

3. Bitkin S.V., Dumanskii V.Yu., Serdiuk E.A., Pavlyk V.M., Galak S.S., Medvedev S.V., Zotov S.V. et al. Metodicheskie podkhody k opredeleniiu i modelirovaniu elektromagnitnykh polei pri gigienicheskikh issledovaniiaxh [Methodical Approaches to the Determination and Modelling of the Electromagnetic Fields Under Hygienic Research]. In : Higiena naselenikh mistov [Hygiene of Settlements]. Kyiv ; 2011 ; 57 : 220-232 (in Russian).

4. Chuian O.M., Ravaieva M.Yu., Nykoska V.O., Podarevska A., Bilyi I.O., Dzheldubaieva E.R., Zaiachnikova T.V. et al. Vcheni zapysky Tavriyskoho natsionalnoho universytetu im. V.I. Vernadskoho. Seriya "Biologiia, khimiia". 2013 ; 26 (3) : 223-231 (in Ukrainian).

5. Zavhorodnii I.V., Vorontsov M.P., Bachynskiy R.O. Ukrainskiy zhurnal z problem medytsyny pratsi. 2006 ; 3 (7) : 65-70 (in Ukrainian).

6. Nazarenko V.I. Biologichni efekty kombinovanoi dii EMP 50 Hts, shumy ta pidvyshchenoi temperatury povitria na bilykh shchuriv v khronichnomu eksperymenty [Biological Effects of the 50 Hz EMF, Noise, and Increased Air Temperature Combined Exposure Among White Rats in the Chronic Experiment]. In : Higiena naselenikh mistov [Hygiene of Settlements]. 2009 ; 54 : 187-196 (in Ukrainian).

7. Cherniuk V.I., Hvozdenko L.A., Nazarenko V.I. et al. Suchasnyi stan i perspektyvy hihienichnoho normuvannia fizychnykh faktoriv vyrobnychoho seredovyscha [Modern State and Perspectives of the Hygienic Standardization of the Occupational Environment Physical Factors]. In : Higienichna nauka ta praktyka: suchasni realii : materialy XV zizdu hihienistiv Ukrainy [Hygienic Science and Practice: Modern Realities: Materials of the XV Congress of the Hygienists of Ukraine]. Lviv ; 2012 : 131-132 (in Ukrainian).

8. Kononova I.H. Ukrainskiy zhurnal z problem medytsyny pratsi. 2013 ; 2 : 3-10 (in Ukrainian).

9. Sarkisov D.S., Paltsev M.A., Khitrov N.K. Obshchaia patologiiia cheloveka [General Human Pathology]. Moscow : Meditsina ; 1995 : 118-150 (in Russian).

10. Anatska O.V., Vinogradov A.E. Tsitologiia. 2010 ; 52 (1) : 52-62 (in Russian).

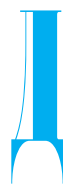
11. Efimov A.A., Masliakova G.N. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2009 ; 5 (1) : 111-113 (in Russian).

Надійшла до редакції 18.06.2015

## STRUCTURAL BASIS OF THE PATHOGENIC EFFECT OF ULTRAMICROSCOPIC PARTICLES OF TITANIUM NITRIDE ON THE RESPIRATORY SYSTEM

Solokha N., Kolesova N.

### СТРУКТУРНЕ ПІДґРУНТЯ ПАТОГЕННОЇ ДІЇ УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНИХ ЧАСТОК НІТРИДУ ТИТАНУ НА ДИХАЛЬНУ СИСТЕМУ



**СОЛОХА Н.В.,  
КОЛЕСОВА Н.А.**

Національний медичний  
університет

ім. О.О. Богомольця, м. Київ

УДК 613.63:546.823'171:616.2

**Ключові слова:  
ультрамикроскопічний  
нітрид титану,  
інтратрахеальне введення,  
легені, токсикологія.**

ля задоволення потреб сучасної промисловості, яка характеризується підвищенням робочих температур установок і процесів, необхідні матеріали з чітко вираженими властивостями або комплексом властивостей, які не повинні варіювати під впливом зовнішніх факторів або змінюватися у дуже вузьких межах [1].

Серед таких матеріалів найбільш перспективними є тугоплавкі метали, їхні сплави. Особливий інтерес являють сполуки металів і неметалів з азотом, так звані нітриди, яким притаманні висока вогнетривкість, діелектричні і на-

#### СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКИХ ЧАСТИЦ НИТРИДА ТИТАНА НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ

**Солоха Н.В., Колесова Н.А.**

*Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ*

Интерес к нанодисперсным материалам связан с тем, что они находят все более широкое применение в качестве исходного сырья при производстве. И существует реальная возможность поступления пыли исходных продуктов в воздух рабочей зоны. Потому актуальным было проведение гистологического исследования легких экспериментальных животных.

**Цель работы** заключалась в изучении влияния пылевого фактора ультрамикроскопического нитрида титана на органы дыхания лабораторных крыс путем интратрахеального введения.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на 18 белых крысах с одинаковой массой. Интратрахеально им был введен ультрамикроскопический нитрид титана. Для гистологического исследования был подготовлен материал (легкие) на санном микротоме. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином по ван-Гизон и оценивались под микроскопом.

**Результаты.** Предварительно было установлено, что операторы термосинтеза подверглись влиянию аэрозоля нитрида титана. Было определено количество пылевых наночастиц в отобранных пробах, их массовая концентрация в кубометре воздуха и суммарная площадь поверхности составляли  $5,35 \text{ мкг/м}^3$  и  $1,33 \times 10^5 \text{ нм}^2/\text{см}^3$ . Обнаружили конгломераты порошка нитрида титана в макрофагах между альвеолярными перепонками в виде больших или меньших его скоплений с уменьшением его количества в динамике эксперимента. Межальвеолярные перепонки в местах накопления материала были утолщенными, инфильтрованными преимущественно малыми и средними лимфоцитами с примесью плазмоцитов, тканевых базофилов, макрофагов и изредка нейтрофилов. Введение ультрамикроскопического нитрида титана привело к морфологическим признакам развития хронического бронхита: утолщению, отеку и инфильтрации всех слоев стенок, а также к дистрофическим изменениям и шелушению реснитчатого эпителия.

**Выводы.** Однократное интратрахеальное введение ультрамикроскопических частиц нитрида титана обуславливает развитие структурных изменений в бронхиальном дереве и в респираторном отделе, степень выраженности и характер которых зависят от действия аэрозоля.

**Ключевые слова:** ультрамикроскопический нитрид титана, легкие, интратрахеальное введение, токсикология.

© Солоха Н.В., Колесова Н.А. СТАТТЯ, 2016

**STRUCTURAL BASIS OF THE PATHOGENIC EFFECT OF ULTRAMICROSCOPIC PARTICLES OF TITANIUM NITRIDE ON THE RESPIRATORY SYSTEM**

**Solokha N., Kolesova N.**

Interest to nanodispersive materials is connected with their common use in industry as a primary raw material. There is a likelihood of areal dust output hazard in the air of the working place. That's why a histological study of the lungs in the experimental animals was an urgent one.

**Objective.** We studied the effect of the ultramicroscopic nitride titanium dust factor on the laboratory rats' respiratory organs by means of the intratracheal introduction.

**Materials and methods.** The study was conducted in 18 white rats of the same weight. Ultramicroscopic titanium nitride was intratracheally administered to the animals. The lung slices were prepared using a microtome for histological examination. We stained the sections with hematoxylin and eosin by Van Gieson method and evaluated them with the help of microscope.

**Results.** We established previously that operators of thermosynthesis had been exposed to titanium nitride. The amount of dust nanoparticles was

determined in the samples, their mass concentration per cubic meter and total surface area made up  $5.35 \text{ g/m}^3$  and  $1.33 \times 10^9 \text{ nm}^2/\text{cm}^3$ .

Conglomerates of titanium nitride powder were identified in the macrophages among the alveolar membranes in the form of either larger or smaller clusters with its decrease in the dynamics of the experiment. Intraalveolar membranes were thickened in the areas of material accumulation, infiltrated mainly by small and medium lymphocytes with plasmocytes, tissue basophils, macrophages, and occasionally neutrophils. The ultramicroscopic titanium nitride administration resulted in the morphological signs of chronic bronchitis onset: thickening, swelling and infiltration of all walls' layers, and dystrophic changes and desquamations of ciliated epithelium as well.

**Conclusions.** A single intratracheal titanium nitride ultramicroscopic particles' administration causes the structural changes in the bronchial tree and respiratory segment, their severity and character depend on the aerosol exposure duration.

**Keywords:** ultramicroscopic titanium nitride, intratracheal administration, lungs, toxicology.

півпровідникові властивості, здатність переходити до надпровідності за відносно високих температур, висока хімічна стійкість у різних агресивних середовищах, зносостійкість. Інтерес до нанодисперсних матеріалів пов'язаний з тим, що вони знаходять все ширше застосування в якості вихідної сировини на виробництві [2, 3]. Останнім часом стали застосовуватися нові методи синтезу нітридів — плазмохімічний, високотемпературний синтез, термосинтез, які дають можливість отримувати ці сполуки з різними ступенями активності, отже і з різними властивостями [4, 5].

На кафедрі гігієни праці і професійних захворювань НМУ імені О.О. Богомольця останніми роками проведено фізіолого-гігієнічні дослідження з оцінки умов праці операторів, зайнятих застосуванням елек-

тропроменевої технології при одержанні наночастинок срібла; високоенергетичної механоактивації при одержанні нанопорошків силіцидів хрому, молібдену та танталу і термос-

интезу при одержанні нанорозмірного нітриду титану. В усіх випадках провідним чинником виступає забруднення повітря робочої зони пиловими частками ультрамікроскопічними і на-

Рисунок 2

**Диспергування порошку нітриду титану у "Наносайзері"**

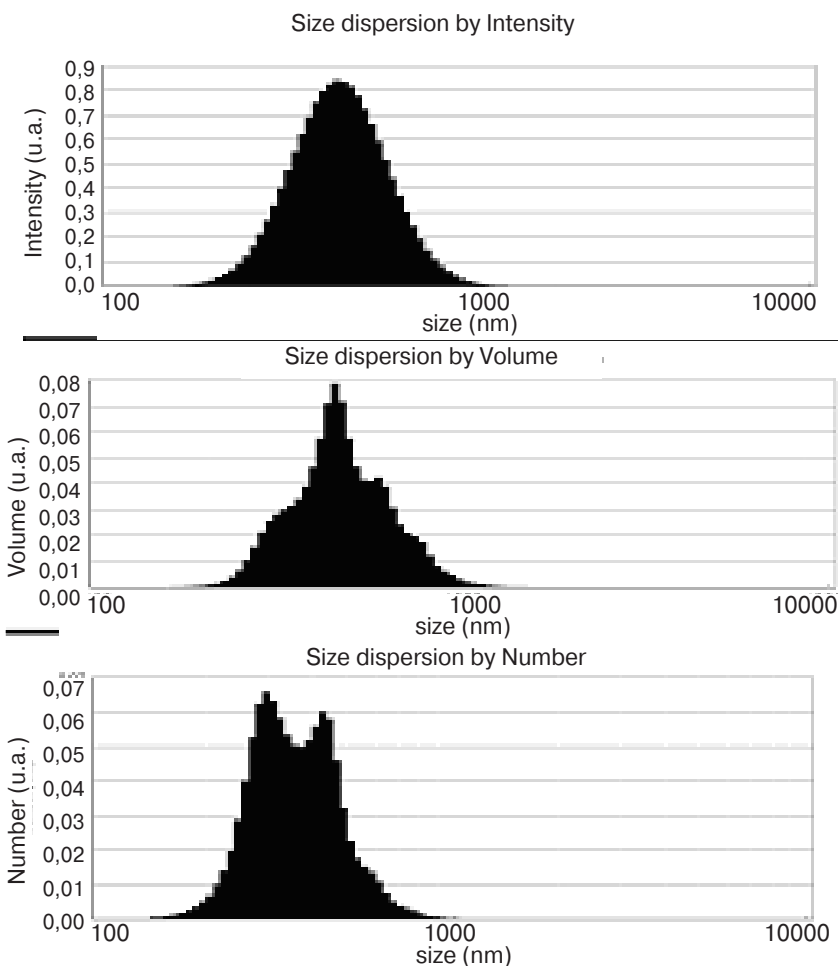
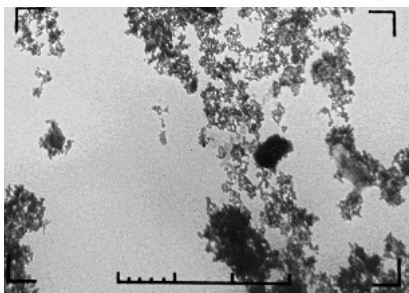


Рисунок 1

**Електроннограма ультрамікроскопічних частинок нітриду титану. Збільшення 1:100000**



нодіапазону. Це пояснюється тим, що при кожній з досліджуваних технологій мали місце ручні операції, які пов'язані з розгерметизацією обладнання, ручним завантаженням вихідних матеріалів, вивантаженням та зіскоблюванням порошка, просіюванням його через наносито для поділу на фракції. Умови праці операторів характеризуються комплексом фізичних (мікроклімат, шум, іонізуюче випромінювання), хімічних (пилу вихідних продуктів: аргону, аміаку а також нанопорошка нітриду титану) та психофізіологічних (тяжкістю і напруженістю) факторів. Зокрема, нами встановлено, що під час термосинтезу у повітря робочої зони надходять ультрамікроскопічні та нанорозмірні порошки нітриду титану. За даними якісного і кількісного аналізу наночастинок у відібраних пробах, було розраховано їхню масову концентрацію у кубометрі повітря та сумарну площу поверхні, які відповідно становили 5,35 мкг/м<sup>3</sup> та (1,33 × 10<sup>8</sup>) нм<sup>2</sup>/см<sup>3</sup>. Ультрамікроскопічні частинки нітриду титану представлено на рисунку 1.

Як видно з рисунка 1, частинки мають округлу форму, здатні до утворення конгломератів, розміри поодиноких наночастинок коливаються у межах 40-70 нм, а їхні конгломерати мають розміри 300-1000 нм.

Дана електронограма підтверджується дослідженням, проведеним на лазерному аналізаторі розміру "Наносайзер". На рисунку 2 зображено діапазон розміру частинок за інтенсивністю, об'ємом і кількістю від 300 до 1000 нм.

Пил, як відомо, може надходити до організму операторів інгаляційним шляхом, а також можливе потрапляння його у незначних кількостях на відкриті ділянки шкіри, слизові оболонки, спецодяг і виробни-

че обладнання. У зв'язку з цим нами було проведено експеримент, який полягав у вивченні впливу ультрамікроскопічного порошку нітриду титану на легені лабораторних щурів у ранні терміни дії — 1 доба і 7 діб.

**Мета дослідження** полягала у вивченні впливу пилового фактора ультрамікроскопічного нітриду титану на органи дихання лабораторних щурів шляхом інтратрахеального введення.

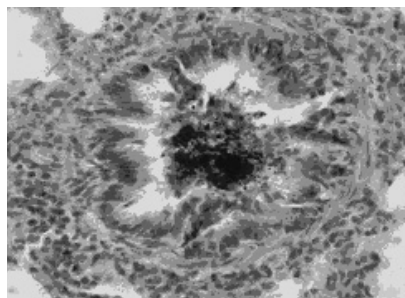
**Матеріали та методи.** Патоморфологічне дослідження структурних змін легень проводили на 18 білих щурах масою 170-200 г, кожному з яких інтратрахеально вводили суспензію ультрамікроскопічного порошку нітриду титану у дозі 50 мг на фізіологічному розчині у кількості 1 мл. Матеріал для дослідження (легені) забирали через 1 та 7 діб з моменту введення. Контролем слугували легені білих щурів, які перебували в умовах віварію без експериментальних втручань, а також легені білих щурів, яким інтратрахеально вводили фізіо-

логічний розчин у кількості 1 мл, на 1 та 7 добу експерименту. Для гістологічного дослідження легені фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал зневоднювали у спиртах висхідної концентрації, проводили через спирт-хлороформ, хлороформ, хлороформ-парафін (37°C), парафін (57°C) і заливали у віск-парафін. Парафінові зрізи товщиною 7 мкм отримували на санному мікроскопі. Серійні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином та за ван-Гізон.

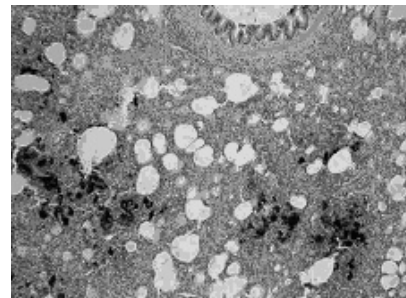
**Результати та їх обговорення.** Світлооптичне мікроскопічне дослідження легень за 1 добу після інтратрахеального введення ультрамікроскопічних частинок нітриду титану виявило його наявність в усіх відділах органа. Максимальне його накопичення виявлялося у бронхах великого, середнього та дрібного калібрів (рис. 3а). Чорний матеріал мозаїчно виявлявся також у макрофагах між альвеолярними перетинками у вигляді більших або менших

Рисунок 3

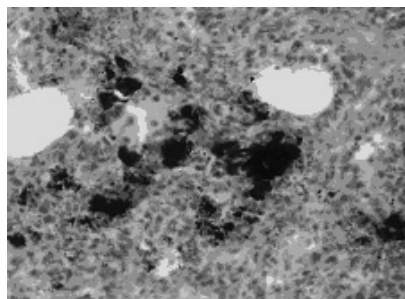
**Структурні зміни у легнях щурів після інтратрахеального введення ультрамікроскопічних частинок нітриду титану. а, б — 1 доба; в, г — 7 діб. Фарбування гематоксиліном і еозином**



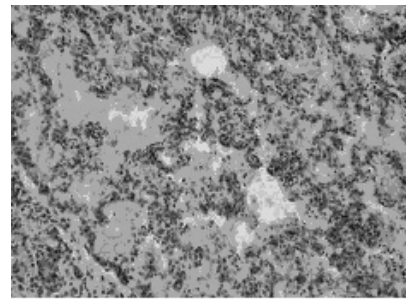
**а.** Чорні конгломерати нітриду титану у просвіті бронха великого калібру; зб.: x200



**б.** Ультрамікроскопічні частки нітриду титану в альвеолярних макрофагах; зб.: x140



**в.** Ультрамікроскопічні частки нітриду титану у макрофагальних елементах міжальвеолярних перетинок; зб.: x200



**г.** Серозний ексудат у просвітах альвеол; зб.: x200



його скупчень (рис. 3б). При цьому частина просвітів бронхів усіх діаметрів не містила інстальованого матеріалу, а у просвітах дрібних бронхів та альвеол він виявлявся рідко.

Міжальвеолярні перетинки у місцях накопичення матеріалу були потовщеними, інфільтрованими переважно малими та середніми лімфоцитами з домішками плазмочитів, тканинних базофілів, макрофагів та зрідка нейтрофільних гранулоцитів. Тканина легень помірно кровонаповнена, інтерстицій звичайного вигляду, кровосносні мікросудини всіх калібрів не зазнавали суттєвих патологічних змін. Просвіти кровосносних судин не містили інстальованого матеріалу.

У легенях контрольних тварин обох груп, на відміну від описаних вище в експериментальній групі, такі патологічні зміни були відсутніми.

Продовження строків спостереження за тваринами експериментальної групи з терміном введення 7 діб показало, що у бронхах усіх калібрів виявляються морфологічні ознаки розвитку хронічного бронхіту: потовщення, набряк та інфільтрація усіх шарів стінок, а також дистрофічні зміни та злущування війчастого епітелію. В епітелії та у просвітах бронхів введений матеріал визначався у меншій кількості, ніж за 1 добу після початку експерименту. У потовщених міжальвеолярних перетинках ультрамікроскопічний порошок нітриду титану виявляється у вигляді або конгломератів, або невеликих включень (рис. 3в). Відзначалося також загальне зменшення його кількості у структурах легень. У вогнищах локалізацій включень ультрамікроскопічного порошку міжальвеолярні перетинки були потовщеними та інфільтрованими комплексом лімфоплазмочитарних елементів (рис. 3в). У частини експериментальних тварин у легенях зустрічалися ознаки локального гострого запального процесу з набряклими та інфільтрованими нейтрофільними гранулоцитами і лімфоцитами міжальвеолярними перетинками, помірним серозним ексудатом у просвітах альвеол (рис. 3г). Разом з ознаками розвитку гострого та хронічного запалення у бронхах та респіраторному відділі легень зу-

стрічалися ділянки без суттєвих патологічних змін.

Для остаточного судження про дію ультрамікроскопічного порошку нітриду титану на структуру легень білих щурів за інтратрахеального його введення у подальших дослідженнях будуть визначені його критерії за 3, 6 і 12 місяців з початку експерименту.

#### Висновки

1. Одержання наночастинок нітриду титану методом термосинтезу супроводжується комплексним впливом фізичних (мікроклімат, шум, іонізуюче випромінювання), хімічних (пилу вихідних продуктів: аргону, аміаку а також нанопорошку нітриду титану) та психофізіологічних (тяжкістю і напруженістю) шкідливих факторів. Специфічним і потенційно небезпечним гігієнічним чинником у технологіях одержання наноконпозиційних порошоків є можливість надходження ультрамікроскопічного та нанопилу у повітря робочої зони. Концентрація наночастинок у кубометрі повітря та сумарна площа поверхні можуть сягати  $5,35 \text{ мкг/м}^3$  та  $1,33 \times 10^8 \text{ нм}^2/\text{см}^3$  відповідно.

2. Одноразове інтратрахеальне введення ультрамікроскопічних частинок нітриду титану зумовлює розвиток структурних змін у бронхіальному дереві та у респіраторному відділі, ступінь виразності і характер яких залежать від тривалості експерименту.

3. За 1 добу після початку дослідів максимум введеного розчину ультрамікроскопічного порошку накопичується у просвіті бронхів усіх калібрів, менша його частина — у макрофагах міжальвеолярних перетинок.

4. За 7 діб нагляду максимум розчину ультрамікроскопічного нітриду титану виявляється у макрофагах інтерстицію легень. У деяких експериментальних тварин розвиваються локальні ознаки гострого запалення, потовщення, набряк та інфільтрація міжальвеолярних перетинок, наявність у просвітах альвеол серозного ексудату.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Самсонов Г.В. Фізика і хімія нітридов / Г.В. Самсонов, М.Д. Лютая, А.Б. Гончарук. — Киев : Наукова думка, 1968. — 180 с.
2. Самсонов Г.В. Неметаллические нитриды / Г.В. Самсо-

нов. — М. : Металлургия, 1969. — 264 с.

3. Самсонов Г.В. Нитриды / Г.В. Самсонов. — Киев : Наукова думка, 1969. — 380 с.

4. Раков Э.Г. Химическое осаждение из газовой фазы / Э.Г. Раков, В.В. Тесленко. — М. : Знание, 1988. — 48 с.

5. Киффер Р. Твердые материалы (сплавы) / Р. Киффер, Ф. Бенезовский. — М. : Металлургия, 1971. — 392 с.

6. Borm P. Toxicological hazards of inhaled nanoparticles potential implications for drug delivery / P. Borm, W. Kreylin // J. Nanosci. Nanotech. — 2004. — № 4 (6). — P. 1-11.

7. Toxicological and biological effects of nanomaterials / Z. Chen, H. Meng, G. Xing et al. // International Journal of Nanotechnology. — 2007. — № 4 (1-2). — P. 179-196.

#### REFERENCES

1. Samsonov G.V., Liutaia M.D., Goncharuk A.B. Fizika i khimiia nitridov [Physics and Chemistry of Nitrides]. Kiev : Naukova dumka ; 1968 : 180 p. (in Russian).

2. Samsonov G.V. Nemetallicheskie nitridy [Non-metallic Nitrides]. Moscow : Metallurgia ; 1969 : 264 p. (in Russian).

3. Samsonov G.V. Nitridy [Nitrides]. Kiev : Naukova dumka ; 1969 : 380 p. (in Russian).

4. Rakov E.G., Teslenko V.V. Khimicheskoe osazhdenie iz gazovoi fazy [Chemical Deposition from Gaseous Phase]. Moscow : Znanie; 1988 : 48 p. (in Russian).

5. Kiffer R., Benezovskii F. Tverdye materialy (splavy) [Hard Metals (Alloys)]. Moscow : Metallurgia ; 1971 : 392 p. (in Russian).

6. Borm P., Kreylin W. J. Nanosci. Nanotech. 2004 ; 4 (6) : 1-11.

7. Zhen Chen, Huan Meng, Gengmei Xing, Chunying Chen, Yuliang Zhao International Journal of Nanotechnology. 2007 ; 4 (1-2) : 179-196.

Надійшла до редакції 06.07.2015