

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕНЕРАТОРНОЙ СМОЛЫ ИЗ ФУШУНСКИХ СЛАНЦЕВ

СУНЬ ЦИН-ФЭН, ЧЖАН ЧЖИ-ИН, ТУН ЛЭ-ВЕНЬ,
 ЛИ ШИ-ЦЗО, ЛЮ КАНЬ

Изучение канцерогенного действия продуктов термической переработки горючих сланцев имеет важное значение для обоснования мероприятий по предупреждению профессионального рака кожи. Имеются данные о значительном количестве случаев профессионального рака в шотландской сланцеперерабатывающей промышленности [7]. Сланцевые смазочные масла, применявшиеся в английской хлопкопрядильной промышленности, вызвали у рабочих около 1500 случаев рака кожи [8]. Экспериментальные исследования А. Лейча [6] подтвердили канцерогенные свойства шотландских сланцевых масел.

Л. Ф. Ларионов [4] изучал канцерогенные свойства некоторых продуктов переработки эстонского сланца. Он установил, что камерная смола, полученная в опытной установке, оказала на белых мышей резкое канцерогенное действие, тогда как генераторная смола, получаемая при температурах 450—500°C, не вызвала развития рака. Г. М. Горталум [3] исследовал токсические свойства генераторной смолы из эстонского сланца, полученной в 100-тонных генераторах, и также не обнаружил у белых мышей развития раковых опухолей. П. А. Боговский [2] установил, что средняя проба генераторной смолы из эстонского сланца вызвала у значительной части подопытных мышей развитие доброкачественных эпидермальных опухолей и у нескольких мышей начинающийся рак, и считает, что генераторная смола, получаемая при температуре до 500°C, является blastomagenной.

Учитывая, что смола, получаемая из фушунских сланцев в генераторах при несколько более высокой температуре (около 550°C), не изучена в биологическом эксперименте и что продукты переработки сланцев различных месторождений могут оказывать разное действие на подопытных животных, нами было предпринято исследование канцерогенных и токсических свойств этой смолы.

Материал и методика

Изучаемая фушунская генераторная смола имела следующие физико-химические показатели:

Содержание	C_n	H_m	%	..	50	—	70	Разгонка по Энглеру:	
„	C_m	H_n	N_x	%	..	15	—	20	до 200°C перегоняется, % 2,5
„	C_m	H_n	S_y	%	..	3	—	4	„ 225°C „ „ 5,0
„	C_m	H_n	O_g	%	..	10	—	20	„ 250°C „ „ 10,0
Молекулярный вес					..	310	—	350	„ 275°C „ „ 27,5
Иодное число					..	98,2	—	112,6	„ 325°C „ „ 35,0
Непредельных соединений, %					..	22,4	—	24,6	„ 375°C „ „ 45,0

Смола наносилась стеклянной палочкой на кожу в межлопаточной области белых мышей (весом 16—18 г) по 30—50 мг. 2—3 раза в неделю, всего 69 раз.

Обработке подвергалось 120 белых мышей, в том числе 20 мышей служили контролем. В течение опыта проводилось наблюдение над общим состоянием животных и развивающимися на их коже изменениями. По истечении трех месяцев, пяти месяцев и к концу опыта забивалось по 5 подопытных и 2 контрольных мыши для подробного гистологического исследования (всего забита 21 мышь). Кроме того, павшие мыши подвергались вскрытию, а их кожа и важнейшие внутренние органы исследовались гистологически.

Результаты опытов

После трех смазываний генераторной смолой у белых мышей в области смазывания начиналось облысение, на коже отмечались ссадины, язвочки и трещины. Язвы приобретали иногда большие размеры — до 20 мм в поперечнике — и обычно покрывались черным струпом, под которым можно было обнаружить гнойно-некротические изменения.

Первые стойкие опухоли в виде небольших бородавок начинали появляться после девяти смазываний. В дальнейшем количество мышей с опухольями быстро увеличивалось и через три месяца после начала смазываний у всех оставшихся в живых 76 подопытных мышей были обнаружены опухоли кожи. Вообще опухоли кожи возникли у 96 мышей — 73 из них были умерщвлены или пали до конца опыта, 23 мыши с опухольями пережили срок опыта в 195 дней (6,5 месяцев); только 4 мыши, павшие в первые два месяца опыта, не имели новообразований кожи.

При гистологическом исследовании было установлено, что у 12 мышей был рак кожи, а у 61 — папилломы (в живых осталось 23 мыши).

При вычислении данных эксперимента по формуле $E = \frac{100}{A_0 - M_t} \%$, предложенной Г. Рейссигом [6], получаем значения, приведенные в табл. 1. Эти данные показывают, что генераторная смола из фушунских сланцев очень быстро оказывает выраженное канцерогенное действие.

Таблица 1

Значение величин формулы Г. Рейссига [6] в разные сроки опыта с фушунской генераторной смолой

Обозначение формулы	Дни от начала опыта					
	30	60	90	120	150	195
T_t	22	73	96	96	96	96
T_t^m	1	4	20	38	64	73
T_t^v	21	69	76	58	32	23
M_t	2	4	4	4	4	4
$A_0 - M_t$	98	96	96	96	96	96
$E_t \%$	22,9	76	100	100	100	100

Микроскопические изменения

Кожа. У всех мышей, смазанных изучаемой смолой, отмечались явления атрофии или отсутствия волосяных мешочков, сальных желез и волос в области нанесения смолы. Подкожная жировая ткань была также в значительной степени утрачена. В коже обнаруживались острые и хронические воспалительные процессы, особенно выраженные при наличии язв. В поверхностных слоях дна язвы или под струпом, покрывающим язву, было много лейкоцитов, лимфоцитов и гистоцитарных клеток, в более глубоких слоях отмечалось новообразование фибробластов и ка-

пилляров в виде грануляционной ткани. Мышцы, расположенные вблизи язв, нередко имели атрофические изменения. В коже и подкожном слое мышей, у которых не возникло язв, можно было отметить увеличенное количество соединительнотканых клеточных элементов и развитие фиброза.

Опухоли кожи, возникшие у подопытных мышей, были как доброкачественные, так и злокачественные. В табл. 2 приведено количество павших и убитых мышей с характеристикой опухолей по месяцам, истекшим от начала опыта.

Таблица 2

Количество павших и убитых мышей с опухолями по месяцам от начала опыта

Число месяцев от начала опыта	Количество мышей					
	павших			убитых		
	без опухолей	с опухолями		без опухолей	с опухолями	
папиллома		рак	папиллома		рак	
1	2	1	—	—	—	—
2	2	3	—	—	—	—
3	—	9	2	—	4	1
4	—	16	2	—	—	—
5	—	18	3	—	4	1
6 ^{1/2}	—	2	2	—	4	1
Всего	4	49	9	—	12	3

Папилломы имели типичное строение, их строма представляла собой ветвистое образование, эпидермис был резко утолщен с явлениями гиперкератоза. Раковые опухоли представляли собой плоскоклеточный ороговевающий рак. Раковые очаги неправильной формы проникали в подкожную ткань, образовывали часто типичные раковые жемчужины и располагались на значительном расстоянии от поверхности. В раковых очагах атипичные эпидермальные клетки имели различные размеры и разную интенсивность окраски.

Вблизи области смазывания и крупных язв у части мышей были обнаружены гиперпластические лимфатические узлы, в которых можно было обнаружить некротические изменения.

Внутренние органы. В легких почти всех мышей, особенно в более поздние сроки опыта, можно было обнаружить инфильтрацию стенок бронхов и периваскулярной соединительной ткани лимфоидными клетками.

В печени у значительной части животных (24) были обнаружены явления жирового перерождения паренхиматозных клеток. У 17 мышей имелись некротические очажки в печени, в которых отмечалось скопление лейкоцитов, лимфоцитов и гистиоцитарных клеток и в некоторых случаях размножение соединительнотканых клеток. У единичных мышей можно было отметить явления интерстициального нефрита.

У 24 мышей, павших или убитых спустя три месяца после начала опыта и позже, около сосудов головного мозга были обнаружены

глиозные узелки, в стенках сосудов можно было найти также скопления лимфоидных клеток.

Полученные результаты показывают, что фушунская генераторная смола обладает выраженным канцерогенным действием. Особенно следует подчеркнуть быстрое развитие опухолей кожи у многочисленных подопытных мышей. Общее количество животных со злокачественными опухолями также значительное — рак кожи развился у 12 мышей. Количество животных, пораженных доброкачественными опухолями кожи, тоже весьма велико. Общее количество подопытных животных (павших, убитых и доживших до конца опыта) с опухолями кожи, вызванными воздействием смолы, составляет 96. Такое резкое канцерогенное действие может быть сравнено с действием наиболее канцерогенных продуктов переработки эстонских сланцев — с камерной смолой или котельным топливом [1, 2, 4]. Различие состоит лишь в том, что в наших опытах было меньше раковых опухолей и не отмечалось их метастазов.

Возможно, что мыши, которыми мы пользовались, были более восприимчивы к канцерогенному действию, чем мыши, применявшиеся в опытах с эстонскими сланцепродуктами. Не исключена также возможность, что фушунская генераторная смола обладает менее резкими токсическими свойствами, ввиду чего больше мышей доживает до развития опухолевого процесса.

Во всяком случае наши данные свидетельствуют о выраженном канцерогенном действии фушунской генераторной смолы и доказывают, что канцерогенные соединения возникают не только при высоких температурах, как полагает большинство авторов [1, 2, 4 и др.], но и при средних температурах порядка 550° , при которых начинаются процессы крекинга и пиролиза. Вместе с тем мы считаем, что на возникновение канцерогенных свойств смоляных продуктов при термической переработке сланцев существенное влияние оказывают не только технологические факторы (температурный режим и т. д.), но и особенности состава сланцев и их продуктов, зависящие от месторождения сланцев. Учитывая это, было бы целесообразно сравнить канцерогенные свойства сланцепродуктов разных месторождений путем проведения экспериментов при помощи одной и той же методики на одинаковых подопытных животных.

Фушунская генераторная смола обладает, кроме канцерогенных, также и токсическими свойствами, в первую очередь местным раздражающим действием, которое является причиной эпидемии, воспаления кожи и возникновения язв. Несомненно также наличие общетоксического резорбтивного действия, выражающегося в развитии неспецифических патологических процессов во внутренних органах — в первую очередь в печени и головном мозгу.

Полученные результаты подчеркивают необходимость соблюдать определенные меры профилактики при работе с фушунской генераторной смолой. Основной целью профилактических мероприятий является устранение или доведение до минимума контакта рабочих со смолой.

Выводы

1. Генераторная смола, полученная из фушунских горючих сланцев, оказывает на белых мышей выраженное канцерогенное и токсическое действие, что свидетельствует о необходимости профилактики профессионального рака в фушунской сланцеперерабатывающей промышленности.

2. Степень канцерогенной активности различных продуктов термической переработки горючих сланцев зависит не только от температуры

переработки, но и от месторождения сланцев и различного состава исходного сырья и получаемых продуктов.

*

Авторы считают своим долгом выразить сердечную благодарность директору Института экспериментальной и клинической медицины АН ЭССР кандидату медицинских наук П. А. Боговскому за ценную помощь в проведении и публикации данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боговский П. А., 1953. О морфологических изменениях у белой мыши при смазывании кожи сланцевым котельным топливом в хроническом опыте. Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, сб. 1, 69—83. Таллин.
2. Боговский П. А., 1958. К вопросу о бластомогенном действии генераторной смолы из горючих сланцев. Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, сб. III, 173—185. Таллин.
3. Горталум Г. М., 1955. К вопросу о токсических свойствах генераторной смолы из эстонских сланцев. Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, сб. II, 198—208. Таллин.
4. Ларионов Л. Ф., 1947. О канцерогенном действии смол из эстонских сланцев. Тр. Ленингр. н.-и. ин-та гигиены труда и профзаболеваний, т. XI, ч. I, Сб. работ токсикол. лаб. ин-та, вып. 4, Материалы по токсикологии сланцепродуктов, 111—118. Л.
5. Leitch, A., 1922. Paraffin Cancer and Its Experimental Production. Brit. Med. J., 2, 1104—1105.
6. Reissig, G., 1956. Charakteristische Zahlen zur Beurteilung von Versuchsergebnissen der biologischen Krebsforschung. Arch. Geschwulstforsch., 9, 3/4, 213—224.
7. Scott, A., 1922. On the Occupation Cancer of the Paraffin and Oil Workers of the Scottish Shale Oil Industry. Brit. Med. J., 2, 1108—1109.
8. Smith, W. E., 1952. Survey of Some Current British and European Studies of Occupational Tumor Problems. Arch. Industr. Hyg. Occ. Med., 5, 3, 243—263.

Больница Фушунского
сланцеперегонного завода № 1, КНР

Институт гигиены труда
и профессиональных заболеваний
АМН КНР

Поступила в редакцию
10. VII 1961

FUSHUNI PÕLEVKIVIST SAADUD GENERAATORIÖLI KANTSEROGENNE TOIME

Sun Qing-feng, Zhang Zhi-ying, Tong Le-wen, Li Shi-zuo, Liu Kan

Resüme

Arvesse võttes, et erinevate põlevkivilikide termilise töötlemise tooted võivad kantsero-geense aktiivsuse poolest üksteisest erineda, uuriti Fushuni põlevkivist umbes 550°C temperatuuril saadud generaatoriõli kantsero-geenset toimet.

Uuritavat õli määriti 69 korral 100 valge hiire nahale kaks korda nädalas. Esimesed nahakasvajad papilloomide näol tekkisid pärast üheksandat määrimist. Üldse tekkis nahakasvajaid 96 hiirele, kellest katse lõpuks (pärast 6½ kuu möödumist) jäi ellu 23 hiirt. Histoloogilisel uurimisel tehti kindlaks, et 12 hiirele tekkis nahavähk (lamerakuline sarvestuv vähk), ülejäänutel olid healoomulised nahakasvajad.

Siseelundites esinesid peamiselt maksa degeneratiivsed muutused (rasvääraastus) ja koldelised nekrootilised protsessid. Peaaegu leidus osal hiirtest gliosoidseid sõlmekesi ja lümfoidsete rakkude infiltratsiooni veresoonte seintes ja ümbruses.

Katsetulemused tõestavad, et Fushuni generaatoritõrv avaldab tugevat kantserogeenset toimet suhteliselt lühikese aja jooksul. Samuti on täheldatav paikne ärritav toime (epilatsioon ning haavandite teke) ja üldtoksiline toime. Siit järeldub, et kõnealuse tõrvaga töötamisel on vaja rakendada profülaktilisi abinõusid kutsetõöst tingitud nahavähi ärahoidmiseks. Võib pealegi väita, et põlevkivisaaduste erinev kantserogeenne toime sõltub mitte ainult erinevast töötlemistemperatuurist, vaid ka põlevkivi leiukohast ja lähteaine ning saaduste erinevast koostisest.

*Hiina Rahvavabariik,
Fushuni Põlevkivitöötlemise Tehase nr. 1 Haigla*

*Hiina Rahvavabariik,
Meditsiiniteaduste Akadeemia
Tööhügieeni ja Kutsehaiguste Instituut*

Saabus toimetusse
10. VII 1961

DIE KANZEROGENE WIRKUNG DES AUS DEM BRENNSCHIEFER VON FUSHUN GEWONNENEN GENERATORTEERS

Sun Qing-feng, Zhang Zhi-ying, Tong Le-wen, Li Shi-zuo, Liu Kan

Zusammenfassung

In Anbetracht dessen, dass die Produkte der thermischen Verarbeitung verschiedener Brennschiefersorten eine verschiedene kanzerogene Aktivität aufweisen können, wurde die kanzerogene Wirkung des bei etwa 550° C aus dem Fushunschen Brennschiefer gewonnenen Generatorteers untersucht.

Mit dem Generatorteer wurden 100 weisse Mäuse zweimal wöchentlich (insgesamt 69mal) bepinselt. Die ersten Hautgeschwülste, Papillome, wurden nach 9 Pinselungen beobachtet. Hautgeschwülste entstanden bei 96 Mäusen, von denen 23 am Ende des Experiments (nach 6½ Monaten) noch am Leben waren. Bei der histologischen Untersuchung wurde festgestellt, dass bei 12 Mäusen Hautkarzinome (verhornende Plattenepithelkarzinome) entstanden waren; die übrigen Mäuse hatten gutartige Hautgeschwülste.

In der Leber der Mäuse wurden hauptsächlich degenerative Veränderungen (Fettdegeneration) und nekrotische Herde wahrgenommen. Im Gehirn wurden bei einem Teil der Mäuse Gliaknötchen und lymphoide Infiltration der Gefässwände und der Gefässumgebung festgestellt.

Die Versuchsergebnisse beweisen, dass der Generatorteer von Fushun eine ausgesprochen kanzerogene Wirkung in verhältnismässig kurzer Zeit ausübt. Es wurden auch eine lokale Reizwirkung (Epilation und Ulzeration) und eine allgemeintoxische Wirkung beobachtet. Es ergibt sich, dass bei der Handhabung des untersuchten Teers prophylaktische Massnahmen zu treffen sind, um den professionellen Hautkrebs zu vermeiden. Ausserdem kann behauptet werden, dass die unterschiedliche kanzerogene Wirkung der Brennschieferprodukte nicht nur von der Verschiedenheit der Verarbeitungstemperaturen, sondern auch vom Fundort und von der Verschiedenheit der Zusammensetzung des Ausgangsmaterials und der Produkte bedingt ist.

*Chinesische Volksrepublik,
Krankenhaus des Brennschieferverarbeitungswerkes Nr. 1
in Fushun*

*Chinesische Volksrepublik,
Institut für Gewerbehygiene und Gewerbekrankheiten
der Akademie der medizinischen Wissenschaften*

Eingegangen
am 10. Juli 1961