено повреждением гепатоцитов, но наряду с этим соеди-

нения РЗЭ вызывают увеличение интенсивности окислительно-восстановительных процессов, сдвиги в калий-кальциевом обмене, общее ослабление ферментативной активности, угнетающе влияют на белую кровь [1]. Для плохо растворимых фосфатов и оксидов РЗЭ, как для всякой минеральной пыли, можно ожидать способности к стойкому накоплению в легких с развитием пневмокониотических изменений в них. Для попавших в организм тория и урана основное значение имеет их радиотоксичность, обусловленная в основном альфа-излучением [1]. Именно этим объясняется озабоченность, связанная с добычей и переработкой монацитовых песков, например, в Бразилии [2] или с проживанием вблизи мест накопления отходов после извлечения из них тория [3]. Вместе с тем, нам неизвестны работы, в которых были бы экспериментально оценены различные вредные эффекты монацита как такового.

Перед нами эта задача возникла в связи с тем, что на территории одного из районов Свердловской области на протяжении десятков лет находится база хранения моноцитового концентрата (МК). Удельная радиоактивность по радиоизотопам ториевого ряда для усредненных проб МК, хранящихся здесь, равна 218–230 Бк/г. Неудовлетворительное техническое состояние базы обусловило риск для здоровья не только для работающих на ней, но и для населения окружающих деревень, а в связи с этим и значительную общественную озабоченность. В систему профилактических мер, намеченных к осуществлению, входят не только строительные и другие технические мероприятия, но и поиск возможности повысить устойчивость организма работающих с МК к его вредному действию с помощью комплекса безвредных средств, благоприятно влияющих на токсикокинетику и токсикодинамику монацита. Предпосылкой к решению этой проблемы является многолетний опыт нашего коллектива в разработке и положительной апробации (как в эксперименте, так и на испытуемых) подобных биопрофилактических комплексов (БПК), освещенный в большом числе публикаций [4; 5; 6 и др.].

С целью изучения токсических эффектов монацитового концентрата и оценки защитной эффективности БПК нами была проведена серия экспериментов на крысах. В состав БПК входил: глюта-

минат натрия, метионин, поливитамино-полиминеральный комплекс «Селмевит», препараты «Йодомарин» и «Эйкозавитол».

При выборе биопротекторов для включения в состав БПК, подлежащего испытанию, мы исходили из следующих предпосылок. В механизмах повреждающего действия пылевых частиц на клетку определенную роль играет индукция перекисного окисления липидов и других свободно-радикальных процессов [7]. Хорошо известна и роль свободных кислородных радикалов в повреждении (в том числе радиационном) ДНК и тем самым, вероятно, в инициации канцерогенеза. Поэтому от включения биологических антиоксидантов в умеренных дозировках в состав БПК можно ожидать не только антицитотоксического (а поэтому и антифиброгенного) действия, но и антимуtagenного (а прогностически – антиканцерогенного) эффекта. Йод – биопротектор, ранее успешно испытанный как средство, повышающее резистентность организма не только к тиреотоксическому действию комбинации металлов [8], но и к развитию силикоза [7], что связано с нормализацией биоэнергетических процессов (нарушенных в повреждаемом пылевыми частицами макрофаге) через влияние йода на гормональную функцию щитовидной железы. Метионин играет активную роль в липидном метаболизме, нарушаемом при пневмокониозах, а также представляет интерес как один из компонентов антиоксидантной системы организма. Окислительный метаболизм молекулы глютаминовой кислоты в цикле Кребса является важным фактором энергозависимой стабилизации клеточных мембран, с чем связано повышение резистентности макрофага к цитотоксическому действию пылевых частиц, а тем самым – не только к их более эффективной элиминации из легких, но и к снижению фиброгенного эффекта [7]. Необходимо было также оценить целесообразность дополнения БПК средствами, повышающими устойчивость ядерной ДНК к генотоксическому действию металлов и ионизирующего излучения, эффективность репарации поврежденной ими ДНК и/или апоптоз клеток с нерепарированными повреждениями. В этом отношении особый интерес представляют выраженные антигенотоксические свойства полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и эйкозаноидов – производных тех ПНЭЖК, которые относят к эссенциальным.

Эйкозаноиды, взаимодействуя с высокочувствительными сайтами связывания двунитевой молекулы ДНК, приводят к В-Z конформационному переходу ДНК, что является одним из механизмов усиления ее репарации. Для практического использования был предложен препарат рыбьего жира «Эйкозавитол», обогащенный ПНЖК (в основном группы омега-3). В его состав входят также природные антиоксиданты (α -токоферол, коэнзим Q10-убихинон, убихроменол), жирорастворимые витамины А, Е, F. Эффективность добавления этого препарата при действии комбинации мутагенных металлов показана ранее и в эксперименте [9, 10], и на добровольцах [10, 11].

В проведенном эксперименте оценивали цитологический состав жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛЖ) у крыс сравнивавшихся групп.

Таблица 1

**Основные цитологические характеристики БАЛЖ
через 24 часа после интратрахеального введения крысам
звеси монацитового концентрата ($x \pm s_x$)**

Воздействие	Число клеток, млн			НЛ/АМ
	общес	НЛ	АМ	
Физ. раствор	2,48 ± 0,15	0,24 ± 0,05	1,90 ± 0,15	0,13 ± 0,03
Монацит	49,90 ± 6,63*	42,96 ± 6,02*	4,57 ± 0,80*	10,18 ± 1,17*
Монацит + БПК	33,01 ± 3,55**	26,01 ± 3,01**	5,19 ± 0,93*	5,15 ± 0,67**
Монацит + БПК + «Эйкозавитол»	29,78 ± 5,09**	22,23 ± 3,74**	6,27 ± 1,26*	3,83 ± 0,24**
Монацит + «Эйкозавитол»	33,86 ± 5,33*	28,29 ± 4,68*	3,56 ± 0,51*	7,73 ± 0,44*
БПК + «Эйкозавитол»	2,64 ± 0,29*	0,13 ± 0,03*	2,11 ± 0,26*	0,06 ± 0,01*

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: «*» – статистическая значимость различия с контрольной группой; «**» – с группой «Монацит» ($P < 0,05$ по t-критерию Стьюдента)

Как видно из результатов (см. табл. 1), пыль МК проявляет выраженную пульмоноотоксичность, связанную с ее цитотоксическими свойствами, о чем свидетельствует увеличение свободной клеточной популяции глубоких дыхательных путей, в основном за счет резкого увеличения числа нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) при только небольшом, однако статистически значимом увеличении числа альвеолярных макрофагов (АМ). Такой характер реакции альвеолярного фагоцитоза, типичный для эффектов действия цитотоксичной и фиброгенной пыли [7, 12], интегрально характеризуется почти девятикратным и статистически высоко значимым увеличением отношения НЛ/АМ. У животных, которые перед интратрахеальным введением МК получили месячный курс БПК, этот показатель значимо ниже за счет существенного ограничения мобилизации нейтрофилов, а при сочетании БПК с «Эйкозавитолом» отношение НЛ/АМ снижается наиболее существенно, хотя сам «Эйкозавитол» дал значительно менее выраженное снижение притока НЛ в ответ на введение МК, чем в случае БПК.

В хроническом эксперименте показано, что через 6 месяцев после интратрахеального введения пыль монацита вызывает в легких пневмокониотические изменения. Как видно из таблицы 2, под действием МК наблюдалось типичное для экспериментальных пневмокониозов увеличение содержания липидов в легочной ткани, связываемое [7] с усилением липопектической функции легочных макрофагов, активируемых пылевыми частицами либо продуктами разрушения макрофагов под влиянием этих частиц, а также увеличение прямого показателя интенсивности фиброгенеза, а именно – содержания суммарного оксипролина в легочной ткани. Оба этих показателя снижаются под влиянием БПК и особенно БПК в сочетании с «Эйкозавитолом», а в несколько меньшей степени – под влиянием одного «Эйкозавитола». В хорошем соответствии с количественными данными о влиянии испытанных биопротекторов на содержание липидов в легких находится полуколичественная морфометрическая оценка их влияния на содержание суданофильных (фосфолипидных) гранул в макрофагах легочной ткани.

Влияние биопротекторов на остаточную массу пыли в легких было благоприятным, однако слабым и статистически не значи-

**Содержание липидов в легких крыс через 6 месяцев
после интратрахеального введения
взвеси монацитового концентрата ($\bar{x} \pm S_x$)**

Воздействие	Абсолютное содержание липидов, мг	То же в пересчете на 100 г массы тела	Число суданофильных гранул, баллы ¹
Интактная группа	26,73 ± 1,80	12,15 ± 0,85	1,26 ± 0,11
Монацит	45,86 ± 2,22*	20,43 ± 1,12*	2,11 ± 0,17*
Монацит + БПК	36,81 ± 3,41**	16,47 ± 1,48**	1,53 ± 0,06**
Монацит + БПК + «Эйкозавитол»	36,66 ± 3,95*	15,93 ± 1,52**	1,45 ± 0,05*
Монацит + «Эйкозавитол»	39,48 ± 2,51*	18,14 ± 1,37*	Нет данных
БПК + «Эйкозавитол»	29,33 ± 2,03	13,07 ± 0,9	Нет данных

мым, что может быть связано с малой эффективностью физиологических механизмов самоочищения легких при высокой разовой пылевой нагрузке. При этом прирост содержания оксипролина в легких при действии биопротекторов снизился не только в абсолютных показателях, но (во всех случаях, кроме действия одного «Эйкозавитола») также в расчете на единицу остаточной массы пыли в легких. Это свидетельствует о том, что ослабление повреждающего действия МК на легочные макрофаги не только защищает механизмы самоочищения легких от пылевых частиц, но и тормозит те сложные патогенетические пути, по которым повреждение этих клеток приводит к усиленному фиброгенезу [7].

Морфологические исследования (выполненные в ЦНИЛ УрГМА к. м. н. И. Е. Валаминой) также показали наличие в легких пневмокониотических изменений в виде диффузного умеренного склероза альвеолярных перегородок и развития в их толще множественных мелких округлых или неправильной формы клеточно-пылевых очажков, причем лишь единичные тонкие аргирофильные волокна

¹ Окраска черным суданом В; число суданофильных (фосфолипидных) гранул в легочном макрофаге оценивается в баллах от 0 до 3, и рассчитывается средневзвешенный балл для каждого животного.

проникают внутрь этих образований. На фоне действия БПК клеточно-пылевые скопления определяются по большей части в просвете альвеол и значительно реже – в толще альвеолярных перегородок. Эти очажки по периферии охвачены тонкими коллагеновыми волокнами, однако прорастания хотя бы аргирофильных волокон в их толщу не наблюдается. В трахеобронхиальных лимфатических узлах МК вызывает огрубение аргирофильной стромы и начальные признаки склерозирования синусов, а на фоне действия БПК или БПК совместно с «Эйкозавитолом» эти явления выражены меньше.

Функциональные показатели свидетельствуют о том, что токсическое действие МК не является исключительно местным (на легкие). Так, под влиянием МК отмечается общее снижение уровня биоэнергетического обмена, характеризующее статистически значимым подавлением активности сукцинатдегидрогеназы, причем у крыс, получавших БПК, «Эйкозавитол» или их комбинацию этот эффект МК отсутствует и, напротив, имеет место повышение активности. Показателем угнетающего действия МК на антиоксидантную систему организма может служить снижение уровня каталазы в сыворотке крови, а увеличение содержания МДА в группе крыс, получивших только МК, может как отражать угнетение антиоксидантной системы организма, так и свидетельствовать об усилении процессов перекисного окисления липидов. Под влиянием биопротекторов отмечается снижение этих сдвигов по отношению к контрольному уровню с потерей их статистической значимости.

Из анализа миелограммы крыс, исследованной (к. б. н. О. Ю. Бересневой) только в группах «Контроль», «МК», «МК+БПК» и «МК+БПК+«Эйкозавитол»», видно, что отношение лейкобластических элементов к эритробластическим, равное в контрольной группе $1,96 \pm 0,14$, под влиянием МК значимо (при $p < 0,05$) снизилось до $1,47 \pm 0,12$, а на фоне БПК или БПК+«Эйкозавитол» – незначимо и только до $1,51 \pm 0,19$ и $1,79 \pm 0,17$ соответственно. Значимым было также снижение под влиянием МК процента сегментоядерных (с $24,46 \pm 0,69$ % до $19,86 \pm 1,85$ %) и палочкоядерных/юных клеток (с $6,78 \pm 0,48$ % до $5,29 \pm 0,53$ %); один БПК практически не повлиял на это снижение, но на фоне действия БПК+«Эйкозави-

тол» процент сегментоядерных нормализовался ($23,48 \pm 1,31$ %). Наиболее интересно сопоставление тех же групп по проценту клеток гранулоцитарного роста кроветворения, зафиксированных в состоянии митоза: если в контрольной группе их было $0,72 \pm 0,07$ %, то у крыс, получивших только МК – $0,41 \pm 0,08$ % (снижение значимо при $p < 0,05$), МК на фоне БПК – $0,53 \pm 0,10$ % (незначимые различия с обоими предыдущими показателями), а МК на фоне БПК+«Эйкозавитол» – $0,78 \pm 0,11$ (отличие от эффекта одного МК значимо при $p < 0,05$).

Оценка генотоксичности (проф. О. Г. Макеев, УГМА) использованными методами тестирования повреждения и репарации ДНК (метод комет и ПДАФ) свидетельствует о том, что МК обладает генотоксическим эффектом, проявляющимся увеличением фрагментации ДНК не только в моноцитах крови (то есть в клетках системы мононуклеарных фагоцитов), но и в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах), причем и этот эффект тормозится испытанными биопротекторами, в особенности, сочетанием БПК и «Эйкозавитола» (табл. 3–4). При этом сами по себе БПК и препарат «Эйкозавитол» не обладают собственным генотоксическим действием и, напротив, дали при совместном применении некоторое ослабление фонового уровня фрагментации ДНК.

Таким образом, изменения, вызываемые монацитовым концентратом, свидетельствуют о его пульмонотоксичности, фиброгенности, резорбтивной токсичности и генотоксичности и, по всей вероятности, хотя бы отчасти связаны с присутствием в его составе не только редкоземельных, но и естественных радиоактивных элементов ряда тория и, в меньшем количестве, урана. Биопрофилактический комплекс ослабляет все эти вредные эффекты монацита. Хотя аналогичное защитное действие биологически активной добавки «Эйкозавитол» по большинству эффектов выражено слабее, однако сочетание ее с БПК по многим из них дает наилучший результат. Учитывая безвредность испытанных средств, подтвержденную в эксперименте, указанное сочетание может быть рекомендовано для проведения курсов биологической профилактики у работающих с монацитовым концентратом.

Таблица 3

Распределение поврежденных ДНК по классам комет (в %, $X \pm Sx$) в моноцитах крови крыс через 6 мес. после интратрахеального введения взвеси моноцитного концентрата

Классы комет ¹	Воздействие					
	–	Моноцит	Моноцит + БПК	Моноцит + БПК + «Эйкозавитол»	Моноцит + «Эйкозавитол»	БПК + «Эйкозавитол»
C1	50,30 ± 5,34	0,36 ± 1,35*	0,14 ± 0,76*	14,14 ± 2,69**	8,33 ± 2,61**	54,38 ± 6,35*
C2	30,40 ± 4,13	8,64 ± 4,13*	14,00 ± 3,83*	27,86 ± 2,69*	24,50 ± 3,46*	30,54 ± 4,37*
C3	9,50 ± 4,83	27,45 ± 4,68*	29,86 ± 4,23*	29,14 ± 4,07*	42,25 ± 2,97**	14,69 ± 2,87*
C4	9,50 ± 6,06	35,09 ± 4,14*	28,57 ± 3,02**	28,57 ± 2,79**	16,50 ± 4,13*	0,46 ± 1,93**
C5	0,30 ± 1,35	28,45 ± 4,85*	28,43 ± 3,02*	0,29 ± 0,98*	8,42 ± 3,13**	0*

Таблица 4

Коэффициент фрагментации² ДНК лимфоцитов крови крыс через 6 мес. после интратрахеального введения взвеси моноцитного концентрата ($X \pm Sx$)

Воздействие					
Интактная группа	Моноцит	Моноцит + БПК	Моноцит + БПК + «Эйкозавитол»	Моноцит + «Эйкозавитол»	Контроль на БПК + «Эйкозавитол»
0,083308 ± 0,005947	0,095828 ± 0,030529	0,065873 ± 0,000507*	0,034645 ± 0,000774**	0,054095 ± 0,019407**	0,058816 ± 0,002708**

¹ C1 – практически неповрежденные клетки; C2 – клетки, имеющие низкий уровень повреждения ДНК; C3 – средний уровень повреждения ДНК; C4 – высокий уровень повреждения ДНК; C5 – полностью поврежденные клетки.

² Отношение радиоактивности «хвоста» к радиоактивности «ядра» при электрофорезе амплифицированной ДНК, меченой тритием, по агарозному гелю (ПДАФ-анализ).

Список литературы

1. Вредные вещества в окружающей среде : справ.-энцикл. изд. под общ. ред. В. А. Филова. СПб., 2005. С. 269–283
2. *Dejabira D., Roshedo E. R.* The legrey et monocite processny in Brasil. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2005. Vol. 144. № 4. P. 546–556.
3. *Najem G. R., Voyce L. K.* Health effect of a thorium waste disposal site. *Am. J. Publer Health,* 1990. Vol. 480. № 4. P. 478–480.
4. *Дегтярёва Т. Д., Привалова Л. И., Кузьмин С. В. и др.* Биологическая профилактика как комплексное воздействие, повышающее резистентность организма к действию вредных факторов производственной среды // *Вестн. Урал. мед. науки.* 2005. № 2. С. 70–76.
5. *Privalova L. I., Kuzmin S. V., Degtyareva T. D. et al.* Biological prophylaxis as one of the ways to proceed from analytical environmental epidemiology to public health protection (a self-overview) // *European Epi. Marker.* 2008. Vol. 12. № 3. P. 1–8.
6. *Katsnelson B. A., Privalova L. I., Sutunkova et al.* Attenuation of some adverse health effects of chrysotile asbestos with a bioprotective complex in animal experiments // *Central Europ. J. Occupat. Environm. Med.,* 2007. Vol. 13. № 3–4. P. 265–276.
7. *Кацнельсон Б. А., Алексеева О. Г. и др.* Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург, 1995.
8. *Кацнельсон Б. А., Дегтярёва Т. Д. и др.* Торможение комплексом биопротекторных средств общетоксического и тиреотоксического действия комбинации металлов – загрязнителей среды обитания // *Токс. вестн.* 2004. № 2. С. 23–29.
9. *Кацнельсон Б. А., Макеев О. Г. и др.* Контролируемое испытание на женщинах-добровольцах комплекса средств биологической защиты организма от экологически обусловленного токсического и канцерогенного риска // *Токс. вестн.* 2008. № 3. С. 12–19.
10. *Кацнельсон Б. А., Макеев О. Г. и др.* Экспериментальное испытание комплекса средств биологической защиты организма от канцерогенного действия комбинации экотоксикантов // *Токс. вестн.* 2007. № 3. С. 15–20.
11. *Katsnelson B. A., Makeev O. H. et al.* Testing a set of bioprotectors against the genotoxic effect of a combination of ecotoxicants // *Central Europ. J. Occupat. Environm. Med.,* 2007. Vol. 13. № 3–4. P. 251–264.
12. *Katsnelson B. A., Privalova L. I. et al.* Correlation between cytotoxicity and fibrogenicity of silicosis-inducing dusts // *Medicina del lavoro.* 1984. Vol. 75. № 6. С. 450–462.