

**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 затравка 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, килимові 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 мг/м³, у той час як допустиме значення 0,01 мг/м³ (Інструкція 6035 А-91 [12]). Загальновизнаними 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 Mendes; Т-теофілінрезистентних клітин-хелперів, Т-теофілінчутливих клітин-супресорів – розеткоутворення за Limatibul; 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 гісто-

логічної 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 в'їчастого епітелію трахеї мали зміни різної інтенсивності – найменш розвинуті зміни полягали у втраті в'їчок. 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 багаточаровим 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 в'їчастого 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.

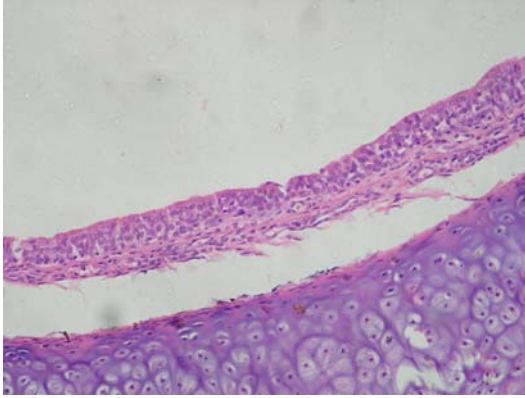


Рис. 1. Стінка трахеї морської свинки групи Д1. Втрата війок поверхневими клітинами та гіперплазія клітин базального типу, незначний дифузний інфільтрат субепітеліальної сполучної тканини (забарвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив - 10, збільшення - у 100 разів)

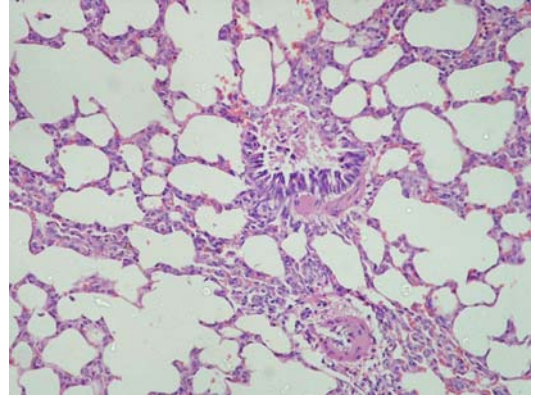


Рис. 4. Просвіт бронха морської свинки групи Д2. Часткова десквамація бронхіального епітелію. В просвіті бронха розміщуються маси слизу та групи десквамованих епітеліальних клітин (забарвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив - 10, збільшення - у 100 разів)

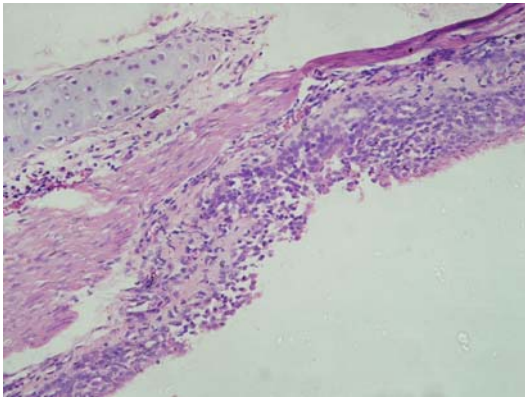


Рис. 2. Стінка трахеї морської свинки групи Д2. Ерозія епітеліального пласту, в кряях дефекту розміщується змішаноклітинний інфільтрат. Одночасно клітини інфільтрату розташовані у субепітеліальній власній пластинці та в субм'язовій сполучній тканині (забарвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив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

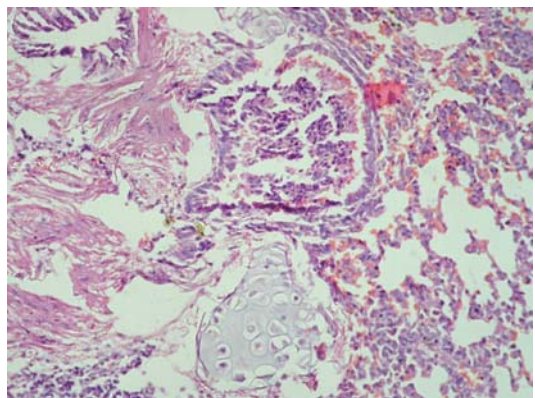


Рис. 5. Просвіт бронха морської свинки групи Д2. Просвіт бронха полігональний, епітеліальні клітини неоднорідні за формою та розміром. У просвіті бронха розміщуються десквамовані епітеліальні клітини, скупчення лейкоцитів, слиз, поодинокі еритроцити (забарвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив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

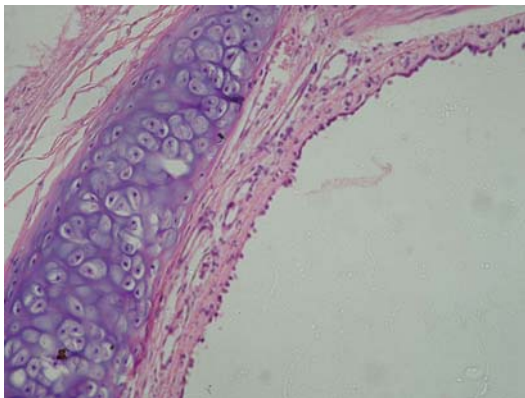


Рис. 3. Стінка трахеї морської свинки групи Д2. Десквамація епітеліального пласту, збережені лише базальні клітини. Гіперемія та дифузний запальний інфільтрат власної пластинки (забарвлення гематоксилін-еозином, окуляр - 10, об'єктив - 10, збільшення - у 100 разів)

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±m)

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

Група тварин	Вміст імуноглобулінів, г/л			Рівень ЦІК, ум. одиниці
	IgA	IgM	IgG	
К	1,93±0,20	0,86±0,08	2,40±0,34	84,17±6,52
Д1	1,15±0,20*	0,64±0,06	1,30±0,26*	100,40±4,80
Д2	1,05±0,11*	1,63±0,07	0,74±0,17*	108,86±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 строительного-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. Дышинева, 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 мест. – К., 2000. – Вып. 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. – Вып. 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 Марзевські 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. Дуева Л.А. Сенсibilизация к промышленным химическим аллергенам при бронхиальной астме у детей / Л.А. Дуева, Ю.Л. Мизерницкий // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – № 1. – С. 25–28.
11. Зайцева И.В. Диагностика сенсibilизации 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. I. – 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. Astma 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.