

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ НА МОДЕЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В 90-ДНЕВНОМ
ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Савченко О.А.^{1,2}, Огудов А.С.¹, Чуенко Н.Ф.¹, Савченко О.А.³, Савченко О.О.³

¹*Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены*

Роспотребнадзора, г. Новосибирск

²*Территориальный центр медицины катастроф, г. Омск*

³*Омский государственный медицинский университет Минздрава России, г.*

Омск

e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Аннотация. Решение проблем, связанных с сохранением здоровья у трудового контингента, находящегося в условиях хронического воздействия факторов производственной вредности и длительного социального стресса, в целях достижения активного трудового долголетия, представляют значительную актуальность. В качестве экспериментальной модели по установлению рисков развития профессиональных заболеваний и механизмов возникновения преждевременного старения использованы модельные животные (аутбредные разнополые лабораторные мыши JSR), позволяющие изучить раннее развитие компенсаторно-приспособительных реакций организма, обусловленных хроническим изолированным воздействием факторов производственной вредности.

Ключевые слова: производственные факторы, эксперимент, мыши, физиологические, клинические, биохимические, гистоморфологические и генетические исследования

На здоровье человека могут оказывать влияние различные причины, препятствующие полномасштабной реализации онтогенетической программы (социально-экономическая не обустроенность, бытовые и производственные стрессоры, вредные привычки), и факторы среды, играющие значимую роль в её модификации. К факторам риска возникновения заболеваний, снижающим качество жизни (КЖ) населения относятся факторы производственной среды, генетические, эпигенетические, патологические и экзогенные факторы, а также длительный хронический «профессиональный» и бытовой стресс [1, 2]. Длительный стресс, в том числе и производственный, запускает и ускоряет процессы

преждевременного старения органов и систем человеческого организма, приводящие к изменению его биологического возраста, и снижает КЖ [3].

В условиях современного производства, которое характеризуется увеличением среднего возраста работающих, наличием категорий работ, где отмечается ускоренное профессиональное старение, становится актуальным научное обоснование и разработка организационно-технических мероприятий по оценке рисков и охране труда на рабочем месте, совершенствование профилактических мероприятий, направленных на предупреждение ускоренного старения, снижения работоспособности, увольняемости по болезни и травматизма от несчастных случаев [2, 4].

В решении проблем, связанных с сохранением здоровья трудового контингента в условиях хронического воздействия факторов производственной вредности, ключевое значение для регистрации физиологических показателей, поведенческих реакций, раскрытия механизмов возникновения заболеваний, связанных с профессией, в качестве доступной экспериментальной модели по установлению рисков развития профессиональных заболеваний и механизмов возникновения преждевременного старения приобретают эксперименты на животных. Это позволяет на разных стадиях воздействия производственных факторов изучить совокупность сдвигов характеристик компенсаторно-приспособительных реакций, индуцируемых воздействием физических и химических факторов производственной среды, характеризующих изменения критических органов и систем (биохимического и общего анализа крови, мочи, гормонов сыворотки и плазмы крови), зарегистрированных в ходе проведения субхронического эксперимента [5].

Цель. Установление характеристик компенсаторно-приспособительных реакций организма, индуцируемых 90-дневным изолированным воздействием физических и химических факторов производственной среды у лабораторных мышей JSR в модельных условиях, для выделения системы биомаркеров и принятия комплекса мер, направленных на предупреждение развития профессиональных заболеваний и преждевременного старения у трудового контингента.

Материалы и методы. Для проведения исследования были сформированы 4 группы лабораторных мышей JSR по 30 особей в каждой (15 самок (♀) и 15 самцов (♂)): 1) Группа Г1 (воздействие вибрации) - 1 опытная (мыши, на которых воздействовали вибрацией 40-200 Гц в вибрационной камере по 0,5 часа, с 9.30 до 10 часов утра, 5 дней в неделю); 2) Группа Г2 (воздействие шума) - 2 опытная (мыши, на которых воздействовали шумом свыше 75-90 дБА в шумовой камере по 0,5 часа, с 9.30 до 10 часов утра, 5 дней в неделю); 3) Группа Г3 (химическое воздействие) - 3 опытная (мыши, на которых воздействовали в 200 л затравочной камере смесью ароматических углеводородов: ксилол - 225 мг/м³, бензин - 225

мг/м³, толуол - 450 мг/м³, ацетон - 1200 мг/м³ на уровне 1,5 ПДК, ПДУ по 0,5 часа, с 9.30 до 10 часов утра, 5 дней в неделю); 4) Группа (Г4) - контрольная (мыши - интактные животные, которые находились в комфортных условиях при температуре 22-24 С°, влажности 45 %), с выведением по 10 особей на 30, 60 и 90 сутки эксперимента. В ходе исследования были изучены изменения общеклинических, биохимических, цитогистологических и генетических показателей в 3 опытных группах на фоне 90-дневного изолированного воздействия физических и химических факторов на уровне 1,5 ПДУ, ПДК, в сравнении контролем. Применены гигиенические, клинические, токсикологические, гистоморфологические, генетические методы и методы теоретического исследования: формализация, обобщение, сравнение и системный анализ.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0. Статистические параметры представлены медианой (Me) с указанием межквартильного размаха (IQR) и квартильного интервала [Q1; Q3]. Достоверность различий в величинах показателей оценивалась с помощью непараметрических методов статистики, за уровень значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что длительное воздействие производственных факторов приводит к изменениям значений ряда показателей, отражающих формирование компенсаторно-приспособительных реакций организма. Величина и направленность сдвигов указанных реакций зависят от пола и периода жизни животного, времени экспозиции и характера воздействия [6].

Изменение массы тела является важным показателем физиологических реакций на стресс и частью стратегии выживания, которая может реализоваться через увеличение, уменьшение или отсутствие изменений веса во время адаптации к фактору производственной вредности. Самки оказались более чувствительны к влиянию факторов производственной среды, чем самцы, что выражалось потерей массы тела на 60 и 90 сутки эксперимента в экспериментальных группах. У самок Г1 (воздействие вибрации) наблюдалась потеря массы на 60 сутки [39,7 132 [37,1; 44,1] по сравнению с контролем [45,9 [43,5; 49,9] ($p \leq 0,04$), и продолжалось снижение массы на 90 сутки ([37,0 [36,8; 37,2] по сравнению с контролем [46,9 [44,2; 54,3] ($p=0,009$). У самок мышей Г2 (воздействие шума) наблюдалась потеря массы на 60 сутки [39,7 [37,1; 44,1] по сравнению с контролем [45,9 [43,5; 49,9] ($p \leq 0,05$), и продолжалось снижение массы на 90 сутки ([37,0 [36,8; 37,2] по сравнению с контролем [46,9 [44,2; 54,3] ($p=0,03$). У самок мышей Г3 (химическое воздействие) наблюдалась потеря массы на 90 сутки химического воздействия ([38,2 [38,2; 40,0] по сравнению с контролем [46,9 [44,2; 54,3] ($p=0,009$), что свидетельствует об увеличении обменных процессов на фоне производственного стресса и снижении адаптивных способностей у самок под действием

вибрации, шума, химического воздействия. У самцов показатели массы тела находились в пределах референсных значений относительно группы контроля ($p \geq 0,05$)

Величины эмоционально-поведенческих реакции животных статистически достоверно снижались на 90 день эксперимента у животных опытных групп, причём показатели вертикальной и горизонтальной двигательной активности достоверно снижались в группе мышей, испытывающих химическое воздействие по сравнению с уровнем в контроле. Кроме того, у мышей опытных групп Г1, Г2, Г3 на 90 день эксперимента наблюдались признаки ускоренного старения организма: шерсть - редкая, тусклая, местами торчащая, с участками алопеции, прослойка жира отсутствовала на спине и перемещалась в область живот, заметно выступал позвоночник, кожа на хвосте - грубая, шершавая с множеством отслаивающихся ороговевших частиц, зубы - резцы желтоватого цвета, сточены, приобретали форму долота, превалировала фаза сна над бодрствованием, мыши жмутся к источнику тепла или друг другу, по сравнению с группой контроля (интактные животные), у которых данные признаки не были выражены.

В исследовании мы выявили целый ряд показателей (количество лейкоцитов, индекс де Ритиса, содержание гемоглобина, глюкозы, триглицеридов и мочевой кислоты в периферической крови) значения которых закономерно снижались в течение трехмесячного периода наблюдений. Обратная тенденция - повышение значений показателей к концу эксперимента, была выявлена при анализе концентраций билирубина и кортизола в крови. В обоих случаях наблюдаемые временные тренды можно рассматривать как проявление возрастных изменений, происходящих в организме мышей. Снижение концентрации эритроцитов в крови мышей, подвергавшихся вибрационному воздействию Г1, тромбоцитов - у подвергавшихся ингаляторному воздействию промышленных аэрозолей Г3, и активности аланинаминотрансферазы во всех экспериментальных группах Г1, Г2, Г3, свидетельствуют о возможном негативном влиянии этих факторов на гематологические и биохимические показатели крови. Наиболее отчетливый эффект (сочетанное влияние времени и характера воздействия) был продемонстрирован для индекса де Ритиса, высокие значения которого в анализах свидетельствуют о наличии повреждении преимущественно тканей печени и миокарда, что подтверждается данными гистологического исследования органов в опытных группах, по сравнению с группой контроля [7].

Проведенный морфологический анализ органов-мишеней (миокард, печень, легкое, почка, селезенка) подопытных животных выявил наличие комплекса патологических изменений в 90-дневной динамике воздействия факторов производственной среды, по сравнению с морфологическим состоянием этих органов в группе контроля. Наиболее часто встречающимися нарушениями в миокарде включали *неравномерное кровенаполнение,*

эритроцитарные тромбы в сосудах, дистрофия кардиомиоцитов, очаги лимфоидной инфильтрации; в печени - неравномерное кровенаполнение полнокровие центральных вен и синусоидов, расширение центральных вен, дистрофия гепатоцитов; в легких - неравномерное кровенаполнение, очаговые кровоизлияния, утолщение стенок сосудов с гиалинозом, утолщение межальвеолярных перегородок, полнокровие с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией; в почках - неравномерное кровенаполнение, очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы дистрофия эпителия извитых канальцев нарушения эпителия выводных протоков; в селезенке - неравномерное кровенаполнение и гиперплазия лимфоидной ткани. Частота данных патологических изменений значимо (Манн-Уитни тест; $P > 0,05$) не различалась у особей разного пола. Вместе с тем, Частота и степень тяжести патологических изменений повышалась с возрастом животных [8].

Результаты генетического исследования свидетельствуют о достоверном укорочении относительной длины теломер (ОДТ) на 90-е сутки в контрольной группе по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать об общих процессах старения животных. Длительное (90-дневное) пребывание мышей ICR в условиях, имитирующих изолированное влияние различных факторов производственной вредности (вибрация, шум, химические вещества), действующих на уровне 1,5 ПДК, ПДУ, сопровождалось однонаправленной динамикой ОДТ. Наибольшее воздействие на ОДТ оказывает химический фактор (укорочение ОДТ относительно значения группы контроля отмечается уже на 30-е сутки эксперимента), физический фактор вызывает укорочение ОДТ по истечении 60 суток [9].

Научно обоснованную гипотезу, объясняющую механизмы старения и смерти, предложили авторы (Зуев В.А., Игнатова Н.Г., Автандилов Г.Г., 2005). Она заключается в том, что процессы повреждения и гибели нейронов при старении мозга являются вторичными и обусловлены активной пролиферацией клеток глии, приводящей к нарушению посреднической роли астроцитов и обрекающей нейроны на «голодную смерть». Для запуска описанного пролиферативного процесса в стареющем мозге должен накапливаться неуточнённый фактор («фактор старения»), стимулирующий развитие глиоза. Накопление «фактора старения» в значительных количествах (эскреция за пределы тканей головного мозга), его повышенная устойчивость, например к температуре, трипсину и ультрафиолетовому свету, наконец, резко выраженное повреждающее действие на клетки ЦНС в организме молодых особей – все это, вероятно, указывает на то, что сам процесс старения представляет собой вовсе не процесс «увядания» организма, а, по всей видимости, биологически активный процесс, в котором собственно фактор старения играет весьма агрессивную роль. И, наконец, нельзя не отметить удивительного совпадения по времени

регистрации первого появления фактора старения в организме мышей и людей – после первой трети средней продолжительности их жизни. В этой связи авторы позволяют себе предположить, что в организме млекопитающих, возможно, запускается и работает «программа старения», начало которой включает завершение программы роста организма [10, 11].

Вывод. Проведённый системный анализ (оценка) влияния различных физических и химических факторов производственной среды, и их прямое и опосредованное влияние на развитие компенсаторно-приспособительных реакций, проявляющихся динамикой уровней гематологических и биохимических показателей крови, гистоморфологических изменений органов и тканей, укорочением ОДТ у модельных животных позволяет глубже понять патогенетические механизмы преждевременного старения, диагностируемые у трудового контингента. Полученные результаты могут быть также использованы в клинике профессиональной патологии при оценке первичных клинических проявлений заболеваний у работающих во вредных производственных условиях и на этапе экспертизы связи заболевания с профессией.

Заключение. Дальнейшее изучение влияния производственных факторов на изменение массы тела, температурного баланса, тревожности, эмоционально-поведенческих реакций, клинико-диагностических показателей (биохимического и общего анализа крови, мочи, гормонов сыворотки и плазмы крови), укорочение ОДТ и развитие гистоморфологических нарушений в клетках и тканях у модельных животных, как биологических систем, будет способствовать раскрытию механизмов преждевременного старения и профессиональных заболеваний у работающих в условиях факторов производственной вредности, разработке новых алгоритмов диагностики и лечения для достижения целей трудового долголетия.

Список литературы

1. Савченко О.А., Савченко О.О. Образ жизни - здоровье - риски - качество жизни // Проблемы гигиенической безопасности и профилактики нарушений трудоспособности у работающих: Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием, Нижний Новгород, 29-30 ноября 2023 года. - Нижний Новгород: МедиаЛ, 2023. - С. 286-293.

2. Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В. О производственных факторах и преждевременном старении (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. - 2024. - Т. 44, № 3. - С. 41-48. doi: 10.18699/SSMJ20240304.

3. Рискометры и маркеры ускоренного старения. / О.А. Савченко [и др.] // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. 2024; 4(1): 17-29. doi: 10.61634/2782-3024-2024-13-17-29.

4. Климов В.В., Новикова И.И., Савченко О.А. Модель дополнительных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение негативных изменений здоровья курсантов. Медицина труда и промышленная экология. 2023;63(3):155-162. doi: 10.31089/1026-9428-2023-63-3-155-162.

5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620156 Российская Федерация. Характеристика физиологических и патологических реакций, потенцируемых воздействием физических (шум, вибрация) и химических факторов (ксилол, толуол, бензин, ацетон) производственной среды, в модельных условиях на лабораторных животных: № 2023625110: заявл. 18.12.2023: опублик. 12.01.2024 / И.И. Новикова [и др.] // заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

6. Гигиеническая оценка влияния производственных факторов малой интенсивности на показатели состояния здоровья экспериментальных животных в зависимости от вида и продолжительности их воздействия /О.А. Савченко [и др.] // Национальные приоритеты России. 2024. № 3 (54). С. 53-67. ISSN 2221-7711.

7. Влияние производственных факторов на гематологические и биохимические показатели крови у лабораторных мышей линии ICR в зависимости от вида и продолжительности их воздействия / О.А. Савченко [и др.] // Медицина в Кузбассе. - 2024. - Т. 23, № 1. - С. 28-34. doi: 10.24412/2687-0053-2024-1-28-34.

8. Оценка воздействия физических и химических факторов производственной среды на морфологическое состояние органов-мишеней в эксперименте на животных / О.А. Савченко [и др.] // Самарский научный вестник. - 2023. - Т. 12, № 4. - С. 114-121. doi: 10.55355/snv2023124117.

9. Савченко О.А., Свечкарь П.Е., Новикова И.И. Влияние производственных факторов на относительную длину теломер мышей ICR // Сибирский научный медицинский журнал. - 2024. - Т. 44, № 4. - С. 113-118. doi: 10.18699/SSMJ20240412.

10. Зуев В.А., Игнатова Н.Г., Автандилов Г.Г. Накопление фактора старения в организме млекопитающих, включая человека. Успехи геронтологии. 2005; 17: 108-116.

11. Особенности воздействия производственных факторов на процессы преждевременного старения и изменение биологического возраста / О.А. Савченко [и др.] //

Научный вестник Омского государственного медицинского университета. - 2024. - Т. 4, № 1(13). - С. 3-16. doi: 10.61634/2782-3024-2024-13-3-16.