

на правах рукописи

БАЛАМИНА
Ирина Евгеньевна

КОМПЛЕКСНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ФИБРОГЕННОЙ И БЛАСТОМОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ПЫЛЕЙ
ЦЕОЛИТСОДЕРЖАЩИХ ТУФОВ ОСНОВНЫХ МЕСТОРОЖДЕНИЙ
РОССИИ

14.00.07 - Гигиена

14.00.14 - Онкология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 1999

Работа выполнена в Уральской государственной медицинской академии и в НИИ канцерогенеза РОНЦ РАМН

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор М. Ф. Лемясов
г. Екатеринбург, УГМА

доктор медицинских наук, профессор Л. Н. Пылев
г. Москва, НИИ канцерогенеза РОНЦ РАМН

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Плотко Э. Г.

доктор медицинских наук, профессор
Константинов В. Г.

Ведущее учреждение: Пермская государственная медицинская академия

Защита диссертации состоится "11" июня 1999 г. в ____ ч.
на заседании диссертационного совета (шифр К-084.10.03)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ: Перспективы развития современной промышленности связаны с внедрением новых материалов. К таким природным материалам относятся цеолитоносительные туфы (ЦТ), освоение которых ведется последнее десятилетие и в России.

Высокая сорбционная активность, ионообменная емкость, избирательная поглотительная способность и селективность в сочетании с относительно низкой себестоимостью обуславливают использование ЦТ во многих отраслях промышленности, сельском хозяйстве, быту, в том числе в медицине и фармакологии. Это значительно расширяет контингент людей, контактирующих с цеолитоносительным сырьем при его добыче, переработке, использовании. Экспериментальные и некоторые эпидемиологические данные свидетельствуют, что цеолиты и ЦТ обладают способностью вызывать экспериментальный пневмокониоз, а некоторые из них обладают мутагенностью и канцерогенностью. Игольчатый цеолит - эрионит признан МАИР канцерогеном для человека (группа 1) и включен в официальный "Перечень веществ, продуктов, производственных и бытовых факторов, канцерогенных для человека", утвержденных Главным государственным санитарным врачом СССР (1991).

Состав ЦТ чрезвычайно вариателен, в том числе и по содержанию микроэлементов, среди которых представлена большая группа разнообразных металлов. Неволокнистые природные цеолиты могут содержать примеси волокнистых разновидностей, чаще всего морденита. Однако, отечественные ЦТ не оценены с точки зрения возможной канцерогенной активности, существующий в России для природных цеолитов гигиенический норматив ПДК 2 мг/м^3 установлен на основе их фиброгенного действия, не выяснена его приемлемость для разных по составу туфов, то есть не решен окончательно вопрос о необходимости единого или дифференцированного их нормирования, что заставляет подвергать биологическому испытанию ЦТ практически каждого нового месторождения.

Исходя из этого, мы сочли актуальным и своевременным проведение комплексного экспериментально-гигиенического исследования единых усредненных и репрезентативных проб ЦТ группы родственных перспективных месторождений России клиноптилолит-гейландитового ряда. Работа проводилась в рамках научно-технической программы

"Цеолиты России", утвержденной постановлением ГК СМ РСФСР по делам науки и высшей школы от 12.03.91 за №8, по плану НИР Уральской государственной медицинской академии совместно с РОНЦ РАМН.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЙ: Целью настоящих исследований является комплексная экспериментально-гигиеническая оценка пыли ЦТ основных клиноптилолит-гейландитовых месторождений России — ее фиброгенность, цитотоксичность, мутагенность и канцерогенность и оценка существующей ПДК цеолитовой пыли в воздухе рабочей зоны с учетом этих показателей.

В ходе исследования решались следующие задачи:

1. Изучение условий труда при добыче, переработке (по данным литературы) и использовании ЦТ на примере одного из месторождений (Шивиртуйское, Пегасское, Чугуевское, Лютогское, Хонгуруйское). Изучение основных свойств пылевого фактора.

2. Экспериментальная оценка фиброгенного и цитотоксического действия пылей ЦТ. Изучение возможности прогнозирования фиброгенности пылей данного класса на основании оценки их цитотоксичности.

3. Экспериментальная оценка возможного мутагенного и бласто-могенного действия пылей ЦТ.

4. Обобщение результатов исследований для оценки существующего норматива ПДК 2 мг/м^3 для природных цеолитов как для аэрозолей преимущественно фиброгенного действия и подтверждения возможности установления единого норматива для ЦТ различных месторождений клиноптилолит-гейландитового ряда.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые дана комплексная экспериментально-гигиеническая оценка фиброгенности, цитотоксичности, мутагенности и канцерогенности единых репрезентативных образцов пылей ЦТ основных месторождений России. Впервые оценена канцерогенная активность ЦТ отечественных месторождений и изучено содержание бенз(а)пирена в образцах ЦТ отечественных месторождений на разных этапах переработки туфа. Рассмотрен норматив ПДК для природных цеолитов с учетом полученных данных. На основе полученных результатов обоснован комплекс мероприятий (технологических, санитарно-технических, медико-профилактических и др.), направленных на оздоровление условий труда при добыче, — переработке, использовании ЦТ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ. Обоснована безопасность принятого ранее ПДК 2 мг/м³ для природных цеолитов и подтверждена возможность установления такого единого норматива ПДК для пылей ЦТ клиноптилолит-гейландитовых месторождений с коммерческим содержанием цеолита в туфе 50-80%. Доказана возможность прогнозирования фиброгенности пылей ЦТ на основе оценки их цитотоксичности в кратковременных тестах "ин витро" и "ин vivo", что может использоваться для прогнозирования пневмокониозоопасности ЦТ вновь открываемых месторождений и исключить затраты на хронические эксперименты. Результаты сравнительной оценки онкогенности изученных пылей ЦТ послужили основанием для разработки НИИ канцерогенеза РОНЦ и фирмы "Иналет" (г.Москва) способа снижения канцерогенности цеолитового сырья Шивиртуйского месторождения с помощью дополнительной его очистки от сопутствующих минеральных примесей.

Материалы работы докладывались в Комиссии по канцерогенным факторам МЗ РФ и использованы ею при принятии решений о возможности применения цеолитов в промышленности, сельском хозяйстве и фармации (Акт о внедрении N K-16a/98 от 19.11.98). Результаты исследований использованы Научно-исследовательским институтом ветеринарии Восточной Сибири СО ВАСХНИЛ для обоснования правил техники безопасности на работах, связанных с применением цеолит-содержащего сырья в качестве минеральной кормовой добавки животным (Акт о внедрении N 38-A от 30.03.99), а также позволили разработать комплекс санитарно-технических и организационных мероприятий, которые внедрены в практику Госплемптицезавода "Свердловский", где используется дробленый ЦТ Шивиртуйского месторождений (Акт о внедрении N 349a от 11.11.95). Полученные в ходе исследования результаты по содержанию бенз(а)пирена в ЦТ месторождений России использованы в монографии IARC (IARC, Lyon, France, 1997).

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Материалы исследований обсуждены на заседаниях Проблемной Комиссии "Научные основы гигиены и профпатологии" Уральской государственной медицинской академии от 23.03.1995 и 27.04.1999. Результаты работы докладывались на бюро и расширенных заседаниях Комиссии по канцерогенным факторам, на научно-практической конференции по использованию цеолитов Забайкалья (апрель, 1989 г., Чита), на республиканском совещании в

рамках программы "Цеолиты России" (ноябрь, 1991 г., Новосибирск), на годичных научных сессиях ЦНИЛ УГМА (1994, 1995, 1998).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация изложена на 221 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и библиографического указателя, включающего 124 отечественных и 91 иностранных источников, иллюстрирована 23 таблицами и 57 рисунками.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Добыча, переработка и использование дробленых клиноптилолит-гейландитовых ЦТ отечественных месторождений сопровождается выделением в воздух рабочей зоны полиминеральных пылевых частиц сложного химического состава, с высокой удельной поверхностью, на которой может сорбироваться бенз(а)пирен. Клиноптилолит-гейландитовые туфы отечественных месторождений могут содержать игольчатые примеси.

2. Пыль ЦТ оказывает цитотоксическое действие на макрофаги, по силе эффекта занимая промежуточное положение между кварцем и каолином. В силу цитотоксичности и низкой растворимости пыль задерживается в легких в количествах, способных вызвать умеренные пневмокониотические изменения, аналогичные между собой при действии цеолитовой пыли родственных клиноптилолит-гейландитовых месторождений и подобные изменениям при действии каолина. Однако в условиях хронического ингаляционного поступления агрессивность пыли может несколько увеличиваться.

3. Пыли изученных ЦТ не обладают выраженной острой токсичностью.

4. Большинство пылей изученных ЦТ обладают слабой генотоксичностью и слабой канцерогенной активностью.

5. При добыче, переработке, использовании дробленых клиноптилолит-гейландитовых туфов необходимо проведение комплекса мероприятий (технологических, санитарно-технических, медико-профилактических и др.), направленных на сокращение содержания пыли в воздухе рабочей зоны не выше того уровня, который принят в качестве ПДК для природных и искусственных цеолитов, а также на исключение дополнительного его загрязнения токсическими веществами, в том числе бенз(а)пиреном.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, методы и объем исследований. В соответствии с программой работы выполнен комплекс производственно-гигиенических, экспериментально-биологических, морфологических, химических и статистических методов исследования.

Объектом исследования служили единые усредненные образцы ЦТ месторождений России - Шивиртуйское (Читинская обл.), Чугуевское (Приморский край), Пегасское (Кемеровская обл.), Хонгуруйское (Якутия) и Лютогское (п/о Южный Сахалин), находящихся на разных стадиях разработки и подготовки к промышленному использованию. Образцы в количестве 51 кг каждый были предоставлены геолого-разведочными экспедициями, сопровождалась документацией и были специально приготовлены из различных партий породы, измельченной в шаровых мельницах с последующим ситовым отбором. Все образцы дробленых ЦТ, взятых в исследования, по входящему цеолиту относились к клиноптилолит-гейландитовому ряду и имели некоторые различия по процентному содержанию цеолита и по величине модуля (таблица 1). В ЦТ Чугуевского месторождения, по данным геолого-разведочной экспедиции, в небольшом количестве имела примесь морденита.

Таблица 1

Содержание цеолита в туфах и величина модуля

Образец	Вид цеолита	Содержание цеолита (%)	Величина модуля
ЦТ Шив.	клиноптилолит	63,0	7,4
ЦТ Чуг.	клиноптилолит		
	примесь морденита	73,0	9,8
ЦТ Пег.	гейландит П	60,0	8,3
ЦТ Хонг.	клиноптилолит	83,0	9,0
ЦТ Лют.	клиноптилолит	56,0	9,4

Прогнозирование опасности хронического воздействия пылей ЦТ на организм базировалось исключительно на данных экспериментальной модели на лабораторных животных. Для экспериментов на животных образцы (в дальнейшем "пыль") при необходимости были растерты в агатовой ступке либо доведены до сопоставимой дисперсности путем фракционирования (ситовой отбор).

Характеристика ведущих производственных факторов при добыче и переработке ЦТ проводилась на основе литературных данных. Производственно-гигиенические исследования проводились в теплый период года на Госплемптицезаводе "Свердловский" (г. Екатеринбург), где дробленый ЦТ Шивертуйского месторождения использовался в качестве 4-процентной минеральной добавки к корму цыплят. Основное внимание при проведении производственно-гигиенических исследований уделялось характеристике загрязнения воздуха рабочей зоны пылью при приготовлении кормовой смеси с минеральной добавкой и при раздаче кормовой смеси цыплятам. Количественное содержание пыли в воздухе рабочей зоны определялось по общепринятой гравиметрической методике. Параметры производственного микроклимата изучали в соответствии с требованиями СанПиН 2.2.4.548-96, 01.10.96. ГКСЭН России "Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений".

Количественное и качественное изучение пылей ЦТ (минералогический и морфологический состав, содержание и вид цеолита) выполнено методами рентгено-дифрактометрического анализа (дифрактометр ДРОН-0.5 и ДРОН-2.0), электронной (сканирующим микроскопом GSM-U3) и оптической (поляризационный микроскопом ПОЛАМ Р-211) микроскопии.

Растворимость пылей ЦТ определяли в растворах Рингера, 0,22% Na_2CO_3 и 0,3% HCl , имитирующих биологические среды. Содержание кремниевой кислоты в растворе, в пересчете на SiO_2 , определяли фотометрическим методом по интенсивности синего кремне-молибденового комплекса при длине волны 610 нм. Удельная поверхность пылей определялась по методу БЭТ. Содержание бенз(а)пирена в образцах ЦТ на разных стадиях переработки туфа, в сметах с оборудования, сорбцию бенз(а)пирена пылью из бензолных растворов и последующую десорбцию в сыворотку крови определяли на спектрометре спектрально-флуорисцентным методом в н-октановом замороженном до температуры жидкого азота (-196°C) раст-

воре, используя метод добавок. Изучение химического состава пылей включало спектральный анализ и количественное определение в пылях общей и свободной кристаллической двуокиси кремния, двуокиси алюминия, железа, магния, кальция, натрия.

Биологические свойства пылей ЦТ изучались в соответствии с требованиями методических рекомендаций "Обоснование предельно-допустимых концентраций (ПДК) - аэрозолей в рабочей зоне", "Оценка мутагенной активности химических веществ микроядерным методом", "Методические рекомендации по исследованию канцерогенных свойств химических веществ и биологических продуктов в хронических опытах на животных".

Определение параметров острой токсичности пылей ЦТ проводили на 105 мышах линии BALB/c обоего пола с массой тела 20-25 г, используя внутрибрюшинный метод введения пылей в дозах 2, 4, 6, 8 г/кг массы тела. Выбор вида лабораторных животных и путь введения пылей соответствовал условиям постановки в дальнейшем микроядерного теста. Животным контрольной группы в брюшную полость однократно вводили по 1,0 мл физиологического раствора. Наблюдение за группами проводили в течение 21 дня. Расчет LD_{50} проводили по Штабскому Б.М. (1980).

Изучение фиброгенного действия пылей ЦТ проводилось на 600 белых беспородных крысах-самцах в ингаляционном и интратрахеальном экспериментах.

В хроническом ингаляционном эксперименте животные подвергались действию пыли ЦТ Шивьртуйского месторождения, параллельно на других группах таких же крыс испытывалось действие аэрозолей, на которые установлены нормативы ПДК. В качестве таких "эталонных" были избраны пыль кварца, представленная молотым кварцитом Первоуральского месторождения и каолина, представленная каолинитом Невьянского месторождения (модуль 3,1). Дисперсность "эталонных" пылей была доведена до сопоставимой с пылью ЦТ фракционированием путем ситового отбора. Животные ингалировали пыли по 6 часов в день, 6 раз в неделю в течение 9 месяцев. Часть животных была выведена из эксперимента через 3 месяца. Средние концентрации всех аэрозолей в эксперименте были практически одинаковыми (50 мг/м^3). Интактным контролем служила часть крыс из этой же партии, одновременно содержащаяся в том же виварии. Патологические изменения, развивающиеся в органах дыхания животных

изучены гистологическим, электронно-микроскопическим и биохимическим методами. В качестве критериев оценки фиброгенного действия пылей определяли также вес легких и трахеобронхиальных лимфоузлов. Для гистологического исследования парафиновые срезы легких и лимфоузлов окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по ван-Гизону, серебрили по Гомори. Легкие также окрашивали резорцин-фуксином на эластические волокна, суданом черным В на фосфолипиды, ставили Шик-реакцию на нейтральные ГАГ. Оценку степени узелкового пневмофиброза производили по классификации Белта и Кинга [Движков П. П., 1965]. Для электронно-микроскопического исследования зафиксированные кусочки легких животных заключали в аралдит-эпон. Полутонкие срезы окрашивали смесью метиленового синего и азура 2. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу. Срезы изучались и фотографировались с помощью электронного микроскопа JEM-100 при ускоряющем напряжении 80 килоВольт и увеличении от 10000 до 27000 раз.

Суммарное содержание оксипролина в легких определяли по методу Neuman R. и Logan M. (1950) в модификации Chvapil M. (1960), суммарное содержание липидов определялось в навеске сухой легочной ткани (100 мг) по потере массы порошка после их экстракции парами эфира в аппарате Сокслета. Количество остаточной пыли в легких определялось по методу Stacy and King (1954). В эксперименте изучалась реакция альвеолярного фагоцитоза на отложение ингалируемых пылей по методу La Bella and Brieger (1960) в модификации А. В. Быховского и Г. С. Комовникова (1970).

Интра трахеальный эксперимент использовался нами для сопоставления фиброгенности пыли ЦТ Шивьртуйского месторождения с фиброгенностью остальных пылей ЦТ и двух "эталонных" - кварца и каолина. С этой целью 400 крысам-самцам линии "Вистар", с массой тела 100-110 г, через трахею в легкие однократно вводилась пыль ЦТ, кварца, каолина в дозе 50 мг в 0,5 мл физиологического раствора, контрольным животным - 0,5 мл физиологического раствора. Подопытные и контрольные животные были выведены из эксперимента группами по 20 штук через 3 и 6 месяцев от его начала. Возможность прогнозирования пневмокониозоопасности пылей ЦТ по их цитотоксичности определяли путем сопоставления сравнительной фиброгенности и цитотоксичной активности, оцененной в тесте с три-

пановым синим на культуре перитонеальных макрофагов в концентрации 3×10^6 мл после инкубации их с пылями в концентрации 2 мг/мл и по показателям бронхо-альвеолярного лаважа, полученного через 24 часа после интратрахеального введения крысам по 10 мг пылей в 1 мл физиологического раствора.

Статистическую обработку результатов исследований производили по критерию "t" Стьюдента-Фишера.

Исследование возможной мутагенной активности пылей ЦТ проводили в микроядерном тесте на клетках костного мозга 90 мышей линии BALB/c с массой тела 18-20 г. Пыли вводили однократно в рекомендуемой дозе $1/2 LD_{50}$ в 0,5 мл физиологического раствора внутрибрюшинно, животных выводили из эксперимента через 24 часа. Подсчет полихроматофильных эритроцитов с микроядрами осуществляли в зашифрованных мазках костного мозга мышей. В качестве положительного контроля для демонстрации чувствительности теста по выявлению мутагенной активности веществ использовали введение мышам известного кластогена - митомицина С в минимальной эффективной дозе 0,16 мг/кг. В качестве контроля на растворитель использовали введение в брюшную полость 0,5 мл 0,9%-раствора хлористого натрия (физиологический раствор). Каждое вещество апробировали не менее, чем на 6 животных. Для выяснения, не являются ли различия между исследуемыми выборками и контролем случайными при $P < 0,05$, использовали Т-критерий Уайта.

Для выявления возможной бластомогенной активности и сравнительной ее оценки пыли ЦТ тестировались в хроническом интраплевральном эксперименте на 535 крысах "Вистар" с исходной массой тела около 100 г. Внутривнутриплевральный и внутрибрюшинный методы введения по мнению МАИР являются достаточно адекватными при тестировании на канцерогенность соединений, имеющих волокнистое строение или содержащих волокнистые примеси. Эти методы введения, в отличие, например, от интратрахеального, позволяют четко контролировать вводимую дозу, а следовательно являются оправданными для проведения сравнительной оценки онкогенности веществ.

Пыли ЦТ вводили подопытным животным в правую плевральную полость трехкратно с интервалами между введениями в один месяц по 20 мг в 0,5 мл физиологического раствора, а контрольным животным - физиологический раствор. Крыс наблюдали до их естественной гибели. Обнаруженные опухоли, кусочки органов и тканей

подвергали тщательному микроскопическому анализу с использованием гистологических и гистохимических окрасок (Шик-реакция на нейтральные гликозаминогликаны, метод Хейла - на кислые гликозаминогликаны). Верификация опухолей выполнена совместно с ведущим лабораторией природных канцерогенов в НИИ канцерогенеза ОНЦ РАМН (г.Москва) д.м.н. Л.Н.Пылевым. Учитывая, что продолжительность опытов (30-33 мес.) и выживаемость животных во всех экспериментальных и контрольной группах существенно не различалась, статистическую обработку результатов проводили по методу " χ^2 " и критерию "t" Фишера-Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение. Данные литературы [Herrick R.F., Robinson C., 1981, Nikolova S., 1986, Косарев В.П., Ткачев П.Г., 1994, Махонько Н.И. с соавт., 1994] свидетельствуют, что в комплексе вредных производственных факторов в условиях добычи, переработки природных ЦТ ведущее значение имеет пылевой фактор. Концентрация пыли в воздухе рабочей зоны при буро-взрывных работах на карьере и при выполнении производственных операций на цеолитперерабатывающих предприятиях варьирует в широком диапазоне доз ($13,7-127,7 \text{ мг/м}^3$) и значительно превышает ныне действующую ПДК (2 мг/м^3). Воздействие аэрозолей на организм отягощается тяжелым физическим трудом, неблагоприятным микроклиматом, поступлением выхлопных газов от горно-добывающего оборудования, шумом, общей и локальной вибрацией. Цеолитдобывающие и цеолитперерабатывающие предприятия загрязняют атмосферный воздух прилегающих окрестностей: содержание цеолитсодержащей пыли в атмосферном воздухе в 2-6 раз превышает ориентировочный безопасный уровень воздействия ($0,03 \text{ мг/м}^3$) и может оказывать дополнительную нагрузку на население, проживающее вблизи таких предприятий. Поступление цеолитовой пыли в воздух рабочей зоны может иметь место и на сельскохозяйственных предприятиях, использующих ЦТ в качестве минеральных кормовых добавок. Проведенное нами санитарно-гигиеническое обследование производственных помещений Госплемптицезавода "Свердловский" в г.Екатеринбурге показало, что при приготовлении и раздаче цыплятам кормовой смеси с 4%- минеральной добавкой дробленого ЦТ Шивиртуйского месторождения в воздухе рабочей зоны концентрации пыли (по максимально разовым) составляют от $0,8 \pm 0,4$ до $10,5 \pm 1,8 \text{ мг/м}^3$. Параметры микроклимата в производственных помещениях соответствуют требованиям СанПиН

2.2.4.548-96, 01.10.96. ГИСЭН России "Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений". Следует учитывать, что бактериальное загрязнение воздуха производственных помещений птицефабрик может увеличивать реальную нагрузку неблагоприятных факторов производственной среды на организм работающих за счет адъеватоподобного действия цеолитовой пыли [Махонько Н.И. с соавт., 1994].

По данным литературы, среди персонала цеолитдобывающих и цеолитперерабатывающих предприятий часто встречаются заболевания органов дыхания (трахеит, бронхит, обструктивные изменения в легких), костно-мышечной системы (остеохондрозы, пояснично-крестцовые радикулиты, артрозы), контактные неаллергические дерматиты [Николова С.И., 1987, Cazeu k.k. 1985].

Оценка физико-химических свойств изученных образцов пылей ЦТ показывает, что они хорошо согласуются с их фиброгенным и канцерогенным потенциалом. Пыли представлены зернистыми частицами респираторных фракций (97% частиц менее 5 мкм) со сложной пористой поверхностью и различной величиной удельной поверхности (от 10,9 м²/г до 50,0 м²/г), которые мы рассматриваем как различную развитость вторичной пористости. В образцах месторождений Чугуевское, Шивыртуйское, Хонгуруу на светооптическом и электронном уровне в 0,2-0,6% найдена примесь кристаллов с морфологией волокон (игольчатой структурой), наличие которых является чрезвычайно важным с точки зрения возможных бластомогенных свойств. По химическому составу (таблица 2) изученные пыли ЦТ являются алюмосиликатами с модулем от 7,4 (Шивыртуйское) до 9,8 (Лютоское, Чугуевское) и содержанием свободной SiO₂ от 3,3% (Шивыртуйское, Чугуевское, Хонгурууиское месторождения) до 5,4% (Лютоское месторождение).

В состав пылей входят соединения железа, щелочно-земельных металлов, магния, меди, микропримеси молибдена, титана, ванадия, циркония, бария, стронция, кобальта, иногда мышьяка, а также хрома, бериллия, марганца, никеля, являющихся металлами-аллергенами. Будучи алюмосиликатами, пыли мало растворимы в щелочной среде, что способствует их задержке в легких.

Тем не менее, проведенный полуколичественный спектральный анализ задержанной в пульмональной области легких крыс пыли ЦТ Шивыртуйского месторождения через 6 месяцев после ее интратрахе-

ального введения выявил исчезновение в ее составе бария и стронция, что свидетельствует о возможности вымывания этих микроэлементов во внеклеточную жидкость легких и поступления их в лимфатическую и кровеносную системы. В кислой среде, а следовательно в желудочном соке, пыли хорошо растворимы, что тем более способствует вымыванию из ее каркаса катионов металлов и разному их биологическими жидкостями. Несколько менее растворимы в кислой среде оказались пыли с наиболее высоким модулем (Чугуевское и Лютогское месторождения).

Таблица 2.

Химический состав аэрозолей

Вид аэрозоля	Содержание элементов в пересчете на их окислы, %							
	мо- дуль	общ. SiO ₂	своб. SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	MgO	CaO	Na ₂ O
ЦТ Хон.	9,0	66,84	3,33	12,36	0,92	1,53	2,36	2,65
ЦТ Пег.	8,3	63,00	4,20	12,62	4,00	1,34	4,15	0,45
ЦТ Чуг.	9,8	70,92	3,40	12,11	1,03	0,53	2,56	0,62
ЦТ Шив.	7,4	62,64	3,33	14,17	2,65	1,19	2,61	1,75
ЦТ Лют.	9,4	66,60	5,40	12,16	0,20	0,76	1,93	2,00
кварц	-	98,60	95,00	н/о	0,88	н/о	н/о	н/о
каолин	3,1	54,20	15,00	29,10	2,00	0,47	1,55	0,60

Все пыли ЦТ содержат бенз(а)пирен в количествах (от 0,08 мкг/кг до 3,57 мкг/кг), не превышающих содержание бенз(а)пирена в земной коре. Однако выявлено, что в процессе переработки или хранения возможно дополнительное загрязнение продукта бенз(а)пиреном. В частности, содержание бенз(а)пирена в товарном продукте по сравнению с исходным содержанием в породе туфа Шивиртуйского месторождения увеличилось с 0,07 мкг/кг до 4 мкг/кг. Содержание бенз(а)пирена в сметах с оборудования (1,22 мкг/кг) и витающей респиральной пыли (1,30 мкг/кг) оказалось равным и ниже, чем в товарном продукте, вероятно, за счет "эффекта" разбавления. Адсорбционная способность пыли ЦТ Шивиртуйского месторождения по отношению к бенз(а)пирену достаточно высокая, но уступает хризотил-асбесту, а способность к десорбции адсорбированного

бенз(а)пирена бензолом и сывороткой более низкая, чем для канцерогенной сажи, что может определять депо этого канцерогена в легких.

Оценка LD_{50} в остром опыте на мышах BALB/c при внутрибрюшинном введении показала, что все изученные пыли ЦТ, за исключением туфа Пегасского месторождения, являются относительно безвредными (VI класс опасности), пыль Пегасского месторождения - практически нетоксичной (V класс опасности). Исходя из этого углубленная оценка общетоксического действия нами не проводилась, они рассценивались как аэрозоли преимущественно фиброгенного действия.

В ингаляционном эксперименте было найдено, что экспозиция всех видов пылей (ЦТ Шивиртуйского месторождения и "эталонных" - кварца и каолина) вызвали ту или иную степень дополнительной мобилизации альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) в дыхательные пути. При этом отношение числа НЛ к числу АМ (НЛ/АМ) во всех подопытных группах было выше, чем в контрольной группе, что является характерным для реакции альвеолярного фагоцитоза пылевых частиц. Однако степень этого сдвига зависела от вида ингалируемой пыли. Рассматривая показатель НЛ/АМ, как наиболее информативный критерий, можно прийти к заключению, что наиболее цитотоксичной из них является кварцевая пыль. Второе место по цитотоксичности занимает пыль ЦТ Шивиртуйского месторождения, третье - пыль каолина. Количество пыли, накапливающейся в легочной ткани за 3 и 9-месячный ингаляционный периоды, находилось в соответствии с их цитотоксичностью. Высокоцитотоксичная пыль кварца дала более существенную ($15,1 \pm 0,5$ мг и $30,4 \pm 1,4$ мг соответственно), а малоцитотоксичная пыль каолина - менее существенную задержку ($8,5 \pm 0,7$ мг и $14,1 \pm 0,5$ мг соответственно); по накоплению в легких пыль ЦТ заняла промежуточное положение ($14,6 \pm 0,7$ мг и $21,8 \pm 1,0$ мг соответственно). Точно также, по всем использованным количественным показателям интенсивности экспериментально-пневмокониотического процесса пыль, ЦТ Шивиртуйского месторождения заняла промежуточное положение между пылями кварца и каолина (Рис. 1).

Гистологическое исследование легких и лимфатических узлов экспериментальных животных дало результаты, согласующиеся с рассмотренными выше. Ингаляция кварцевой пыли вызвала в легких

развитие выраженного диффузно-очагового фиброза с наличием силикотических узелков во 2-3 степени склероза по классификации Белга и Кинга. Воздействие пыли ЦТ вызвали в легких пролиферативно-клеточную реакцию, картину активного фагоцитоза, лимфоидную гиперплазию, умеренный диффузно-очаговый склероз с наличием небольшого количества клеточно-пылевых узелков преимущественно в 1 степени склероза. Изменения сопровождались перекалибровкой сосудов легких и явлениями катарального бронхита. Результаты электронно-микроскопического исследования легких свидетельствуют, что цеолитсодержащая пыль вызывает ультраструктурные повреждения клеточного компонента сурфактантной системы (альвеолоцитов II типа, альвеолярных макрофагов). Наименее выраженные пневмокониотические изменения вызвала ингаляция пыли каолина, приведшая к развитию слабого диффузно-очагового пневмосклероза с единичными клеточно-пылевыми узелками 0-1 степени склероза и катаральному бронхиту.

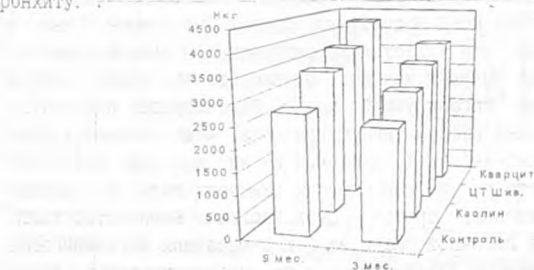


Рис.1. Абсолютное содержание оксипролина в легких крыс при ингаляционном поступлении аэрозолей

Ингаляционный эксперимент рассматривается нами как базовый, поскольку позволяет оценить в условиях, наиболее приближенных к производственной экспозиции, действие на легкие вновь изучаемой пыли ЦТ Шивертуйского месторождения в сравнении с пылью, вызывающей развитие типичного силикоза (кварцит), а также с пылью алюмосиликата, не имеющего особенностей кристаллической решетки цеолитов (каолинит). Исходя из результатов ингаляционного эксперимента прогнозирование пневмокониозоопасности пылей ЦТ остальных месторождений проводили путем сопоставления их фиброгенности с фиброгенностью пыли ЦТ Шивертуйского месторождения и тех же двух

"эталонных" пылей в хроническом интратрахеальном эксперименте.

Предварительное исследование цитотоксических свойств пылей ЦТ пяти месторождений, кварца и каолина в условиях "ин витро" и "ин vivo" показало, что все испытанные пыли вызывали как существенное снижение жизнеспособности клеточной культуры, так и увеличение отношения НЛ/АМ в бронхо-легочном лаваже. Однако цитотоксичность всех пылей ЦТ по объединенным критериям менее выражена, чем у пыли кварца и приближается к цитотоксичности каолина, либо занимает промежуточное положение между последним и кварцем (пыли Чугуевского и Лютского месторождений). Полученные результаты позволяют полагать, что изучаемые пыли ЦТ по фиброгенности в хроническом эксперименте будут уступать кварциту и приближаться к пыли каолина.

Результаты интратрахеального эксперимента свидетельствуют, что пыль кварца в оба срока исследования отличается от всех цеолитсодержащих пылей и каолина значительно более высокими показателями экспериментально-пневмокониотического процесса. Судя по этим же показателям, все цеолитсодержащие пыли обладают сходной фиброгенной активностью и в оба срока приближаются к каолину, либо занимают промежуточное положение между каолином и кварцитом (Рис. 2)

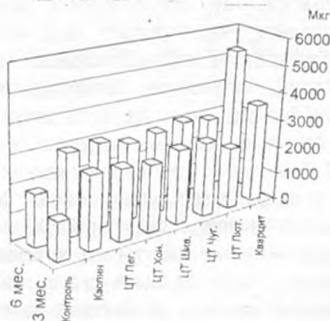


Рис.2. Абсолютное содержание оксипролина в легких крыс после интратрахеального введения пылей ЦТ.

При этом, несколько более цитотоксичные пыли Чугуевского и Лютского месторождений оказались и несколько более фиброген-

ными, чем остальные цеолитсодержащие пыли. Пыли характеризовались наиболее высоким модулем за счет большего содержания общего и свободного диоксида кремния. Наименьшие сдвиги, сравнимые со сдвигами при введении пыли каолина, вызвало введение пыли Хонгуруйского месторождения. Содержание пыли в легких животных подопытных групп с увеличением срока эксперимента снижается, что объясняется процессами самоочищения, однако наибольшее количество остаточной пыли обнаружено в легких животных группы "кварц" за счет его высокой цитотоксичности, в то время как при введении пылей ЦТ и каолина количество остаточной пыли в легких сопоставимы.

Алмосиликатные пыли (цеолитовые и каолин) вызвали в легких морфологически сходные изменения: умеренный интерстициальный пневмосклероз с наличием небольшого количества клеточно-пылевых узелков в 1, реже 2 степени склероза, тогда как кварцевая пыль привела к типичному экспериментальному силикозу с множественными силикотическими узелками в 3 степени склероза и грубому интерстициальному пневмофиброзу.

Результаты тестирования образцов в микроядерном тесте на мышах BALB/c свидетельствуют, что пыли ЦТ могут вызывать цитогенетическую нестабильность. Это согласуется с данными литературы (Снигирева Т.В. с соавт. 1991., Durnev A.D. et. al. 1993).

В наших опытах однократное внутрибрюшинное введение пылей ЦТ месторождений Хонгуруу, Чугуевское, Шивиртуйское, Лютогское в дозе $1/2 LD_{50}$ мышам BALB/c уже через 24 часа после введения вызвало в костном мозге индукцию ПХЭ с микроядрами. В сравнительном плане (Рис.3) пыль ЦТ Хонгуруйского месторождения вызвала наибольшую индукцию ПХЭ с микроядрами (различия с "физиологическим раствором" $p < 0,05$), сопоставимую с индукцией ПХЭ с микроядрами в костном мозге мышей при введении кластогена митомицина С в минимальной действующей дозе. Образцы пылей туфов Шивиртуйского и Чугуевского месторождений оказали на костный мозг мышей сходный цитогенетический эффект (различия с "физиологическим раствором" $P < 0,05$). Пыль ЦТ Лютогского месторождения вызвала в костном мозге мышей наименьшую индукцию микроядер (различия с "физиологическим раствором" $P = 0,05$), ее цитогенетическая активность минимальна. Пыли туфов месторождений Хонгуруу, Шивиртуйское, Чугуевское проявили слабую мутагенную активность в МТ (1 балл), пос-

кольку их введение вызвало в костном мозге мышей индукцию микро-ядер в ПХЭ, превышающую "спонтанный уровень" менее, чем в 10 раз [Бочков Н.П., 1989]. Пыль ЦТ Пегасского месторождения в данном тесте не вызвала достоверного увеличения в костном мозге мышей ПХЭ с микроядрами как в дозе $1/2 LD_{50}$, так и при повышении вводимой дозы до $3/4 LD_{50}$ (максимально переносимая доза), среднее число ПХЭ с микроядрами в костном мозге мышей составило соответственно $2,83 \pm 0,3$ и $3,83 \pm 0,6$, при введении физиологического раствора - $2,70 \pm 0,3$, $P > 0,05$, то есть можно говорить о том, что в наших опытах образец туфа Пегасского месторождения не оказал генотоксического действия на костный мозг мышей.

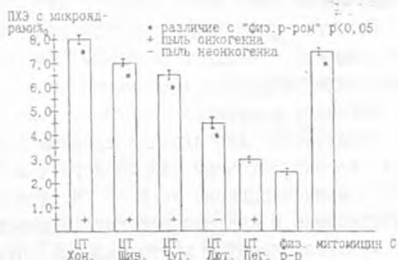


Рис.3. Активность пылей в микроядерном тесте, сопоставление с результатами экспериментов по определению онкогенности пылей

Введение в полость плевры крыс пылей ЦТ пяти отечественных месторождений показало, что у части подопытных животных развились предопухолевые изменения мезотелия в виде очаговой или диффузной гиперплазии и пролиферации мезотелиальных клеток. Предметелиомные изменения плевры по своему строению полностью соответствовали найденным Л.Н.Пылевым в опытах с асбестом (1975) и укладывались в предложенную им классификацию. У ряда животных во всех сериях опыта развились истинные мезотелиомы тех же вариантов гистологического строения, какие описываются при экспериментальных асбестовых мезотелиомах плевры (карциномоподобные, саркомоподобные и смешанного типа) с накоплением в опухолевых клет-

ках кислых ГАГ. Мезотелиомы были обнаружены макро- и микроскопически только у подопытных животных. В группе с введением пыли ЦТ Шивиртуйского месторождения мезотелиомы плевры обнаружены у 7 крыс (9,5% по отношению к числу доживших до обнаружения первой опухоли), при введении пыли Чугуевского туфа - у 5 животных (5,6%), при введении пыли туфа Хонгуруу - у 5 крыс (7,8%) - различия с контролем статистически значимы ($\chi^2 > 3,8$), при введении пыли туфа Пегасского месторождения - у 2 крыс (2,8%), при введении пыли Лятогского месторождения - 1 крысы (1,2%) - различия с контролем статистически не значимы ($\chi^2 < 3,8$). Первые мезотелиомы плевры развились (обнаружены) приблизительно в одно и то же время во всех сериях опытов - 21,5-24,5 месяцев, за исключением животных, получивших пыль Шивиртуйского месторождения (через 17,5 месяцев). Половых различий в частоте развившихся мезотелиом по группам не выявлено. Опухоли обладали местным деструктурирующим ростом, инфильтрируя межреберные мышцы, мышцы диафрагмы и легочную ткань, перикард и миокард. Наряду с этим, в подопытных группах были обнаружены две злокачественные эпителиальные опухоли легкого: 1 - плоскоклеточный рак легкого (месторождение Хонгуруу) и 1 - аденокарцинома легкого (Чугуевское месторождение), также отсутствовавшие в контрольной группе животных.

Помимо мезотелиальных и эпителиальных опухолей, у ряда подопытных крыс были обнаружены злокачественные лимфомы легких и брюшной полости и генерализованные злокачественные лимфомы. Эти новообразования обнаружены и у части контрольных животных (11% случаев), но реже, чем в подопытных группах. При введении пыли туфа Шивиртуйского месторождения локализованные и генерализованные злокачественные лимфомы найдены в 25,7% случаев, при введении пыли туфа Пегасского месторождения - в 27,8% (различия с контролем статистически значимы, $\chi^2 > 3,8$), при введении пылей туфов Лятогского, Хонгурууйского, Чугуевского месторождений - в 17,1%, 15,6%, 14,4% случаев соответственно (различия с контролем статистически не значимы, $\chi^2 < 3,8$).

Из опухолей других локализаций следует отметить возникновение плоскоклеточного ороговевающего рака почечной лоханки у 2 крыс (2,7%) при введении пыли туфа Шивиртуйского месторождения. Хотя различие с контролем статистически не значимо, опухоли почек у крыс, как правило, спонтанно не возникают. В месте введе-

ния пыли туфов Пегасского и Хонгуруйского месторождений соответственно у 4 (5,5 %) и у 4 (6,2 %) животных обнаружены подкожные фибросаркомы. Помимо описанных у животных подопытных и контрольной групп примерно в одинаковом проценте были выявлены опухоли локализаций (опухоли молочных желез, гипофиза и др.), имеющих, вероятно, спонтанное происхождение.

Результаты сравнительной оценки бластомогенности пылей ЦТ при внутриплевральном введении крысам Вистар (Рис.4) показало, что все они, за исключением пыли туфа Лютского месторождения, обладают слабой канцерогенной активностью. Причем канцерогенность пылей ЦТ Чугуевского, Пегасского и Хонгуруйского месторождений может быть расценена как более слабая, чем у Шивиртуйского месторождения. Пыль ЦТ Лютского месторождения в данных опытах не проявила канцерогенной активности.

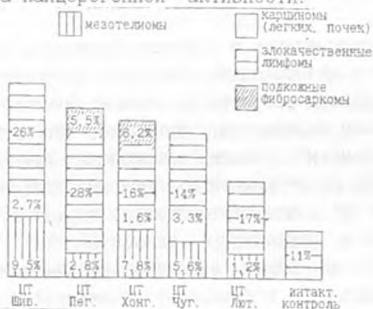


Рис.4. Сравнительная онкогенность пылей цеолитсодержащих туфов при внутриплевральном введении крысам Вистар

Следует подчеркнуть, что для пылей ЦТ Шивиртуйского, Чугуевского, Хонгуруйского месторождений выявлено соответствие между слабым мутагенным и канцерогенным эффектами (Рис.3).

Выяснение этиологии этого вида биологической агрессивности неволокнистых цеолитов (мутагенности, канцерогенности) требует специального изучения. Можно предположить, что она связана с наличием в изученных образцах волокнистых (игольчатых) цеолитов, например, морденита (у Чугуевского туфа) или других минеральных примесей, в том числе игольчатой структуры (Шивиртуйский, Хонгуруйский туфы), а также с наличием канцерогенных

(Mn, Ti, Cr, Be, Co, Ni, As) или радиоактивных элементов. Свой вклад могут вносить и другие микро- и макроэлементы и их сочетания, поскольку металлы могут ингибировать синтез РНК [Niyogi S.K. et al. 1981] вплоть до полного угнетения транскрипции (в порядке убывания эффекта Pb, Zn, Cu, Be, Cd, Ni, Ca, Mn, Mg, Sr), а также активировать (Mg, Mn, Co, Ni) или ингибировать (Be) синтез ДНК [Zakour R.A. et al 1981]. Можно также предположить, что она объясняется индукцией в клетках свободно-радикальных процессов. В частности, Даугель-Даугель Н.О. с соавт. (1995) выявили непосредственную связь мутагенной активности хризотил-асбеста и цеолита с образованием активных форм кислорода фагоцитирующими клетками и запуском процессов перекисного окисления липидов.

Зависимости между выраженностью мутагенного или канцерогенного эффекта и количеством бенз(а)пирена в пылях нами не обнаружено.

Хотя в ингаляционном и в интратрахеальном эксперименте пыли ЦТ найдены менее цитотоксичными и менее фиброгенными, чем кварцевая пыль, однако различие по всем количественным показателям не являлось резко выраженным. Учитывая, что для кварцевой пыли действует ПДК 1 мг/м^3 , вполне обоснованно принять для изученных цеолитсодержащих пылей клиноптилолит-гейландитового ряда ПДК не более, чем 2 мг/м^3 , что соответствует нормативу, установленному в РФ для цеолитов (природных и искусственных). Различия между эффектами действия разных цеолитсодержащих пылей оказались еще менее выраженными, что подтверждает возможность установления для них единой ПДК. Однако нельзя заранее исключить того, что цеолиты других месторождений окажутся существенно более или, наоборот, менее фиброгенными. Мы полагаем, что для выявления подобных случаев можно опираться на данные сравнительной цитотоксичности пылей ЦТ как "ин vivo", так и "ин vitro", поскольку в наших экспериментах даже небольшому различию по фиброгенности соответствовало различие по цитотоксичности. В качестве своего рода "эталоны" можно было бы пользоваться наиболее полно изученной пылью ЦТ Шивиртуйского месторождения. Остается, однако, не выясненным, почему эта пыль, более фиброгенная и цитотоксичная по сравнению с каолиновой по данным ингаляционного эксперимента, оказалась практически не отличающейся от нее по данным обоих интратрахеальных экспериментов и эксперимента "ин vitro". Возмож-

но, условия воздействия на легкие и макрофаги в этих экспериментальных моделях маскируют какие-то особенности цитотоксического (а через него - и фиброгенного) действия цеолитсодержащих пылей по сравнению с непористыми алюмосиликатами.

В целом проведенные эксперименты показали, что пыли ЦТ основных месторождений России клиноптилолит-гейландитового ряда, изученные нами в экспериментах, обладают сходной биологической активностью, а существующий для цеолитов в РФ норматив ПДК 2 мг/м³ допустим и может быть принят общим на все цеолиты клиноптилолит-гейландитового ряда.

В ы в о д ы

1. В комплексе вредных производственных факторов в условиях добычи, переработки, использования природных цеолитовых туфов ведущее значение имеет пылевой фактор. К другим неблагоприятным факторам производственной среды также относятся шум, общая и локальная вибрация, тяжелый физический труд, неблагоприятный микроклимат, токсические вещества выхлопных газов горно-добывающего оборудования, в условиях животноводческих и птицеводческих хозяйств также высокая бактериальная обсемененность воздуха.

2. Пыли ЦТ основных клиноптилолит-гейландитовых месторождений России (Шивиртуйское, Пегасское, Чугуевское, Лятогское, Хонгурууйское) имеют сложный минеральный и химический состав, высокую удельную поверхность и могут содержать в небольшом количестве игольчатые примеси. Являясь алюмосиликатами, они содержат 3-5% свободной двуокиси кремния, мало растворимы в щелочной среде (что способствует их задержке в легких) и хорошо растворимы в кислой среде (что способствует выходу микро- и макроэлементов из структурного каркаса пыли при ее заглатывании). Однако возможность вымывания макроэлементов из пыли, задержанной в легких, существует. Содержание бенз(а)пирена в ЦТ не выше, чем в земной коре. Бенз(а)пирен может дополнительно сорбироваться цеолитовой пылью из окружающей среды, а при попадании в легкие десорбироваться тканевыми жидкостями.

3. При хронической ингаляции пыль ЦТ накапливается в легочной ткани в массе, достаточной для развития пневмокониоза, несколько более пораженного по интенсивности, чем пневмокониоз при

действию каолина, но ниже по сравнению с экспериментальным силикозом.

4. Результаты интратрахеального эксперимента свидетельствуют, что пыли ЦТ клиноптилолит-гейландитовых месторождений обладает сходной цитотоксичностью и фиброгенностью и по силе эффектов приближаются к действию каолина, либо занимает промежуточное положение между ним и кварцем. Фиброгенность пылей изученного класса может прогнозироваться на основании ранговой оценки их цитотоксичности.

5. Пыли ЦТ не обладают выраженной острой токсичностью, но большинство из них характеризуется слабой генотоксичностью (за исключением пыли Пегасского месторождения) и слабой канцерогенной активностью (за исключением пыли Лютского месторождения).

6. Пыли ЦТ, изученные в экспериментах, обладают сходной биологической активностью, что позволяет считать оправданным установление для них единой ПДК 2 мг/м^3 , как это было принято ранее на основании изучения их фиброгенности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложен комплекс санитарно-технических и медико-профилактических мероприятий, направленный на оздоровление условий труда при добыче, переработке и использовании природного цеолитсодержащего сырья.

2. Внедрение результатов исследований в практику здравоохранения и сельского хозяйства осуществлялось на республиканском, отраслевом и местном уровнях.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Использование микроядерного теста для мутагенной оценки пылей техногенного и природного происхождения // в сб. Профессиональный рак. Материалы Всесоюзного Пленума Комитета по канцерогенным веществам при МЗ СССР, Свердловск 1-6 октября 1990 г. - Свердловск.: 1990. - С. 21-22. (в соавторстве).

2. Оценка содержания бенз(а)пирена в образцах цеолитсодержащего туфа Шивиртуйского месторождения // в сб. Перспективы применения цеолитсодержащих туфов Забайкалья. - Чита.: 1990. - С. 137-144. (в соавторстве).

3. О мутагенной активности цеолитсодержащего туфа Шивиртуйского месторождения // в сб. Перспективы применения цеолитсодержащих туфов Забайкалья. - Чита.: 1990. - С. 162-163. (в соавторстве).

4.0 канцерогенной активности цеолитсодержащих туфов Шивертуйского и Чугуевского месторождений // в сб. Природные цеолиты России. Тезисы докладов Республиканского совещания 25-27 ноября 1991 г. Новосибирск. - Новосибирск.: 1992. - т. 2. - С. 47-49. (в соавторстве).

5. Фиброгенные свойства пыли цеолитовых туфов некоторых отечественных месторождений и возможность их прогнозирования с помощью ускоренных методов // в сб. Природные цеолиты России. Тезисы докладов Республиканского совещания 25-27 ноября 1991 г. Новосибирск. - Новосибирск.: 1992. - т. 2. - С. 9-11. (в соавторстве).

6. Некоторые итоги изучения мутагенности, цитотоксичности и фиброгенности пыли цеолитового туфа Лютогского месторождения // в сб. Актуальные вопросы гигиены и эпидемиологии. - Екатеринбург: Уральский медицинский институт. - 1993. - С. 124-129. (в соавторстве)

7.0 биологической агрессивности цеолитсодержащего туфа Пегасского месторождения // Вестник онкологического научного центра. - 1994. - Приложение. - С. 3-6. (в соавторстве).

8. К вопросу о мутагенной активности пыли цеолитовых туфов некоторых отечественных месторождений // Гигиена и санитария - 1994. - №4. - С. 65-66. (в соавторстве).

9. Морфология экспериментального пневмокониоза, развивающегося при хронической ингаляции пыли природного цеолита // Тез. " 30 лет Центральной научно-исследовательской лаборатории УГМИ". - Екатеринбург: Ур. гос. мед. институт. - 1994. - С. 129-130. (в соавторстве).

10. Состояние альвеолярных макрофагов при экспозиции цеолитсодержащими пылями // там же С. 130-131.

11.0 канцерогенной активности цеолитсодержащего туфа Шивертуйского месторождения (шивертуйна) // Вестник онкологического научного центра. - 1995. - №1. - С. 12-16. (в соавторстве).

12.0 канцерогенной активности цеолитсодержащих туфов отечественных месторождений // Тез. "Вопросы онкологической помощи на этапе реформирования здравоохранения на Урале". - Екатеринбург.: 1996. - с. 39-40 (в соавторстве).

13. К вопросу безопасности цеолитных технологий // Гигиенический Вестник Урала. - Екатеринбург.: 1998. - вып. 2. - С. 13-14. (в соавт.)

14. Пути оздоровления условий труда в цеолитперерабатывающих отраслях // Принята в печать в сб. тез. докл. "35 лет Центральной научно-исследовательской лаборатории УГМА. - Екатеринбург: Ур. гос. медицинская академия. - 1999.

Подписано в печать 07.05.99г. Формат 60х84/16

Бумага писчая. Гарнитура литературная.

Печать офсетная. Тираж 100 экз. Заказ №58

Цена договорная

Адрес редакции: 620026, Россия, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, 32

Тел. 22 - 15 - 69