

8. Olajos E.J. Riot control agents: issues in toxicology, safety, and health / E.J. Olajos, W. Stopford. – NW: CRC Press, 2004. – 353.

9. Robinson J.P. Public health response to biological and chemical weapons : WHO guidance / Robinson J.P. – Geneva : World Health Organization, 2004. – 340 p.

10. Sutherland R.G. Chemical and biochemical non-

lethal weapons. Political and technical aspects / R.G. Sutherland. – Stockholm : Elanders, 2008. – 41 p.

11. Warden C.R. Respiratory agents: irritant gases, riot control agents, incapacitants, and caustics / C.R. Warden // Crit. Care Clin. – 2005. – Vol. 21, N 4. – P. 719-737.



УДК 547.281.1:613.632:616.2:612.017:599.324.7

**Б.П. Кузьмінов,
Ю.В. Бісярін,
Ю.Б. Кузьмінов,
Т.С. Зазуляк,
О.І. Грушка,
І.А. Зазуляк**

СУБХРОНІЧНИЙ ІНГАЛЯЦІЙНИЙ ВПЛИВ ФОРМАЛЬДЕГІДУ НА СТАН ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА ІМУННУ СИСТЕМУ МОРСЬКИХ СВИНОК

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
ЦНДЛ та лабораторія промислової токсикології
(зав. – д. мед. н., с.н.с. Б.П. Кузьмінов)*

Ключові слова: сучасне житло, шкідливі хімічні речовини, формальдегід, захворюваність дихальної системи

Key words: modern dwelling, harmful chemical substances, formaldehyde, morbidity of the respiratory system

Резюме. Присутствие вредных химических веществ в современном жилище вызывает высокий уровень заболеваемости дыхательной системы у детей. Наиболее гигиенически значимым загрязнителем выступает формальдегид. В токсикологическом эксперименте установлено, что ингаляционная заправка морских свинок формальдегидом в концентрациях $0,052 \pm 0,003$ мг/м³ и $0,13 \pm 0,004$ мг/м³ вызывает морфологические изменения дыхательных путей воспалительного характера, а также иммуносупрессорный эффект, который проявляется изменениями показателей периферической крови, приобретенного клеточного и гуморального иммунитета, что может вызвать общую иммунологическую реактивность и повышение чувствительности организма к разнообразным инфекциям.

Summary. Presence of harmful chemical substances in the modern dwelling causes a high level of morbidity of the respiratory system in children. The most dangerous pollutant is formaldehyde. In toxicological experiment it was set that the inhalation fuse of guinea-pigs with formaldehyde in the concentrations of $0,052 \pm 0,003$ mg/m³ and $0,13 \pm 0,004$ mg/m³ causes morphological changes of respiratory tract of inflammatory character, as well as immunosuppressive effect which is manifested the by changes of peripheral blood indices, gained cellular and humoral immunity; this may cause general immunological reactivity and increase organism sensitisation to various infections.

Багаточисельні дослідження останніх років свідчать, що серед факторів, які зумовлюють стан здоров'я населення, 20 % припадає на вплив екологічних чинників [16]. При цьому в загальній структурі захворюваності найпоширенішими є хвороби органів дихання [1]. У патогенезі захворювань дихальної системи провідне місце відводять впливу хімічних речовин, що знаходяться в повітрі житлових приміщень. Сучасні меблі, лакофарбні та будівельні матеріали, ки-

мові покриття є джерелами міграції таких біологічно активних речовин, як фенол, стирол, формальдегід, метанол, ефіри акрилової та метакрилової кислот і таке ін. [2,4,7,17,18,23]. Довготривалий вплив хімічних речовин у низьких концентраціях знижує адаптаційні можливості організму, призводить до перенапруження роботи ряду систем організму та до стану, який може трансформуватися в різноманітні захворювання [5, 8]. При цьому, в силу особливостей свого

фізіологічного розвитку, найбільш чутливою групою населення є немовлята та діти дошкільного віку [19,21,22]. Так, достовірно встановлений зв'язок між постійним хриплим диханням, кашлем та мокрим кашлем у дітей у квартирах, в яких незадовго до того проводились ремонтні роботи [15]. Крім того, підтверджено, що забрудненість повітря приміщень є фактором ризику загострення чи розвитку респіраторних захворювань алергічного генезу [9,10,13,27].

До найбільш гігієнічно значущих хімічних забруднювачів повітря житла за розповсюдженістю та частотою перевищення свого допустимого рівня належить формальдегід [6, 10, 11, 13, 14, 20, 25, 26, 27, 29]. При цьому концентрація сполуки може досягати $0,21 \text{ мг/м}^3$, у той час як допустиме значення $0,01 \text{ мг/м}^3$ (Інструкція 6035 А-91 [12]). Загальноновизнаними є іритативні та сенсibiliзуючі властивості речовини. В концентраціях понад $1,0 \text{ мг/м}^3$ формальдегід подразнює слизові оболонки очей, викликає задуху [3,24]. У результаті інгаляційного впливу формальдегіду в концентраціях близько $0,03 \text{ мг/м}^3$ протягом 9 років діагностовано професійний ларингіт [28]. Проте в науковій літературі є лише поодинокі дані про вплив низьких концентрацій формальдегіду на дихальні шляхи.

Мета роботи: вивчення субхронічного інгаляційного впливу формальдегіду в концентраціях $0,052 \pm 0,003 \text{ мг/м}^3$ та $0,13 \pm 0,004 \text{ мг/м}^3$ на стан дихальних шляхів та імунну систему морських свинок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Субхронічний вплив формальдегіду на дихальні шляхи морських свинок вивчали за змінами морфологічної будови легень, трахеї та бронхів; вплив на імунну систему – за станом клітинного імунітету (рівень Т-В-О-лімфоцитів – методом розеткоутворення за Керман; Т-активних лімфоцитів - розеткоутворення за Мендес; Т-теофілінрезистентних клітин-хелперів, Т-теофілінчутливих клітин-супресорів – розеткоутворення за Ліматібул; розраховували імунорегуляторний (Тх/Тс) та імуноефекторний (Е-РУК/Еа-РУК) індекси. Гуморальний імунітет вивчали за вмістом імуноглобулінів - IgA, IgM, IgG (методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – спектрофотометрично.

Дослідження проводили на 30 молодих морських свинках. Тварин розділили на три групи: контрольну (К) і дві дослідні (Д1 і Д2) та помістили у герметичні камери об'ємом 200 дм^3 . При цьому в камері з групою Д1 концентрація формальдегіду була на рівні $0,052 \pm 0,003 \text{ мг/м}^3$;

Д2 – $0,13 \pm 0,004 \text{ мг/м}^3$; у камері з контрольною групою формальдегід був відсутній. Тривалість експозиції - 45 діб по 6 годин щоденно. Для дослідження морфологічних змін дихальних шляхів тварин по закінченні експерименту використали гістологічний метод - препарати забарвлювали гематоксилін-еозином, режим роботи мікроскопа – окуляр 10, об'єктив – 10, збільшення – у 100 разів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гістологічні дослідження дихальних шляхів тварин контрольної групи показали, що загальна будова тканин збережена. В легенях були знайдені незначні відхилення від звичайної гістологічної будови, проте ступінь їх розвитку не може вплинути на результати експерименту.

Під час гістологічного дослідження органів дихання тварин обох дослідних груп було встановлено достовірні зміни в трахеї та бронхах. Ці зміни в обох групах носили подібний характер, але у групі Д2 були більш інтенсивні. При цьому клітини призматичного війчастого епітелію трахеї мали зміни різної інтенсивності – найменш розвинуті зміни полягали у втраті війок. Потім виникали ерозивно-десквамативні зміни, які проявлялися локальними ерозивно-виразковими змінами, повною десквамацією епітеліального пласта, або розвивалася часткова десквамація зі збереженням лише клітин базального шару.

Відновлення епітелію відбувалося в поєднанні з гіперплазією базальних клітин та заміщенням призматичного епітелію багатошаровим плоским.

Одночасно в стінці трахеї виникали і запальні зміни – наявність інтраепітеліальних лімфоцитів та нейтрофілів, субепітеліальний змішаноклітинний інфільтрат, субепітеліальне нагромадження серозного ексудату з наявністю дрібновогнищевих геморагій.

У більш глибоких дихальних шляхах також розвивався комплекс патологічних змін. Перш за все, бронхи знаходилися в стані спазму – просвіт їх був зірчастим. Клітини призматичного війчастого епітелію мали ознаки гіперпродукції слизу та вакуольної дистрофії, частина клітин була десквамована, і просвіти бронхів були заповнені слизом з домішкою клітин, як епітеліальних, так і лейкоцитів. Субепітеліально розміщувався незначний змішаноклітинний інфільтрат та серозний ексудат.

Характер змін у трахеї та бронхах дослідних груп тварин показано на рис.1-5.

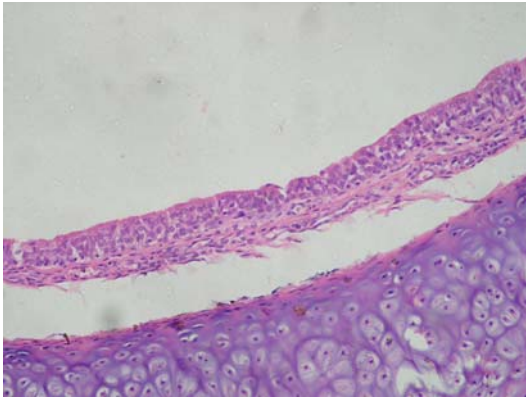


Рис. 1. Стінка трахеї морської свинки групи Д1. Втрата війок поверхневими клітинами та гіперплазія клітин базального типу, незначний дифузний інфільтрат субепітеліальної сполучної тканини (зabarвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив - 10, збільшення - у 100 разів)

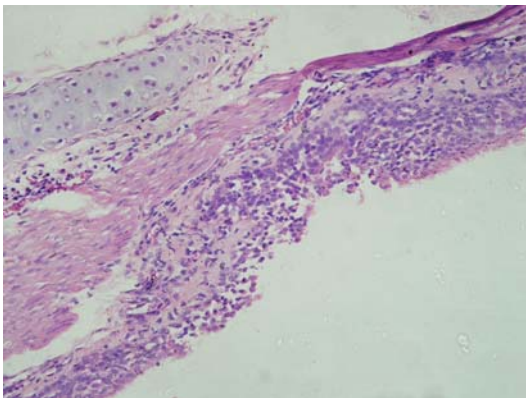


Рис. 2. Стінка трахеї морської свинки групи Д2. Ерозія епітеліального пласту, в кряях дефекту розміщується змішаноклітинний інфільтрат. Одночасно клітини інфільтрату розташовані у субепітеліальній власній пластинці та в субм'язовій сполучній тканині (зabarвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив - 10, збільшення - у 100 разів)

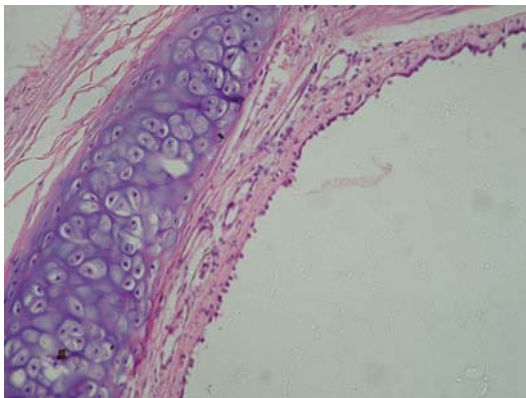


Рис. 3. Стінка трахеї морської свинки групи Д2. Десквамація епітеліального пласту, збережені лише базальні клітини. Гіперемія та дифузний запальний інфільтрат власної пластинки (зabarвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив - 10, збільшення - у 100 разів)

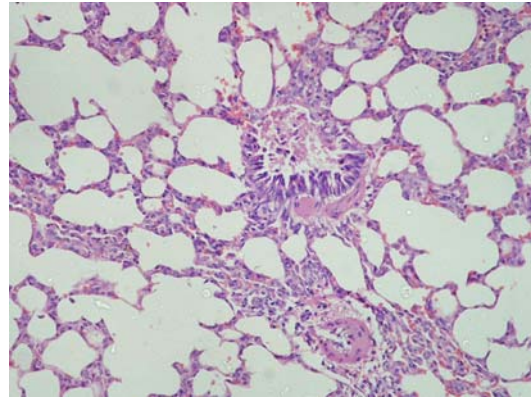


Рис. 4. Просвіт бронха морської свинки групи Д2. Часткова десквамація бронхіального епітелію. В просвіті бронха розміщуються маси слизу та групи десквамованих епітеліальних клітин (зabarвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив - 10, збільшення - у 100 разів)

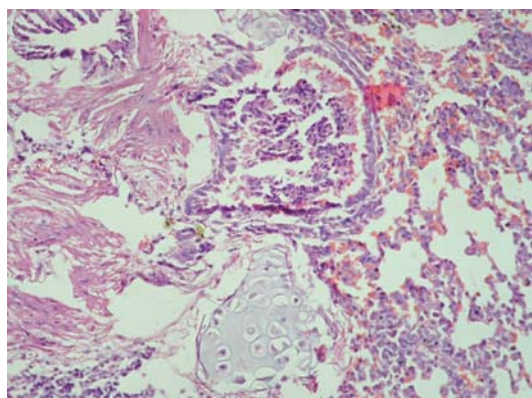


Рис. 5. Просвіт бронха морської свинки групи Д2. Просвіт бронха полігональний, епітеліальні клітини неоднорідні за формою та розміром. У просвіті бронха розміщуються десквамовані епітеліальні клітини, скупчення лейкоцитів, слиз, поодинокі еритроцити (зabarвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив - 10, збільшення - у 100 разів)

При дослідженні показників клітинної ланки набутого імунітету тварин встановили, що у групі Д1 у порівнянні з контролем відбулось достовірне зниження відносної кількості Т-лімфоцитів, Т-теофілінрезистентних клітин (хелперів) та достовірне збільшення відносної і абсолютної кількості О-лімфоцитів (табл. 1). Як видно з даних табл. 1, у групі Д2 зміни були більш значні – відбувалось зниження відносної кількості Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, відносної та абсолютної кількості Т-активних лімфоцитів, Т-теофілінрезистентних клітин (хелперів), а також збільшення відносної і абсолютної кількості О-лімфоцитів, що свідчить про дозозалежний характер впливу формальдегіду. Крім того, у цій же групі спостерігалось достовірне зростання величини імунорегуляторного індексу, що пов'язано зі зниженою кількістю Т-хелперних клітин.

**Показники клітинної ланки набутого імунітету морських свинок
при інгаляційному субхронічному затруєнні формальдегідом у концентрації
 $0,052 \pm 0,003$ мг/м³ та $0,13 \pm 0,004$ мг/м³ (M $\pm$ m)**

Назви показників	Групи тварин		
	К	Д1	Д2
Т-лімфоцити, %	48,67 $\pm$ 1,00	41,6 $\pm$ 1,21*	39,14 $\pm$ 1,07*
Т-лімфоцити, Г/л	2,22 $\pm$ 0,12	2,22 $\pm$ 0,16	2,14 $\pm$ 0,16
В-лімфоцити, %	22,83 $\pm$ 1,26	20,00 $\pm$ 0,84	18,14 $\pm$ 0,81*
В-лімфоцити, Г/л	1,05 $\pm$ 0,13	1,05 $\pm$ 0,11	0,99 $\pm$ 0,085
О-лімфоцити, %	28,50 $\pm$ 1,26	38,40 $\pm$ 1,08*	42,71 $\pm$ 1,56*
О-лімфоцити, Г/л	1,32 $\pm$ 0,14	2,03 $\pm$ 0,07*	2,34 $\pm$ 0,22*
Т акт., %	28,83 $\pm$ 1,61	26,20 $\pm$ 1,28	19,14 $\pm$ 1,20*
Т акт., Г/л	0,64 $\pm$ 0,04	0,58 $\pm$ 0,04	0,42 $\pm$ 0,04*
Тх, %	34,67 $\pm$ 1,41	28,60 $\pm$ 1,17*	25,71 $\pm$ 1,10*
Тх, Г/л	0,77 $\pm$ 0,06	0,64 $\pm$ 0,06	0,55 $\pm$ 0,05*
Тс, %	14,00 $\pm$ 1,97	13,00 $\pm$ 1,80	13,43 $\pm$ 1,57
Тс, Г/л	0,31 $\pm$ 0,04	0,29 $\pm$ 0,07	0,29 $\pm$ 0,10

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

Про порушення гуморальної ланки імунітету морських свинок свідчить достовірне зменшення вмісту IgA та IgG (табл. 2). Незначне, але досто-

вірне підвищення рівня ЦІК може говорити про наявність запальної реакції в організмі тварин (група Д2).

**Показники гуморального імунітету у морських свинок
при субхронічному інгаляційному затруєнні формальдегідом у концентрації
 $0,052 \pm 0,003$ мг/м³ та $0,13 \pm 0,004$ мг/м³ (M $\pm$ m)**

Група тварин	Вміст імуноглобулінів, г/л			Рівень ЦІК, ум. одиниці
	IgA	IgM	IgG	
К	1,93 $\pm$ 0,20	0,86 $\pm$ 0,08	2,40 $\pm$ 0,34	84,17 $\pm$ 6,52
Д1	1,15 $\pm$ 0,20*	0,64 $\pm$ 0,06	1,30 $\pm$ 0,26*	100,40 $\pm$ 4,80
Д2	1,05 $\pm$ 0,11*	1,63 $\pm$ 0,07	0,74 $\pm$ 0,17*	108,86 $\pm$ 6,60*

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

ПІДСУМОК

Отримані результати свідчать, що інгаляційне затруєння морських свинок формальдегідом у концентраціях $0,052 \pm 0,003$ мг/м³ та $0,13 \pm 0,004$ мг/м³ викликає морфологічні зміни дихальних шляхів, які полягають в альтерації епітелію трахеї з проявами спотвореної регенерації та плоскоклітинною метаплазією призматичного епітелію і менш розвинутими альтеративними змінами бронхіального епітелію. Пошкодження епітелію дихальних шляхів супроводжується запальною реакцією у вигляді гострого поверх

невого катарального трахеїту і бронхіту. Імунотоксична дія носить імуносупресивний характер і проявляється зниженням відносної кількості Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, відносної та абсолютної кількості Т-активних лімфоцитів, Т-теофілінрезистентних клітин (хелперів), а також кількості IgA та IgG, що може призводити до загальної імунологічної реактивності та підвищення чутливості організму до різноманітних інфекцій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бережний В.В. Гострі респіраторні захворювання у дітей і підлітків (діагностика, лікування, профілактика) / В.В. Бережний, І.Б. Єршова, О.М. Кунегіна. – К.; Луганськ: ТОВ НПК “ЕКОФАРМ”, 2003. – 188 с.
2. Влияние строительно-отделочных материалов и новой мебели на возникновение респираторных заболеваний у детей / Н.В. Лебедева, В.Д. Фурман [и др.] // Гигиена и санитария. – 2004. – № 4. – С. 49–55.
3. Вредные вещества в промышленности: справочник. Т. 1 / под общей ред. Н. В. Лазарева, Э. Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – 526 с.
4. Гигиенические и клинические аспекты синдрома “больных зданий” и перспективы охраны здоровья населения / Н.Г. Проданчук, Н.Е. Дышиневиц, Г.М. Балан [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2006. – № 2. – С. 4–13.
5. Голденков В.А. Феномен множественной химической чувствительности как следствие воздействия сверхмалых доз веществ / В.А. Голденков, В.В. Дикий, Г.В. Лизунов // Рос. химический журнал. – 2002. – № 6. – С. 39–45.
6. Голиченков А.М. Гигиеническая оценка загрязнения воздушной среды жилья химическими веществами при использовании синтетических полимерных материалов / А.М. Голиченков // Гигиена населенных місць. – К., 2000. – Вип. 37. – С. 203–211.
7. Голиченков О.М. Вивчення залежностей між забрудненням повітря житлових приміщень та факторами житлового середовища / О.М. Голиченков // Гігієна населених місць. – К., 2003. – Вип. 41. – С. 164–169.
8. Голиченков О.М. Пріоритетні хімічні забруднювачі повітря житлових приміщень та особливості прояву їх біологічних ефектів в умовах комбінованої дії / О.М. Голиченков // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (Перші Марзєвські читання): Зб. тез. доп. наук.-практ. конф. – К., 2005. – С. 29–30.
9. Губернский Ю.Д. Эколого-гигиеническая оценка влияния факторов внутрижилищной среды на аллергизацию населения / Ю.Д. Губернский, Н.В. Калинина, А.И. Мельникова // Гигиена и санитария. – 1998. – № 4. – С. 50–58.
10. Диева Л.А. Сенсибилизация к промышленным химическим аллергенам при бронхиальной астме у детей / Л.А. Диева, Ю.Л. Мизерницкий // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – № 1. – С. 25–28.
11. Зайцева И.В. Диагностика сенсибилизации к формальдегиду / И.В. Зайцева, О.В. Долгих, Т.И. Тырыкина // Гигиена и санитария. – 2000. – № 6. – С. 44–45.
12. Инструкция по санитарно-гигиенической оценке полимерных материалов, предназначенных для применения в строительстве и производстве мебели: Утв. Заместителем гл. гос. санитарного врача СССР 12 августа 1991 г. Приказом № 6035 А-91. – М., 1991. – 56 с.
13. Імуноотоксиканти навколишнього середовища та імунологічні ефекти / О.І. Винарська, Н.О. Ніконова, Н.С. Григоренко, І.В. Кононенко // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: матеріали XIV з'їзду гігієністів України. – Дніпропетровськ, 2004. – Т.1. – С. 213–216.
14. Крылова Н.В. Эколого-гигиеническая оценка шольной мебели современных общеобразовательных учреждений: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук. / Н.В. Крылова. – М., 2003. – 20 с.
15. Лебедев С.Н. Значение неинфекционных аллергенов жилых помещений / С.Н. Лебедев, М.А. Гольшева, Т.М. Желтикова // Гигиена и санитария. – 1992. – № 3. – С. 53–55.
16. Лисицин Ю.П. Концепция факторов риска и образа жизни / Ю.П. Лисицин // Здравоохранение Российской Федерации. – 1998. – № 3. – С. 49–52.
17. Санітарно-гігієнічний стан повітряного середовища житла в зв'язку з застосуванням полімерних матеріалів будівельного та побутового призначення / О.І. Волощенко, О.М. Голіченков, В.І. Лященко [та ін.] // Матеріали XVI з'їзду гігієністів України. – Дніпропетровськ, 2004. – Т. І. – С. 248–251.
18. Щеплягина Л.А. Методология оценки риска экологически зависимой патологии у детей / Л.А. Щеплягина // Рос. педиатрический журнал. – 1998. – № 2. – С. 41–45.
19. Щербакова М.А. Влияние экологических факторов окружающей среды на респираторную систему подростков / М.А. Щербакова // Материалы междунар. науч.-практ. конф. – Витебск, 2004. – С. 226–227.
20. Airway response to formaldehyde inhalation in asthmatic subjects with suspected respiratory formaldehyde sensitization / A. Krakowiak, P. Gorski, K. Pazdrak [et al.] // Amer. J. Ind. Med. – 1998. – N 3. – P. 247–281.
21. Burr M.L. Indoor air pollution and the respiratory health of children / M.L. Burr // Pediat. Pulmonol. – 1999. – N 18. – P. 3–5.
22. Euro Repts and Stud. Indoor air quality organic pollutants: Report on a WHO meeting Berlin 23–27 August 1987 // WHO. Region. Off. Eur. – 1989. – N 11. – P. 1–70.
23. Harving H. Lung function and bronchial reactivity in asthmatics during exposure to volatile organic compounds / H. Harving, R. Dahl, L. Molhave // Amer. Review Resp. Dis. – 1991. – Vol. 143. – P. 751–754.
24. Jones A.P. Asthma and domestic air quality / A.P. Jones // Social Science Medicine. – 1998. – Vol. 47, N 6. – P. 755–764.
25. Kimber I, Hilton J., Basketter D., Dearman R. // Hum. Exp. Toxicol. – 1996. – N 8. – P. 647.
26. Liteplo R.G.. Inhaled formaldehyde: exposure estimation, hazard characterization, and exposure-response analysis / R.G. Liteplo, M.E. Meek // J. Toxicology Environ. Health. – 2003. – Vol. 6, N 1. – P. 85–114.
27. Pauli Q. Indoor allergens: Identification and environmental control / Q. Pauli, de F. Blay, I.C. Bessot // Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. – Vol. 2000. – 40, N 2. – P. 222–229.
28. Roto P. Occupational Laryngitis caused by formaldehyde: A case report / P. Roto, E. Sala // Amer. J. Ind. Med. – 1996. – N 3. – P. 275–277.
29. Schanuch A. Formaldehydallergie: Aktuelle Trends im internationalen Vergleich / A. Schanuch, J. Geier // Allergologie. – 1997. – N 5. – P. 205–214.