

Влияние ультрадисперсного порошка цирконата-титаната свинца на морфофункциональное состояние почек в эксперименте

Шевцова Н.М.¹, Новицкий В.В.¹, Степовая Е.А.¹, Низкодубова С.В.²

Effect of ultra-disperse powder of zirconate-titanate lead on morphological and functional status of kidney studied experimentally

Shevtsova N.M., Novitsky V.V., Stepovaya Ye.A., Nizkodubova S.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Томский государственный педагогический университет, г. Томск

© Шевцова Н.М., Новицкий В.В., Степовая Е.А., Низкодубова С.В.

В эксперименте на крысах показано, что ежедневные ингаляции ультрадисперсного порошка (УДП) цирконата-титаната свинца в дозе 15 мг/м³ приводят к увеличению содержания в почках отдельных элементов, входящих в состав УДП, и вызывают изменения морфофункционального состояния данного органа. По степени накопления в почках изученные химические элементы располагаются в следующей последовательности: Pb > Ti > Cr > Mn.

Представленные результаты свидетельствуют об умеренно выраженном токсическом действии УДП цирконата-титаната свинца на морфофункциональное состояние почек крыс, подвергавшихся его ингаляционному воздействию.

Ключевые слова: ультрадисперсные порошки, почки, микроэлементный состав.

Rat experiments revealed that daily inhalation of ultra-disperse powder (UDP) of zirconate-titanate lead in a dose of 15 mg/m³ result in increased contents of single element of UPD in kidneys and cause changes of morphological and functional status of the organ. According to accumulation degree in kidneys, the studied chemical elements are situated in the following sequence: Pb > Ti > Cr > Mn.

The presented results are indicative of moderately expressed toxic effect of UDP of zirconate-titanate lead on morphological and functional status of rat's kidney, been subjected to its inhalation influence.

Key words: ultra-disperse powders, kidneys, micro-elementary composition.

УДК 612.46:546.8151.819

Введение

Производство многокомпонентных ультрадисперсных порошков (УДП) — материалов нового поколения — является актуальным направлением современной промышленности. Широкое распространение получил в настоящее время УДП пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца [1, 2]. Однако действие полиметаллических композиций с размером частиц менее 100 Å (нанопорошки) на живые организмы практически не изучалось [6, 7]. Проведенные в Центральной научно-исследовательской лаборатории Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) исследования выявили значительные различия по классу опасности УДП цирконата-титаната свинца между показателями предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны

для обычного аэрозоля триоксида свинца, циркония и титана (по свинцу), утвержденными нормативами (ГН 2.2.5.1313-03) и определенными в экспериментах по изучению острой токсичности данного УДП.

Целью настоящей работы явилось изучение повреждающего действия УДП пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца на морфофункциональное состояние почек крыс.

Материал и методы

Исследование выполнено на 80 белых беспородных крысах-самцах с начальной массой 180—220 г (ФГУП «Питомник „Рассвет“», ФГУП «НПО „Вирион“», г. Томск). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществлялись в соответствии с требованиями Правил проведения работ с

использованием экспериментальных животных (приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755).

Ингаляционное воздействие УДП пьезокерамики на основе цирконата-титаната свинца осуществляли в камере закрытого типа объемом 100 л (камера Боярчука). За 2 нед до начала эксперимента животных помещали в затравочную камеру с целью адаптации их к новым условиям содержания и снятия фоновых показателей.

Крысы опытной группы ($n = 40$) в течение 4 мес 5 раз в неделю подвергались ежедневному ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца в дозе 15 мг/м^3 . Продолжительность воздействия составляла 4 ч (заданный режим ингаляционного воздействия полностью отражал влияние воздуха рабочей зоны на организм персонала, обслуживающего опытно-промышленные установки по производству УДП пьезокерамики) [8]. Наблюдения за крысами проводили ежедневно, измеряли суточный диурез. До начала ингаляций (фон, $n = 10$), через 1, 2, 3 и 4 мес от начала воздействия и через 1 мес после окончания воздействия (отмена, отдаленные результаты) ($n = 7$ на каждую точку измерений для всех опытных и контрольных групп) у животных проводили клинический и биохимический анализ мочи (определяли pH мочи, концентрацию белка, глюкозы с помощью диагностических полосок для исследования мочи ФАН («PRIVA-Lachema Diagnostika»); содержание креатинина и мочевины — наборами фирмы «Lachema» (Чехия)). Во взятой из хвостовой вены крови определяли концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, производили подсчет гемограмм по общепринятым методикам. Затем животных забивали методом декапитации под легким эфирным наркозом и забирали кровь на биохимический анализ (исследовали активность трансаминаз,

концентрацию билирубина, мочевины, креатинина с использованием стандартных наборов «Lachema» (Чехия)); почки — на гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином).

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики и представляли в виде $X \pm m$, где X — среднее значение, m — ошибка среднего. При нормальном распределении переменных проверку гипотезы о равенстве выборочных средних выполняли с использованием t -критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. В случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением для оценки различий между зависимыми и независимыми выборками применяли непараметрические критерии — Вилкоксона и U -критерий Манна—Уитни соответственно. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За все время проведения исследования общее состояние (поведение, аппетит, состояние шерсти) подопытных крыс не отличалось от такового у животных контрольной группы.

У крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, через 1 мес после начала эксперимента отмечалось снижение массы тела по сравнению как с фоновым взвешиванием, так и с соответствующими контрольными значениями (табл. 1). Лишь через 3 мес от начала затравки масса тела крыс опытной группы несколько превысила фоновый показатель, но по-прежнему оставалась ниже массы тела контрольных животных.

Таблица 1

Показатели массы тела и почек у крыс, подвергавшихся воздействию УДП цирконата-титаната свинца (числитель), и у контрольных животных (знаменатель) ($X \pm m$)

Показатель	Срок исследования, мес					
	Фон	1	2	3	4	Отмена
Масса тела, г	$208,1 \pm 22,0$	$\frac{198,8 \pm 16,4^{\wedge}}{218,8 \pm 12,3}$	$\frac{200,0 \pm 14,0}{213,8 \pm 13,0}$	$\frac{233,8 \pm 20,2}{246,9 \pm 23,4^{**}}$	$\frac{235,0 \pm 24,4^{*}}{240,0 \pm 18,3^{**}}$	$\frac{241,3 \pm 15,5^{**}}{237,5 \pm 12,3^{**}}$
Разность с фоном, г	—	$\frac{-9,3}{10,7}$	$\frac{-8,1}{5,7}$	$\frac{25,7}{38,8}$	$\frac{26,9}{31,9}$	$\frac{33,2}{29,4}$
Масса почек, г	$2,28 \pm 0,20$	$\frac{2,54 \pm 0,43}{2,31 \pm 0,22}$	$\frac{2,27 \pm 0,43}{2,45 \pm 0,36}$	$\frac{2,09 \pm 0,38^{\wedge\wedge}}{2,57 \pm 0,25}$	$\frac{2,27 \pm 0,14^{\wedge\wedge}}{2,67 \pm 0,11^{**}}$	$\frac{2,63 \pm 0,33}{2,69 \pm 0,37^{**}}$
Масса почек	$0,011 \pm 0,001$	$0,013 \pm 0,002$	$0,011 \pm 0,002$	$0,009 \pm 0,002$	$0,010 \pm 0,001$	$0,011 \pm 0,001$
Масса тела		$0,011 \pm 0,001$	$0,012 \pm 0,002$	$0,010 \pm 0,001$	$0,011 \pm 0,006$	$0,011 \pm 0,002$

Примечание. Уровень статистической значимости различий по сравнению с фоновыми значениями: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; ^ — с контрольной группой $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$.

В дальнейшем масса тела крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, продолжала увеличиваться, однако оставалась несколько ниже соответствующего контрольного показателя.

Как видно из табл. 1, в течение 3 мес эксперимента у подопытных животных регистрировалось достоверное снижение массы почек — с $(2,54 \pm 0,43)$ до $(2,09 \pm 0,38)$ г при $(2,57 \pm 0,25)$ г в контроле ($p < 0,01$). Через 4 мес от начала затравки изучаемый показатель оставался все еще на 15% ниже такового в контроле ($p < 0,01$). Только через 1 мес после отмены воздействия УДП цирконата-титаната свинца масса почек у подопытных крыс достигала контрольных значений.

При макроскопическом исследовании почек крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца, каких-либо патологических изменений, свидетельствовавших о неблагоприятном воздействии порошка, не выявлено. Почки были нормальной окраски, умеренно полнокровны. В макроскопической картине почек у животных опытной и контрольной групп отличий не зафиксировано. Однако при гистологическом исследовании данных органов подопытных и контрольных животных установлена следующая морфологическая картина. Через 1 мес от начала эксперимента были обнаружены изменения как со стороны мозгового, так и со стороны коркового вещества почек крыс, подвергавшихся ингаляциям. Первые проявлялись в расширении и утолщении интимы мелких артерий и артериол за счет

пролиферации клеточных элементов. Вторые — в сужении просветов капилляров в результате склероза стенок, что сочеталось с уменьшением объема отдельных сосудистых клубочков. Через 4 мес ингаляционного воздействия УДП отмечалась дилатация просвета части канальцев, очаговая гидрорическая дистрофия отдельных нефроцитов проксимальных канальцев, полнокровие кровеносных сосудов, сочетавшихся с явлениями гидрорической и белковой дистрофии части эпителиоцитов дистальных канальцев.

При исследовании функции почек было установлено, что такие показатели, как суточный диурез, рН мочи, содержание белка, глюкозы, мочевины в моче, у подопытных животных на протяжении всего эксперимента находились в пределах допустимой физиологической нормы. Однако в сыворотке крови уже через 1 мес от начала затравки у крыс опытной группы отмечалось снижение уровня креатинина ($p < 0,01$). В дальнейшем величина этого показателя возрастала, но и к 4-му мес эксперимента оставалась достоверно ниже ($p < 0,05$) соответствующих значений в контроле (табл. 2).

Результаты определения содержания химических элементов, входящих в состав УДП цирконата-титаната свинца, в почках у экспериментальных животных представлены в табл. 3. На протяжении всего периода наблюдения у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП, отмечалось резкое увеличение содержания Рb по сравнению с контролем. Так, если его концентрация в почках у контрольных крыс в среднем

Таблица 2

Суточный диурез и содержание креатинина и мочевины в сыворотке крови и моче у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца ($X \pm m$)

Срок исследования, мес	Показатель				
	Креатинин		Мочевина		Диурез, мл/сут
	в сыворотке крови, мкмоль/л	в моче, ммоль/сут	в сыворотке крови, ммоль/л	в моче, ммоль/сут	
Фон	$94,33 \pm 7,40$	$13,60 \pm 0,10$	$3,69 \pm 0,50$	233 ± 78	$2,0 \pm 0,4$
1	$32,00 \pm 3,15^{**}$	$10,28 \pm 1,90$	$3,70 \pm 0,54$	333 ± 81	$3,0 \pm 0,4$
2	$37,40 \pm 3,57^{**}$	$12,20 \pm 3,50$	$4,10 \pm 0,81$	302 ± 80	$2,5 \pm 0,6$
3	$60,00 \pm 4,62^{*}$	$11,65 \pm 4,50$	$3,68 \pm 0,61$	236 ± 75	$3,4 \pm 0,3$
4	$50,08 \pm 4,00^{*}$	$10,88 \pm 2,40$	$3,91 \pm 0,50$	253 ± 69	$2,6 \pm 0,5$
Отмена	$90,02 \pm 6,40$	$11,25 \pm 1,51$	$3,75 \pm 0,55$	243 ± 79	$2,3 \pm 0,4$

Примечание. Уровень статистической значимости различий по сравнению с фоновыми значениями: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 3

Содержание микроэлементов в образцах почек у крыс, подвергавшихся ингаляциям УДП цирконата-титаната свинца (числитель), и у контрольных животных (знаменатель), мкмоль/г ($X \pm m$)

Срок исследования, мес	Показатель			
	Pb	Mn	Ti	Cr
1	$1,20 \pm 0,36^{**}$	$5,85 \pm 0,83$	$2,10 \pm 2,23$	$2,59 \pm 0,23$
	$0,18 \pm 0,14$	$5,07 \pm 1,32$	$1,97 \pm 0,10$	$2,62 \pm 0,22$
2	$0,64 \pm 0,11^{**}$	$5,68 \pm 1,52$	$2,38 \pm 0,32^{*}$	$2,72 \pm 0,24$
	$0,21 \pm 0,13$	$5,27 \pm 1,33$	$1,99 \pm 0,09$	$2,61 \pm 0,30$
3	$0,77 \pm 0,21^{**}$	$6,39 \pm 1,06$	$2,56 \pm 0,26^{*}$	$3,00 \pm 0,33^{*}$
	$0,19 \pm 0,17$	$5,17 \pm 1,31$	$2,00 \pm 0,10$	$2,62 \pm 0,21$
4	$0,87 \pm 0,18^{**}$	$7,22 \pm 1,40$	$3,11 \pm 0,47^{**}$	$3,81 \pm 0,54^{**}$
	$0,29 \pm 0,13$	$5,86 \pm 0,93$	$2,23 \pm 0,63$	$2,62 \pm 0,39$
Отмена	$0,54 \pm 0,25^{**}$	$5,96 \pm 1,01$	$2,43 \pm 0,21$	$2,67 \pm 0,39$
	$0,27 \pm 0,15$	$5,67 \pm 1,32$	$2,01 \pm 0,10$	$2,60 \pm 0,27$

Примечание. Уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

составляла $0,19$ мкмоль/г, изменяясь в пределах от $(0,18 \pm 0,14)$ до $(0,29 \pm 0,13)$ мкмоль/г, то у животных опытной группы уже через 1 мес от начала затравки этот показатель равнялся $(1,20 \pm 0,36)$ мкмоль/г ($p < 0,01$). В последующие месяцы, несмотря на снижение этого показателя, его величина по-прежнему была в среднем в 3 раза ($p < 0,01$) выше соответствующего значения в контроле. Даже через 1 мес после отмены воздействия в почках у подопытных крыс концентрация Pb в 2 раза превышала соответствующие контрольные значения (табл. 3).

В почках у крыс, подвергавшихся ингаляциям цирконата-титаната свинца, прослеживалась тенденция к накоплению таких элементов, как Ti и Cr. Как следует из табл. 3, уже через 2 мес от начала затравки для первого и через 3 мес — для второго концентрация указанных элементов в опыте оказалась достоверно выше, чем в контроле. Через 4 мес разница между показателями у животных опытной и контрольной групп еще больше возрастала. Отмена ингаляций привела к снижению содержания Ti и Cr в почках подопытных животных, и через 1 мес после отмены затравки данные показатели уже не выходили за границы контрольных значений.

На протяжении всего периода наблюдения в почках у подопытных животных отмечалась тенденция к

увеличению содержания Mn (табл. 3), однако его концентрация всегда оставалась в рамках верхних границ контрольных значений.

Несмотря на то, что химические элементы в составе ультрадисперсного порошка представляют собой твердые растворы на молекулярном уровне, при взаимодействии с внутренней средой организма отдельные составляющие УДП определяются в почках в ином соотношении, нежели в исходной ультрадисперсной частице. По степени накопления в почках изученные химические элементы оказалось возможным расположить в следующей последовательности: $Pb > Ti > Cr > Mn$. Полученные данные морфофункционального исследования указывают на наличие признаков развития интерстициального нефрита и гломерулосклероза в почках у крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию УДП цирконата-титаната свинца. Такая морфологическая картина более характерна для проявления хронического воздействия Pb в малых, близких к пороговым, или даже в более низких дозах [5]. Более того, О.К. Кравченко и соавт. [4] и В.Г. Артамонова [3] наблюдали у рабочих, подвергавшихся воздействию аэрозолей свинца на производстве, и у лиц, имевших длительный контакт со свинцом, даже при отсутствии признаков интоксикации в период работы стати-

стически достоверно повышенные по сравнению с контролем показатели стандартизированного относительного риска смерти от заболеваний почек. Полученные результаты еще раз подтверждают возможность развития заболевания почек у рабочих, контактирующих с УДП цирконата-титаната свинца.

Заключение

Таким образом, установлено умеренно выраженное токсическое действие УДП цирконата-титаната свинца на морфофункциональное состояние почек крыс, подвергавшихся его ингаляционному воздействию. Эти изменения имеют тенденцию к усугублению по мере нарастания срока воздействия. По степени накопления в почках изученные химические элементы оказалось возможным расположить в последовательности: Pb > Ti > Cr > Mn.

Литература

1. Аввакумов Е.Г., Винокурова О.Б., Каракчиев Л.Г., Ляхов Н.З. Нанокристаллический титанат циркония, полученный золь-гель и механохимическим методами // Материалы IV Всерос. конф. «Физико-химические проблемы создания новых конструкционных керамических материалов. Сырье, синтез, свойства». 2001. С. 103—104.
2. Андриевский Р.А. Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз направления исследований / Под ред. М.С. Роко, В.С. Уильямса, П. Аливисатоса; Пер. с англ. под ред. Р.А. Андриевского. М.: Мир, 2002. 216 с.
3. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни. М.: Медицина, 2004. 432 с.
4. Кравченко О.К., Ермоленко А.Е. Значение гигиенического мониторинга в выявлении закономерностей развития хронической свинцовой интоксикации на предприятиях аккумуляторной промышленности // Медицина труда и промышл. экология. 1998. № 12. С. 14—18.
5. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант, 2004. 720 с.
6. Лебкова Н.П., Баранов В.И. Субклеточные изменения в гепатоцитах крыс при интратрахеальном введении ультрадисперсного диоксида кремния // Сб. материалов IV рос. конф. «Гипоксия (механизмы, адаптация, коррекция)», 12—14 окт. 2005 г. М.: 2005. С. 64.
7. Лебкова Н.П., Баранов В.И. Ультраструктурные и цитохимические изменения в респираторном отделе легких при сочетанном воздействии высокодисперсного диоксида кремния и уридина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2004. Т. 137. № 6. С. 633—637.
8. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. М.: МЗ СССР, 1980. 12 с.

Поступила в редакцию 17.07.2006 г.

Утверждена к печати 20.11.2006 г.