

М.М. Тарских, Л.Г. Климацкая, С.И. Колесников

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ АКРИЛАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И У РАБОЧИХ АКРИЛОНИТРИЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА

ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН» (Иркутск)

В эксперименте по интегральным критериям оценки изучалась нейротоксичность акрилатов — акрилонитрила и акриламида, причем показатели нейротоксичности акрилонитрила были более выраженными, чем аналогичные показатели акриламида. В условиях производства выявлено, что хроническая интоксикация акрилонитрилом вызывает развитие синдромов поражения нервной системы у людей. Установлена зависимость тяжести поражения от стажа профессионального контакта с ядом и содержания его в воздухе рабочей зоны, а также от содержания акрилонитрила, связанного с гемоглобином эритроцитов у данного контингента лиц.

Ключевые слова: акрилонитрил, акриламид, нейротоксичность, клинические неврологические синдромы

RESEARCH OF NEUROTOXICITY OF ACRYLATES IN EXPERIMENT AND IN WORKERS OF ACRYLONITRILE PRODUCTION

M.M. Tarskikh, L.G. Klimatskaya, S.I. Kolesnikov

Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

In the experiment on the integral evaluation criteria we studied neurotoxicity of acrylates — acrylonitrile and acrylamide; moreover the neurotoxicity indices of acrylonitrile were more expressed than those ones of acrylamide. Under production conditions it is revealed that the chronic intoxication by acrylonitrile causes the development of the syndromes of the defeat of nervous system in people. Is established the dependence of gravity of defeat on the period of professional contact with the poison and its content in air of working zone, and also on the content of acrylonitrile, connected with hemoglobin of erythrocytes in this birth cohort.

Key words: acrylonitrile, acrylamide, neurotoxicity, clinical neurologic syndromes

Акрилонитрил (АН) и акриламид (АА) широко используются в промышленности большинства развитых стран мира для синтеза полимеров, синтетических каучуков, для изготовления фотопластин, для очистки воды [1, 2]. Только в США в производственном контакте с акрилатами находятся несколько сотен тысяч человек [1, 2], а Россия вместе с США, Великобританией и Японией являются крупнейшими производителями акрилатов, их полимеров и сополимеров.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение нейротоксичности АН и АА в эксперименте, а также возможных механизмов поражения нервной системы и клиники возникающих расстройств со стороны нервной системы у рабочих акрилонитрильного производства. Акрилаты известны как мембранотоксичные соединения, вызывающие тиолопривный и прооксидантный эффекты, в том числе в нервной ткани [5]. Однако в литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о едином клинико-патогенетическом подходе к изучению механизмов повреждения нервной системы и клиники возникающих расстройств у лиц, профессионально подверженных воздействию АН, который, по нашим результатам, является наиболее нейротоксичным из акрилатов. Работа является продолжением Международной программы ВОЗ/ООН по химической безопасности [1, 2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение нейротоксичности АН и АА в сравнительном варианте проводилась по инте-

гральным критериям оценки нейротоксичности [8]. Так, осуществлялось скрининг-тестирование нейрогенных эффектов акрилатов по времени засыпания крыс (Тз) после введения им стандартного препарата гексенал (80 мг/кг), определяемого от начала введения препарата до принятия животными бокового положения [7]. Использовался также такой известный показатель нейротоксичности, как координационно-мышечная работоспособность (КМР), определяемая по времени удержания крыс на вращающемся с одинаковой скоростью стержне (100 об./мин), а также мышечная работоспособность, определяемая по времени плавания мышей при интоксикации акрилатами [8]. В этих опытах АА вводился в дозе 75 мг/кг (3/4 LD₅₀), а АН в дозе 20 мг/кг (~1/3 LD₅₀) внутрибрюшинно крысам и мышам в виде водных растворов. Контрольные животные получали эквивалентные раствору ксенобиотиков количество растворителя внутрибрюшинно. Всего было использовано 192 белые беспородные крысы самцы массой 150 — 200 г и 30 мышей самцов массой 18 — 20 г. Содержание АН в воздухе рабочей зоны крупнейшего в России Красноярского завода синтетического каучука определялось хроматографическим методом. Для этого у 24 человек основных профессий завода — слесарей и аппаратчиков, имевших жалобы со стороны нервной системы с помощью специальных воздухозаборников, содержащих 3 мл воды и прикрепленных к одежде вышеуказанных лиц, отбирались пробы воздуха на рабочем месте. Кроме того, у 18 человек данного контингента лиц, имевших контакт с АН от 1 до 10

лет, забирались образцы крови. В качестве контроля брались показатели крови 30 человек того же завода, не контактировавшие с АН. Способность АН связываться с макромолекулами оценивалась по методу В.В. Иванова и Л.Г. Климацкой путем определения АН в его аддуктах с гемоглобином [4] с использованием хроматографа Shimadzu 14A. Исследование неврологического статуса проводилось у 162 человек, имеющих различный по длительности профессиональный контакт с АН. Полученные в эксперименте результаты обрабатывались статистически с помощью вычисления средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Математический расчет выполнялся с помощью статистической программы «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты экспериментальных исследований, острое отравление акрилатами вызывало развитие нейротоксических эффектов, выражавшихся в укорочении времени засыпания крыс (Тз) после введения гексенала по сравнению с контрольными животными на протяжении всего времени эксперимента (табл. 1). Аналогичная картина имела место при исследовании координационно-мышечной работоспособности (КМР), причем на ранних этапах опыта показатели КМР у крыс, отравленных АН были достоверно ниже по сравнению с животными, получавшими АА. На более поздних этапах острой затравки было достоверно укорочено время засыпания (Тз) у крыс, отравленных АН по сравнению с животными, получавшими АА (табл. 1). Далее опыты продемонстрировали укорочение времени плавания опытных животных по сравнению с контрольными (табл. 2), причем время плавания мышей, которые получали АН было достоверно меньше времени плавания животных, отравленных АА (табл. 2). Все эти данные свидетельствует о более выраженной нейротоксичности АН. Эти результаты послужили

логической основой для проведения клинического обследования лиц, профессионально подверженных воздействию этого промышленного яда, нацеленных на более глубокое понимание механизмов его повреждающего действия, а также на изучение характера поражений нервной системы, возникающих под его воздействием. Результаты проведенных клинических исследований представлены в таблице 3, где видно, что наибольшее количество астено-невротических расстройств падает на стаж работы 7–8 и более лет, а более тяжелые психоорганические нарушения, связанные с развитием органической церебральной дефицитарности и выраженных когнитивных нарушений возникают в результате более длительного контакта с мономером. При анализе полученных результатов, приведенных в таблице 1, обращает на себя внимание отсутствие здоровых лиц среди тех, кто работает в контакте с ядом при его концентрации в воздухе рабочей зоны равной 9 мг/м³. Лица, не имеющие отклонений в нервно-психической сфере, составляют 8 % от общего количества обследованных лиц данной группы (табл. 3) и выявлялись только при концентрации яда, не превышающей 4 мг/м³. Из таблицы 3 также видно, что чуть более половины лиц, составляющих группу, где определялась внутренняя доза АН, не имела аддуктов АН с гемоглобином и в ней преобладали здоровые люди. Другая же часть включала в себя лиц с поражением нервной системы различной степени тяжести, причем их больше было среди тех, кто имел большую концентрацию АН, связанного с гемоглобином эритроцитов – до 30 ммоль/моль. Следует отметить, что в крови здоровых людей, отнесенных к контрольной группе, аддуктов АН с гемоглобином не определялось. Психоорганические нарушения включали в себя как астенические проявления, так и аффективные нарушения в виде наклонности к депрессии. Кроме того, у этих лиц наблюдались вегетативно-сосудистые кризы, оптико-вестибулярные расстройства. В неврологическом статусе обращали на себя внимание симптомы орального автоматизма, анизорефлексия на руках и ногах. Подобные нарушения на поздней стадии развития

Таблица 1
Влияние острого отравления крыс акриламидом (АА) и акрилонитрилом (АН) на развитие нейротоксических эффектов у крыс

Серия эксперимента	Исследуемый показатель	Время от начала введения акрилатов, час			
		1	3	12	24
Контроль	КМР (мин)	20,0 ± 2,0	20,0 ± 2,0	13,0 ± 1,5	14,0 ± 2,0
АА		18,0 ± 2,0	9,0 ± 1,0***	7,0 ± 2,0**	8,0 ± 1,0***
АН		6,0 ± 1,5*** ###	5,0 ± 1,0*** #	7,0 ± 2,0***	5,0 ± 1,5***
Контроль	Тз (мин)	4,0 ± 0,3	3,5 ± 0,4	4,0 ± 0,2	4,0 ± 0,3
АА		1,5 ± 0,3*	1,5 ± 0,2*	3,0 ± 0,3*	3,0 ± 0,2**
АН		1,0 ± 0,3***	1,2 ± 0,2*	1,8 ± 0,1*** ##	2,3 ± 0,2*** #

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – здесь и в таблице 2 достоверность различий по сравнению с контролем. # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – здесь и в таблице 2 достоверность различий АН по сравнению с АА.

интоксикационной патологии описаны вследствие воздействия различных вредностей химической природы [6].

Таблица 2
Влияние острого отравления мышей акриламидом (АА) и акрилонитрилом (АН) на время плавания мышей

Серия эксперимента	Время плавания мышей, (мин)
Контроль	110 ± 3,5
АА	70 ± 3,5***
АН	50 ± 5,0*** ##

Примечание: время плавания мышей определялось через 1 час после введения акрилатов.

Таблица 3
Степень выраженности поражений нервной системы у рабочих Красноярского завода синтетического каучука в зависимости от стажа работы, содержания АН в воздухе рабочей зоны и внутренней поглощенной дозы

	А	Б	В
Стаж работы:			
менее 1 года	3	–	–
1–2 года	7	6	–
3–4 года	9	9	1
5–6 лет	10	14	2
7–8 лет	7	15	4
9–10 лет	11	13	5
более 10 лет	10	20	16
Содержание АН в воздухе рабочей зоны:			
до 4 мг/м ³	2	14	–
до 9 мг/м ³	–	6	2
Содержание АН связанного с гемоглобином ммоль/моль гемоглобина:			
- 0	8	2	–
- до 12 ммоль/моль	1	2	1
- до 33 ммоль/моль	–	2	2

Примечание: А – количество здоровых лиц; Б – количество лиц с функциональными отклонениями (астеническими, астено-вегетативными, неврозоподобными); В – лица с психоорганическими нарушениями.

ПДК АН в воздухе рабочей зоны – 0,5 мг/м³ [1]. Соотношение между максимальной разовой и среднесменной предельно допустимыми концентрациями АН составляет 1,5 мг/м³:0,5 мг/м³ [3].

Сведения об авторах

Тарских Михаил Михайлович – (660017, г. Красноярск, ул. Горького, 18-78; дом. тел.: 8 (3912) 211-06-23; e-mail: mtarskih@mail.ru)

ВЫВОДЫ

1. В эксперименте по интегральным критериям была оценена нейротоксичность акрилатов – АН и АА, причем показатели нейротоксичности АН были достоверно более высокими по сравнению с показателями АА.

2. АН вызывает развитие клинически выраженных синдромов поражения нервной системы у профессионально подверженных его воздействию людей вследствие высокого содержания яда в воздухе рабочей зоны, причем степень тяжести поражения нервной системы зависела от стажа профессионального контакта с ядом, а также от содержания акрилонитрила, связанного с гемоглобином эритроцитов.

3. Одним из вероятных механизмов нейротоксичности акрилонитрила является образование связей исходной молекулы яда и его метаболитов с биомакромолекулами, в том числе и в клетках нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акриламид. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Женева, 1987.
2. Акрилонитрил. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Женева, 1987.
3. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. Государственные санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Раздел «Химические факторы производственной среды. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Гигиенические нормативы. ГН 2.2.5.1313-03. – Департамент Госсанэпиднадзора Минздрава РФ. – М., 2003.
4. Иванов В.В., Климацкая Л.Г. Биомониторинг в предупреждении экологических болезней. – Красноярск, 1996. – С. 43–44.
5. Иванов В.В., Котловский Ю.В., Климацкая Л.Г. и др. Молекулярно-клеточные механизмы токсичности ксенобиотиков, профессионально обусловленных и экологических заболеваний. – Новосибирск, 2004.
6. Измеров Н.Ф. Руководство по профессиональным заболеваниям. – М.: Медицина, 1983. – Т. 1.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. 2-е издание. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. – С. 250–251, С. 291–294.
8. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Программа ООН по окружающей среде. – М., 1986. – С. 142–150.