

певтическую эффективность сероводородных ванн также при действии других тиоловых ядов, к числу которых, как уже подчеркивалось выше, относятся все тяжелые токсичные металлы, а также и металлоид мышьяка. Неслучайно именно против острой токсичности мышьяка (в составе люизита) и был разработан в 40-х гг. XX в. первый тиоловый антидот (БАЛ). Однако предположение о благоприятном эффекте сероводорода при транскутанном воздействии должно быть подтверждено специальными экспериментами на модели мышьяковой интоксикации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия // Л., 1986. - 227 с.
2. Гребенщиков А.П., Вайсбург И.Ф., Оранский И.Е. Оптимизация сероводородной бальнеотерапии больных ИБС на основе прогнозирования ее результатов. Методические рекомендации // М., 1991. - 21 с.
3. Ершов Ю.А., Плетенева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений // М., 1989. - С. 199 – 207.
4. Никитин К.Ф., Неймарк Е.З. Вопросы сероводородной терапии нервных заболеваний // М., 1964. - 209 с.
5. Окошников И. Е. // Гиг. труда и проф. забол. - 1965. - № 3. - С. 38 – 43.
6. Олефиренко В.Т. Водо-теплелечение // М., 1986. - 287 с.
7. Тарабаева Г.И. Действие свинца на организм и лечебно-профилактические мероприятия // Алма-Ата, 1961. - 287 с.

### ЗАВИСИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ ОТ ЕГО КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И РАСТВОРИМОСТИ

С.А. Денисенко

ЕМНЦ профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий

Современный поиск принципов и средств биологической профилактики и лечения силикоза как одного из важнейших профзаболеваний может быть успешным только тогда, когда он основан на знании особенностей патогенеза. В связи с этим изучение патогенеза и прогнозирование биологической агрессивности кремнеземсодержащих пылей представляют особую важность для развития теории силикоза. За годы изучения было выдвинуто много гипотез о механизмах повреждения легочного макрофага кремнеземсодержащей частицей. Рождение гипотез, их подтверждение или опровержение обуславливалось появлением новых экспериментальных и теоретических знаний.

Сегодня основную часть из них составляют гипотезы, рассматривающие вопрос о причинах цитотоксичности кварца в контексте вызываемого им нарушения наружной мембраны и/или мембран различных оргanelл макрофага. Наиболее активно в последнее время разрабатываются теории: сорбционного взаимодействия между теми или иными компонен-

тами клеточных мембран и химически активными центрами на гидратированной поверхности излома кристаллической решетки; электронно-обменными и свободно-радикальными процессами [1, 4, 5]. Что же является пусковым механизмом повреждения частицами кремнезема альвеолярных макрофагов? Вопрос до сих пор не имеет однозначного объяснения. Поэтому исследования в этом направлении по-прежнему остаются актуальными. Важнейшим свойством диоксида кремния в этих теориях признается тетраэдрическая структура его кристаллической решетки.

О решающем значении кристаллической структуры диоксида кремния, которые свидетельствуют результаты экспериментов, которые были проведены еще в 60-е гг. во Франции, ФРГ и США с особыми кристаллическими модификациями кремнезема – стишовитом и коэситом. В то же время к исследованию роли растворимости кремнезема как свойства, имеющего отношение к механизмам его цитотоксического и фиброгенного действия, никто не возвращается. Однако некоторые данные [3] позволяют вернуться к обсуждению роли растворимости кремнезема как свойства, имеющего отношение к этим механизмам, тем более, что результаты экспериментов по коэситу крайне противоречивы: в одном исследовании коэсит вызывал в легких крыс развитие обычного силикотического процесса, в другом – коэсит был почти инертен биологически, а в третьем – он вызывал развитие силикоза, но гораздо меньшей выраженности чем кварц. Позднее все эти результаты не подвергались повторной проверке. Кроме того, в работах ни по стишовиту, ни по коэситу не исследовалась кинетика освобождения легочной ткани от диоксида кремния, оценка стишовита базировалась только на гистологическом изучении легких в поздние сроки после его интратрахеального введения (не давалась количественная оценка интенсивности силикозогенеза по биохимическим или цитологическим показателям).

Для решения этой задачи были проведены специальные исследования. В их число входили: сравнительная оценка растворимости стандартного кварца  $DQ_{12}$ , коэсита, стишовита и кварцевого стекла в средах с разными величинами pH; сравнительная оценка цитотоксичности тех же модификаций кремнезема "ин витро" и "ин vivo" и фиброгенности при интратрахеальном введении крысам по гистологической картине, сдвигам массы легких и трахеобронхиальных лимфоузлов, содержанию оксипролина и липидов в легких и задержке диоксида кремния в легочной ткани.

В первой серии экспериментов было найдено, что кварцевое стекло и стишовит в кислой и нейтральной среде действительно более растворимы, чем кварц и коэсит. Коэсит оказался менее растворим, чем кварц, но только в нейтральной среде, при этом был сопоставим по цитотоксичности с кварцем  $DQ_{12}$ , а остальные две модификации (кварцевое стекло и стишовит) найдены менее цитотоксичными, но ни одна из них не проявила "биологической инертности" [2].

В эксперименте с интратрахеальным запылением было найдено, что  $DQ_{12}$ , известный как высоко фиброгенный образец кремнезема, действительно вызывал наиболее интенсивное развитие силикоза по всем его критериям как гистологическим так и биохимическим, и цитологическим (таблицы 1, 2, 3). Также типичный прогрессирующий узелковый процесс

наблюдался при введении коэзита, занявшего второе место и по количественным показателям фиброгенности (данные в тех же таблицах). Кварцевое стекло и стишовит оказались значительно менее фиброгенными, и сходными по этому свойству. Особо следует отметить, что они через 2 недели после введения вызвали развитие изменений, характерных для ранних стадий развития экспериментального силикоза, но в дальнейшем эти изменения не прогрессировали, а в случае со стишовитом, как это видно из таблиц 1, 2, 3 имелась явная тенденция к обратному развитию процесса.

Таблица 1

**Сдвиги массы легких и ТБЛУ у крыс под влиянием различных модификаций диоксида кремния ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Введенное вещество	Масса сухих легких, мг			Масса сухих ТБЛУ, мг		
	2 недели	2 мес.	6 мес.	2 недели	2 мес.	6 мес.
Физ. раствор	277,7± 12,2	319,0± 29,8	337,0± 19,8	66,7± 7,8	72,5± 10,2	52,8± 9,1
DQ <sub>12</sub>	675,4± 18,1*	1079,8± 51,2*	1245,0± 77,1*	210,8± 34,5*	568,6± 46,3*	760,1± 76,7*
Коэзит	608,1± 36,8*	731,7± 50,7*	789,9± 39,1*	252,0± 28,7*	289,5± 30,1**	498,7± 41,8*
СТИШОВИТ	370,6± 19,1**	418,4± 19,1**	384,4± 13,8*	101,4± 12,7*	74,9± 8,9*	65,0± 1,1*
Кварцевое стекло	406,7± 15,5**	419,4± 20,4**	509,2± 27,7**	113,8± 12,3*	109,9± 16,6*	149,1± 6,4**

Примечание для всех таблиц: \*\* – статистически значимое различие с контрольной группой (P<0,05); \*\*\* – статистически значимое различие с группой "DQ<sub>12</sub>" (P<0,05)

Таблица 2

**Сдвиги содержания оксипролина и липидов в легких у крыс под влиянием различных модификаций диоксида кремния ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Введенное вещество	Содержание оксипролина, мкг			Содержание липидов, мг		
	2 недели	2 мес.	6 мес.	2 недели	2 мес.	6 мес.
Физ. раствор	3006,9± 110,6	2711,1± 323,0	3924,9± 359,4	32,33± 3,85	37,68± 5,78	45,7± 2,96
DQ <sub>12</sub>	6086,4± 592,4*	10156,8± 1470,2*	15620,9± 2086,0*	119,44± 8,44*	330,89± 2,92*	309,42± ±7,72*
Коэзит	5405,5± ±474,7*	6614,0± ±600,8*	14170,9± ±1359,4*	70,81± ±5,2*	203,89± ±31,06*	119,10± ±8,34**
СТИШОВИТ	3809,3± 69,4**	4525,4± 506,5**	3861,4± 176,8*	33,03± 2,65*	45,03± 3,84*	50,92± 3,89*
Кварцевое стекло	3256,9± 322,6*	4239,5± 401,0**	5919,2± 653,7**	39,57± 5,12*	47,14± 2,84*	74,82± 7,83**

Таблица 3

**Клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа  
у крыс после интратрахеального введения различных модификаций  
диоксида кремния ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Введенное вещество	Число клеток, млн.			
	Всех	НЛ	АМ	НЛ/АМ
<b>Через 2 недели после запыления</b>				
Физраствор	0,910±0,205	0,192±0,052	0,670±0,143	0,275±0,032
DQ <sub>12</sub>	6,754±0,409*	4,797±0,276*	1,760±0,182*	2,91±0,27*
Козсит	4,425±0,448**	2,684±0,261**	1,601±0,237*	1,838±0,169**
Стишовит	1,799±0,201**	0,944±0,140**	0,778±0,076*	1,214±0,141**
Кв. стекло	2,361±0,298**	1,321±0,219**	0,959±0,097*	1,334±0,131**
<b>Через 2 месяца после запыления</b>				
Физраствор	1,520±0,217	0,329±0,089	1,154±0,135	0,257±0,052
DQ <sub>12</sub>	14,635±2,931*	13,054±1,82*	5,206±1,355*	3,757±0,373*
Козсит	13,438±2,79*	11,901±2,19*	3,88±0,575*	2,872±0,222**
Стишовит	2,737±0,384**	1,053±0,124**	1,542±0,284*	0,852±0,145**
Кв. стекло	2,884±0,337**	1,751±0,147**	1,057±0,223*	1,969±0,199**
<b>Через 6 месяцев после запыления</b>				
Физраствор	1,52±0,144	0,4±0,052	1,106±0,117	0,384±0,053
DQ <sub>12</sub>	12,28±4,76*	8,53±4,2*	3,473±0,542*	2,094±0,661*
Козсит	6,11±1,28*	3,116±0,677*	2,922±0,607*	1,137±0,145*
Стишовит	1,933±0,284*	0,751±0,146**	1,160±0,179*	0,681±0,097**
Кв. стекло	3,946±0,533**	2,022±0,233**	1,896±0,378**	1,520±0,279*

Вышеописанные различия динамики патологического процесса могут быть связаны с различиями кинетики элиминации пылевых частиц (таблица 4).

Таблица 4

**Содержание диоксида кремния в легких в разные сроки после  
интратрахеального введения ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Введенное вещество	Количество SiO <sub>2</sub> , мг		
	2 недели	2 месяца	6 месяцев
Физ. раствор	2,52±0,33	12,35±1,36	17,75±1,17
DQ <sub>12</sub>	34,75±0,83	68,50±9,35	79,35±8,24
Козсит	32,78±1,20	48,61±0,65	43,23±2,36
Стишовит	16,76±1,50	22,54±2,32	18,24±1,03
Кварцевое стекло	15,31±1,24	21,58±2,15	26,80±3,07

Поскольку нарушенное самоочищение легких усиливает задержку не только экспериментально введенной пыли, но и той, которая отлагается из окружающего воздуха, суммарная их масса в легких крыс двух групп (DQ<sub>12</sub> и козсит) оказалась выше, чем сумма введенной массы (30 мг) и средней массы в легких контрольных крыс. Значительно менее выражено нараста-

ние массы пыли при введении кварцевого стекла, что вполне объяснимо, поскольку эта аморфная модификация кремнезема не только менее цитотоксична и фиброгенна, но и более растворима, в этом случае к менее поврежденным физиологическим механизмам самоочищения легких добавляется физико-химический, который в случае кварца и особенно козсита играет минимальную роль. Стишовит за 6-месячный срок практически полностью покидает ткань легких, так что в них остается лишь то же самое количество пыли, что и в контроле, к этому времени, как видно из Таблиц 1,2,3, не отличаются статистически значимо от контрольной группы и другие показатели, это и могло привести исследователей, изучавших действие стишовита на поздних сроках, к заключению об инертности стишовита.

Таким образом, было получено, что стишовит и кварцевое стекло не являются биологически инертными, однако вызываемые ими изменения в легких прогрессируют значительно медленнее, а в случае стишовита в поздние сроки даже регрессируют, что объясняется относительно быстрым выведением этой наиболее растворимой модификации кремнезема из легочной ткани. Козсит характеризуется такой же биологической активностью и способностью к задержке в легких как и кварц. Все это позволяет полагать, что существует взаимосвязь кинетики элиминации диоксида кремния из легких и связанной с нею динамики силикотического процесса с разной растворимостью кремнезема.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободных радикалов) // Екатеринбург, 2001. - 85 с.
2. Денисенко С.А., Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Домнин С.Г. // Мед. труда и пром. экология. - 2000. - № 3. - С. 37 – 39.
3. Подгайко Г.А., Кацнельсон Б.А., Лемяев М.Ф. и др. // Проф. болезни пылевой этиологии. Сб. научных трудов. М., 1982. - С. 93 – 100.
4. Fubini B. // Environ. Health Perspect. - 1997. - Vol. 105. - Suppl. 5. - P. 1013 – 1020.
5. Shi X., Dalal N.S., Vallyathan V. // J. Toxicol. and Environ. Health. - 1988. - Vol. 25. - № 2. - P. 237 – 245.