

Оценка влияния производственных факторов на состояние внутренних органов модельных животных в 180-дневном эксперименте

О.А. Савченко, И.И. Новикова

Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

Резюме

Оценка влияния производственных факторов на состояние внутренних органов в модельных условиях становится все более актуальной для установления начальных проявлений патологии на этапе экспертизы связи заболевания с профессией у работающих во вредных производственных условиях. Цель исследования – оценка влияния производственных факторов (на уровне 1,5 ПДК, ПДУ) на состояние внутренних органов у крыс линии Wistar в модельных условиях 180-дневного эксперимента в зависимости от вида и продолжительности их воздействия. **Материал и методы.** При оценке 180-дневной динамики (от 0 суток – 6 месяцев (фон) до 60–120–180 суток – 8–10–12 месяцев) воздействия производственных факторов на морфологическое состояние тканей и органов крыс линии Wistar использовались общепринятые и унифицированные методы. Животные ($n = 72$) обоего пола распределены в равном количестве (по 18 особей в каждой) на группу сравнения (не подвергавшуюся воздействиям производственных факторов) и три опытные группы (воздействие вибрации, шума, химическое воздействие). Дополнительно в группу сравнения для фонового анализа выделено 10 особей, которых выводили из эксперимента на 0-е сутки – 6 месяцев (фон). Через каждые 60 дней (в 180-дневной динамике) после воздействия производственных факторов животных подвергали эвтаназии с помощью хлороформа (шприцем вводили в эксикатор 3 мл хлороформа и отмечали время до наступления наркотического сна, процедуру повторяли с 5 и 10 мл хлороформа) и некропсии с извлечением органов для гистопатологических исследований. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. **Результаты и их обсуждение.** В хроническом эксперименте установлены начальные патоморфологические признаки поражения в двух и более органах на 60-е сутки воздействия производственных факторов, причем большая степень пораженности тканей органов у крыс отмечается от воздействия химического и физического факторов (общей вибрации) на 180-е сутки эксперимента, в отличие от группы сравнения. **Заключение.** На основании проведенного эксперимента по воздействию производственных факторов на уровне 1,5 предельно допустимой концентрации и предельно допустимого уровня на состоянии внутренних органов экспериментальных животных можно сделать вывод о развитии у них морфофункциональных нарушений в двух и более органах (биомаркер ускоренного старения) на 180-е сутки эксперимента (с начальными проявлениями на 60-е и 120-е сутки), которые могут провоцировать ускоренное старение биологических систем организма животных и человека и негативно влиять на сроки их жизни.

Ключевые слова: производственные факторы, хронический эксперимент, крысы, внутренние органы, патологические изменения, ускоренное старение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Савченко О.А., e-mail: Savchenko0a1969@mail.ru

Для цитирования. Савченко О.А., Новикова И.И. Оценка влияния производственных факторов на состояние внутренних органов модельных животных в 180-дневном эксперименте. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):109–121. doi: 10.18699/SSMJ20250112

Assessment of the influence of production factors on the condition of the internal organs of model animals in a 180-day experiment

O.A. Savchenko, I.I. Novikova

Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene of Rosпотребнадзор
630108, Novosibirsk, Parkhomenko st., 7

Abstract

The assessment of the influence of occupational factors on the state of internal organs in model conditions is becoming increasingly relevant to establish the initial manifestations of pathology at the stage of examination of the connection between the disease and the occupation of workers in harmful production conditions. The aim of the study was to assess the influence of occupational factors (at the level of 1.5 MPC, MPD) on the state of internal organs in Wistar rats under model conditions of a 180-day experiment, depending on the type and duration of their exposure. **Materials and methods.** In assessing the 180-day dynamics (from 0 days – 6 months (background) to 60–120–180 days – 8–10–12 months) of the impact of production factors on the morphological state of tissues and organs of Wistar rats, generally accepted and unified methods were used. Animals ($n = 72$) of both sexes were distributed in equal numbers (18 individuals each) into the comparison group (not exposed to production factors) and 3 experimental groups (exposure to vibration, noise, chemical exposure). Additionally, 10 individuals who were sacrificed on day 0 – 6 months (background) were allocated to the comparison group for background analysis. Every 60 days (in 180-day dynamics) after exposure to production factors, animals were euthanized with chloroform (3 ml of chloroform was injected into the desiccator with a syringe and the time from the moment of administration to the moment of onset of narcotic sleep was noted, the procedure was repeated with 5 and 10 ml of chloroform), and necropsied with organ extraction for histopathological studies. The sections were stained with hematoxylin and eosin. **Results and discussion.** In a chronic experiment, initial pathomorphological signs of damage in 2 or more organs were established on the 60th day of exposure to production factors, and a large degree of organ tissue damage in rats was noted from the effects of chemical and physical factors (general vibration) on the 180th day of the experiment, unlike the comparison group. **Conclusions.** Based on the conducted experiment on the impact of production factors (at the level of 1.5 maximum permissible concentration and maximum permissible level) on the state of the internal organs of experimental animals, it can be concluded that they develop morphofunctional disorders in 2 or more organs (biomarker of accelerated aging) on the 180th day of the experiment (with initial manifestations on the 60th and 120th days), which can provoke accelerated aging of the biological systems of animals and humans, and negatively affect their life expectancy.

Key words: production factors, chronic experiment, rats, internal organs, pathological changes, accelerated aging.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Savchenko O.A., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Citation. Savchenko O.A., Novikova I.I. Assessment of the influence of production factors on the condition of the internal organs of model animals in a 180-day experiment. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(1):109–121. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250112

Введение

В настоящее время становятся актуальными вопросы профилактики преждевременного старения и возникновения профессиональных заболеваний в результате длительного воздействия физических и химических факторов производственной среды на организм человека. Это обусловлено тем, что, по данным Международной организации труда, ежегодно умирает около одного миллиона человек в результате несчастных случаев на производстве или от профессиональных заболеваний [1]. Возникает потребность в разработке эффективных гигиенических мероприятий, позволяющих обеспечить безопасность труда и снизить риски развития ускоренного старения, профессиональных заболеваний и смертности у трудового контингента.

Хроническое воздействие производственных факторов [2] на работников в ряде случаев приводит к ухудшению состояния их здоровья, в том числе к ускоренному старению [1], развитию общих и профессиональных заболеваний [3]. Наиболее распространенной причиной воз-

никновения профессиональных заболеваний от воздействия производственных факторов, влияющих на процессы преждевременного старения и изменение биологического возраста, являются физические (вибрация и шум) [4, 5] и химические (бензол, ксилол, и т.д.) факторы [6, 7]. Комбинированное воздействие шума и вибрации (на предельно допустимом уровне (ПДУ) и выше) может приводить к потере слуха у работников [8] и вибрационному поражению рук [9].

В результате долгосрочного поступления (воздействия) малых доз углеводородов могут развиваться нарушения нервной, сердечно-сосудистой, иммунной, пищеварительной и других систем [10], которые впоследствии могут вызывать развитие профессионально обусловленных заболеваний [11]. При изучении воздействия смесей химических веществ в низких дозах в системах млекопитающих *in vivo* большинство исследователей не смогли предоставить доказательств синергетической токсичности изучаемых веществ, и стало очевидно, что результаты таких исследований не всегда объясняются существующими

моделями токсичности смесей и требуют более тщательного изучения по отдельным химическим компонентам сложной смеси. Это имеет важное значение для определения целесообразности и валидности будущих моделей токсичности химических смесей [12].

Изучение и оценка воздействия факторов производственной среды (на уровне 1,5 предельно допустимой концентрации (ПДК), ПДУ) на организм человека и модельных животных в настоящее время являются перспективным направлением, причем анализ морфологических исследований занимает важное место в диагностическом процессе связи заболевания с профессией, для установления рискометров и биомаркеров ускоренного старения [13]. Прижизненное морфологическое исследование тканей, а также применение современных методов лучевой диагностики, в том числе для оценки давности наступления смерти и времени причинения травмы [14], как и посмертные морфологические изменения во внутренних органах [15], представляют несомненный интерес для мировой медико-биологической аудитории.

Актуальность проведения экспериментов на животных [16] по изучению особенностей изолированного воздействия физических [17, 18] и химических производственных факторов [19] в модельных условиях хронического эксперимента не подвергается сомнению, так как применение морфологических исследований для изучения механизмов ускоренного старения в диагностических целях на человеке на данном этапе развития науки затруднено. Все это определило цель и методологию данного исследования, исходя из структуры профессиональных заболеваний и изучения механизмов возникновения ускоренного старения. Она заключалась в оценке влияния производственных факторов (на уровне 1,5 ПДК, ПДУ) на состояние внутренних органов у крыс линии Wistar в модельных условиях 180-дневного эксперимента, в зависимости от вида и продолжительности их воздействия.

Материал и методы

При оценке 180-дневной динамики (от 0 суток – 6 месяцев (фон) до 60–120–180 суток – 8–10–12 месяцев) воздействия производственных факторов на морфологическое состояние тканей и органов крыс линии Wistar использовались общепринятые и унифицированные методы. Животные в возрасте 6 мес. ($n = 72$) обоего пола (самки крыс массой $198,1 \pm 0,4$ г и самцы крыс массой $325,2 \pm 0,8$ г, разброс по массе не превышал 10 %) распределены в равном количе-

стве (по 18 особей в каждой) на четыре группы: группа сравнения (крысы, не подвергавшиеся воздействиям физических и химических факторов производственной среды); экспериментальная группа Г1 (крысы, на которых воздействовали вибрацией 40–200 Гц в вибрационной камере по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю); экспериментальная группа Г2 (крысы, на которых воздействовали шумом свыше 75–90 дБА в шумовой камере по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю); экспериментальная группа Г3 (крысы, на которых воздействовали в 200-литровой затравочной камере смесью углеводородов (смесь 2-, 3-, 4-изомеров диметилбензола – 225 мг/м³, бензин-растворитель, топливный – 225 мг/м³, метилбензол – 450 мг/м³, пропан-2-он – 1200 мг/м³) в концентрации 1,5 ПДК по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю).

Дополнительно в группу сравнения для фонового анализа выделено 10 особей, которых выводили из эксперимента на 0-е сутки – 6 месяцев (фон). Через каждые 60 дней (в 180-дневной динамике) после воздействия производственных факторов животных подвергали эвтаназии с помощью хлороформа (шприцем вводили в экватор 3 мл хлороформа и отмечали время до наступления наркотического сна, процедуру повторяли с 5 и 10 мл хлороформа) и некропии с извлечением органов для гистопатологических исследований. Органы после взвешивания фиксировали в течение 24 ч при +4 °С в свежем забуференном 10%-м формалине. После фиксации и промывки в 0,1М фосфатном буфере (рН 7,2) исследуемые образцы помещали в парафиновые блоки и получали срезы толщиной 10 мкм с использованием микротомы, после депарафинирования срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Светооптическое исследование и микрофотосъемку проводили на микроскопе Imager Z1 (Zeiss, ФРГ).

Эксперимент проведен в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных научных целей (Страсбург, 1986 г.) [20], после одобрения этической комиссии ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Результаты и их обсуждение

В ходе эксперимента проведены исследования фоновой патологии внутренних органов животных. Доклиническое исследование органов от 10 крыс в первый день показало отсутствие патологических изменений и считалось фоновым (рис. 1). Морфологический анализ внутренних

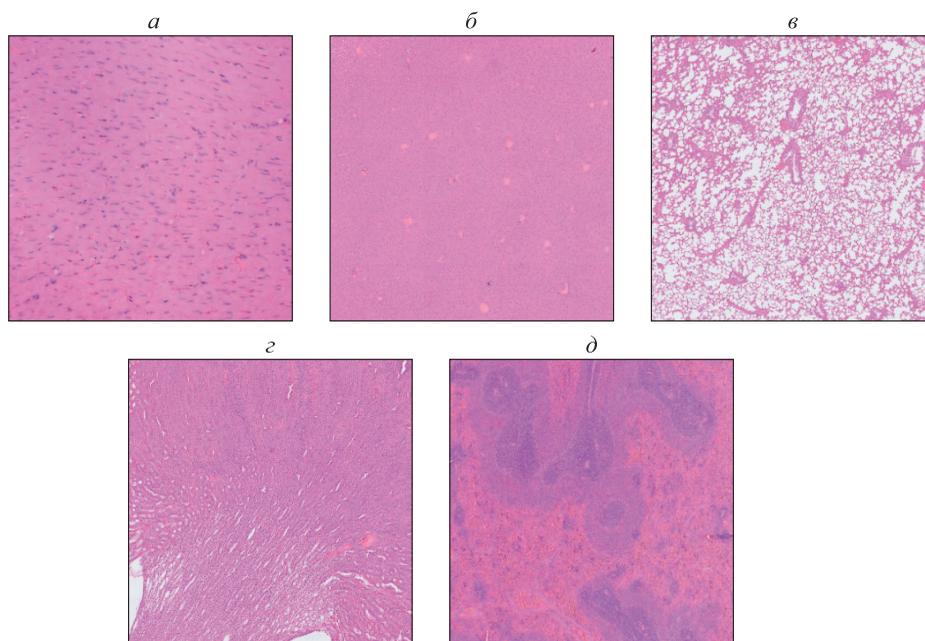


Рис. 1. Морфологическое исследование на 0-й день эксперимента у крыс группы сравнения фоновой патологии миокарда (а), печени (б), легких (в), почки (г), селезенки (д) (окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка – 200 мкм)

Fig. 1. Morphological study on day 0 of the experiment in rats of the comparison group of background pathology of the myocardium (a), liver (б), lungs (в), kidney (г), spleen (д) (staining with hematoxylin and eosin, scale bar – 200 μm)

органов (миокард, печень, легкие, почки, селезенка) подопытных животных выявил наличие комплекса патологических изменений в динамике 60- (рис. 2), 120- (рис. 3) и 180-дневного (рис. 4) воздействия факторов производственной среды во внутренних органах у особей всех экспериментальных групп. Частота и степень тяжести патологий значимо не различалась у особей разного пола, повышаясь с возрастом животных и в динамике 180-дневного воздействия производственных факторов.

В срезах сердца в группе сравнения ткань умеренно полнокровна, кардиомиоциты расположены плотно с наличием тонких, рыхлых соединительнотканых прослоек и мелких капилляров, кардиомиоциты содержат 1–2 ядра, эндокард представлен эндотелиальными клетками обычного строения, эпикардальная жировая клетчатка не выражена, практически не определяется, поверхность эпикарда покрыта мезотелиальными клетками обычного строения (см. рис. 1–4, а). В срезах ткани миокарда группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, а1) и 120-е сутки (см. рис. 3, а1), до выраженных (отек межучточной ткани) на 180-е сутки (см. рис. 4, а1). В срезах

ткани миокарда группы Г2 (воздействие шума) также обнаружены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, а2), средневыраженных (эритроцитарные тромбы в сосудах, мелкоочаговые скопления лимфоцитов) на 120-е сутки (см. рис. 3, а2) и выраженных (дистрофия кардиомиоцитов, отек межучточной ткани) на 180-е сутки (см. рис. 4, а2). В срезах ткани миокарда группы Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, а3), средневыраженных (в паретически расширенных сосудах эритроцитарные тромбы) на 120-е сутки (см. рис. 3, а3) и выраженных (дистрофия кардиомиоцитов, отек межучточной ткани с частичным утолщением стенок артерий) на 180-е сутки (см. рис. 4, а3).

На срезах ткани печени у животных группы сравнения визуализируется ровная гладкая капсула. Дольчатое строение паренхимы сохранено, выявлена нормальная структура гепатоцитов. В печеночных балках гепатоциты с четкими контурами, с ярко выраженной эозинофильной зернистостью. Центральные вены и межбалочные капилляры умеренно полнокровные (см. рис. 1, б). В срезах ткани печени группы сравнения на 60-е,

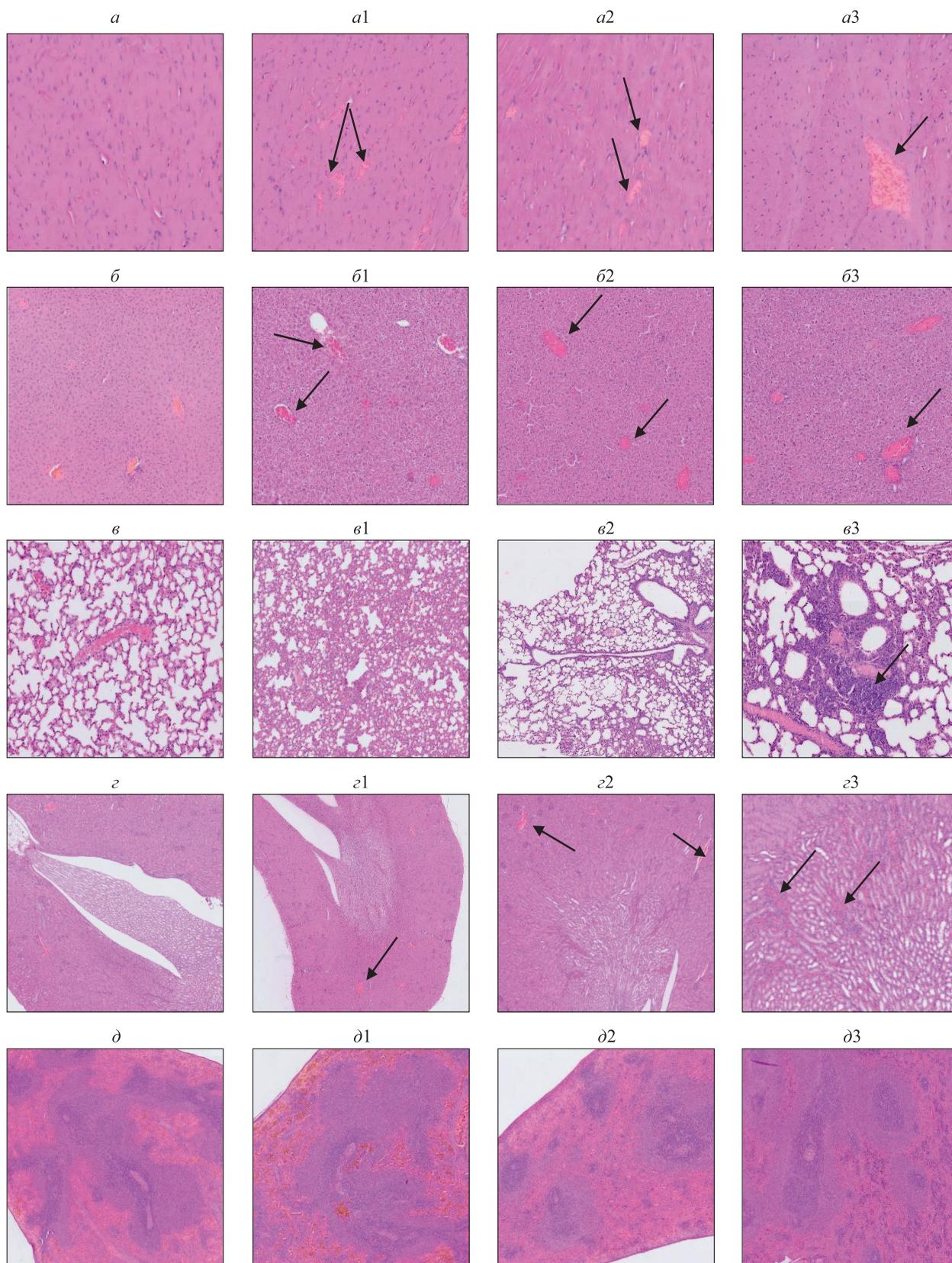


Рис. 2. Морфологическое исследование на 60-й день эксперимента состояния миокарда (а), печени (б), легких (в), почки (г), селезенки (д) (окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка – 200 мкм); а – д – группа сравнения, а1 – д1 – воздействие вибрации, а2 – д2 – воздействие шума, а3 – д3 – химическое воздействие; стрелками указано неравномерное кровенаполнение

Fig. 2. Morphological study on the 60th day of the experiment of the state of the myocardium (a), liver (б), lungs (в), kidney (z), spleen (д) (staining with hematoxylin and eosin, scale bar – 200 μm); a–д – comparison group, a1–д1 – exposure to vibration, a2–д2 – exposure to noise, a3–д3 – chemical exposure; arrows indicate uneven blood filling

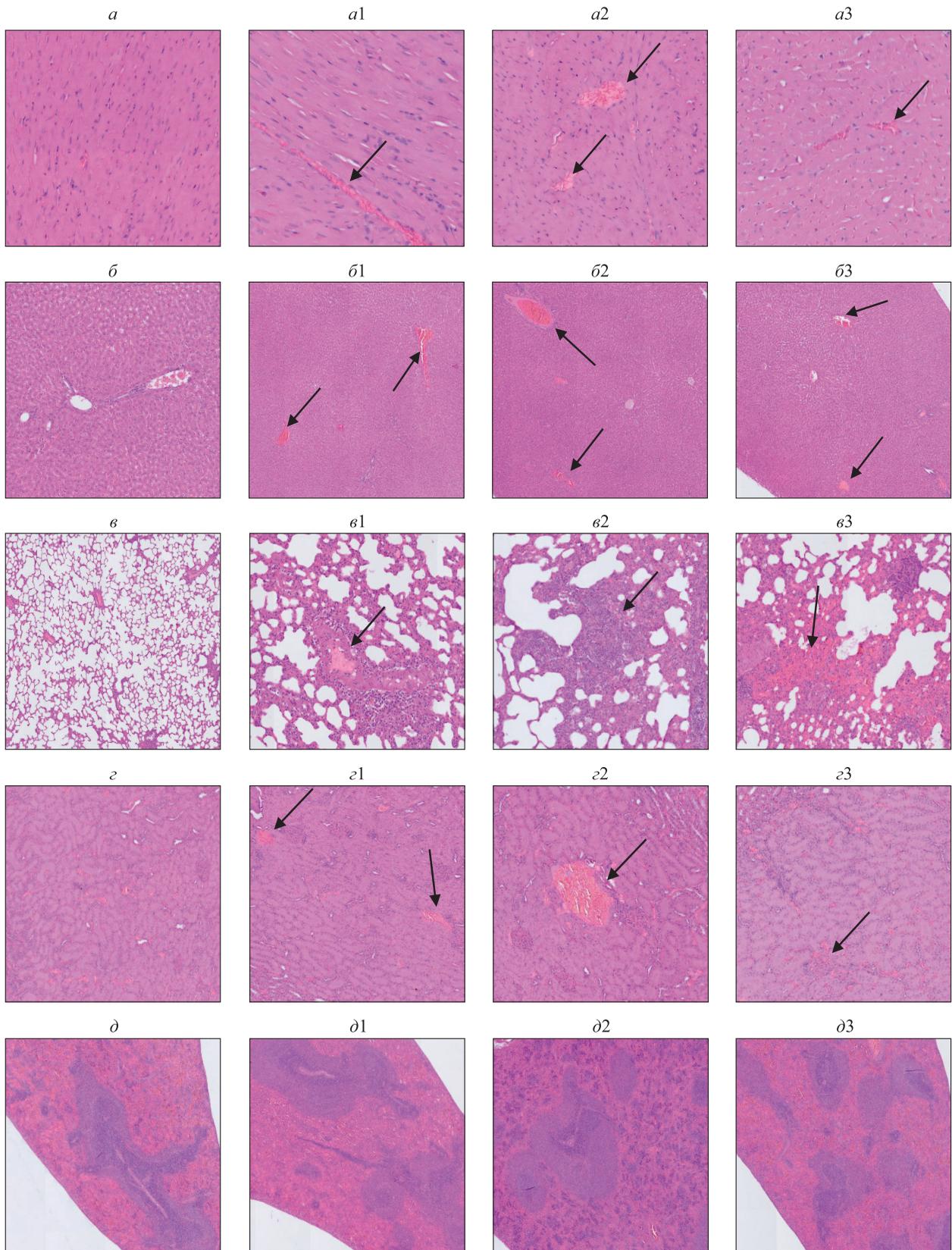


Рис. 3. Морфологическое исследование на 120-й день эксперимента состояния миокарда (а), печени (б), легких (в), почки (г), селезенки (д) (окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка – 200 мкм); а – д – группа сравнения, а1 – д1 – воздействие вибрации, а2 – д2 – воздействие шума, а3 – д3 – химическое воздействие; стрелками указано неравномерное кровенаполнение, очаги геморрагии

Fig. 3. Morphological study on the 120-th day of the experiment of the state of the myocardium (a), liver (б), lungs (в), kidney (г), spleen (д) (staining with hematoxylin and eosin, scale bar – 200 μm); а–д – comparison group, а1–д1 – exposure to vibration, а2–д2 – exposure to noise, а3–д3 – chemical exposure; arrows indicate uneven blood filling

120-е и 180-е сутки эксперимента ткань умеренно полнокровна, структура строения сохранена, представлена дольками обычного строения, порталные тракты содержат небольшое количество рыхлой волокнистой соединительной ткани с наличием триады (артерия, вена, желчные капилляры – протоки), печеночные балки радиально отходят от порталных трактов, расположенные между балками синусоиды выстланы эндотелиальными клетками обычного строения, центральные вены хорошо просматриваются, гепатоциты полигональной формы с наличием сферического ядра с четко визуализируемыми ядерными включениями и 1–2 ядрышками, цитоплазма гепатоцитов зернистая (см. рис. 2–4, б).

В срезах ткани печени группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, б1), средневыраженных (полнокровие центров долек, центральные вены паретически расширены, с наличием в просвете эритроцитарных и смешанных тромбов) на 120-е сутки (см. рис. 3, б1), до выраженных (дистрофия гепатоцитов, появление двуядерных гепатоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 4, б1). В срезах ткани печени группы Г2 (воздействие шума) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, б2), средневыраженных (полнокровие центров долек, центральные вены паретически расширены, с наличием в просвете эритроцитарных и смешанных тромбов) на 120-е сутки (см. рис. 3, б2) и выраженных (дистрофия гепатоцитов, появление двуядерных гепатоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 4, б2). В срезах ткани печени группы Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, б3), средневыраженных (выраженное полнокровие центров долек, центральные вены паретически расширены, с наличием в просвете эритроцитарных и смешанных тромбов) на 120-е сутки (см. рис. 3, б3) и выраженных (дистрофия гепатоцитов, наличие двуядерных гепатоцитов, единичные тельца Каунсильмена, очаговая лимфоцитарная инфильтрация периаортальных трактов) на 180-е сутки (см. рис. 4, б3).

трация периаортальных трактов) на 180-е сутки (см. рис. 4, б3).

На срезах тканей легкого группы сравнения на 0-е (см. рис. 1, в), 60-е (см. рис. 2, в), 120-е (см. рис. 3, в) и 180-е (см. рис. 4, в) сутки эксперимента наблюдалась нормальная гистологическая картина: ткань воздушная, умеренно полнокровна, альвеолы расправлены, внутренние стенки альвеол выстланы альвеолоцитами 1-го и 2-го порядка, бронхиальное дерево передавлено крупными, средними, мелкими бронхами и терминальными бронхиолами, внутренняя выстилка бронхиол – кубический однорядный эпителий с базально расположенными ядрами, слизистая оболочка бронхов мелкого калибра складчатая, мышечно-фиброзная оболочка бронхиол хорошо выражена, наружная оболочка крупных бронхов с наличием островков хрящевых пластин, в подслизистом слое присутствуют слизистые железы.

В срезах ткани легкого группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение, ткань воздушная) на 60-е сутки (см. рис. 2, в1), средневыраженных (появление мелких ателектазов) на 120-е сутки (см. рис. 3, в1) до выраженных (участки эмфиземы и ателектазов, в просвете сосудов смешанные тромбы, в просвете части альвеол отечная жидкость) на 180-е сутки (см. рис. 4, в1). В срезах ткани легкого группы Г2 (воздействие шума) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение, ткань воздушная) на 60-е сутки (см. рис. 2, в2), средневыраженных (появление мелких ателектазов) на 120-е сутки (см. рис. 3, в2), до выраженных (участки эмфиземы и ателектазов, в просвете сосудов смешанные тромбы, в просвете части альвеол отечная жидкость) на 180-е сутки (см. рис. 4, в2). В срезах ткани легкого Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, в3) до средневыраженных (нарушения воздушности паренхимы легкого по типу дистелектазов) на 120-е сутки (см. рис. 3, в3) и выраженных (участки ателектазов и эмфиземы, очагово-межальвеолярные перегородки утолщены, инфильтрированы лим-

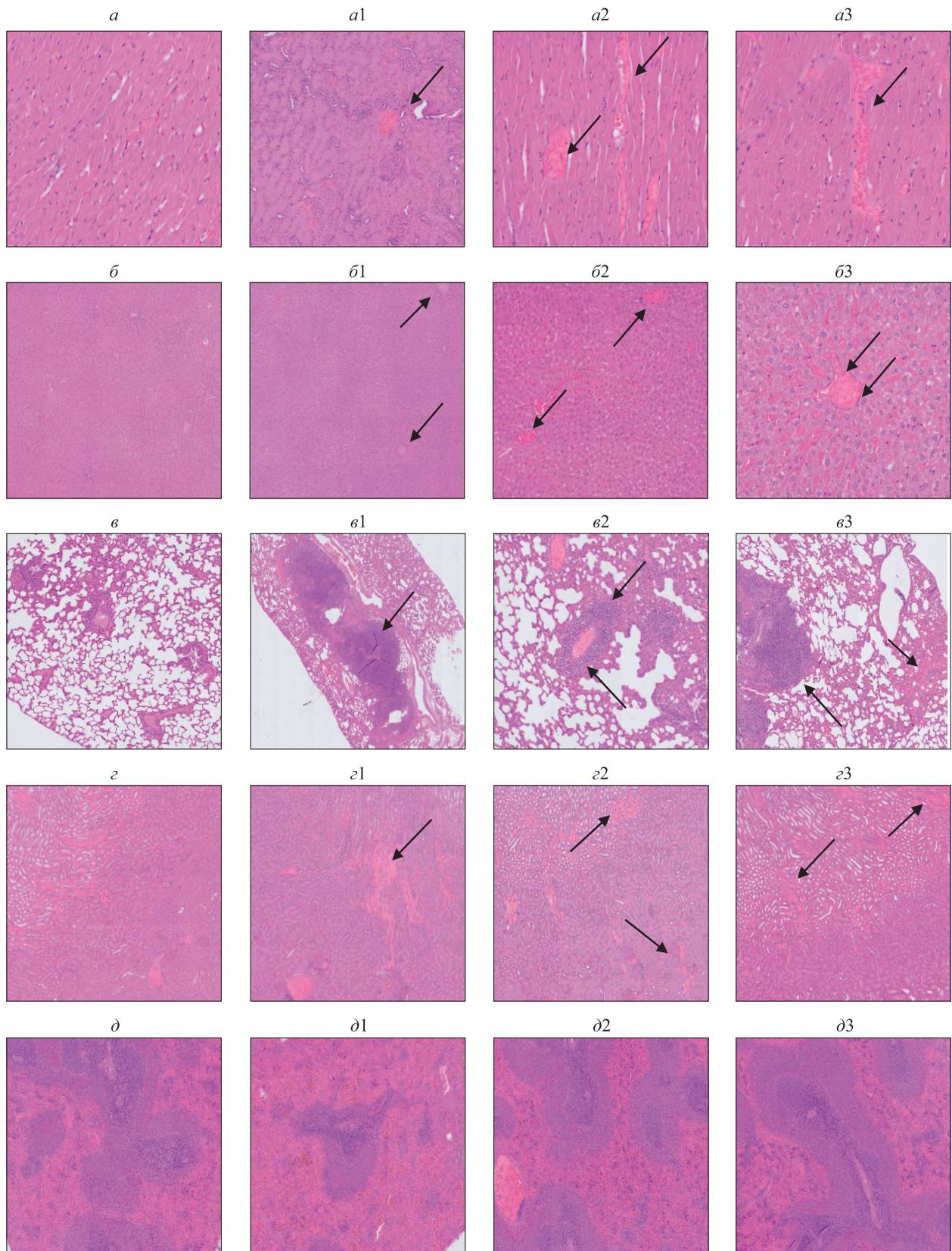


Рис. 4. Морфологическое исследование на 180-й день эксперимента состояния миокарда (а), печени (б), легких (в), почки (г), селезенки (д) (окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка – 200 мкм); а – д – группа сравнения, а1 – д1 – воздействие вибрации, а2 – д2 – воздействие шума, а3 – д3 – химическое воздействие; стрелками указано неравномерное кровенаполнение, очаги геморрагии

Fig. 4. Morphological study on the 180-th day of the experiment of the state of the myocardium (а), liver (б), lungs (в), kidney (г), spleen (д) (staining with hematoxylin and eosin, scale bar – 200 μm); а–д – comparison group, а1–д1 – exposure to vibration, а2–д2 – exposure to noise, а3–д3 – chemical exposure; arrows indicate uneven blood filling

фоцитами, периваскулярно и перибронхиально выраженная лимфоцитарная и лейкоцитарная инфильтрация) на 180-е сутки (см. рис. 4, в3).

На срезах тканей почек у особей группы сравнения на 0-е (см. рис. 1, з), 60-е (см. рис. 2, з), 120-е (см. рис. 3, з) и 180-е (см. рис. 4, з) сутки эксперимента наблюдалась нормальная гистологическая картина: ткань умеренно полнокровная, структура строения сохранена и представлена корковым и мозговым слоями; клубочки (мальпигиевые тельца) расположены равномерно, капсулу клубочков (капсула Шумлянского–Боумана) плотно охватывают капиллярные петли, внутренняя выстилка капсулы представлена однослойным эпителием, приводящие и отводящие артериолы обычного строения; нефроны почки типичного строения, проксимальные и дистальные канальцы и петли Генли выстланы однорядным эпителием; сосудистая система почки представлена артериальной и венозной сетью, а также капиллярной системой охватывающей стенки нефронов.

В срезах ткани почки группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, з1), средневыраженных (очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы) на 120-е сутки (см. рис. 3, з1) до выраженных (дистрофия эпителия канальцев с набуханием клеток и с сужением просвета канальцев, часть канальцев с наличием апикальных некрозов эпителия в корковом слое, часть сосудов паретически расширена с наличием эритроцитарных тромбов) на 180-е сутки (см. рис. 4, з1). В срезах ткани почки группы Г2 (воздействие шума) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное полнокровие) на 60-е сутки (см. рис. 2, з2) до средневыраженных (очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы) на 120-е сутки (см. рис. 3, з2) и выраженных (дистрофия эпителия канальцев с набуханием клеток и с сужением просвета канальцев, в корковом слое – часть канальцев с наличием апикальных некрозов эпителия, часть сосудов паретически расширена с наличием эритроцитарных тромбов, в клубочках – очаговая пролиферация клеток мезангия, тромбоз капиллярных петель) на 180-е сутки (см. рис. 4, з2). В срезах ткани почки группы Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное полнокровие) на 60-е

сутки (см. рис. 2, з3) до средневыраженных (очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы) на 120-е сутки (см. рис. 3, з3) и выраженных (дистрофия эпителия канальцев с набуханием клеток и с сужением просвета канальцев, часть канальцев с наличием апикальных некрозов эпителия, часть сосудов паретически расширена с наличием эритроцитарных тромбов, в клубочках – очаговая пролиферация клеток мезангия, тромбоз капиллярных петель, часть клубочков ишемически сморщена) на 180-е сутки (см. рис. 4, з3).

У особей группы сравнения на 0-е (см. рис. 1, д), 60-е (см. рис. 2, д), 120-е (см. рис. 3, д) и 180-е (см. рис. 4, д) сутки эксперимента наблюдалась нормальная гистологическая картина: отчетливо визуализируются плотная соединительнотканная капсула с отходящими от капсулы вглубь трабекулами; ткань умеренно полнокровная с хорошо выраженными с четкими контурами лимфоидными фолликулами с наличием крупных центров размножения и пульпарных (центральных) артерий; межфолликулярная красная пульпа преимущественно заполнена эритроцитами, находящимися среди нежных ретикулиновых волокон, венозных синусов, сосудов артериального типа, макрофагов и плазматических клеток. В срезах ткани селезенки группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, д1), средневыраженных (лимфоидные фолликулы различных размеров, без центров размножения) на 120-е сутки (см. рис. 3, д1) до выраженных (большое количество мегакариоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 4, д1). В срезах ткани селезенки группы Г2 (воздействие шума) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, д2) до средневыраженных (лимфоидные фолликулы различных размеров, центры размножения не определяются) на 120-е сутки (см. рис. 3, д2) и выраженных (большое количество мегакариоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 4, д2). В срезах ткани селезенки группы Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, д3) до средневыраженных (участки кровоизлияний, лимфоидные фолликулы различных размеров, с наличием в единичных фолликулах центров размножения) на 120-е сутки (см. рис. 3, д3) и выра-

женных (умеренное количество мегакариоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 2–4, д3).

Наибольшее значение в изучении патологического воздействия факторов производственной среды на функциональное состояние организма и риски развития ускоренного старения имеют длительность воздействия (временной фактор) и комбинация факторов. Отдельные работы, направленные на раскрытие механизмов нейрофизиологических эффектов от воздействия производственных факторов на преждевременное старение [21], не позволяют в полной мере оценить влияние факторов производственной среды (на уровне 1,5 ПДК, ПДУ) на морфологическое состояние внутренних органов у работающих, находящихся длительное время под воздействием 4-компонентной смеси углеводов, шума и вибрации, поэтому мы провели данное экспериментальное исследование на крысах Wistar.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии морфологических изменений в исследуемых органах (в миокарде были 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) животных, подвергшихся воздействиям факторов производственной среды (вибрации, шума, химического воздействия), в отличие от крыс группы сравнения. Причем уже на 60-е сутки отмечались начальные признаки патоморфологических сосудистых изменений в двух и более органах, которые становились наиболее выражены на 120-е и 180-е сутки эксперимента, что может свидетельствовать о профессиональной обусловленности развития системных заболеваний и непосредственном их влиянии на ускоренное старение модельных организмов.

Морфологические изменения в миокарде (в группах Г1–Г3), проявлявшиеся преимущественно сосудистыми и дистрофическими нарушениями, могут быть связаны с воздействием неблагоприятных факторов производственной среды (вибрации, шума, химического воздействия) и,

как следствие, возникших патологических изменений в легких и почках. Морфологические изменения в печени характерны для токсического воздействия на нее как внутренних, так и внешних агентов и связаны с наличием выраженных воспалительных изменений в организме животных (легкие, почки), развивалась дистрофия гепатоцитов с повреждениями клеток вплоть до некроза. Морфологические изменения в легких и почках мало отличаются по выраженности (в группах Г1–Г3), а обнаруженные признаки воспаления непосредственно связаны с воздействием неблагоприятных факторов. Нарушения структуры селезенки выразились в гиперпластических процессах, существенно не различающихся в этих экспериментальных группах.

На основании морфологического анализа тканей внутренних органов животных установлены начальные патоморфологические признаки поражения в двух и более органах на 60-е сутки воздействия производственных факторов, причем большая степень пораженности тканей органов у крыс отмечается от воздействия химического и физического факторов (общей вибрации) на 180-е сутки эксперимента, в отличие от животных группы сравнения. Данные изменения наиболее выражены (в двух и более органах) на 180-е сутки эксперимента, что в пересчете на человека (1 неделя жизни крысы соответствует 1 году жизни человека) может свидетельствовать о воздействии профессионального фактора на протяжении 25 лет трудового стажа, причем изменения во внутренних органах начинают развиваться с 5–9 лет трудового стажа. Развитие окислительного стресса, накопление метаболитов под воздействием длительно действующих факторов производственной среды могут приводить к морфофункциональной патологии в двух и более органах (биомаркер ускоренного старения) и провоцировать ускоренное старение биологических систем организма [22].

Заключение

На основании проведенного эксперимента о воздействии производственных факторов на уровне 1,5 ПДК и ПДУ на состояние внутренних органов животных можно сделать вывод о развитии у них морфофункциональных нарушений в двух и более органах (биомаркер ускоренного старения) на 180-е сутки эксперимента (с начальными проявлениями на 60-е и 120-е сутки), которые могут провоцировать ускоренное старение биологических систем организма и уменьшать продолжительность жизни.

Список литературы

1. Wang Y., Chen H., Liu B., Yang M., Long Q. A systematic review on the research progress and evolving trends of occupational health and safety management: A bibliometric analysis of mapping knowledge domains. *Front. Public Health.* 2020;8:81. doi: 10.3389/fpubh.2020.00081
2. Sheppard A., Ralli M., Gilardi A., Salvi R. Occupational noise: auditory and non-auditory consequences. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(23):8963. doi: 10.3390/ijerph17238963
3. Зайнулина А.З., Нестерова О.В., Бирюкова Н.В. Факторы риска и профилактика шумового воздействия на организм человека. *Тенденции развития науки и образования.* 2021;74(1):69–74. doi: 10.18411/lj-06-2021-14
4. Janssen I., Clarke A.E., Carson V., Chaput J.P., Giangregorio L.M., Kho M.E., Poitras V.J., Ross R., Saunders T.J., Ross-White A., Chastin S.F.M. A systematic review of compositional data analysis studies examining associations between sleep, sedentary behaviour, and physical activity with health outcomes in adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2020;45(10(Suppl. 2)):S248–S257. doi: 10.1139/apnm-2020-0160
5. Baudin C., LefÈvre M., Champelovier P., Lambert J., Laumon B., Evrard A.S. Self-rated health status in relation to aircraft noise exposure, noise annoyance or noise sensitivity: the results of a cross-sectional study in France. *BMC Public Health.* 2021;21(1):116. doi: 10.1186/s12889-020-10138-0
6. Wang B., Han L., Wang K., Zhou Y., Pu Y., Zhang J., Zhu B. Gender differences in hematotoxicity of benzene-exposed workers, three cross-sectional studies on 218,061 subjects. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021;28(40):57297–57307. doi: 10.1007/s11356-021-14657-0
7. Zhang H., Li H., Peng Z., Cao J., Bao J., Li L., Wang X., Ji Y., Chen Z. Meta-analysis of the effect of low-level occupational benzene exposure on human peripheral blood leukocyte counts in China. *J. Environ. Sci. (China).* 2022;114:204–210. doi: 10.1016/j.jes.2021.08.035
8. Спирин В.Ф., Старшов А.М. О некоторых вопросах, связанных с хроническим воздействием производственного шума и его воздействием на организм работников (обзор литературы). *Анал. риска здоровью.* 2021;(1):186–196. doi: 10.21668/health.risk/2021.1.19
9. Thaper R., Sesek R., Garnett R., Acosta-Sojo Y., Purdy G.T. The combined impact of hand-arm vibration and noise exposure on hearing sensitivity of agricultural/forestry workers – a systematic literature review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023;20(5):4276. doi: 10.3390/ijerph20054276
10. Оруджев Р.А., Джафарова Р.Э. Особенности токсического действия углеводородов нефти на организм человека. *Вест. ВГМУ.* 2017;16(4): 8–15. doi: 10.22263/2312-4156.2017.4.8
11. Цепкова Г., Власенко А. Хронические профессиональные заболевания, обусловленные воздействием наиболее распространенных органических растворителей. *Врач.* 2018;29(7):19–26. doi: 10.29296/25877305-2018-07-03
12. Elcombe C.S., Evans N.P., Bellingham M. Critical review and analysis of literature on low dose exposure to chemical mixtures in mammalian *in vivo* systems. *Crit. Rev. Toxicol.* 2022;52(3):221–238. doi: 10.1080/10408444.2022.2091423
13. Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В., Савченко О.А. Рискометры и маркеры ускоренного старения. *Науч. вестн. ОмГМУ.* 2024;4(1):17–29. doi: 10.61634/2782-3024-2024-13-17-29
14. Фетисов В.А., Куприна Т.А., Сеницын В.Е., Дуброва С.Э., Филлимонов Б.А. Зарубежный опыт использования современных методов лучевой диагностики в решении вопросов давности наступления смерти и причинения повреждений. *Суд.-мед. экспертиза.* 2016;59(2):47–54. doi: 10.17116/sudmed201659247-54
15. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Савва О.В. Характеристика структурных морфологических изменений печени в зависимости от давности смерти. *Суд.-мед. экспертиза.* 2023;66(1):50–54. doi: 10.17116/sudmed20236601150
16. Савченко О.А., Огудов А.С., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф., Савченко О.А. Оценка воздействия физических и химических факторов производственной среды на морфологическое состояние органов-мишеней в эксперименте на животных. *Самар. науч. вестн.* 2023;12(4):114–121. doi: 10.55355/sn2023124117
17. Gannouni N., Mhamdi A., El May M., Tebourbi O., Rhouma K.B. Morphological changes of adrenal gland and heart tissue after varying duration of noise exposure in adult rat. *Noise Health.* 2014;16(73):416–421. doi: 10.4103/1463-1741.144424
18. Sun G., Lin X., Yi X., Zhang P., Liu R., Fu B., Sun Y., Li J., Jiao S., Tian T., ... Lin C.H. Aircraft noise, like heat stress, causes cognitive impairments via similar mechanisms in male mice. *Chemosphere.* 2021;274:129739. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129739
19. Xiao G., Pan C., Cai Y., Lin H., Fu Z. Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Ind. Health.* 2001;39(2):206–210. doi: 10.2486/ind-health.39.206
20. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Режим доступа: <https://base.garant.ru/4090914/?ysclid=lx32x1xm-rq588324754>

21. Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В. О производственных факторах и преждевременном старении (обзор литературы). *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(3):41–48. doi: 10.18699/SSMJ20240304

22. Савченко О.А., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф., Кузнецов С.М., Плотникова О.В., Савченко О.А. Гигиеническая оценка влияния производственных факторов малой интенсивности на показатели состояния здоровья экспериментальных животных в зависимости от вида и продолжительности их воздействия. *Нац. приоритеты России.* 2024;(3):53–67.

References

1. Wang Y., Chen H., Liu B., Yang M., Long Q. A systematic review on the research progress and evolving trends of occupational health and safety management: A bibliometric analysis of mapping knowledge domains. *Front. Public Health.* 2020;8:81. doi: 10.3389/fpubh.2020.00081

2. Sheppard A., Ralli M., Gilardi A., Salvi R. Occupational noise: auditory and non-auditory consequences. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(23):8963. doi: 10.3390/ijerph17238963

3. Zainulina A.Z., Nesterova O.V., Biryukova N.V. Risk factors and prevention of noise exposure to the human body. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya = Trends in the Development of Science and Education.* 2021;74(1):69–74. [In Russian]. doi: 10.18411/lj-06-2021-14

4. Janssen I., Clarke A.E., Carson V., Chaput J.P., Giangregorio L.M., Kho M.E., Poitras V.J., Ross R., Saunders T.J., Ross-White A., Chastin S.F.M. A systematic review of compositional data analysis studies examining associations between sleep, sedentary behaviour, and physical activity with health outcomes in adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2020;45(10(Suppl. 2)):S248–S257. doi: 10.1139/apnm-2020-0160

5. Baudin C., LefÈvre M., Champelovier P., Lambert J., Laumon B., Evrard A.S. Self-rated health status in relation to aircraft noise exposure, noise annoyance or noise sensitivity: the results of a cross-sectional study in France. *BMC Public Health.* 2021;21(1):116. doi: 10.1186/s12889-020-10138-0

6. Wang B., Han L., Wang K., Zhou Y., Pu Y, Zhang J., Zhu B. Gender differences in hematotoxicity of benzene-exposed workers, three cross-sectional studies on 218,061 subjects. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021;28(40):57297–57307. doi: 10.1007/s11356-021-14657-0

7. Zhang H., Li H., Peng Z., Cao J., Bao J., Li L., Wang X., Ji Y., Chen Z. Meta-analysis of the effect of low-level occupational benzene exposure on human peripheral blood leukocyte counts in China. *J. Environ. Sci. (China).* 2022;114:204–210. doi: 10.1016/j.jes.2021.08.035

8. Spirin V.F., Starshov A.M. On certain issues related to chronic exposure to occupational noise and impacts exerted by it on workers' bodies (literature review). *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis.* 2021;(1):186–196. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2021.1.19

9. Thaper R., Seseck R., Garnett R., Acosta-Sojo Y., Purdy G.T. The combined impact of hand-arm vibration and noise exposure on hearing sensitivity of agricultural/forestry workers – a systematic literature review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023;20(5):4276. doi: 10.3390/ijerph20054276

10. Orujev R.A., Jafarova R.E. The peculiarities of the toxic effect of petroleum hydrocarbons on the human organism. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2017;16(4):8–15. [In Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2017.4.8

11. Tsepkova G., Vlasenko A. Chronic occupational diseases induced by exposure to the most common organic solvents. *Vrach = Doctor.* 2018;29(7):19–26. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2018-07-03

12. Elcombe C.S., Evans N.P., Bellingham M. Critical review and analysis of literature on low dose exposure to chemical mixtures in mammalian *in vivo* systems. *Crit. Rev. Toxicol.* 2022;52(3):221–238. doi: 10.1080/10408444.2022.2091423

13. Savchenko O.A., Novikova I.I., Plotnikova O.V., Savchenko O.A. Risk meters and markers of accelerated aging. *Nauchnyy vestnik Omskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Scientific Bulletin of the Omsk State Medical University.* 2024;4(1):17–29 [In Russian]. doi: 10.61634/2782-3024-2024-13-17-29

14. Fetisov V.A., Kuprina T.A., Sinitsyn V.E., Dubrova S.E., Filimonov B.A. The foreign experience with the application of the modern radiodiagnostic methods for the estimation of prescription of death coming and time of infliction of injury. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza = Forensic Medical Expertise.* 2016;59(2):47–54. [In Russian]. doi: 10.17116/sudmed201659247-54

15. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Savva O.V. Characteristics of structural morphological changes of the liver depending on the prescription of death coming. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza = Forensic medical examination.* 2023;66(1):50–54. [In Russian]. doi: 10.17116/sudmed20236601150

16. Savchenko O.A., Ogudov A.S., Novikova I.I., Chuenko N.F., Savchenko O.A. Assessment of the impact of physical and chemical factors of the production environment on the morphological state of target organs in animal experiments. *Samarskiy nauchnyy vestnik = Samara Journal of Science.* 2023;12(4):114–121. [In Russian]. doi: 10.55355/snv2023124117

17. Gannouni N., Mhamdi A., El May M., Tebourbi O., Rhouma K.B. Morphological changes of adrenal gland and heart tissue after varying duration of noise exposure in adult rat. *Noise Health.* 2014;16(73):416–421. doi: 10.4103/1463-1741.144424

18. Sun G., Lin X., Yi X., Zhang P., Liu R., Fu B., Sun Y., Li J., Jiao S., Tian T., ... Lin C.H. Aircraft noise, like heat stress, causes cognitive impairments via similar mechanisms in male mice. *Chemosphere*. 2021;274:129739. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129739
19. Xiao G., Pan C., Cai Y., Lin H., Fu Z. Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Ind. Health*. 2001;39(2):206–210. doi: 10.2486/ind-health.39.206
20. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes ETS No. 123 (Strasbourg, March 18, 1986). [In Russian]. Available at: <https://base.garant.ru/4090914/?ysclid=lx32x1xmrq588324754>
21. Savchenko O.A., Novikova I.I., Plotnikova O.V. On occupational factors and premature aging (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):41–48. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240304
22. Savchenko O.A., Novikova I.I., Chuenko N.F., Kuznetsov S.M., Plotnikova O.V., Savchenko O.A. Sanitary audit of the effect of low-intensity production factors on the health outcomes of experimental animals, depending on the type and duration of their exposure. *Natsional'nye priority Rossii = National Priorities of Russia*. 2024;(3):53–67. [In Russian].

Сведения об авторах:

Савченко Олег Андреевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru.

Новикова Ирина Игоревна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Information about the authors:

Oleg A. Savchenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Irina I. Novikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Поступила в редакцию 11.07.2024

После доработки 06.11.2024

Принята к публикации 15.01.2025

Received 11.07.2024

Revision received 06.11.2024

Accepted 15.01.2025