

УДК: 591.84:57.044:615.27
© Шутов Е.Ю., 2012

ВЛИЯНИЕ 60-ТИ ДНЕВНОЙ ИНГАЛЯЦИИ ПАРАМИ ТОЛУОЛА НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ЭПИФИЗАРНЫХ ХРЯЩЕЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ БЕЛЫХ КРЫС

Шутов Е.Ю.

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

Среди загрязнителей окружающей среды выделяют ряд химических агентов, которые являются компонентами средств, применяемых в быту, в медицине, в промышленности или возникающих при производственных процессах – ароматические углеводороды бензол, ксилол, толуол и др. Значительную роль при этом играет толуол – компонент отделочных материалов (клеи, растворители, лакокрасочные изделия, лаковые покрытия и др.), косметических средств (лак для ногтей, краска для волос и др.). Толуол применяется и в качестве сырья для органического синтеза высокооктановых добавок к моторным топливам, в качестве растворителя в лакокрасочной промышленности для растворения кремнийорганических, акриловых смол, полистирола. Во время производственных процессов толуол легко улетучивается, загрязняя атмосферу.

Одним из источников толуола являются эпоксидные смолы, которые широко используются в качестве различных герметизирующих составов, клеев, лаковых покрытий; эпоксидными смолами также покрывают детали электротехнических изделий. Они входят в состав клейкой ленты, красок, чернил, может быть структурной основой зубного цемента, также добавляться в состав других синтетических материалов, находиться в изделиях из винилового пластмассы, виниловых перчаток, оправках для очков, дамских сумочках, пластмассовых бусах. Газообразные компоненты, выделяемые из эпоксидных смол в процессе их эксплуатации и производства, в том числе и толуол, могут оказывать негативное влияние на организм человека, степень и характер которого находится в зависимости от их концентрации и длительности воздействия. В настоящее время достаточно полно изучено влияние паров толуола на морфогенез надпочечных желез, органов репродуктивной и иммунной систем [5, 6, 8, 9], однако сведения о морфогенезе костей скелета, а конкретно, строения диафизов трубчатых костей после длительной ингаляции парами толуола в доступной нам литературе практически отсутствуют.

Исходя из этого **целью данной работы** является изучение влияния 60 дневной ингаляции парами толуола на морфофункциональное состояние проксимальных

эпифизарных хрящей большеберцовых костей половозрелых белых крыс.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках плана научных исследований ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» и является составной частью научно-исследовательской работы кафедры нормальной анатомии человека «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под влиянием экологических факторов» (государственный регистрационный номер № 0110U005043) и «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под хроническим влиянием летучих компонентов эпоксидных смол» (государственный регистрационный номер № 0109U00461).

Материал и методы исследования. Экспериментальное исследование было проведено на 180 белых беспородных половозрелых крысах-самцах, полученных из вивария ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и содержащихся согласно требованиям и положениям, установленным Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986) [14]

Первую группу составили половозрелые крысы (контрольная группа), которым внутрибрюшинно вводили эквивалентное по объему количество изотонического физиологического раствора в течение 2 месяцев.

Вторая группа – животные ежедневно получали внутрибрюшинно 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг (производство АТ «Галичфарм», г. Львов, разработка НВО «Фарматрон», г. Запорожье, регистрационный № UA/2931/01/02).

Третья группа – животные ежедневно получали внутрижелудочно настойку эхинацеи пурпурной (производство "ЗАТ" Фармацевтическая фабрика "Виола", г. Запорожье, утверждённый приказом МОЗ Украины №342 от 01.07.2008г., регистрационный номер № UA/0363/01/01), из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы

Четвертая группа – крысы ежедневно, на протяжении двух месяцев, в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК (ГОСТ 12. 1. 005 – 88) [2].

Пятая группа – животные, которые на фоне ингаляционного введения толуола, получали внутрибрюшинно ампулярный 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг (производство АТ «Галичфарм», г. Львов, разработка НВО «Фарматрон», г. Запорожье, регистрационный № UA/2931/01/02).

Шестая группа – животные, которые на фоне ингаляционного введения толуола, получали внутривенно настойку эхинацеи пурпурной (производство "ЗАТ" Фармацевтическая фабрика "Виола", г. Запорожье, утверждённый приказом МОЗ Украины №342 от 01.07.2008г., регистрационный номер № UA/0363/01/01), из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы одновременно с ингаляцией толуола с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК (ГОСТ 12. 1. 005 – 88).

По истечении сроков эксперимента (1, 7, 15, 30 и 60 дней) животных декапитировали под эфирным наркозом. Выделяли большеберцовые кости (ББК). Проксимальные эпифизарные хрящи ББК половозрелых белых крыс фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали, обезживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 6 – 8 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали при помощи окулярного винтового микрометра МОВ-1-15Х ГОСТ 7865-56 по общепринятой методике.

На полученных срезах измеряли общую ширину эпифизарного хряща ББК, ширину отдельных его зон, объемное содержание первичной спонгиозы и удельное количество клеток в зоне субхондрального остеогенеза.

Все полученные цифровые данные обрабатывали методом однофакторного дисперсионного анализа с использованием стандартных прикладных программ.

Результаты исследований и их обсуждение. Ингаляционное введение толуола в течение 60 дней оказывало достоверное влияние на строение проксимальных эпифизарных хрящей ББК во все сроки наблюдения. Условия эксперимента достоверно влияли на общую ширину эпифизарного хряща в период с 1 по 60 дни после окончания ингаляций, а сила влияния действующего фактора при этом составила соответственно 69,7%, 68,8%, 65,8%, 61,6% и 49,8%. При этом ингаляционное введение толуола оказывало достоверное влияние на ширину зон пролиферирующих и дефинитивных хондроцитов: Сила влияния действующего фактора для этих зон в те же сроки составила соответственно 44,6%, 45,1%, 42,1%, 37,1% и 28,9% и 34,3%, 29,8%, 31,3%, 29,9% и 27,7%.

На ширину зоны индифферентных хондроцитов условия 4-й группы эксперимента достоверно влияли на 1, 7, 15 и 60 сутки. а сила влияния фактора составила 24,9%, 28,0%, 27,1% и 25,7%. Достоверное влияние

ингаляционного введения толуола на ширину зон деструкции и остеогенеза было отмечено с 1 по 30 сутки. В этом случае сила влияния составила соответственно 52,6%, 52,6%, 49,3% и 33,5%, и 66,0%, 61,2%, 59,7%, и 59,0%.

Анализ объемного содержания основных компонентов эпифизарных хрящей ББК выявил, что ингаляционное введение толуола достоверно влияло на содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза на протяжении всего периода наблюдения, а сила влияния составила при этом 40,4%, 42,5%, 56,1%, 49,5 и 23,3%.

На объемное содержание межклеточного вещества в эпифизарных хрящах ингаляционное введение толуола достоверное влияние так же во все сроки наблюдения (сила влияния фактора составила 67,7%, 63,4%, 51,6%, 25,8% и 28,9%), равно как и на удельное количество клеток в зоне первичного остеогенеза – в тот же период (сила влияния фактора составила 45,8%, 50,9%, 48,6%, 41,6% и 42,5%).

Таким образом, ингаляционное введение толуола достоверно влияло на строение проксимального эпифизарного хряща ББК подопытных животных. Влияние действующего фактора проявлялось, в основном, во все сроки наблюдения, за исключением ширины зон деструкции и первичного остеогенеза на 60 сутки наблюдения. При этом сила влияния действующего фактора на исследуемые показатели к 60 дню эксперимента ослабевала.

Максимальные отклонения (по силе и продолжительности действия) были выявлены для показателей, характеризующих зону первичного остеогенеза (ее ширина, а также объемное содержание спонгиозы и удельная плотность клеток в ней).

Внутрибрюшинное введение 2,5% раствора тиотриазолина в течение 60 дней (2-я группа) оказывало достоверное влияние лишь на отдельные показатели проксимальных эпифизарных хрящей ББК на поздних этапах эксперимента. Так, на 30 сутки эксперимента, достоверное влияние было зарегистрировано на общую ширину хряща и содержание в нем межклеточного вещества (сила влияния фактора составила 24,63% и 29,18%). На 60 сутки достоверное влияние, по нашим данным, проявилось на общую ширину хряща, ширину зон деструкции и остеогенеза, а так же объемного содержания межклеточного вещества (сила влияния действующего фактора соответственно – 33,96%, 25,47%, 32,09% и 24,11%).

Внутрижелудочное введение настойки эхинацеи пурпурной оказывало достоверное влияние на отдельные показатели проксимальных эпифизарных хрящей ББК еще в меньшей степени (по отношению к 1-й группе). Так на 30 сутки эксперимента достовер-

ным влияние условий 3-й группы было только на ширину зоны деструкции (сила влияния фактора составила 24,01%, а на 60 сутки - на общую ширину хряща, а также ширину зон дефинитивных хондроцитов и остеогенеза (сила влияния действующего фактора соответственно - 34,62%, 24,00% и 23,91%).

Сочетанное действие ингаляционного введения толуола и внутрибрюшинного введения 2,5% раствора тиотриазолина по отношению к изолированному действию толуола оказывало достоверное влияние на строение проксимальных эпифизарных хрящей ББК во все периоды эксперимента (табл. В.4), сила влияния которого нарастала до 30 дня наблюдения, а потом снижалась.

Условия 5-й группы эксперимента достоверно влияли на общую ширину эпифизарного хряща с 1 по 60 день наблюдения, а сила влияния фактора составила соответственно 30,56%, 36,34%, 51,39%, 71,56% и 53,78%. В первую очередь условия 5-й группы эксперимента достоверно влияли на ширину зон пролиферирующих и дефинитивных хондроцитов с 15 по 60 день наблюдения (сила влияния действующего фактора соответственно 32,12%, 42,46%, 29,76% и 31,56%, 42,82% и 34,86%).

На ширину зоны индифферентных хондроцитов условия 4-й группы эксперимента достоверно влияли на 30 и 60 день (сила влияния составила 32,27% и 30,18%), а на ширину зоны деструкции - на 1, 15 и 30 день (сила влияния соответственно - 31,16%, 32,30% и 50,63%).

В наибольшей степени условия 5-й группы эксперимента влияли на ширину зоны остеогенеза - во все сроки эксперимента (сила влияния действующего фактора составила 33,78%, 36,20%, 39,29%, 69,56% и 32,82%). Также, во все установленные сроки наблюдения условия 5-й группы достоверно влияли на содержание межклеточного вещества в эпифизарном хряще (сила влияния составила 23,76%, 29,18%, 50,94% и 40,22%).

На содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза достоверное влияние регистрировалось с 1 по 30 день наблюдения (сила влияния действующего фактора соответственно 7,89%, 23,54%, 35,88%, и 51,23%), а на удельное количество клеток в зоне остеогенеза - с 15 по 60 день (сила влияния составила 33,19%, 56,95 и 33,55%).

Таким образом, проведенный однофакторный дисперсионный анализ показал, что сочетанное действие ингаляционного введения толуола и внутрибрюшинного введения 2,5% раствора тиотриазолина по отношению к 2-й группе оказывало достоверное влияние на строение проксимального эпифизарного хряща ББК подопытных животных на протяжении всего периода наблюдения. При этом сила влияния действующего фактора на ис-

следуемые показатели к 30 дню эксперимента нарастала, а к 60 дню - снижалась.

Совместное действие паров толуола и внутрижелудочного введения настойки эхинацеи пурпурной по отношению к 2-й группе достоверно влияло на строение проксимальных эпифизарных хрящей ББК, в основном, в период с 15 по 60 сутки наблюдения.

Условия 6-й группы достоверно влияли на общую ширину эпифизарного хряща на 15, 30 и 60 день наблюдения, а сила влияния действующего фактора составила 43,17%, 62,11% и 57,36% соответственно.

В первую очередь ингаляционное введение толуола и внутрижелудочное введение настойки эхинацеи пурпурной достоверно влияло на ширину зон пролиферирующих (с 30 по 60 день) и дефинитивных (с 15 по 60 день) хондроцитов (сила влияния действующего фактора составила соответственно 32,78% и 27,44%, и 27,38% 41,39% и 35,28%).

На ширину зон индифферентных хондроцитов и деструкции условия 6-й группы достоверно влияли на 15, 30 и 60 день наблюдения (сила влияния составила соответственно 24,63%, 27,73% и 34,52%, а также 24,24%, 46,79% и 27,52%). Достоверное влияние условий 6-й группы на ширину зоны остеогенеза отмечалось только на 15 и 30 день. В этом случае сила влияния фактора составила 32,51% и 60,58%.

Анализ объемного содержания основных компонентов эпифизарных хрящей ББК выявил, что условия 6-й группы эксперимента достоверно влияли на содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза лишь на 30 и 60 день (сила влияния - 36,88% и 24,47%). На объемное содержание межклеточного вещества в эпифизарных хрящах условия 6-й группы достоверно влияли на 1, 30 и 60 день наблюдения (сила влияния фактора составила 40,99%, 38,76% и 27,46%), а на удельное количество клеток в зоне остеогенеза - на 30 и 60 день (сила влияния - 42,29% и 40,64%).

Таким образом, ингаляционное введение толуола и внутрижелудочное введение настойки эхинацеи пурпурной оказывает достоверное влияние на строение проксимального эпифизарного хряща ББК подопытных животных, которое проявляется, преимущественно, с 15 по 60 день наблюдения. При этом сила влияния действующего фактора на исследуемые показатели к 60 дню эксперимента ослабевает.

Максимальные отклонения (по силе и продолжительности действия) были выявлены для показателей, характеризующих зону первичного остеогенеза (ее ширина, а также объемное содержание спонгиозы и удельная плотность клеток в ней).

Выводы:

1. Ингаляции толуола в дозировке 10 ПДК на протяжении 60 суток сопровождается уг-

нетением структурно-функционального состояния проксимальных эпифизарных хрящей ББК.

2. Использование корректоров на фоне ингаляций толуолом сглаживало негативное

влияние толуола на рост проксимального эпифизарного хряща.

3. Использование 2,5% раствора тиотриазолина показало лучшие результаты, чем использование настойки эхинацеи пурпурной.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Автандилов Г.Г.** Медицинская морфометрия. / Г.Г. Автандилов – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. **Васильева И.А.** Состояние специфических функций у работниц, подвергающихся воздействию эпоксидных смол и полимерных материалов на их основе в процессе трудовой деятельности / И.А. Васильева, А.П. Яворовский // Лік. справа. – 1999. -№5. – С.142-146.
3. Власов В. Н. Влияние толуола на липидный обмен / В.Н. Власов // Гигиенические проблемы оптимизации окружающей среды и охрана здоровья населения. Научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана.– Самара. – 2006. – Вып. 17.- С. 128-131.
4. **Власов В.Н.** Сочетанное действие толуола и общей вибрации в хроническом токсикологическом эксперименте / В.Н. Власов // Гигиена и санитария. – 2005. – № 5. – С. 75-78.
5. **Волошин В.М.** Эффекты інгаляційного впливу толуолу на масу селезінки статевозрілих щурів / В.М. Волошин // Український медичний альманах. – 2009. – Том 12, № 5 (додаток). – С. 65-68.
6. **Волошина І.С.** Эффекты інгаляційного впливу епіхлоргідрину на сім'яники статевозрілих щурів / І.С. Волошина // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, №3. – С. 62-64.
7. **Высоцкий И.Ю.** Токсичность и метаболизм эпоксидных соединений / И.Ю. Высоцкий // Український медичний альманах. - 2000. -Т. 3, № 2. - С. 43-46.
8. **Ковешников В.Г.** Зональное строение эпифизарного хряща / В.Г. Ковешников // Антропogeneтика, антропология, спорт. – Винница, 1980. – Т. 2. – С. 251-252.
9. **Ковешников В.Г., Волошин В.М.** Застосуван-
- ня факторного аналізу при вивченні впливу деяких ксенобіотиків на особливості морфогенезу органів імунної системи / В.Г. Ковешников, В.М. Волошин // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здоров'я охорони. – 2010. – Т. 146. – часть 5. – С. 197
10. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
11. **Ли Я.Б.** Особенности биологического действия эпоксидной смолы марки УП-666-4 на организм животных в хроническом эксперименте/ Ли Я.Б. // Сб. Гигиена труда.- Киев, 2000.- Вып.31. – С. 226.
12. **Лузин В.И.** Особенности роста и формообразования большеберцовой кости при имплантации в неё остеоапатита керамического ОК-015, легированного марганцем / В.И. Лузин, Ю.С. Пляскова // Український морфологічний альманах. – 2007. – Том 5, №2. – С. 115- 116
13. **Baelum J.** Human solvent exposure. Factors influencing the pharmacokinetics and acute toxicity / Baelum J. // Pharmacol Toxicol. - 1991. - V. 68, Suppl. 1. -P. 1-36.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p..
15. Fire retardancy of polymeric materials /Ed. By **A.F. Grand, C.A. Wilkie.** – New York: Narsel Dekker, Inc., 2000. – 302 p.
16. **Waldron H.A., Cherry N., Johnston J.D.** The effects of ethanol on blood toluene concentrations/ Waldron H.A., Cherry N., Johnston J.D // Int. Arch. occup. environm. Hlth. - 1983. - V. 51, № 4. - P. 365-369.

Шутов Е.Ю. Влияние 60-ти дневной ингаляции парами толуола на морфо-функциональное состояние проксимальных эпифизарных хрящей большеберцовых костей половозрелых белых крыс // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 195 – 198

В статье представлены данные о влиянии толуола на морфо-функциональное состояние проксимальных эпифизарных хрящей большеберцовых костей половозрелых белых крыс, описано влияние ингаляционного введения толуола на фоне применения корректоров, 2,5 % раствора тиотриазолина и настойки эхинацеи пурпурной.

Ключевые слова: толуол, тиотриазолин, настойка эхинацеи пурпурной, эпифиз, большеберцовая кость.

Шутов Є.Ю. Вплив 60-денної інгаляції парів толуолу на морфо-функціональний стан проксимальних епіфізарних хрящів великогомілкових кісток статевозрілих білих щурів // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 195 – 198

У статті представлені дані про вплив толуолу на морфо-функціональний стан проксимальних епіфізарних хрящів великогомілкових кісток статевозрілих білих щурів, описаний вплив інгаляційного введення толуолу на тлі застосування коректорів, 2,5 % розчину тиотриазоліну і настоянки ехінацеї пурпурової.

Ключові слова: толуол, тиотриазолін, настоянка ехінацеї пурпурової, епіфіз, большеберцовая кістка.

Shutov E.Yu. Influence 60 to daily inhalation by the pair of toluene on the morpho-functional state of proximal epiphyseal cartilages of tibia bones of white rats // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 195 – 198

In the article data are presented about influence of toluene on the morpho-functional state of proximal epiphyseal cartilages of tibia bones of white rats, influence of inhalation introduction of toluene is described on a background application of proof-readers, 2,5 % solution of thiotriazolini and tinctures of Echinacea purple.

Key words: toluene, thiotriazolinum, tincture of Echinacea purple, epifisis, tibia.

Надійшла 11.09.2012 р.
Рецензент: доц. В.М.Волошин