

*На правах рукописи*

Каюмова  
Екатерина Александровна

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ  
КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С УЛЬТРАДИСПЕРСНЫМ  
ПОРОШКОМ ПЬЕЗОКЕРАМИКИ**

03.00.13 Физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Томск – 2002

**Работа выполнена**  
**в Томском государственном педагогическом университете**  
**и Сибирском государственном медицинском университете, ЦНИИ**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор  
**Низкодубова С.В.**

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор  
**Бушов Ю.В.**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Агафонов В.И.**

Ведущая организация: Кемеровский государственный  
университет (г. Кемерово)

Защита состоится « 14 » марта 2002 года в 14 часов  
на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 Сибирского  
государственного медицинского университета (634050, г. Томск,  
Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской  
библиотеке Сибирского государственного медицинского университета  
(634050, г. Томск, пр. **Ленина**, 107).

2002 года.

**Бражникова Н.А.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Одним из важнейших направлений в химической промышленности Российской Федерации, в том числе, в конверсионной программе Сибирского химического комбината, является выпуск **ультрадисперсных порошков (УДП)** металлов и сплавов (А.П. Корнилов, 1996). Интерес к ультра- и **нанодисперсным** системам не случаен. Обладая уникальными техническими характеристиками, ультрадисперсные порошки используются в качестве катализаторов, адсорбентов, конструкционных материалов, применяются в радиоэлектронном производстве, в биомедицине (**Сироткина Е.Е. и соавт.**, 1996; **Хандорин Г.П. и соавт.**, 1996; Дедов Н.В. и **соавт.**, 2000; Кульков С.Н., Мельников А.Г., 2000; **Kobayashi E. et al.**, 1995 и др.). Перспективным направлением является выпуск **пьезокерамического** материала на основе **цирконата-титаната** свинца (УДП **пьезокерамики**). Широкое применение этот материал получил в оборонной промышленности при изготовлении гидроакустических приборов. Область применения **пьезокерамических** материалов постоянно расширяется.

Следует отметить, что входящие в состав ультрадисперсного порошка пьезокерамики оксиды тяжелых металлов (**свинца, циркония, титана, висмута** и др.), являются обычными компонентами окружающей нас среды. Все эти металлы в микроколичествах находятся в норме и в организме животных и **человека**. В достаточной степени изучены эффекты основного компонента порошка пьезокерамики - оксида свинца при избыточном его поступлении в организм, при этом показано, что особому, быстро проявляющемуся воздействию подвергается **эритроидный** росток кроветворения (**Бандман А.Л. и соавт.**, 1988; **Шепотько А.О. и соавт.**, 1993; **Чухловина М.Л.**, 1997). Отдельные работы посвящены исследованию биологической роли других композиционных элементов: оксида **циркония** (**Takamura K. et al.**, 1994; **White S.E. et al.**, 1994 и др.), оксида титана (**Фейгин Б.Г.**, 1988; **Schwager K.**, 1998 и др.), оксида **висмута** (Ахундов С.Р., 1986; **Cherian M. et al.**, 1983; **Sun H. et al.**, 1999 и др.), оксида марганца (**Гольдберг Е.Д.**, 1989; **Козлов Ю.А. и соавт.**, 1994), оксида хрома (Москалев Ю.И., 1985; М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, 2001), оксида кадмия (**Козлов Ю.А. и соавт.**, 1994). Решение вопроса о влиянии комплексного воздействия целого спектра элементов, входящих в состав порошка пьезокерамики, на системы организма было в основном сосредоточено на оценке **морфофункциональной** структуры печени, почек, легких экспериментальных животных (**Низкодубова С.В., Пеккер Я.С.**, 1996; **Кротенко Н.М. и соавт.**, 1996; **Мельчиков А.С., Байков А.Н.**, 1996). В то время как воздействие УДП пьезокерамики на показатели крови до настоящего времени остается практически не изученным, что делает эту проблему весьма актуальной.

Вместе с тем известно, что система крови является одной из наиболее лабильных систем **организма**, тонко реагирующей на различные изменения внешней и внутренней среды (**Гаврилов О.К. и соавт.**, 1985; **Новицкий В.В. и соавт.**, 1997; **Колосова М.В.**, 1999 и др.). В связи с этим при оценке реакций организма на действие любых химических факторов изменения показателей крови приобретают особо ценное значение. При этом качественные (структурно-метаболические) преобразования в клетках крови, обнаруживаемые современными методами, могут выявляться задолго до регистрируемых количественных нарушений. Таким образом, очевидна актуальность данного направления исследований, проводимых в рамках комплексной **программы** Сибирского химического комбината (г. Северск) и Сибирского **государственного медицинского университета** по

разработке предельно допустимой концентрации (ПДК) ультрадисперсного порошка пьезокерамики в воздухе рабочей зоны производства.

**Цель и задачи исследования.** Цель работы - изучить динамику количественных показателей и метаболический статус клеток периферической крови крыс при ингаляционном воздействии ультрадисперсного порошка пьезокерамики в хроническом эксперименте.

Предпринятое исследование было сосредоточено на решении следующих основных задач:

1. Изучить влияние порошка пьезокерамики на периферическое звено эритрона крыс в ингаляционном хроническом эксперименте.
2. Оценить изменения количественного состава и особенности **структурно-метаболического** статуса **нейтрофильных** лейкоцитов периферической крови белых крыс при ингаляционном хроническом воздействии пьезокерамического порошка.
3. Определить безопасный уровень УДП пьезокерамики для ингаляционного хронического воздействия методами расчета и в остром эксперименте на лабораторных мышках и крысах.

### Научная новизна

Впервые проведено комплексное изучение особенностей количественных показателей и метаболического статуса клеток периферической крови крыс при ингаляционном воздействии ультрадисперсного порошка пьезокерамики марки ЦТС-40 в хроническом эксперименте с использованием современных методов исследования (гематологических, цитохимических, с привлечением сканирующей электронной микроскопии).

Полученные результаты позволили установить, что длительное применение порошка пьезокерамики не вызывает изменений общего количества эритроцитов, уровня гемоглобина, цветного показателя у экспериментальных крыс в течение всего срока ингаляций. В то же время показано, что воздействие УДП пьезокерамики на животных сопровождается неспецифическими нарушениями поверхностной архитектоники мембран эритроцитов периферической крови у крыс опытной группы.

Отмечено увеличение числа лейкоцитов у подопытной группы животных в последние месяцы проведения ингаляций. Установлены нарушения ферментативных и **метаболических** субстанций **нейтрофильных гранулоцитов** в различные сроки проведения эксперимента.

Выявлено восстановление большинства нарушенных показателей крови уже через месяц после отмены ингаляционного воздействия УДП пьезокерамики (период последствия). Анализ результатов экспериментальных исследований позволяет говорить о слабовыраженном обратимом влиянии порошка пьезокерамики в концентрации  $15 \text{ мг/м}^3$  на показатели системы крови.

### Практическая значимость работы

Проведенное нами исследование состояния системы крови крыс при длительном ингаляционном воздействии ультрадисперсного порошка пьезокерамики является фрагментом комплексной научной программы, направленной на определение предельно допустимой концентрации данного вещества в воздухе рабочей зоны (ПДК<sub>в р з.</sub>) в цехе химического комбината.

## Основные положения, выносимые на защиту

Ультрадисперсный порошок **пьезокерамики** не вызывает изменений количественных показателей красной крови (общее количество эритроцитов, уровень **гемоглобина**, цветной показатель) в ходе эксперимента.

**Длительное** воздействие ультрадисперсного порошка пьезокерамики сопровождается обратимыми неспецифическими нарушениями поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови белых крыс.

Состояние **гранулоцитопозза** у крыс в хроническом эксперименте с **пьезокерамическим** порошком характеризуется развитием **лимфоцитарного** лейкоцитоза (к концу 3 мес. проведения ингаляций) и **эозинофилии** (после 4 мес. воздействия). Через месяц после отмены ингаляций нарушенные показатели белой крови не отличаются от фоновых и контрольных значений.

Хроническое ингаляционное воздействие порошком пьезокерамики вызывает обратимые изменения цитохимических параметров **сегментоядерных** лейкоцитов (снижение активности кислой, щелочной **фосфатаз**, содержания гликогена) в различные сроки исследования.

Выявленные нарушения показателей периферической крови у подопытной группы крыс в большой степени обусловлены воспалительными явлениями в легких на фоне длительного ингаляционного воздействия **УДП** пьезокерамики.

**Апробация работы и публикации.** Основные материалы работы доложены и обсуждены на III, IV межвузовских научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых (Томск, 2000, 2001), на международном конгрессе «**Наука**, образование, культура на рубеже тысячелетий» (Томск, 1999), на 6-й **научно-технической** конференции Сибирского химического комбината (**Северск**, 2000).

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 1 статья в центральном рецензируемом журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 2 статьи в журнале «Вестник **ТГПУ**», остальные — в региональных сборниках научных трудов и материалах конгрессов и конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 123 страницах **машинописного текста**, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 8 таблицами и **11** рисунками. Библиографический указатель включает 262 источников (**197** - отечественных и 65 зарубежных).

Автор выражает искреннюю признательность научным руководителям **д.м.н.**, профессору С.В. Низкодубовой и к.м.н., с.н.с. Н.М. Шевцовой, а также **д.м.н.**, профессору Ю.А. Козлову, к.б.н. Н.М. **Кротенко**, главному специалисту электронной техники ЦНИЛ СГМУ А.Н. Михаленко за ценные теоретические и методические рекомендации, большую практическую помощь; зав. ЦНИЛ СГМУ **д.м.н.**, профессору А.Н. **Байкову** за оказанное содействие в организации и проведении экспериментальных лабораторных исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультрадисперсный порошок пьезокерамики марки **ЦТС-40** предоставлен для изучения **Научно-исследовательским** и конструкторским институтом (НИКИ) Сибирского химического комбината г. **Северска**.

Химический состав вещества: оксид свинца (PbO) - 64%, оксид циркония (**ZrO<sub>2</sub>**) - 21%, оксид титана (**TiO<sub>2</sub>**) - 11%, оксид висмута (**Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**) - 0,5%; суммарное содержание

других компонентов (оксиды кадмия, марганца, стронция, хрома) - 3,6%. Молекулярная масса соединения - **314,97**.

УДП **пьезокерамики** - вещество желтого **цвета**, не имеющее специфического запаха. При температуре 1500 °С внешний вид порошка не изменяется (не плавится и не испаряется). Размер частиц - от 2,5 до 0,5 мкм.

При **электронно-микроскопическом** исследовании порошка пьезокерамики показано, что частицы твердого раствора **цирконата-титаната** свинца имеют вид сфер со средним диаметром **0,1** мкм и несколько реже вид поликристаллических пленок, со средним диаметром 0,5 мкм (по данным НИКИ). Фазы свободных оксида свинца и диоксида титана представлены **наномерными** включениями, распределенными в фазе твердого раствора цирконата-титаната свинца (ЦТС), при этом средний диаметр частиц оксидов составляет 0,014 мкм.

Исследования проведены на 154 белых беспородных крысах-самцах массой **180–220** г и 56 белых мышах-самцах массой **20–30** г.

Подопытные животные содержались в стандартных условиях вивария с естественной сменой светового дня, со свободным доступом к корму и воде.

В соответствии с задачами исследования было проведено 20 серий эксперимента (табл. 1).

**Таблица 1**

**Распределение животных по сериям эксперимента**

№ п/п	СЕРИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА	КОЛИЧЕСТВО ЖИВОТНЫХ
1	2	3
1	Внутрижелудочное введение УДП пьезокерамики мышам в дозе <b>10 мг/кг</b> массы тела	8
2	Внутрижелудочное введение УДП пьезокерамики мышам в дозе <b>20 мг/кг</b> массы тела	8
3	Внутрижелудочное введение УДП пьезокерамики мышам в дозе <b>80 мг/кг</b> массы тела	8
4	Внутрижелудочное введение УДП пьезокерамики мышам в дозе <b>500 мг/кг</b> массы тела	8
5	Внутрижелудочное <b>введение</b> УДП пьезокерамики мышам в дозе <b>1000 мг/кг</b> массы тела	8
6	Внутрижелудочное введение УДП пьезокерамики мышам в дозе <b>2500 мг/кг</b> массы тела	8
7	Внутрижелудочное введение УДП пьезокерамики мышам в дозе <b>5000 мг/кг</b> массы тела	8
8	Ингаляционное воздействие УДП пьезокерамики на крыс в концентрации <b>0,50 мг/м<sup>3</sup></b>	10
9	Ингаляционное воздействие УДП пьезокерамики на крыс в концентрации <b>2,5 мг/м<sup>3</sup></b>	10
<b>10</b>	Ингаляционное воздействие УДП пьезокерамики на крыс в <b>концентрации</b> <b>5 мг/м<sup>3</sup></b>	10
11	Ингаляционное воздействие УДП пьезокерамики на крыс в <b>концентрации</b> <b>25 мг/м<sup>3</sup></b>	10
12	Ингаляционное воздействие УДП пьезокерамики на крыс в концентрации <b>50 мг/м<sup>3</sup></b>	10

1	2	3
13	Ингаляционное воздействие УДП пьезокерамики на крыс в концентрации 100 мг/м <sup>3</sup>	10
14	Ингаляционное воздействие УДП пьезокерамики на крыс в концентрации 150 мг/м <sup>3</sup>	10
15	Изучение действия УДП пьезокерамики на систему крови при двухнедельном ингаляционном введении вещества крысам в концентрации 15 мг/м <sup>3</sup>	8 (опыт) + 6 (контроль)
16	Изучение действия УДП пьезокерамики на систему крови при месячном ингаляционном введении вещества крысам в концентрации 15 мг/м <sup>3</sup>	8 (опыт) + 6 (контроль)
17	Изучение действия УДП пьезокерамики на систему крови при 2-месячном ингаляционном введении вещества крысам в концентрации 15 мг/м <sup>3</sup>	8 (опыт) + 6 (контроль)
18	Изучение действия УДП пьезокерамики на систему крови при 3-месячном ингаляционном введении вещества крысам в концентрации 15 мг/м <sup>3</sup>	8 (опыт) + 6 (контроль)
19	Изучение действия УДП пьезокерамики на систему крови при 4-месячном ингаляционном введении вещества крысам в концентрации 15 мг/м <sup>3</sup>	8 (опыт) + 6 (контроль)
20	Изучение действия УДП пьезокерамики на систему крови в отдаленный срок (5 месяцев после начала ингаляций)	8 (опыт) + 6 (контроль)

В соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованию новых химических веществ, на первом этапе работы производится предварительный расчет ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ) соединения (Пивоваров Ю.П., 1999). Для этой цели обычно используют ряд констант (молекулярная масса, растворимость вещества в воде, температура кипения, температура плавления и др.). Предлагаемые в литературе формулы (Беспмятов Г.А., Кротов Ю.А., 1985) предназначены, главным образом, для неорганических соединений с температурой кипения вещества до 300 °С, температурой плавления - до 180 °С. УДП пьезокерамики не плавится и не испаряется при температуре 1500 °С, выше которой вещество не нагревали. В связи с этим, при расчетном выведении ОБУВ пьезокерамического порошка для воздуха рабочей зоны за основную константу принята молекулярная масса вещества. Расчет производился по уравнению

$$\lg \text{ПДК (мг/м}^3) = \lg M - 1,4 - 0,0077 M,$$

где M - молекулярная масса вещества.

Согласно гигиеническим нормативам следующий этап работы - определение среднесмертельной концентрации (CL<sub>50</sub>) и среднесмертельной дозы (DL<sub>50</sub>) вещества. Было проведено 14 серий лабораторных опытов в двух вариантах введения ультрадисперсного порошка - внутрижелудочном и ингаляционном.

Однократное внутрижелудочное введение ультрадисперсного порошка пьезокерамики в возрастающих дозах (согласно сериям эксперимента) мышам осуществлялось металлическим зондом с помощью шприца. Исследования проводились в одно и то же время, натошак. Исследуемый порошок растворяли в 0,5 мл 1-2% раствора крахмала (Сидоренко Г.И., Золотов П.А., 1977). На протяжении 14 дней после введения порошка наблюдали за общим состоянием животных, поведением, аппетитом, качеством шерстяного покрова.

Однократное (4-часовое) ингаляционное воздействие пьезокерамическим порошком на крыс в возрастающих, согласно сериям эксперимента, концентрациях проводилось в камере закрытого типа объемом 100 л (камера Боярчука) с вентиляционной уста-

новкой для распыления **вещества**. Продолжительность наблюдения после затравки составляла 14 дней.

Для оценки воздействия порошка **пьезокерамики** на количественные и качественные показатели крови при длительном применении был предпринят хронический эксперимент. Животные опытной группы в течение четырех месяцев шесть дней в неделю подвергались 4-часовым ингаляциям **пьезокерамическим** порошком в дозе **15 мг/м<sup>3</sup>**. Наблюдения за крысами проводили ежедневно, кровь для исследования забирали по срокам: до начала ингаляционного воздействия (**фон**), через 2 недели, **1, 2, 3, 4** месяца и через месяц после его окончания (отдаленные результаты) из хвостовой вены. Контрольная группа крыс находилась в тех же условиях, что и основная (**температура**, влажность, иммобилизация животных на время проведения ингаляций, отсутствие корма и воды в эти часы, шум вентиляционной установки).

По общепринятым гематологическим методикам (**Гольдберг Е.Д. и соавт.**, 1992) в крови определялись следующие показатели: уровень гемоглобина (по **Сали**), общее количество эритроцитов и лейкоцитов, величина цветного показателя, производился подсчет **лейкограмм** в относительных и абсолютных единицах.

Особенности поверхностной архитектуры эритроцитов изучали методом сканирующей электронной микроскопии. Для этого биопрепараты периферической крови обрабатывали в соответствии с методикой, предложенной Г.И. **Козинцом** и соавт. (1977). Препараты исследовали в сканирующем электронном микроскопе «РЭМ-200».

Для оценки ферментативной и метаболической активности **нейтрофильных гранулоцитов** периферической крови проводилось определение активности щелочной **фосфатазы** методом **азосочетания** в модификации А.Г. **Михеева** (1970); кислой **фосфатазы** по методу **Burstone** (1958) и **Li** (1970) (**Меньшиков В.В.**, 1987); **миелопероксидазы** по методике, разработанной **Graham-Knoll** (**Хейхоу Ф.Г., Кваглино Д.**, 1983); определение содержания липидов по методу **Sheenan H.L., Storey G.W.**, (1974); гликогена с помощью метода **Mc. Manus** (1985) (**Меньшиков В.В.**, 1987). При цитохимическом исследовании использовалась полуколичественная оценка результатов по принципу **Астальди**, основанная на выявлении различной степени интенсивности специфической окраски и **выражении** результата в виде среднего цитохимического коэффициента (**СЦК**) по **L. Karlow** (1955).

Полученные результаты обработаны с помощью специализированных статистических пакетов **Statistica 5.14** и **Excel** с применением **t-критерия Стьюдента**.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Расчет ориентировочно безопасного уровня воздействия ультрадисперсного порошка пьезокерамики производился по молекулярной массе вещества. Полученная величина ОБУВ, равная **0,0471 мг/м<sup>3</sup>**, позволяет отнести **пьезокерамический** порошок к I классу опасности.

Определение **DL<sub>50</sub>** проводилось на белых мышах (n=56). Исследования показали, что при **внутрижелудочном** способе поступления ультрадисперсного порошка пьезокерамики в возрастающих дозах: 10, 20, 80, 500, 100, 2500, 5000 **мг/кг** массы тела животных не выявлено признаков токсического действия **вещества**. В течение 2 недель на-

блюдения после воздействия все животные остались живы. За время наблюдения не отмечалось изменений качества шерсти мышей, животные были **подвижны**, имели хороший аппетит.

Определение  $CL_{50}$  проводилось на белых крысах ( $n=70$ ). Ингаляционное **4-часовое** воздействие **пъезокерамическим** порошком в концентрациях  $0,50 \text{ мг/м}^3$ ;  $2,50 \text{ мг/м}^3$ ;  $5 \text{ мг/м}^3$ ;  $25 \text{ мг/м}^3$ ;  $50 \text{ мг/м}^3$ ;  $100 \text{ мг/м}^3$  и в максимальной рекомендуемой концентрации  $150 \text{ мг/м}^3$  также не вызвало каких-либо отклонений в состоянии и поведении животных. Все крысы были живы в последующие 2 недели.

Таким образом, на данном этапе работы видно существенное различие экспериментальных и расчетных показателей по классу опасности порошка **пъезокерамики**. Вызвано это, по нашему мнению, прежде всего, особенностями структуры **порошка**. При существующей технологии **плазмохимического** производства **УДП** пьезокерамики, когда свободные оксиды «спекаются» в **высокоэнтальпийном** газовом потоке при температуре около  $4000\text{--}6000 \text{ К}$  и высоком давлении в единый керамический конгломерат, происходит качественное изменение **физико-химических** свойств композиционных элементов порошка, приводящее к снижению их собственных эффектов (здесь мы имеем в виду токсичность оксида свинца), или имеет место выраженный антагонизм между компонентами данного вещества. Необходимо учитывать и тот факт, что отсутствие токсичности порошка, показанное в остром эксперименте, могло быть вызвано не растворимостью соединения в воде (по данным НИКИ и на основании собственных исследований) и, следовательно, биологических средах **организма**. Завышенные расчетные показатели по классу опасности можно объяснить отсутствием в гигиенической практике объективных формул для вычисления  $ПДК_{в,р,з}$  многокомпонентных неорганических соединений. Кроме того, расчет по эмпирическим формулам в силу **физико-химических** особенностей изучаемого порошка (высокая температура кипения, плавления **вещества**, нерастворимость в воде и др.) осуществлялся на основании лишь одной константы — молекулярной массы соединения, что также могло стать причиной различия между расчетными и экспериментальными величинами. Проведенные исследования позволили нам подобрать концентрацию порошка пьезокерамики для проведения ингаляционного хронического эксперимента, равную  $15 \text{ мг/м}^3$ .

Характеризуя результаты проведенного **хронического эксперимента**, следует прежде всего отметить, что за все время наблюдения общее **состояние** подопытной группы крыс (поведение, аппетит, состояние шерсти) не отличалось от контрольной группы, у животных отмечался естественный прирост массы тела.

Ведя речь о возможном характере воздействия порошка пьезокерамики на различные системы организма, в частности, на показатели системы крови, важно упомянуть особенности структуры данного **вещества**. Так, электронно-микроскопическое исследование пьезокерамического порошка (по данным НИКИ Сибирского химического комбината) свидетельствует о том, что его частицы имеют вид пленок различной формы и сфер с неравномерной, шиповатой поверхностью. Размер частиц (около  $0,5 \text{ мкм}$ ), их форма позволяют утверждать, что попадая в дыхательные пути, частицы порошка задерживаются на слизистой оболочке бронхов, на внутренней поверхности альвеол (**сурфактантном** альвеолярном комплексе), вызывая раздражение и, вероятно, повреждение.

В защите легких от повреждения первостепенное значение имеет система **мононуклеарных** фагоцитов. От ее состояния, мобилизационной готовности, функциональных **резервов** в значительной мере зависит **резистентность** легочной ткани к продуктам во вдыхаемом воздухе. В то же время, легочные макрофаги служат эффекторами воспаления, которое разыгрывается в легких под действием различной природы **раздражителей**. Чаще всего **макрофагальный** барьер легких надежен и поверхность альвеол остается **стерильной**. Однако бывают ситуации, когда легочные макрофаги и система **мононуклеарных** фагоцитов в целом впадают в состояние депрессии под **действием** различных видов пыли. В таком случае возникает реальная угроза стойкого инфицирования легкого, что проявляется в том или ином варианте хронического воспаления (**Маянский Д.Н., 1991**). В нашем случае ежедневное (в течение 4 мес.) попадание порошка **пьезокерамики** и его накопление в респираторных отделах легких, с большой долей вероятности могут **способствовать** возникновению неспецифического воспалительного **процесса**.

Данное предположение подтверждает исследование морфологов А.С. **Мельчикова** и **соавт.** (1997), проведенное на базе Сибирского медицинского университета на нашем **материале**. Показанные авторами экспериментальные данные свидетельствуют о наличии неспецифического воспалительного процесса в **легких**. Принимая во внимание полученные факты, необходимо отметить, что в реализации подобного **рода** воспалительной реакции особенно большие изменения наблюдаются со стороны системы крови (**Маянский Д.Н., 1991**).

Известно, что первичными признаками токсического влияния **свинцосодержащих** веществ на организм являются изменения картины крови. Так, при воздействии **свинцовых** аэрозолей наблюдаются существенные нарушения в системе **эритроцитоза: базофильная** зернистость эритроцитов, подавление синтеза молекул **гемоглобина**, анемии и т.д. (Арутюнов В.Д. и **соавт.**, 1977; Лысенко Я.О., 2000; **Belloni-Olivi L. et al.**, 1996). Однако, проведенное нами исследование динамики уровня гемоглобина крови, количества эритроцитов и цветного показателя, указывающего на нормальное, пониженное или повышенное содержание гемоглобина в красных **клетках**, крыс на протяжении всего срока ингаляций порошком пьезокерамики и через месяц после их окончания не позволило выявить статистически значимых отличий в величине данных показателей по сравнению с аналогичными значениями фона и контроля (табл. 2). Полученные результаты подтверждают нашу точку зрения о специфическом строении молекул порошка пьезокерамики, в которых токсичность оксида свинца нивелирована остальными компонентами, либо изолирована самой структурой **пьезокерамической** частицы.

Несмотря на отсутствие очевидных признаков нарушения эритроцитарного гомеостаза в ходе **эксперимента**, проведенное нами электронно-микроскопическое исследование морфологического статуса эритроцитов обнаружило факт значительных изменений эритроцитарного звена у крыс опытной группы. Так, процентное содержание морфологических форм эритроцитов у животных фоновой группы выглядело следующим образом: **86,00±0,12%** эритроцитов были представлены функционально полноценными двояковогнутыми дисками; на **клетки**, способные к обратной трансформации (переходные формы) приходилось в среднем **12,20±0,10%**; необратимые **предгемолитические** формы составляли **1,53±0,05%** и лишь **0,26±0,02%** приходилось на дегенеративно измененные клетки (табл. 3). Уже через две недели от начала эксперимента у опытных

животных наблюдалась дезорганизация поверхностной ультраструктуры эритроцитов, выражавшаяся в достоверном уменьшении количества обратимо измененных клеток (в основном за счет плоских дисков) на 2,6% и в увеличении числа дегенеративных форм эритроцитов на 4,4% по сравнению с фоном. Через месяц от начала ингаляций отмечалось увеличение морфологической неоднородности **эритроцитарной** популяции: выявлено достоверное ( $p < 0,01$ ) по сравнению с фоном снижение содержания нормальных **дискоцитов** (на 2,2%) и увеличение количества переходных (на 6,5%), **предгемолитических** (на 46%) и дегенеративных форм (на 150%). При этом у животных, подвергавшихся ингаляциям, происходило увеличение соотношения размеров внутреннего и внешнего диаметров эритроцитов по сравнению с таковым у фоновой группы в среднем на 11% ( $p < 0,001$ ) (табл. 4).

В течение следующих двух сроков наблюдения регистрировалось дальнейшее снижение в популяции циркулирующих эритроцитов доли клеток в форме двояковогнутого диска при увеличении процента переходных, **предгемолитических** и дегенеративно измененных форм. Соотношение размеров центральной впадины к внешнему диаметру эритроцитов у опытных животных за этот период не претерпело каких-либо изменений по сравнению с аналогичным показателем в месячный срок исследования, т.е. достоверно превышало значения фона и контроля. Не исключено, что последнее имеет приспособительный характер, поскольку, **очевидно**, вследствие изменений, происходящих в легких под воздействием **УДП пьезокерамики (Мельчиков А.С. и соавт., 1996)**, повышается нагрузка на основную функцию эритроцитов - перенос кислорода в связи с возрастающими потребностями в нем тканей. Как нам представляется, клетки, приобретая более адекватную для газообмена форму, увеличивают площадь поверхности по сравнению с нормальными эритроцитами.

К концу проведения ингаляций количество дискоцитов было ниже фонового значения уже на 3,7% ( $p < 0,01$ ), в то время как число обратимо измененных эритроцитов, необратимо измененных и дегенеративных клеток достоверно превышало показатели фона на 17, 39 и 200% соответственно (табл. 3). Показатель сферичности эритроцитов в данный срок не отличался от фоновых значений.

Выявленная у крыс, находившихся под воздействием порошка пьезокерамики, дезорганизация поверхностной архитектоники эритроцитов может расцениваться как неспецифическая трансформация **эритроцитарного гомеостаза**, возникшая в ответ на изменения, происходящие в **легких**. В пользу этого свидетельствуют многочисленные литературные данные, говорящие об однонаправленных изменениях поверхностной архитектоники мембран красных клеток при различных патологических процессах (сахарный диабет, ожоговая **травма**, злокачественные образования и др.) (Колосова **М.В.** и **соавт., 1997**; Батухин **А.В.**, 1998; Грацианова **Н.Д.**, 1999; Новицкий **В.В.** и **соавт., 2000**; Рязанцева **Н.В.** и **соавт., 2000** и др.). С другой стороны, обнаруженный полиморфизм циркулирующих клеточных элементов красной крови (увеличение количества обратимо измененных и не способных к обратной трансформации форм клеток) является объективным признаком ускоренного старения зрелых эритроцитов (Крымский **Л.Д.** и **соавт., 1976**; Бойтлер **Э.**, 1981; Колосова **М.В.**, 1999; **Степовая Е.А.**, 1999). В этой связи представляют интерес результаты исследования **Е.Г. Кирдей** (1989), которые свидетельствуют о способности **про-**

**дуктов** распада эритроцитов усиливать гуморальные и клеточные защитные реакции организма на чужеродные **вещества**, а также неспецифические защитные реакции.

Длительно сохраняющиеся нарушения формы и рельефа поверхности эритроцитов определяют их функциональную неполноценность, что в свою очередь может явиться причиной нарушения газотранспортной функции крови, снижения деформируемости эритроцитов и изменения реологических свойств крови (**Козинец Г.И., Симоварт Ю.А.**, 1984; **Казеннов А.М., Маслова М.И.**, 1987; Bessis M., Lessin L.S., 1970 и др.). Выявленная в ходе исследования неполноценность эритроидных клеток, расцениваемая нами как отражение универсальной типовой патологической реакции полома на уровне системы крови, может, по всей видимости, стать причиной анемических состояний при дополнительных возмущающих **эритропоз** воздействиях, которые в корме легко компенсируются высокими регенераторными возможностями **эритрона**.

Возникающие на фоне воздействия **УДП пьезокерамики** структурные изменения в эритроцитах практически полностью восстанавливаются в период последействия. Так, исследование, проведенное через 1 мес. после окончания 4-х месячных ингаляций порошком, выявило, что процентное содержание дискоцитов в группе опытных животных по сравнению с предыдущими показателями заметно увеличилось, но тем не менее оставалось ниже фонового ( $p < 0,05$ ). При этом впервые в наших исследованиях отмечалось достоверное увеличение доли эритроцитов с множественными выростами ( $p < 0,01$ ) за счет снижения числа дискоцитов с гребнем ( $p < 0,05$ ). Однако суммарное количество переходных эритроцитов, непременных и дегенеративных форм уменьшилось и не вышло за рамки аналогичных значений **фона**. Соотношение размера центральной впадины к внешнему диаметру клетки соответствовало фоновым значениям.

Одну из причин изменения показателей, отражающих **морфофункциональный** статус эритроцитов, мы видим как отражение адаптационных процессов организма крыс в условиях действия патогенных факторов (ингаляционное поступление УДП пьезокерамики). Нормализацию измененных величин поверхностной топографии эритроцитов уже через месяц после прекращения ингаляций также можно рассматривать как вариант адаптации к изменившимся условиям функционирования организма животных. По всей видимости, этого срока достаточно для восстановления нарушенных показателей, что свидетельствует об обратимом характере воздействия изучаемого **порошка**.

## Показатели периферической крови у крыс в хроническом эксперименте сульфадисперсным порошком пьезокерамики (числитель) и у контрольной группы (знаменатель), (М±m)

ПОКАЗАТЕЛИ	СРОКИ ИССЛЕДОВАНИЯ												
	ФОН	2 НЕДЕЛИ		1 МЕСЯЦ		2 МЕСЯЦА		3 МЕСЯЦА		4 МЕСЯЦА		5 МЕСЯЦЕВ	
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1													
ГЕМОГЛОБИН, г/л	172,62±1,29	170,75±0,75 170,63±1,87	172,13±1,23 170,75±0,75	171,25±1,00 172,75±0,75	173,00±0,85 173,88±0,61	172,50±1,12 173,75±0,96	170,00±2,36 171,63±1,13						
ЭРИТРОЦИТЫ, Т/л	7,61±0,08	7,57±0,14 7,60±0,03	7,64±0,12 7,59±0,12	7,58±0,13	7,67±0,12	7,47±0,17	7,44±0,20 7,49±0,15						
ЦВЕТНОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ	1,13±0,01	1,12±0,01	1,13±0,02 1,13±0,02	1,14±0,02	1,14±0,02	1,18±0,03	1,16±0,05 1,15±0,02						
ЛЕЙКОЦИТЫ, Г/л	9,96±0,21	9,75±0,54	10,05±0,41	9,55±0,66	11,22±0,48 <sup>***</sup> 9,86±0,065	9,66±0,49	9,85±0,36						

## НЕЙТРОФИЛЫ:

## ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА

ПАЛОЧКО-ЯДЕРНЫЕ, %	1,50±0,43	1,50±0,62	0,83±0,40 1,50±0,34	1,00±0,37	0,74±0,31 0,67±0,33	1,00±0,26	0,57±0,20 0,67±0,33						
ПАЛОЧКО-ЯДЕРНЫЕ, Г/л	0,15±0,04	0,14±0,05 0,15±0,06	0,15±0,03	0,10±0,03	0,08±0,04 0,08±0,03	0,10±0,03 0,10±0,03	0,07±0,03						
СЕГМЕНТО-ЯДЕРНЫЕ, %	18,33±1,43	16,17±3,94 15,33±1,33	16,83±1,08 16,67±0,95		15,83±1,05	17,50±0,92	17,50±0,85						
СЕГМЕНТО-ЯДЕРНЫЕ, Г/л	1,83±0,14	1,73±0,42 1,50±0,13	1,64±0,11 1,67±0,10	1,61±0,20	1,78±0,19 1,56±0,10	1,69±0,09	1,82±0,13 1,72±0,08						
ЭОЗИНОФИЛЫ, %	1,83±0,65	3,83±0,87	3,17±0,60	2,33±0,76	2,88±0,44 2,33±0,42	6,25±1,08	1,43±0,37 1,67±0,33						

Таблица 2 (продолжение)

I	2	3	4	5	6	7	8
ЭОЗИНОФИЛЫ, Г/л	0,18±0,07	0,39±0,09 0,37±0,09	0,24±0,07 0,32±0,06	0,29±0,05 0,22±0,07	0,32±0,05 0,23±0,04	0,72±0,12 0,19±0,04	0,15±0,04 0,16±0,03
БАЗОФИЛЫ, %	0	0 0,33±0,21	0 0,17±0,17	0,16±0,17 0,17±0,17	0 0	0,25±0,16 0,17±0,17	0 0
БАЗОФИЛЫ, Г/л	0	0 0,03±0,02	0 0,02±0,02	0,02±0,02	0 0	0,03±0,02 0,02±0,02	0,03±0,02 0
МОНОЦИТЫ, %	3,17±0,60	4,83±0,75 4,83±0,87	4,17±0,70 4,67±0,42	4,83±0,79 4,50±0,99	5,00±1,06	3,99±0,46 3,67±0,42	3,17±0,48
МОНОЦИТЫ, Г/л	0,32±0,06	0,47±0,09	0,41±0,07 0,47±0,04	0,45±0,06 0,43±0,09	0,49±0,10	0,35±0,04	0,29±0,05 0,31±0,05
ЛИМФОЦИТЫ, %	75,17±0,60	74,18±3,16	73,83±1,05	75,01±2,13 75,17±3,15	76,00±1,92 76,17±0,83	75,66±0,56	77,00±0,89
ЛИМФОЦИТЫ, Г/л	7,49±0,06	7,23±0,31	7,36±0,05 7,42±0,11	7,40±0,19 7,17±0,30	8,53±0,22 7,50±0,08	8,20±0,29 7,31±0,05	7,59±0,09

Примечание: \* - достоверные отличия от фона (p<0,05);

\*\* - достоверные отличия от фона (p<0,01);

^ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p<0,05);

^^ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p<0,01).

Таблица 3

Морфологическая характеристика популяции эритроцитов периферической крови (% у крыс, находившихся под воздействием УДН пьезокерамики (числитель) и у контрольной группы (знаменатель), М±m)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ	ФОН	2 НЕДЕЛИ	1				2				3				4				5							
			МЕСЯЦ				МЕСЯЦА				МЕСЯЦА				МЕСЯЦА				МЕСЯЦА							
<b>ДИСКОЦИТЫ</b>	86,00 ± 0,12	86,00±0,10	84,12±0,2	86,17±0,18	83,23±0,1	85,99±0,23	83,04±0,12	86,10±0,05	82,8±0,08	85,43±0,34																
ОБРАТИМО ТРАНСФОРМИРОВАННЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ:																										
ЭЛЛИПСЫ	0,49 ± 0,04	0,48±0,05	0,63±0,05	0,47±0,05	0,71±0,04	0,48±0,50	0,80±0,50	0,52 ± 0,03	0,85±0,08	0,48 ± 0,05																
ПЛОСКИЕ ДИСКИ	5,00 ± 0,09	4,78±0,02	5,33±0,07	4,82±0,14	4,70±0,15	4,95±0,08	4,63±0,10	4,95±0,08	5,50±0,10	5,07±0,06																
ДИСКОЦИТЫ С ВЫРОСТОМ	4,03 ± 0,10	4,12±0,12	4,15±0,08	3,97±0,08	4,21±0,11	4,15±0,11	3,97±0,08	4,44±0,24	4,44±0,24	4,44±0,24																
ДИСКОЦИТЫ С ГРЕБНЕМ	2,01 ± 0,04	2,00±0,04	2,02±0,03	2,00±0,06	2,02±0,03	2,00±0,05	2,05±0,04	2,00±0,05	1,90±0,04	1,90±0,04																
ДИСКОЦИТЫ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ВЫРОСТАМИ	0,61 ± 0,04	0,60±0,07	0,77±0,03	0,57±0,07	1,01±0,03	0,62±0,05	0,93±0,42	0,50±0,05	0,93±0,03	0,63±0,05																
<b>ЭРИТРОЦИТЫ</b> В ВИДЕ ТУТОВОЙ ЯГОЛДЫ	0,07 ± 0,02	0,07±0,02	0,10±0,02	0,07±0,02	0,07±0,02	0,07±0,02	0,05±0,02	0,11±0,02	0,08±0,02	0,08±0,02																
									1,83±0,05	1,92±0,03																
									5,13±0,04	5,02±0,11																
									4,27±0,11	4,27±0,11																
									0,85±0,07	0,48±0,05																
									0,85±0,07	0,57±0,02																

Таблица 3 (продолжение)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ	ФОН	2 НЕДЕЛИ	1			2			3			4			5		
			МЕСЯЦ			МЕСЯЦА			МЕСЯЦА			МЕСЯЦА			МЕСЯЦЕВ		
НЕОБРАТИМО ТРАНСФОРМИРОВАННЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ:																	
КУПОЛОБРАЗНЫЕ	0,43 ± 0,02	0,48±0,03	0,83±0,07 <sup>***</sup>	0,76±0,04 <sup>***</sup>	0,77±0,06 <sup>***</sup>	0,83±0,06 <sup>***</sup>											
		0,46±0,03	0,53±0,04	0,43±0,05	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03
СФЕРИЧЕСКИЕ	0,80 ± 0,02	0,90±0,07	0,82±0,03	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04	0,87 ±0,04
		0,80±0,03	0,74±0,02	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06	0,83±0,06
В ВИДЕ СПУЩЕННОГО МЯЧА	0,30 ± 0,04	0,29±0,05	0,58±0,05 <sup>***</sup>	0,68±0,05 <sup>***</sup>													
		0,33±0,02	0,33±0,02	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05	0,38±0,05
ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ФОРМЫ	0,26 ± 0,02	0,33±0,02 <sup>*</sup>	0,65±0,02 <sup>***</sup>	0,93±0,04 <sup>***</sup>													
		0,26±0,04	0,33±0,03	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06	0,33±0,06

**Примечание:** \* - достоверные отличия от фона при  $p < 0,05$ ;

\*\* - достоверные отличия от фона при  $p < 0,01$ ;

^ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$ ;

^^ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,01$ .

Таблица 4

Изменения внешнего и внутреннего диаметров эритроцитов крыс, находившихся под воздействием ультрадисперсного порошка пьезокерамики (числитель) и у контрольной группы (знаменатель), М±т

ИЗУЧАЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	ФОН	2 НЕДЕЛИ	1 МЕСЯЦ	2 МЕСЯЦА	3 МЕСЯЦА	4 МЕСЯЦА	5 МЕСЯЦА
ВНЕШНИЙ ДИАМЕТР ЭРИТРОЦИТОВ, МКМ	6,33±0,01	6,33±0,02	6,32±0,02 6,33±0,02	6,32±0,01	6,33±0,01	6,33±0,03 6,33±0,01	6,33±0,03 6,33±0,01
ВНУТРЕННИЙ ДИАМЕТР ЭРИТРОЦИТОВ, МКМ	2,28±0,01	2,28±0,02	2,53±0,02 <sup>*,^</sup> 2,29±0,02	2,53±0,01 <sup>*,^</sup> 2,25±0,04	2,28±0,02	2,26±0,02	2,28±0,01
СООТНОШЕНИЕ РАЗМЕРА ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВПАДИНЫ К ВНЕШНЕМУ ДИАМЕТРУ КЛЕТКИ, %	36±0,2	37±0,2 36±0,3	40±0,3 <sup>*,^</sup> 36±0,2	40±0,1 <sup>*,^</sup> 36±0,2	40±0,2 <sup>*,^</sup> 36±0,3	36±0,2 36±0,3	36±0,5 36±0,2

**Примечание:** \* - достоверные отличия от фона (p<0,001);

^ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p<0,001).

Таблица 5

Средний цитохимический коэффициент нейтрофилов крыс в хроническом эксперименте с ультрадисперсным порошком пьезокерамики (числитель) и у контрольной группы (знаменатель),  $M \pm m$

СРОКИ ИССЛЕДОВАНИЯ	ГЛИКОГЕН	ЛИПИДЫ	ПЕРОКСИДАЗА	КИСЛОЯ ФОСФАТАЗА	ШЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА
ФОН	1,68±0,01	1,09±0,04	1,30±0,02	0,94±0,04	2,77±0,12
2 НЕДЕЛИ	1,71±0,04	1,16±0,09 1,14±0,06	1,25±0,02 1,25±0,04	0,89±0,02 0,88±0,04	2,16±0,23 <sup>**^</sup> 2,70±0,06
1 МЕСЯЦА	1,70±0,02 1,70±0,02	1,11±0,07 1,12±0,07	1,36±0,02 1,38±0,06	0,94±0,01 0,89±0,02	1,94±0,31 <sup>**^</sup> 2,74±0,03
2 МЕСЯЦА	1,23±0,02 <sup>**^^</sup> 1,72±0,02	1,12±0,07	1,26±0,05	0,61±0,05 <sup>**^^</sup> 0,88±0,02	2,71±0,05
3 МЕСЯЦА	1,75±0,03 1,72±0,02	1,13±0,06 1,10±0,03	1,25±0,03 1,28±0,03	0,86±0,04 0,89±0,03	2,71±0,07
4 МЕСЯЦА	1,66±0,03 1,71±0,02	1,13±0,05 1,14±0,06	1,29±0,03	0,93±0,04	2,71±0,17 2,69±0,03
5 МЕСЯЦЕВ	1,69±0,02	1,13±0,09 1,13±0,05	1,27±0,02	0,95±0,08 0,97±0,06	2,62±0,16 2,67±0,11

Примечание: \* - достоверные отличия от фона ( $p < 0,05$ );

\*\* - достоверные отличия от фона ( $p < 0,01$ );

^ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ );

^^ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

Изменения со стороны изученных показателей *белой крови* у крыс, находившихся под воздействием **УДП пьезокерамики**, характеризовались развитием умеренного лейкоцитоза к концу 3-го месяца исследования, когда количество лейкоцитов в опыте на 13% превышало соответствующие значения фона ( $p<0,05$ ) (табл. 2). Статистически значимая разница величины этого показателя у крыс опытной группы и у животных фона регистрировалась и через 4 мес. проведения ингаляций: количество лейкоцитов у крыс опытной группы в этот срок было выше фоновых значений на 16% ( $p<0,05$ ).

Как показал анализ гемограмм, явление лейкоцитоза у крыс, получавших УДП пьезокерамики, было обусловлено увеличением абсолютного количества лимфоцитов, содержание которых у опытных животных через 3 и 4 мес. исследования превышало значения фона на 14 ( $p<0,01$ ) и 9,5% ( $p<0,05$ ), соответственно. В конце четвертого месяца проведения ингаляций у животных опытной группы также наблюдалось достоверное увеличение процентного и абсолютного количества **эозинофилов**, соответственно, в 3,4 и в 4 раза по сравнению с фоном ( $p<0,01$ ). Исследование, проведенное через месяц после отмены ингаляций, выявило восстановление измененных показателей у животных опытной группы до контрольных значений.

Исходя из представлений об организме, как сформировавшейся системе, принято считать, что при длительном воздействии любого химического вещества в организме происходят определенные **изменения**, направленные на снижение сдвига **гомеостаза**, вызванного данным агентом. В соответствии с современными данными, воспаление является **стереотипной защитно-приспособительной** местной **сосудисто-тканевой** реакцией организма на действие патогенного раздражителя, вызывающего повреждение (Маянский Д.Н., 1991). Одной из **систем**, обеспечивающих адаптацию организма и выполнение компенсаторных механизмов в этих условиях является система лейкоцитов. Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления образует цепь филогенетически детерминированных последовательных **событий** в системе крови, включающих перераспределение лейкоцитарного **пула**, **ускоренный** выход лейкоцитов в кровь и последующую стимуляцию процессов пролиферации и **дифференцировки** кроветворных клеток, направленных на поддержание лейкоцитарной инфильтрации очага воспаления (Дыгай А.М., Клименко Н.А., 1992).

Вероятно, и в нашем случае, в отношении изменений показателей белой крови уместно предположить механизм адаптационной (неспецифической) реакции **организма**, возникшей в ответ на **морфофункциональные** преобразования, происходящие в легких при ингаляционном воздействии порошком. Так, в соответствии с положениями П.Д. Горинтова и **соавт.** (1983) в ходе нашего **эксперимента** можно выделить нечетко выраженные стадии общего адаптационного синдрома: 1) мобилизации (в двухнедельный период ингаляций отмечалась тенденция к увеличению количества лейкоцитов при уменьшении относительного количества лимфоцитов; важно также отметить достоверное снижение массы тела животных в этот период); 2) **резистентности** (1 и 2 мес. наблюдения, когда большинство показателей группы подопытных животных были максимально приближены к фоновым или контрольным значениям). Дальнейшее проведение ингаляций вызывает количественные изменения состава белой крови, что, вероятно, можно считать предпосылкой фазы истощения организма **животных**, однако прекращение **воздействия** порошком уже через месяц приводит к нормализации нарушенных **показателей**. Выявленное нами возрастание абсолютного количества лейкоцитов, **по-**

видимому, связано с повышением **лейкопозитической** функции костного мозга. Наблюдаемое при этом перераспределение лейкоцитарной формулы в сторону **лимфоцитоза**, эозинофилии, сопряженное с увеличением срока интоксикации, позволяет **предположить** также, что эти нарушения связаны с общей **аллергизацией** организма подопытных животных порошком **пьезокерамики**, имеющей временный обратимый характер. Именно **эозинофилам** свойственна **дезинтоксикационная** функция, лимфоцитам - роль фиксаторов токсинов, а выраженная **эозинофилия** является основным симптомом аллергических состояний (**Кассирский И.А., Алексеев Г.А., 1970**).

Выявленные сдвиги в морфологическом составе лейкоцитов сопровождалась изменениями их внутриклеточного метаболизма (табл. 5). Так, через 2 нед. проведения ингаляций у животных опытной группы отмечалось достоверное снижение активности щелочной **фосфатазы**, принимающей участие в переносе метаболитов через клеточную мембрану и играющей значимую роль в **гликогенолизе**, необходимом для жизнедеятельности **нейтрофилов** в среде, обедненной кислородом. Об этом свидетельствовало уменьшение среднего цитохимического коэффициента (**СЦК**) фермента в среднем на 22% по сравнению с фоном и контролем ( $p < 0,05$ ).

Как показал анализ процентного распределения нейтрофилов периферической крови экспериментальных крыс по содержанию в них щелочной фосфатазы, это происходило за счет увеличения в 1,5 раза числа клеток с отсутствием реакции на фермент; в 4,4 раза - со слабоположительной реакцией; в 5,7 раз - с положительной реакцией при снижении в 1,8 раз количества нейтрофилов с резко выраженной реакцией на щелочную фосфатазу. Следующий срок исследования выявил дальнейшее снижение СЦК щелочной фосфатазы нейтрофилов крыс, находившихся под воздействием **пьезокерамического** порошка до 30% от значений фона ( $p < 0,05$ ). Перераспределение пула нейтрофилов периферической крови с различной степенью выраженности реакции на щелочную фосфатазу при этом выглядело следующим образом: в 5 раз увеличилось количество отрицательно реагирующих на фермент клеток, в 3 раза возросло число **гранулоцитов** со слабоположительной реакцией, в 2 раза - с положительной, в 1,6 раза снизилось содержание клеток с выраженной реакцией. В следующие сроки исследования СЦК щелочной фосфатазы нейтрофилов крови экспериментальных животных не было выявлено достоверных отличий соответствующих показателей в группе опытных животных от значений фона и контроля, **что** говорит о нормализации метаболических процессов в изучаемых клетках.

Активность другого гидролитического фермента - кислой фосфатазы - была достоверно снижена только в 2-месячный срок проведения эксперимента (в среднем на **35%** по сравнению с фоном и контролем) ( $p < 0,01$ ). При этом СЦК уменьшался в основном за счет роста числа клеток с отрицательной реакцией на содержание фермента до 270%. Уже в следующий срок исследования данный показатель нормализовался и достоверно не отличался от значений фона и контроля.

Средний цитохимический коэффициент **миелопероксидазы** в течение всего срока исследования существенно (статистически значимо) не отличался от фоновых и контрольных значений.

Наряду с изменениями ферментативной активности в **нейтрофилах** констатировалось существенное снижение уровня источника внутриклеточной энергии - гликогена -

через 2 мес. от начала исследования. Об этом свидетельствовали соответствующие изменения **СДК** метаболита в среднем на 27% по сравнению с фоном и контролем ( $p < 0,01$ ) (табл. 5). Главным образом, это происходило за счет значительного увеличения доли клеток со слабоположительной реакцией на содержание гликогена и снижения количества **нейтрофилов** с положительной реакцией. В этот же период отмечалась тенденция к снижению содержания **липидов в нейтрофилах** крыс, подвергавшихся воздействию изучаемого порошка ( $p > 0,05$ ).

Полученные нами данные позволяют сделать предположение о том, что **морфофункциональные** изменения нейтрофилов крыс опытной группы характеризуются однонаправленностью (угнетение активности ряда ферментов и снижение концентрации внутриклеточных метаболитов).

Обнаруженные в начальные сроки проведения ингаляций изменения активности кислой и щелочной фосфатаз нейтрофилов периферической крови опытных крыс подтверждают гипотезу о неспецифическом характере возникающих нарушений и «укладываются» в схему общего адаптационного процесса на фоне воздействия порошком **пьезокерамики**. Неспецифической реакцией клеток на повреждение является нарушение барьерной функции клеточной и внутриклеточных мембран, а также выключение ионных насосов. Это, в свою очередь сопровождается нарушением распределения веществ внутри клетки, дезорганизацией клеточного метаболизма и нарушением системы энергообеспечения (Адо А.Д., Новицкий В.В., 1994).

Выявленное снижение содержания гликогена в отмеченный срок можно расценивать как реализацию и поддержание **компенсаторно-приспособительных** реакций клеток циркулирующего пула **нейтрофильных** лейкоцитов, для энергетического обеспечения которых используется анаэробный гликолиз, основным поставщиком которого в этих условиях является данный субстрат (Козинец Г.И., Макарова В.А., 1997).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ собственных результатов, а также ряда работ сотрудников Сибирского медицинского университета, посвященных изучению особенностей **морфофункциональных** изменений органов и систем крыс под влиянием ультрадисперсных пьезокерамических порошков, позволяет сделать определенные выводы о характере воздействия изучаемого вещества на организм экспериментальных животных.

Поступающие через верхние дыхательные пути в организм белых крыс ультрадисперсные частицы порошка оседают в альвеолах. Учитывая неравномерную, шиповатую форму **пьезокерамических** частиц, мы можем предположить, что попадание на слизистую бронхов и **сурфактант** альвеол и накопление этих элементов оказывают повреждающее действие на легочную ткань. **Защитно-приспособительной** реакцией организма на повреждение в этом случае выступает воспалительный процесс. Помимо очевидной эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления, наблюдается ряд изменений со стороны периферической крови **животных**, которые и были отмечены в ходе **эксперимента**. Судя по изученным показателям системы крови, в целом гематологическая реакция на воздействие порошком при этом выглядит как адаптационный процесс (общий адаптационный синдром). Нормализация большинства нарушенных показателей как системы **эритрона**

(поверхностная структура мембран эритроцитов), так и белой крови через месяц после прекращения ингаляций, вероятно, является свидетельством регенерации поврежденных элементов легочной ткани, восстановления их структуры и функции вследствие естественного удаления частиц пьезокерамики через дыхательные пути лабораторных крыс. Отмена ингаляций (т.е. исключение дополнительного повреждающего фактора) обеспечила восстановление первоначального адаптационного потенциала организма крыс.

На основании полученных результатов можно с достаточно высокой степенью вероятности отнести ультрадисперсный порошок пьезокерамики к III классу опасности (умеренно опасное вещество). Однако окончательное суждение о пороге хронического воздействия данного вещества возможно только на основании комплексных данных о влиянии порошка на организм животных.

## ВЫВОДЫ

1. Однократное **внутрижелудочное** и ингаляционное введение ультрадисперсного порошка пьезокерамики в максимальных дозах и концентрациях не вызывает нарушений **аппетита**, изменений массы тела и внешнего вида лабораторных мышей и крыс в течение 2 нед. последующего наблюдения.
2. Хроническое ингаляционное воздействие порошком пьезокерамики на белых крыс на протяжении 4 месяцев эксперимента и в отдаленный период (через месяц) не вызывает достоверных отличий **количественных** показателей красной крови (общее количество эритроцитов, уровень **гемоглобина**, цветной показатель) опытной группы животных от соответствующих фоновых и контрольных значений.
3. Воздействие УДП пьезокерамики сопровождается неспецифическими нарушениями **структурно-функциональной** организации эритроцитов периферической крови, **характеризующимися** дезорганизацией поверхностной архитектоники эритроцитов, степень выраженности которой зависит от срока ингаляции.
4. Состояние **гранулоцитопоза** у **животных**, находившихся под воздействием пьезокерамического порошка, характеризуется развитием **лимфоцитарного** лейкоцитоза и эозинофилии к концу 4-го месяца проведения ингаляций. Через месяц после отмены ингаляций нарушенные показатели восстанавливаются.
5. При хроническом воздействии ультрадисперсного порошка пьезокерамики **изменяются** цитохимические параметры **сегментоядерных** лейкоцитов: происходит обратимое снижение активности гидролитических ферментов и содержания **гликогена**.
6. Изменения со стороны показателей системы крови крыс, возникающие под действием УДП пьезокерамики, не являются следствием токсического действия изучаемого порошка, а определяются воспалительной реакцией на механическое повреждение (раздражение) легочной ткани его частицами.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительная оценка токсичности ряда металлов и их оксидов (обзор) // Тр. регион. научн.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых: «Сибирская школа молодого ученого» 21–23 декабря 1998 г. Естествензнание. Т. V. - Томск, 1999. - С. 80–81.
2. Проблемы негативного воздействия научно-технической революции на естественную среду обитания человека // Молодежь и наука: проблемы и перспективы: Докл. III межвузовск. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. Т. III. - Томск, 1999. - С. 5-7 ( в соавт. с Котликовой Л.В.).
3. Обзор методических подходов к определению ОБУВ (ПДК) химических веществ в воздухе рабочей зоны // Тр. II сибирской школы молодого ученого: Междунар. конгресс «Наука, образование, культура на рубеже тысячелетий». - Томск, 1999. - С. 139–143.
4. Морфофункциональная характеристика лейкоцитов крыс в хроническом эксперименте с УДП пьезокерамики // Сб. тр. «Молодежь, наука и образование: проблемы и перспективы. Мат. IV межвузовск. конф, студентов, аспирантов и молодых ученых. - Т. 1. - Томск, 2000 г., - С. 176–178 (в соавт. с Шевцовой Н.М.).
5. Поверхностная архитектоника эритроцитов крыс в хроническом эксперименте с ультрадисперсным порошком оксидов свинца, циркония, титана, висмута // Мат. 6-й научн.-техн. конф. Сибирского химического комбината. Ч. 1. - Северск, 2000. - С. 176–178 (в соавт. с Шевцовой Н.М., Низкодубовой С.В., Дедовым Н.В.).
6. Клинико-экспериментальное обоснование безопасности производства УДП пьезокерамики // Вестник ТГПУ. Сер.: Естественные и точные науки. - 2000. - №9 (25). - С. 52-54 (в соавт. с Низкодубовой С.В. и Мельник Т.Г.).
7. Биологическая оценка ультрадисперсного порошка оксида свинца, циркония, титана // Вестник ТГПУ. Сер.: Естественные и точные науки. - 2000. - №9 (25). - С. 52-54 (в соавт. с Низкодубовой С.В.).
8. Морфологическая характеристика эритроцитов периферической крови у крыс в хроническом эксперименте с УДП пьезокерамики // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - Т. 132, №9. - С. 277-280 (в соавт. с Шевцовой Н.М., Низкодубовой С.В.).

**Лицензия ЛР 020557 от 28.05.92 года**

Подписано в печать: 06.02.2002 г.      Бумага: для ксерокса  
Тираж: 100 экз.      **Заказ: № 51/Х**  
Печать: трафаретная      **Формат: 60x84/16**

Издательство Томского государственного  
педагогического университета  
634041, г. Томск, пр. Комсомольский, 75, оф. 254 а  
Тел. (3822) 52-24-77, E-mail: [publish@tspu.edu.ru](mailto:publish@tspu.edu.ru)