

УДК 615.91

УЧЕНИЕ О КУМУЛЯЦИИ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ (Часть 3. Экспериментальные данные и их обсуждение)

Штабский Б.М.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого
Министерства здравоохранения Украины; bshtabsky@gmail.com*

Статья является заключительной публикацией цикла работ, посвященных учению о кумуляции. На материале собственных экспериментальных исследований и данных литературы иллюстрируются возможности и подтверждается необходимость комплексной оценки кумулятивных свойств веществ. Акцентируется роль определения параметров кумулятивной токсичности и кинетики лимитирующих эффектов в острых опытах, в оптимальном варианте – с параллельным учетом собственно токсикокинетических критериев ($t_{0,5}$) при различных путях поступления веществ. Показана целесообразность стандартизации коэффициентов кумуляции при высоких значениях индексов кумуляции.

Доказана необходимость учитывать также особенности комбинирования кумулятивных свойств ксенобиотиков в характеристике их комбинированного действия, поскольку сочетание таких феноменов, как антагонизм по токсичности и потенцирование по степени кумуляции может создавать определенные трудности в нормативном обеспечении химической безопасности человека.

Ближайшей задачей профилактической токсикологии становится реализация принципов и методов комплексной оценки кумулятивности веществ, в том числе – в интересах реализации системного подхода к обоснованию гигиенических нормативов ксенобиотиков с уровнем надежности, соответствующим современному состоянию проблемы.

Ключевые слова: кумуляция, токсичность, комбинированное действие, коэффициент кумуляции.

В учении о кумуляции, как и в любой другой научной теории, известные грани проблемы все еще остаются предметом исследования. Однако к важнейшим и принципиально разрешимым задачам относится обобщенная квалитетрическая оценка кумулятивных свойств химических веществ в токсикологическом эксперименте по качественным и количественным характеристикам, доступным в процессе острого, подострого (субхронического) и хронического (пожизненного) воздействия ксенобиотиков.

Рассмотренные ранее исторические и теоретические аспекты представ-

лений о кумуляции [1] позволяют отнести кумуляцию к наиболее общим явлениям, наблюдаемым при любых формах химической агрессии, кроме молниеносных летальных отравлений, и свидетельствуют о важности и необходимости комплексной оценки кумулятивных свойств вещества по совокупности критериев, которые подробно представлены в Части 2 цикла статей, посвященных учению о кумуляции [2]. В то же время исторический экскурс в развитие понятий об основных токсикометрических показателях, оценка их информативности для характеристики кумулятивных свойств веществ, а также методов установления

этих параметров указывают на необходимость большей ясности по ряду методических вопросов.

Поэтому об-суждение и анализ собственных много-летних эксперимен-тальных исследова-ний и результатов других авторов – необходимая пред-посылка приемлемой унификации и/или стандартизации количественных крите-риев, позволяющих дифференцировать вещества по степени кумуляции, а так-же повышения информативности токсикологических методов исследования, на-правленных на установление этих пара-метров, и будет способствовать разви-тию методологии научных исследований и учения о кумуляции в целом.

Приводимые ниже примеры, по понятным причинам, имеют целью при-влечь внимание главным образом к токсикологически значимой, но чаще всего не учитываемой информации, которую можно (и нужно) получать в острых опы-тах, чтобы правильно оценить кумулятив-ные свойства вещества.

Начнем с индекса кумуляции (I_k) и необходимости стандартизировать ко-эффициент кумуляции (K_k) во всех слу-чаях, когда $I_k > 0$ (табл. 1). Попутно от-метим, что по условиям опытов воспро-изводимость показателя I_k заведомо выше, чем K_k (по данным, приведенным Е.И.Спыну [3], в частности для линдана $K_k = 10$, хотя для смеси изомеров гек-сахлорциклогексана – ГХЦГ — $K_k = 1$).

Пример 1. Из данных, представ-ленных в табл. 1 в отношении пестици-дов, следует, что возможные различия в оценках по I_k и K_k в значительной мере нивелируются расчетом $K_k^{ст}$.

В отношении оловоорганических соединений авторы этого не сделали, и

Таблица 1

Характеристика кумулятивных свойств некоторых пестицидов (по Ю.С. Кагану с соавт., [4]) и оловоорганических соединений (по М.С.Татевосяну и соавт., [5]) на смертельном уровне в опытах на крысах

Химические вещества	I_k	K_k	$K_k^{ст}$
Пестициды			
Меркаптофос	0	10	10
Линдан (γ-ГХЦГ)	0,62	3,5	1,3
Прометрин (представитель симм-триазинов)	> 0,7	2,1	< 0,6
Дикотекс (2М-4Х)	0,3	3,1	2,2
Гидроксид трициклогексилолова	0,48	3,17	1,65
Хлорид трициклогексилолова	0,71	4,18	1,25
Оксид дициклогексилолова	0,78	1,48	0,33
Фторид трибутилолова	0,72	0,61	0,17

Примечание: K_k — по схеме Ю.С. Кагана [6].

их вывод о кумулятивных свойствах, ос-нованный исключительно на определе-нии K_k , оказался неточным, по крайней мере, в отношении гидроксида и хлори-да трициклогексилолова. Учитывая высо-кую кумулятивность, типичную для изу-ченных оловоорганических соединений вообще, не удивительно также, что по данным других авторов [7], для гидро-ксида трициклогексилолова (пликтрана) нестандартизированный $K_k = 0,49$.

Пример 2. Данные Д.Б. Гелашвили и др. [8], дополненные тремя последни-ми строками в табл. 2, наводят на мысль, что распространенное в промышленной токсикологии определение K_k «по Лиму» мало влияет на регламентационные ре-шения. В данном случае сами по себе ПДК_р тетраэтилолова и ОБУВ_р двух дру-гих веществ соответствуют требованиям системности в отношении чрезвычайно кумулятивных веществ (сверхкумулятив-ных по Л.И. Медведю [9]), если степень их кумуляции оценивать по среднему времени гибели животных ET_{50} (в данном примере авторами указаны общие сро-ки гибели животных) и по соотношени-ям $LK_{50}/ПДК_p$ (resp. $LK_{50}/ОБУВ_p$). По-скольку вспомогательный характер зон Z_{ac} как критериев кумуляции ясен с са-мого начала (для диметилтеллура все же $Z_{ac} > 54$), чрезвычайную кумулятивность всех трех веществ подтверждают также значения фактической (тетраэтилолово) и прогностических зон $Z_{biol} > 1000$. Нако-нец, при указанных в табл. 2 сроках ги-

Таблица 2

Параметры токсикометрии (крысы) и ПДК_р (ОБУВ_р) трех веществ (по Д.Б. Гелашвили с соавт. [8])

Параметры и нормативы	Тетраэтилолово	Диметилтеллур	Диметилселен
Перорально:			
ЛД ₅₀ , мг/кг	6,0	7,5	2100,0
ЕТ ₅₀ , сутки	3 < ЕТ ₅₀ < 8	1 < ЕТ ₅₀ < 4	3 < ЕТ ₅₀ < 7
К _к («по Лиму»)»	2,9	0,7	12,72
Авторская оценка кумуляции	Выраженная	Выраженная	Невыраженная
Ингаляционным путем:			
ЛК ₅₀ , мг/м ³	113,85	92,0	88500,0 (мыши)
ЕТ ₅₀ , сутки	3 < ЕТ ₅₀ < 7	1 < ЕТ ₅₀ < 4	1 < ЕТ ₅₀ < 3
Lim _{ac} , мг/м ³	2,91	0,39	7750,0
Z _{ac}	39,1	235,9	11,4
Lim _{ch} , мг/м ³	0,045	-	-
ПДК _р (ОБУВ _р)	0,005	0,005	2,0
ЛК ₅₀ /ПДК _р	22770	18400	44250
Оценка кумуляции по ЕТ ₅₀ и ЛК ₅₀ /ПДК _р	Чрезвычайно сильная	Чрезвычайно сильная	Чрезвычайно сильная
Теоретически разрешенный диапазон ПДК _р , мг/м ³	0,0015 — 0,0074	0,0012 — 0,0059	1,14 — 5,70

бели животных в острых опытах представляется необходимым определение I_к и последующая стандартизация K_к (в особенности для диметилселена).

Не менее важным показателем в оценке кумулятивных свойств веществ являются период T – это период полуубыли лимитирующего градированного эффекта, а также суммарное время T_с = t_{max} + T, где t_{max} – время достижения максимума эффекта (T и t_{max} определяются на основе анализа кинетики эффекта, например, при введении 0,5D₂).

Пример 3. Иллюстрацией значимости определения периодов T могут служить следующие данные П.Г. Жминько о гетерофосе [10]: для крыс ЛД₅₀ = 33 мг/кг, при однократном введении в желудок 0,5ЛД₅₀ степень угнетения холинэстеразы (ХЭ) эритроцитов через 3 – 24 – 72 – 168 – 360 часов (время t) составляет 86,1 – 81,0 – 56,9 – 16,7 – 3,7 %, соответственно (эффект E). Проведя формальный анализ кинетики эффекта, находим, что lgE = -0,004t+1,997 (с коэффициентом корреляции r = - 0,994), период T = 75,3 ч, а максимум эффекта (очевидно, не ниже E = 90 %) достигался в промежутке t = 3-10 ч после воздей-

ствия. Судя по T, степень кумуляции гетерофоса – на грани сильной и чрезвычайной (иначе: очень сильной). С этим согласуется его официально принятая ДСД = 0,0003 мг/кг, но не согласуется ПДК_р = 0,02 мг/м³ [11]. Должное значение последней в соответствии с требованиями системности [2] – на порядок ниже, исходя из ЛК₅₀ = 3,3 мг/м³ [3] с учетом найденного значения T, или же в об-

ратном пересчете с ДСД с учетом ингаляционно-орального коэффициента K_{i/o} = 0,017.

Пример 4. Чтобы соотнести оценки T с другими характеристиками кумуляции, рассмотрим полученные в нашей лаборатории результаты опытов на крысах [12-20]. В табл. 3 указаны найденные значения T ряда веществ, в последующем тексте обсуждается роль T в комплексной оценке кумуляции.

В частности, например, для кротоксифоса (циодрина) и афоса, полярная кумулятивность которых по T (per os) очевидна, все полученные характеристики согласуются между собой. По кротоксифосу: I_к = 0; при n-кратном введении 0,5ЛД₅₀ = 30,4 мг/кг время ЕТ_{50(n)} = 20,1 суток; «по Лиму» K_к > 12,8; повторное введение препарата равными разовыми дозами 0,1ЛД₅₀ не было ограничено во времени, и часть животных погибла в течение первых 11-23 суток (по итогам двух месяцев K_к > 5), остальные – в течение 136 – 295 суток, т.е. уже в третьей фазе токсического процесса (после стадии компенсации). Наконец, при оговоренной ранее [2] вероятностной оценке пороговых доз зона Z_{cum} = Z_{biol} = 552,7

Таблица 3 Эту сверхкумулятивную

Периоды Т полуубыли эффектов при однократном пероральном введении крысам 0,5ЛД₅₀ некоторых веществ

Химическое соединение	Регистрируемый эффект	Т, ч
Кротоксифос	Активность ХЭ ткани мозга	5,0 (> 24,0)*
Трифенилфосфит (ТФФ)	то же	13,0 (54,1)*
α-Метилбензиловый спирт (МБС)	то же	5,1 (6,2)*
Афос	то же	220,2**
Pb(NO ₃) ₂	Уровень SH-групп в сыворотке крови	105,6
Cd(NO ₃) ₂	то же	153,6
Смесь солей Pb и Cd 1:1 по ЛД ₅₀	то же	93,6
NaNO ₂	Уровень MetHb в крови	11,4 (Т _c ? 11,9)
NaNO ₃	то же	15,4 (Т _c = 20,6)
Смесь нитрита и нитрата Na 1:1 по ЛД ₅₀	то же	13,3 (Т _c > 17,3)

Примечания: * — в скобках при погружении тела в водные растворы с концентрациями веществ на уровне половины соответствующей транскутанной ЛК₅₀ [18-20];

** — указано Т_c при введении вещества на уровне 0,25ЛД₅₀

(этим дополнительно ограничивается критериальная значимость зоны Z_{ac} = 10,8). Таким образом, слабая кумулятивность кротоксифоса а) подтверждается всей совокупностью токсикодинамических критериев его обратимо-кумулятивного действия, но б) отнюдь не исключает реализацию необратимо-кумулятивного (resp. геронтогенного) эффекта, когда условия постановки и учета результатов опытов допускают такую возможность.

Кумулятивные свойства афоса были изучены в меньшем объеме, так как его применение в сельском хозяйстве с 1986 г. запрещено в связи со специфической нейротоксичностью, впервые выявленной в лаборатории Ю.С. Кагана в отдаленные сроки после однократного введения препарата в опытах на курах [3]. Чрезвычайная кумулятивность афоса в опытах на крысах подтверждается следующими данными: I_к > 0,84; «по Лиму» K_к = 3,84, K_к^{ст} < 0,6; по схеме Ю.С. Кагана K_к = 2,5 и K_к^{ст} < 0,4. Приведенные в табл. 3 значения Т_c для афоса объясняются особенностями кинетической кривой антихолинэстеразного эффекта: в течение времени t = 2-120 ч обнаруживается область своеобразного плато, после чего начинается четкое, хотя и медленное восстановление каталитической активности (собственно Т = 98,2 ч).

заметить, что исследование кинетики эффекта – один из ключевых моментов: патогенетически значимые градированные (измеримые) эффекты развиваются, понятно, даже в отсутствие летального исхода вообще и всегда предшествуют ему, когда он неизбежен.

В этом контексте особый интерес представляют значения Т кротоксифоса, ТФФ и МБС, приведенные в табл. 3 в скобках. Данные получены при 1-часовом погружении тела животных в подогретые до 37 °С водные растворы веществ (моделировали купание детей 1-го года жизни в целях экспериментального обоснования ПДК в воде). Как видим, при транскутанном воздействии кумулятивные свойства МБС по критерию Т столь же слабо выражены, как и при пероральном введении, но для кротоксифоса и ТФФ периоды полуубыли эффектов указывают уже на сильную кумуляцию, а соответственно и на временное депонирование части поглощенной дозы в толще кожи. Вообще говоря, этим также подтверждается и без того очевидная целесообразность параллельного учета собственно кинетических критериев (t_{0,5}) при различных путях поступления веществ. Однако, с одной стороны, последнее слово остается все же за токсикодинамикой (тем более – учитывая особенности рецепции типичных ФОС),

Эту сверхкумулятивную афоса можно, в свою очередь, объяснить относительно прочным связыванием вещества транспортными белками, что пролонгирует его циркуляцию в крови. Очевидно, поэтому по ХЭ-активности сыворотки крови и ткани печени Т_c = 148,6 ч и 108,4 ч, соответственно. Остается

но, с другой стороны, необходимо считаться с тем, что кумулятивные свойства вещества, как и верхние границы его токсичности, могут зависеть от пути поступления в организм.

В отношении веществ кожно-резорбтивного действия (КРД), регламентируемых в воде, существенно, во-первых, что ПДК_в кротоксифоса, ТФФ и ряда других исследованных нами ксенобиотиков приводились в СанПиН 4635-88 с пометкой «опасно при поступлении через кожу». Во-вторых, на основе полученных материалов еще в 1981 г. под руководством Г.Н. Красовского и Б.М. Штабского были подготовлены «Методические указания по изучению кожно-резорбтивного действия химических соединений при гигиеническом регламентировании их содержания в воде» [21]. В-третьих, необходимость подобного изучения признана уже и экспертами ВОЗ [22] и, разумеется, учтена в МУ 1.1.5-088-2 [23]. К сожалению, однако, судя по доступной литературе, эта необходимость пока еще остается мало осознанной, что, очевидно, ставит под сомнение надежность ПДК_в, по крайней мере, части веществ КРД.

Во всяком случае, лимитирующим признаком вредности при обосновании ПДК_в кротоксифоса и ТФФ оказался санитарно-токсикологический, но именно при поступлении из воды через кожу и именно в силу связанной с этим путем высокой кумулятивности веществ.

Уже отмечалось, что различные критерии кумуляции могут приводить к несовпадающим оценкам степени кумуляции данного вещества. В частности, все, что известно о кумулятивных свойствах свинца и кадмия, включая приведенные в табл. 3 значения периодов T , однозначно характеризует их как вещества чрезвычайно сильной кумулятивности. Тем не менее, результаты, полученные на смертельном уровне, при оценке по предложенной ранее классификационной шкале [2] указывают на «только» сильную кумуляцию: для свинца $I_k = 0,24$,

$ET_{50} = 29,8$ ч; по Ю.С. Кагану $K_k = 2,6$ и $K_k^{CT} = 2,0$; «по Лиму» $K_k = 2,8$ и $K_k^{CT} = 2,1$; для кадмия $I_k = 0,27$, $ET_{50} = 30,8$ ч и соответственно $K_k = 3,0$ и $K_k^{CT} = 2,2$; $K_k = 2,6$ и $K_k^{CT} = 2,0$. По-видимому, однако, не случайно, что в обоих случаях речь идет о веществах, способных связываться в депо: их поглощенная доза частично изымается из основного токсического процесса, задерживается на полях транспортной рецепции и поступает на поля долговременного депонирования (нерецептивного связывания) [2].

В подобных ситуациях, отвлекаясь от динамики статуса организма в целом, летальная концентрация вещества в органе-мишени создается а) тем раньше, чем быстрее заполняется депо (этому как раз и способствует однократное введение доз, близких к LD_{50} , что соответственно ускоряет гибель животных в острых опытах, а значит и уменьшает I_k) и б) тем позже, чем больше емкость депо. Последнее, понятно, в большей мере сказывается уже в условиях повторного воздействия, замедляя наступление летального исхода и, следовательно, относительно увеличивая K_k и K_k^{CT} . В любом случае снова высвечивается несомненная важность параллельного определения токсикокинетических и токсикодинамических характеристик кумуляции и – одновременно – столь же бесспорная приоритетность исследования кинетики токсического процесса вообще и патогенетически значимых лимитирующих эффектов в особенности (в частности, определения T или T_c).

Касаясь смесей веществ (табл. 3), следует прежде всего заметить, что соли свинца и кадмия и их смесь характеризуются одинаковой выраженностью кумулятивных свойств, тогда как натрия нитрит слабокумулятивен (как по T , так и по $I_k = 0$ и $ET_{50} = 0,8$ ч), а нитрат и его смесь с нитритом – среднекумулятивны (соответственно $I_k = 0,01$ и $0,03$; $ET_{50} = 17,6$ ч и $16,4$ ч), причем, как для нитрата, так и для смеси, значения T (T_c) по образованию метгемоглобина (MetHb) в

крови также указывают на среднюю степень кумуляции (безотносительно к роли MetHb как маркера нитратной интоксикации [24]). Смысл этого замечания, не углубляясь в другие аспекты комбинированного действия (КД) веществ, вытекает из необходимости учитывать подобные особенности комбинирования кумулятивных свойств ксенобиотиков в характеристике их КД в любых конкретных условиях химической агрессии [14-16, 25-27].

Практически в современной профилактической токсикологии (как, впрочем, и в фармакологии) методической основой оценки КД веществ остается так или иначе реализуемый учет соотношений эффективных (изоэффективных) доз или концентраций компонентов и смеси [28]. По существу речь идет об оценке по токсичности (resp. по численным характеристикам токсичности компонентов и смеси на различных уровнях воздействия). Ее методические варианты представлены, в частности, в подготовленных под руководством Б.А. Кацнельсона официальных (действующих) методических рекомендациях [29].

С позиций учения о кумуляции существенно, что в том же методическом документе в отношении смесей веществ с постоянным соотношением компонентов оговорены смысл и методика параллельной оценки КД веществ по токсичности и по степени кумуляции. В частности, цитирую: «Кумулятивное действие компонентов считают аддитивным, когда смесь и все ее компоненты относятся к одной и той же группе или же смесь относится к группе, занимающей промежуточное положение по сравнению с наиболее и наименее кумулятивными компонентами (имеются в виду изоаддитивность и гетероаддитивность по кумуляции). На потенцирование по степени кумуляции указывает принадлежность смеси к группе большей или равной кумуляции, по сравнению с наиболее кумулятивным компонентом, а на антагонизм – к группе меньшей или равной

кумуляции, по сравнению с наименее кумулятивным компонентом» (развернутая аргументация представлена в работе [30]). Остается, во-первых, напомнить, что при оценке КД по токсичности принято различать два вида аддитивности: изоаддитивность предполагает, а гетероаддитивность исключает взаимозаменяемость компонентов, взятых в равных частях (долях) от их индивидуальных изоэффективных доз [31], и, во-вторых, добавить, что различная выраженность кумулятивных свойств компонентов уже сама по себе не допускает изоаддитивности по токсичности.

Если теперь вернуться к периодам T (resp. T_c) обеих смесей, упомянутых в табл. 3, становится ясным, что свинец и кадмий изоаддитивны, а смесь нитрита и нитрата натрия по степени кумуляции характеризуется потенцированием. Естественно, что то же самое обнаружилось в острых опытах на смертельном уровне, в том числе и по токсичности. В то же время КД нитрита и нитрата натрия по такому критерию токсичности, как количество образованного MetHb, оказалось антагонистическим, т. е. существенно меньшим, чем ожидаемая в случае гетероаддитивности сумма эффектов индивидуального действия компонентов. Это, очевидно, отражает различие ролей гемической и гистотоксической гипоксии в патогенезе нитритной, нитратной и нитратно-нитритной интоксикации (подробнее см. [24]).

В плане задач профилактической токсикологии (тем более в аварийных ситуациях) специальный интерес вызывает такое сочетание феноменов КД, как антагонизм по токсичности и потенцирование по степени кумуляции. В некоторых случаях это может создавать определенные трудности в нормативном обеспечении химической безопасности человека, поскольку сам по себе антагонизм, абстрагированный от комбинационной кумулятивности, рассматривается обычно как своего рода индульгенция на безгрешность применения индивидуаль-

ных ПДК компонентов данной смеси.

Пример 5. В.Е. Жуков и др. [32] изучали КД иприта и люизита на смертельном уровне в острых опытах на крысах при 4-часовой ингаляции (состав смеси по массе – две трети иприта и одна треть люизита) и при интратрахеальном введении (состав смеси по массе – 50 % каждого вещества). Полученные результаты (в частности, представленные в табл. 4) привели авторов к закономерному заключению, что при обоих способах воздействия КД иприта и люизита характеризуется антагонизмом (добавлю от себя: по токсичности), но с преобладанием в токсикодинамике отравления ипритной симптоматики (в том числе как один из признаков интоксикации авторами рассматривается ET_{50}).

ющие уравнения [2], можно указать диапазоны прогностических значений $ПДК_p$ иприта (0,00007 — 0,00036 мг/м³) и люизита (0,0004 — 0,0021 мг/м³). Фактически принятые в России $ПДК_p = 0,0002$ мг/м³ для обоих веществ.

3. Структура LK_{50} ингаляционной смеси по токсикологическим критериям (1:0,5 по индивидуальным LK_{50} иприта и люизита) и потенцирование КД по степени кумуляции, значимое для люизита, означает, что, несмотря на антагонизм по токсичности, условиями соблюдения индивидуальной $ПДК_p$ иприта (0,0002 мг/м³) оказываются двукратное уменьшение индивидуальной $ПДК_p$ люизита и проведение контроля воздушной среды именно по люизиту. Но если бы структура LK_{50} ингаляционной смеси была такой же, как

в случае комбинированной LD_{50} интратрахеальной смеси (0,5:2 по индивидуальным LD_{50} иприта и люизита), то регламентационное решение было бы принципиально «зеркальным», а вместо индивидуальной $ПДК_p$ иприта

Таблица 4

Параметры токсикометрии иприта, люизита и их смеси по В.Е.Жукову и др. [32]

Способ введения	Параметры	Иприт	Люизит	Смесь
Ингаляционно	LK_{50} , мг/м ³	5,6 (6,83)*	6,6 (3,42)*	10,25
	ET_{50} , ч	120	36	150
Интратрахеально	LD_{50} , мг/кг	0,82 (0,40)*	0,20 (0,40)*	0,80
	ET_{50} , ч	72	28	120

Примечание:* — в скобках – парциальные концентрации или дозы компонентов в составе LK_{50} или LD_{50} смесей.

Действительно, в состав ингаляционной смеси входят немногим более целой LK_{50} иприта и половины LK_{50} люизита, в состав интратрахеальной смеси – половина LD_{50} иприта и две целые LD_{50} люизита. Налицо, следовательно, абсолютный антагонизм по токсичности, безотносительно к количественному соотношению между компонентами. Не менее существенно, однако, следующее:

1. В обоих случаях, судя по ET_{50} , иприт и смеси характеризуются очень сильной (чрезвычайной) кумулятивностью, а люизит «всего лишь» сильно кумулятивен. Иными словами, применительно к обеим смесям тип КД по степени кумуляции – потенцирование.

2. Уже по значениям ингаляционных LK_{50} и ET_{50} , используя соответствующие

пришлось бы применять вчетверо меньшую величину.

Чтобы не выходить слишком далеко за пределы темы, закончу утверждением, что: а) исключая варианты изоаддитивности, когда справедлива формула суммационной токсичности Лазарева-Аверьянова, для смесей различного количественного состава одних и тех же веществ (в частности, разнокумулятивных) универсального регламентационного решения не существует; б) существует, однако, возможность распространить одно и то же решение на семейство качественно эквивалентных смесей ограниченно переменного количественного состава, когда принадлежность данной смеси к конкретному семейству, наряду с одинаковым характером КД (по обеим

составляющим), удостоверяется равной токсичностью (в пределах доверительных границ LD_{50} или LK_{50}) и одинаковой степенью кумуляции всех входящих в это семейство смесей, как в приведенных примерах [16].

До сих пор предметом обсуждения были, по существу, методические аспекты изучения и комплексной оценки кумуляции по принципиально обратимым феноменам. Наиболее общим необратимым эффектом кумуляции представляется сокращение продолжительности жизни (ниже – потерянное время T_n) в результате исчерпания адаптационного ресурса организма при неограниченном во времени воздействии невысоких разовых доз вещества. Приближенное суждение о возможностях оценки T_n (иначе: геротоксичности вещества) можно составить, исходя из следующих данных (пример 6).

Пример 6. При длительном регулярном введении крысам в желудок 1/50 LD_{50} диметилфталата (ДМФ), N-метиламинной соли N-метилдитиокарбаминовой кислоты (МСДК), щавелевой кислоты (ЩК) и нитратов свинца и кадмия часть животных погибла в первые 2 месяца, другая часть – после достаточно длительного адаптационного периода [17]. Соответственно рассчитанные средние времена гибели (табл. 5) имеют ориентировочное значение, поскольку опыты изначально не планировались как геронтолого-токсикологические. Тем не менее, во-первых, существенное различие между временами $ET_{50}-(I)$ и $ET_{50}-(III)$ – это вполне объективное свидетельство проявления геротоксичности в третьей фазе токсического (адаптационно-кумулятивного) процесса и, во-вторых, нельзя не видеть сравнительно более высокую геротоксичность обоих тяжелых металлов, чем трех соединений опреде-

Среднее время гибели животных в первой [$ET_{50}-(I)$] и третьей [$ET_{50}-(III)$] фазах адаптационно-кумулятивного процесса при пероральном введении 0,02 LD_{50} некоторых веществ

Химическое вещество	$ET_{50}-(I)$, сутки	$ET_{50}-(III)$, сутки
ДМФ	38,3 ± 5,7	272,9 ± 42,4
МСДК	42,2 ± 6,2	289,1 ± 56,6
ЩК	39,2 ± 5,6	258,2 ± 47,7
Pb(NO ₃) ₂	50,5 ± 22,1	176,8 ± 27,2
Cd(NO ₃) ₂	29,7 ± 16,3	171,6 ± 24,0

ленно меньшей кумулятивности.

По смыслу понятия о геротоксичности ее адекватным показателем на смертельном уровне следует считать не $ET_{50}-(III)$, а потерянное время $T_n = [T_{50} - ET_{50}-(III)]$, где T_{50} – средняя продолжительность жизни интактных животных. Становится очевидным, что в принципе полная программа изучения кумулятивных свойств ксенобиотиков должна бы также включать оценки их геротоксичности, причем не только по T_n на смертельном уровне, но и, смотря по возможностям применения методического арсенала экспериментальной геронтологии, по скрытому T_n на более низких уровнях воздействия (скажем, в меру разработанности способов определения биологического возраста животных в отличие от хронологического).

Столь же очевидно, что ближайшей задачей профилактической токсикологии является реализация комплексного подхода к оценке кумулятивности веществ на основе рассмотренной совокупности критериев, доступных в острых и подострых опытах. В работах отечественных авторов обычно принято в этих случаях определять только K_k , что, как указывалось выше, явно недостаточно. Необходимо в этой связи подчеркнуть, что и принятое в работах зарубежных авторов определение периодов полусуществования (полураспада) самих веществ также недостаточно. Только комплексная оценка кумуляции позволяет реализовать системный подход к обоснованию гигиенических нормативов ксенобиотиков с уровнем надежности, соответствующим современному состоянию проблемы.

Таблица 6

Известные и теоретически должные значения нормативов бензола в воздухе рабочей зоны и воде

Страна	Среднесуточная ПДК _р и ее аналоги, мг/м ³	ПДК _в и ее аналоги, мг/л
Украина	5	0,5
Россия	5	0,01*
США	3 (0,32)**	0,005 (ноль)**
Должные значения	0,31	0,025

Примечания: * — в соответствии с рекомендациями ВОЗ [22];

** — в скобках указаны рекомендованные величины.

Пример 7. В табл. 6 приведены действующие в Украине [33], России [34, 35] и США [36] ПДК_р (мг/м³) и ПДК_в (мг/л) бензола и их аналоги, а также теоретически должные [2, 23] значения этих нормативов, исходя из кумулятивности (resp. канцерогенности) бензола и верхних границ его токсичности для мышей (ЛК₅₀ = 24000 мг/м³, ЛД₅₀ = 5000 мг/кг [37]; Ki/o = 0,846).

Как видим, должное значение ПДК_р бензола неотличимо от величины, рекомендованной в США Национальным институтом профессиональной безопасности и здоровья (NIOSH), а действующая в Украине ПДК_в остается завышенной. Понятно также, что потенциальный пересмотр ПДК_р автоматически повлечет за собой необходимость адекватного снижения среднесуточной ПДК бензола в атмосферном воздухе, которая в настоящее время равна 0,1 мг/м³.

Заключение

Если отвлечься от индивидуальных или групповых особенностей действия ксенобиотиков, все, что исследуется в токсикологическом эксперименте (остром, подостром, хроническом, пожизненном), так или иначе отражает общую для всех веществ кумулятивную природу взаимодействия организма и ядов. Именно поэтому учение о кумуляции действительно претендует на роль общей теории токсического процесса. Соответственно, передоверие к таким критериям, как период полусуществования вещества или же коэффициент кумуляции, взятый вне связи с другими токсикометрическими характеристиками, может дезориентировать исследователя в

оценке кумулятивных свойств и уровня безвредности изучаемого вещества. Необходима, следовательно, интегральная (комплексная, качественно сравнительная, квалиметрическая)

оценка кумуляции по совокупности токсикодинамических и токсикокинетических критериев, в том числе при комбинированном действии веществ. Такая оценка, допуская также привлечение критериев, дополняющих рассмотренную минимальную программу, позволяет надежно прогнозировать опасность практически всех видов химической патологии и предсказывать должные численные значения нормативов допустимого профессионального и непрофессионального воздействия ксенобиотиков и их смесей.

Литература

1. Штабский Б.М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии (Часть 1) / Б.М. Штабский // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. — № 2. – С. 8 – 20.
2. Штабский Б.М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии (Часть 2. Методы исследования) / Б.М. Штабский // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. — № 3. – С. 8 – 15.
3. Справочник по пестицидам / Под ред. А.В. Павлова. – [3-е изд.]. – К.: Урожай, 1986. – 432 с.
4. Каган Ю.С. Кумулятивные свойства химических соединений. Их изучение и оценка / Ю.С.Каган, Г.Н.Красовский, Б.М.Штабский //Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду; под ред. А.А. Каспарова, И.В. Саноцкого. – М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. – С. 104 — 133.
5. Татевосян Н.С. Кумулятивные свойства ООС. Количественная оценка и зависимость от структуры / Н.С. Татевосян, А.Х. Майрапетян, А.Э. Татевосян // Актуальні проблеми екології і токсикології: ма-

- тер. наук.-практ. конф. Ч.2. – К., 1998. – С. 275 — 277.
6. Каган Ю.С. Коэффициент кумуляции как количественный показатель кумулятивного действия ядов / Ю.С. Каган // Фармакология и токсикология: сб. науч. работ. Т. 1. – К.: Здоров'я, 1964. – С. 231-237.
 7. Бабич П.Н. Вычисление коэффициента кумуляции с использованием современных информационных технологий. / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.М. Лапач [и др.] / Современные проблемы токсикологии. – 2004.- № 2. – С. 53-60.
 8. Гелашвили Д.Б. Тетраэтилолово. Диметилтеллур. Диметилселен / Д.Б. Гелашвили, А.А. Силкин, М.Е. Безруков [и др.] // Токсикологический вестник. – 1998. – № 3. – С. 38 – 40.
 9. Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений / Под ред. Л. И. Медведя. – Киев: Здоров'я, 1965. – 590 с.
 10. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
 11. Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті: ДСанПіН 8.8.1.2.3.4.-000-2001. — [Чинні від 2001-20-09] — К., 2001. – 34 с.
 12. Гжегоцкий М.Р. Методические особенности изучения и гигиенической регламентации в воде водоемов химических веществ кожно-резорбтивного действия (на примере циодрина и полупродуктов его производства): автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н.: спец. 14.00.07 / М.Р. Гжегоцкий – К., 1981. — 16 с.
 13. Федоренко В.И. Гигиеническое регламентирование в воде водоемов вредных веществ с учетом их стабильности и продуктов трансформации: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.07 / В.И. Федоренко – К., 1983. – 24 с.
 14. Федоренко В.И. Методика оценки комбинированного действия вредных веществ в токсиколого-гигиенических исследованиях / В.И. Федоренко // Гигиена и санитария. – 1987. — № 10. – С. 56 — 58.
 15. Федоренко В.И. О критериальной значимости учета кумуляции при гигиенической оценке смеси ксенобиотиков / В.И. Федоренко // Гигиена и санитария. – 1993. — № 6. – С. 65 — 67.
 16. Федоренко В.І. Методичні основи токсикометрії та гігієнічної оцінки сумішей ксенобіотиків (на прикладі регламентації сумішей у воді і харчових продуктах): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.00.07 / В.І. Федоренко – К., 1994. – 36 с.
 17. Шатинская И.Г. Сравнительная характеристика методов изучения кумуляции при решении задач гигиенического регламентирования вредных веществ: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.07 / И.Г. Шатинская – К., 1986. – 23 с.
 18. Гжегоцкий М.Р. Кожно-резорбтивное действие циодрина и полупродуктов его производства при поступлении из водной среды / М.Р. Гжегоцкий // Врачебное дело. – 1982. — № 11. – С. 102 — 104.
 19. Гжегоцький М.Р. Порівняльна оцінка оральної і транскутанної токсичності деяких органофосфатів / М.Р. Гжегоцький / Журнал АМН України. – 1997 – Т. 3, № 3. — С. 520 – 526.
 20. Гжегоцький М.Р. Фізіолого-гігієнічні основи хімічної безпеки людини у звичайних та екстремальних умовах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.02.01 / М.Р. Гжегоцький – К., 1998. – 33 с.
 21. Методические указания по изучению кожно-резорбтивного действия химических соединений при гигиеническом регламентировании их содержания в воде: МУ 21377-81. – М., 1981. – 17 с.
 22. Руководство по контролю качества питьевой воды. Т. 1 Рекомендации. – Женева: ВОЗ, 1994. – 257 с.
 23. Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих хімічних речовин у різних середовищах на основі системного підходу: Методичні вказівки МВ 1.1.5-088-02. – [Чинні від 2002-04-12] – К., 2002. – 55 с.
 24. Штабский Б.М. К токсикологии нитрита и нитрата натрия / Б.М. Штабский, В.И. Федоренко // Токсикологический вестник – 1996. – № 5. – С. 22-25.
 25. Штабский Б.М. Методология гигиенической оценки смесей вредных веществ / Б.М. Штабский, В.И. Федоренко // Гигиена и санитария. – 1987. — № 9. — С.

- 60-63.
26. Штабский Б.М. О двух видах аддитивности комбинированного действия вредных веществ: определение понятий и способы оценки / Б.М. Штабский, В.И. Федоренко // Гигиена и санитария. – 1990. – № 2. – С. 80 – 81.
 27. Каган Ю.С. Проблема изучения и оценки комбинированного действия ксенобиотиков / Ю.С. Каган, Б.М. Штабский // Токсикологический вестник. – 1996. – № 5. – С. 2-9.
 28. Кацнельсон Б.А. Проблема комбинированного действия токсических веществ при их нормировании в воздухе рабочей зоны / Б.А. Кацнельсон // Токсикологический вестник. – 1993. – № 2. – С. 15-20.
 29. Постановка экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий: методические рекомендации МР 4050-85. — [Чинні від 1985-12-06] – М., 1987. – 47 с.
 30. Штабський Б.М. Токсикометричний аналіз комбінованої дії ксенобіотиків (концептуальні та методологічні аспекти) / Б.М.Штабський, В.І.Федоренко // Acta medika Leopoliensia. – 1996. – Т. 2, № 1. – С. 49 -52.
 31. Лазарев Н.В. Общие основы промышленной токсикологии / Лазарев Н.В. – М.-Л.: Медгиз, 1938. – 388 с.
 32. Жуков В.Е. Токсикологическая характеристика комбинированного действия иприта и люизита / В.Е. Жуков, В.В. Ключук, П.Е. Шкодич // Токсикологический вестник. – 2002. – № 5. – С. 31-35.
 33. Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини: ГН 100/11974. – [Чинний від 2006-02-06]. / / СЕС. Профілактична медицина. — 2006. — № 2. — С. 10-15.
 34. Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны: ГН 2.2.5.1313-03. — М., 2003. — 268 с.
 35. Предельно допустимые концентрации химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: ГН 2.1.5.1315-03. – М., 2003. – 154 с.
 36. Guide to occupational exposure values. Compiled by ACGIH. – Cincinnati, ACGIH, 2003. – 158 p.
 37. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов / Под ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1990. – 732 с.

References

1. Shtabskij B.M. Teaching of cumulation and its application in preventive toxicology (Part 1) / B.M. Shtabskij // Actual problems of transport medicine. — 2013. — № 2. – P. 8 – 20. [Rus.]
2. Shtabskij B.M. Teaching of cumulation and its application in preventive toxicology (Part 2) / B.M. Shtabskij // Actual problems of transport medicine. — 2013. — № 3. – P. 8 – 15. [Rus.]
3. Pesticide Manual / Ed. A.V. Pavlov. — K.: Urozhaj, 1986. – 432 p. [Rus.]
4. Kagan Ju.S. Cumulative properties of chemical compounds. Their study and assessment / Yu.S.Kagan, G.N.Krasovsky, B.M.Shtabsky // Toximeters of pollute the environment chemicals; ed. A.A. Kasparov, I.V. Sanockij. — M.: Centr mezhdunarodnyh proektov GKNT, 1986. – P. 104 — 133. [Rus.]
5. Tatevosjan N.S. Cumulative properties of TOC. Quantitative assessment and dependence structure / N.S. Tatevosjan, A.H. Majrapetjan, A.Je. Tatevosjan // Current Problems of Ecological Hygiene and Toxicology: mater. scientific-practical. conf. Part 2. – K., 1998. –P. 275 — 277. [Rus.]
6. Kagan Ju.S. Cumulation coefficient as a quantitative measure of the cumulative effect of poisons / Ju.S. Kagan // Pharmacology and toxicology: catalog of scientific works. Vol. 1. – K.: Zdorov'ja, 1964. – P. 231-237. [Rus.]
7. Babich P.N. Using modern information technologies for calculation of the coefficient cumulation / P.N. Babich, A.V. Chubenko, S.M. Lapach [et al.] // Present problems of Toxicology. – 2004.- № 2. – P. 53-60. [Rus.]
8. Tetraethyltin. Dimethyltellur. Dimethylselen / D.B. Gelashvili, A.A. Silkin, M.E. Bezrukov [et al.] // Toxicological Review. – 1998. – № 3. – P. 38 – 40. [Rus.]
9. Hygiene and Toxicology of Pesticides and hospital poisoning / Ed. L. I. Medved'. – Kiev: Zdorov'ja, 1965. – 590 p. [Rus.]
10. General toxicology / Ed. B.A. Kurljanskij, V.A. Filov. – M.: Medicina, 2002. – 608 p. [Rus.]

11. Permissible dose, concentration, number and levels of pesticides in agricultural raw materials, food, air, work area, air, water reservoirs, soil: national sanitary regulations and norms 8.8.1.2.3.4.-000-2001. — [Actual from 2001-20-09] — K., 2001. — 34 p. [Ukr.]
12. Gzhegockij M.R. Methodological features of the study and hygienic regulation in water reservoirs chemical skin-resorptive action (for example tsiodrina and intermediates of its production): authoref. diss. for the degree of PhD: special. 14.00.07 / M.R. Gzhegockij — K., 1981. — 16 p. [Rus.]
13. Fedorenko V.I. Hygienic regulation in water reservoirs of harmful substances in view of their stability and transformation products: authoref. diss. for the degree of PhD: special. 14.00.07 / V.I. Fedorenko. — K., 1983. — 24 c. [Rus.]
14. Fedorenko V.I. Methods of assessing the combined effect of harmful substances in toxicological and hygienic studies / V.I. Fedorenko // Hygiene and sanitation. — 1987. — № 10. — P. 56 — 58. [Rus.]
15. Fedorenko V.I. On account of the criteria importance in the hygienic evaluation of cumulation mixture of xenobiotics / V.I. Fedorenko // Hygiene and sanitation. — 1993. — № 6. — P. 65 — 67. [Rus.]
16. Fedorenko V.I. Methodical bases toxicomeasuring and hygienic assessment of xenobiotic compounds (for example, regulation of mixtures of water and food): authoref. diss. for the degree of PhD: special. 14.00.07 / V.I. Fedorenko. — K., 1994. — 36 p. [Ukr.]
17. Shatinskaja I.G. Comparative characteristics of methods for studying the accumulation in solving hygienic regulation of harmful substances: authoref. diss. for the degree of PhD: special. 14.00.07 / I.G. Shatinskaja. — K., 1986. — 23 p. [Rus.]
18. Gzhegockij M.R. Skin-resorptive effects tsiodrina and intermediates of its production at receipt of the aquatic environment / M.R. Gzhegockij // Medical business. — 1982. — № 11. — P. 102 — 104. [Rus.]
19. Gzhegockij M.R. Comparative assessment of oral and transcutaneous toxicity of some organophosphates // M.R. Gzhegockij // Journal of the Academy of medical sciences of Ukraine. — 1997 — Vol. 3, № 3. — P. 520 — 526. [Ukr.]
20. Gzhegockij M.R. Physiological and hygienic basics of chemical safety in human normal and extreme conditions: authoref. diss. for the degree of PhD: special. 14.00.07 / M.R. Gzhegockij — K., 1998. — 33 p. [Ukr.]
21. Methodological instructions of the skin-resorptive effects study of chemical compounds in the hygienic regulation of their content in water: MI 21377-81. — M., 1981. — 17 p. [Rus.]
22. Guidelines for drinking-water quality. Vol. 1 Recommendation. — Geneva: WHO, 1994. — 257 p. [Rus.]
23. Substantiation of hygienic standards of harmful chemicals in different environments based on a systematic approach: Methodical instructions 21377-81. — [Actual from 2002-04-12] — K., 2002. — 55 p. [Ukr.]
24. Shtabskij B.M. To toxicology nitrite and sodium nitrate / B.M. Shtabskij, V.I. Fedorenko // Toxicological Review. — 1996. — № 5. — C. 22-25. [Rus.]
25. Shtabskij B.M. Methodology hygienic assessment of mixtures of hazardous substances / B.M. Shtabskij, V.I. Fedorenko // Hygiene and sanitation. — 1987. — № 9. — P. 60-63. [Rus.]
26. Shtabskij B.M. Two kinds of additive combined effect of harmful substances: definition of terms and methods of assessment / B.M. Shtabskij, V.I. Fedorenko // Hygiene and sanitation. — 1990. — № 2. — P. 80-81. [Rus.]
27. Kagan Ju.S. The problem of the study and assessment of the combined action of xenobiotics / Ju.S. Kagan, B.M. Shtabskij / Toxicological Review. — 1996. — № 5. — P. 2-9. [Rus.]
28. Kacnel'son B.A. The problem of the toxic substances combined action in their standardization in the occupational air / B.A. Kacnel'son // Toxicological Review. — 1993. — № 2. — P. 15-20. [Rus.]
29. Formulation of experimental studies on the nature of the combined action of chemicals for the development preventive measures: methodical recommendations 4050-85. — [Actual from 1985-12-06] — M., 1987. — 47 p. [Rus.]
30. Shtabskij B.M. Toxic metric analysis of the combined action of xenobiotics (conceptual and methodological aspects) / B.M. Shtabskij, V.I. Fedorenko // Acta medica Leopoliensia. — 1996. — Vol. 2, № 1. — P. 49 -52. [Ukr.]
31. Lazarev N.V. General bases of Industrial

- Toxicology / N.V. Lazarev. – М.-Л.: Medgiz, 1938. – 388 p. [Rus.]
32. Zhukov V.E. Toxicological characterization of the combined action of mustard gas and lewisite / V.E. Zhukov, V.V. Klauchek, P.E. Shkodich // Toxicological Review. – 2002. – № 5. – P. 31-35. [Rus.]
 33. List of substances, products, production processes, municipal and environmental factors, carcinogenic to humans: Hygienic standard 100/11974. – [Actual from 2006-02-06]. // SES. Preventive medicine. — 2006. — № 2. – С. 10-15. [Ukr.]
 34. Maximum permissible concentrations of harmful substances in the air of the working area: Hygienic standard 2.5.1313-03. — М., 2003. – 268 p. [Rus.]
 35. Maximum allowable concentrations of chemicals in water bodies of drinking and cultural and community water: Hygienic standard 2.1.5.1315-03. – М., 2003. – 154 p. [Rus.]
 36. Guide to occupational exposure values. Compiled by ACGIH. – Cincinnati, ACGIH, 2003. – 158 p.
 37. Harmful chemicals. Radioactive substances / L.A. Il'in, V.A. Filov. – М.: Himija, 1990. – 463 p. [Rus.]

Резюме

ВЧЕННЯ ПРО КУМУЛЯЦІЯ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

(Частина 3. Експериментальні дані та їх обговорення)

Штабський Б.М.

Стаття є заключною публікацією циклу праць, що присвячені вченню про кумуляцію. На матеріалі власних експериментальних досліджень і даних літератури ілюструються можливості і підтверджується необхідність комплексної оцінки кумулятивних властивостей речовин. Наголошується роль визначення параметрів кумулятивної токсичності та кінетики лімітувальних ефектів у гострих дослідках, в оптимальному варіанті — із паралельним обліком власне токсикокінетичних критеріїв ($t_{0,5}$) при різних шляхах надходження речовин. Показано доцільність стандартизації коефіцієнтів кумуляції в разі високих значень індексів кумуляції.

Доведено необхідність враховувати також особливості комбінування кумулятивних властивостей ксенобіотиків у характеристиці їх комбінованої дії, тому що поєднання таких феноменів, як антагонізм за токсичністю та потенціювання за ступенем кумуляції в деяких випадках може створювати певні труднощі в нормативному забезпеченні хімічної безпеки людини.

Найближчим завданням профілактичної токсикології стає реалізація принципів і методів комплексної оцінки кумулятивності речовин, у тому числі – з метою реалізації системного підходу до обґрунтування гігієнічних нормативів ксенобіотиків із рівнем надійності, що відповідає сучасному стану проблеми.

Ключові слова: кумуляція, токсичність, комбінована дія, коефіцієнт кумуляції.

Summary

THE DOCTRINE OF CUMULATION AND ITS APPLICATION IN PREVENTIVE TOXICOLOGY

(PART 2. Experimental data and discussion)

Shtabsky B.M.

This article is the final publication cycle of works devoted to the doctrine of cumulation. Material on their own experimental studies and literature data illustrated features and reaffirms the need for a comprehensive assessment of cumulative properties of substances. Emphasizes the role of determining the parameters of cumulative toxicity and kinetics of the limiting effects in acute experiments. Parallel accounting proper of toxicokinetic criteria ($t_{0,5}$) at different ways of receipt substances optimally needs. Expediency standardization cumulation coefficients at high values of the cumulation index was shown.

The necessity to take into account the peculiarities of combining cumulative properties of xenobiotics in the characterization of their combined action. Since the combination of such phenomena as antagonism and potentiation of toxicity

by the degree of cumulation can cause problems in the regulatory chemical safety man.

The realization principles and methods of integrated assessment of the cumulative substances, including – in order to implement a systematic approach to the justification of the hygienic standards of xenobiotics with the level of reliability,

corresponding to the contemporary state of the problem is the immediate task of preventive toxicology.

Keywords: *accumulation, toxicity, combined action, cumulation coefficient.*

*Впервые поступила в редакцию 31.01.2014 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

Чрезвычайные ситуации на транспорте

The Extreme Situations on Transport

УДК 614.82+614.88

ОСОБЛИВОСТІ ПЛАНУВАННЯ ЗАХОДІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ НА ОСНОВІ ДОСВІДУ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Вороненко В.В.¹, Печиборщ В.П.², Іванько О.М.², Бабієнко В.В.³, Герасименко О.А.³, Кальчук Р.Д.²

¹Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України, м. Київ

²Українська військово-медична академія МО України, м. Київ

³Одеський державний медичний університет МОЗ України, м. Одеса; v_babienko@ukr.net

Існування в країні великої кількості джерел радіоактивних випромінювань, які у випадку надзвичайних ситуацій — техногенних аварій, ядерного та радіаційного тероризму, можуть стати джерелами радіонуклідних забруднень та зараження великої кількості населення, що вимагає завчасного реагування на випадок викиду радіонуклідів йоду — ¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I та створення запасів засобів профілактики.

Ключові слова: *медичні наслідки, захворюваність, профілактика.*

Вступ

На сьогоднішній день на теренах України працюють 4 АЕС, та розміщена велика кількість підприємств та установ, що використовують у свої діяльності джерела радіоактивних випромінювань, які з тих чи інших причин, можуть стати джерелом радіонуклідних забруднень територій, на яких мешкає велика кількість населення [1]. За результатами досліджень вітчизняних фахівців та міжнародних експертів з питань ядерної безпеки, причинами широкомасштабної радіаційної аварії можуть бути як недбалість та

неполадки в роботі атомних реакторів так і терористичні акти. Міжнародна спільнота не виключає можливість проведення їх і на теренах СНД та України. Розширення політичних, економічних і культурних зв'язків України з іншими державами призводить до появи в нашій країні емісарів конкретних терористичних організацій з нелегальних емігрантів, що дозволяє припустити, що у нас накопичується загрозливий потенціал, який може перетворити її на вибухонебезпечну – кризову країну.

Досвід боротьби з цим негативним