

**II Школа токсикологов:
проблемы токсикологии**

**The II Toxicologists' School:
Problems of Toxicology**

15-17 сентября 2010 года УкрНИИ МТ, Минздрав Украины, Украинское научное общество токсикологов, Комитет по вопросам гигиенического регламентирования в рамках Второго международного конгресса по медицине транспорта проводит симпозиум “Новые направления в токсикологических исследованиях. Вторая школа токсикологов”.

Публикации материалов этого номера открывает пленарная лекция патриарха отечественной токсикологии, Председателя Оргкомитета Симпозиума, академика АМН, чл. корреспондента НАН Украины И.М.Трахтенберга.

УДК: 615.91

**ПРИОРИТЕТНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
ТОКСИКОЛОГИИ: ОПЫТ ПРОШЛОГО, РЕАЛИИ НАСТОЯЩЕГО,
ГОРИЗОНТЫ БУДУЩЕГО**

Трахтенберг И.М.

*ДУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев,
isaactrachtenberg@gmail.com*

Ключевые слова: профилактическая токсикология, возрастная токсикология, иммуно- и кардиотоксичность, химический канцерогенез

Человечество вступило в третье тысячелетие новой эры, с оптимизмом и надеждой глядя в будущее. Оно знаменует собой приход новой общественно-экономической формации – постиндустриального общества, строящегося на основе новой естественно научной парадигме, наукоемких технологиях, которое представляет собой отнюдь не просто новую виртуальную философскую категорию, но и действительно охватывает все стороны жизни нынешней популяции Землян со всеми ее позитивами и негативами, с возрастающей ответственностью каждого ее обитателя за происходящие на нашей маленькой планете изменения, за судьбы мировой цивилизации. Среди актуальных проблем — прогрессивный кумулятивный характер антропогенного прессинга на окружающую природную среду, истощение запасов энергетических ресурсов, неуправляемые природные явления и катаклизмы с

непрогнозируемыми последствиями — ставят под вопрос само существование жизни на значительных по размерам ранее обитаемых территориях. Мысль ак. В.И. Вернадского о ноосфере как «царстве разума» [1] остается в значительной мере не реализованной, в том числе и прежде всего, по ее химической составляющей.

Поэтому приоритетным направлением профилактической токсикологии является обоснование и последующее внедрение в практику эффективных превентивных и корректирующих мероприятий, обеспечение управления рисками воздействия токсичных химических веществ. По общему мнению гигиенистов и токсикологов в их деятельности должна главенствовать триада, которую четко определил еще Н.С.Правдин: «эксперимент, клиника, гигиенические наблюдения» [2]. Именно такое сочетание традиционно присуще отечественной промыш-

ленной и экологической токсикологии. Накопленный в этих приоритетных направлениях опыт был обобщен в ряде коллективных монографий, обзоров и руководств, подготовленных за последнее десятилетие украинскими учеными [3-8].

Поскольку большинство слушателей знакомы с изложенными в этих публикациях результатами и обобщениями, в данной лекции нами поставлена цель тезисно изложить некоторые принципиальные вопросы и положения, которые не только отражают состояние проблемы, но и позволяют аргументировать направления дальнейших исследований, пути повышения их эффективности и успешного внедрения в практику.

1. Химическая безопасность населения

С позиций современной токсикологии и тесно связанных с ней гигиены и медицинской экологии правомерно ставится вопрос: насколько серьезна сегодня для человечества опасность так называемых болезней цивилизации и нарушений здоровья, вызванных техногенными химическими веществами? Все мы живем в условиях, при которых окружающая среда, именуемая еще природной средой обитания человека, подвергается денатурализации химическими факторами.

На сегодня около 15% территории

Украины с населением свыше 10 млн. человек находится в критическом экологическом состоянии, а около 2% этих территорий признаны зоной экологического бедствия [9]. Этому способствует и то обстоятельство, что по объему промышленных отходов Украина занимает сегодня одно из первых мест в мире - около 25 млрд. т, из которых 5 млрд. т составляют особо токсичные отходы. Риск их массивного попадания непосредственно в среду обитания населения существенно возрастает в условиях чрезвычайных ситуаций (ЧС). В Украине за последние 10 лет зарегистрировано 4,5 тысяч ЧС техногенного (54,7%) и природного (45,3%) генеза. Представление об основных видах техногенных ЧС может быть получено при рассмотрении данных на рис. 1). Они свидетельствуют об интенсивных выбросах химических веществ в окружающую среду (атмосфера, вода, территория) не менее чем в 10% случаев. Причем, в 20% случаев имели место массивные выбросы, а в 80% случаев они превышали соответствующие ПДК [10].

Из исследованных химических веществ 2500 обладают мутагенными свойствами, около 1500 — канцерогенными. Не все мутагены являются канцерогенами. Выделяют истинные мутагены и канцерогены, не требующие их метаболической активации в организме. К ним относятся алкилирующие соединения. Для



Рис. 1. Основные виды ЧС техногенного характера в Украине и их соотношение

проявления мутагенных и канцерогенных свойств других химических веществ необходима их биотрансформация в окружающей среде или в самом организме. Такие вещества образуют группу потенциальных мутагенов, или проканцерогенов. К их числу относятся ароматические амины и амиды, поли-

циклические ароматические углеводороды, афлатоксины, окислы азота, нитрозо-соединения, некоторые металлы (Ni, Cd, Pb, Hg) и др.

Хотя такие стойкие органические загрязнители, как диоксины и полихлорированные бифенилы, справедливо классифицируются как наиболее опасные для здоровья населения, сведения о них недостаточно достоверны в связи с методическими затруднениями. С помощью программы ЮНЕП/Кемикалс в Украине проводится инвентаризация этих соединений. Даже имеющаяся в наличии не полная информация свидетельствует о высокой степени риска этих СОЗ как источников экозависимой патологии и ее отдаленных последствий практически во всех регионах, в первую очередь, – в Донецкой и Днепропетровской областях (рис. 2).

Существенный интерес в этом плане представляет распределение канцерогенных рисков на уровне ПДК, которое может быть прослежено при анализе данных табл. 1.

Они указывают не столько на соотношение рисков на производстве и в

быту, как на необходимость дальнейших исследований по обоснованию гигиенических регламентов на основе выдвинутой отечественными учеными концепции системного нормирования [12], но и принятия неотложных мер по повышению уровня химической безопасности населения.

В результате эпидемиологического мониторинга установлено, что показатель онкологической заболеваемости населения Украины на протяжении последних 40 лет увеличился вдвое (со 168,7 до 341,2 на 100 тыс. населения). Она статистически детерминирована антропогенным (техногенным) загрязнением окружающей среды вследствие: вредных выбросов в атмосферный воздух ($r = 0,65-0,97$ $p < 0,001$), накопления токсичных промышленных отходов ($r = 0,69-0,87$ $p < 0,01$), отвода загрязненных вод без очистки ($r = 0,54-0,82$; $p < 0,05-0,01$), накопления в грунтах промышленных и жилых зон канцерогенных химических агентов – ароматических углеводородов, формальдегида, тяжелых металлов, модификаторов канцерогенеза - фенола, поверхностно-активных веществ, неорганических соединений азота, углерода,

серы, хлора, фтора ($r = 0,31-0,57$; $p < 0,05$), влиянием на население ионизирующего и неионизирующего излучений ($r = 0,45-0,61$; $p < 0,05$).

В условиях превышения гигиенических нормативов потенциально опасными факторами (преимущественно химические вещества I-IV классов опасности и пыли фиброгенного действия) работают около 1 млн. человек, причем, наи-

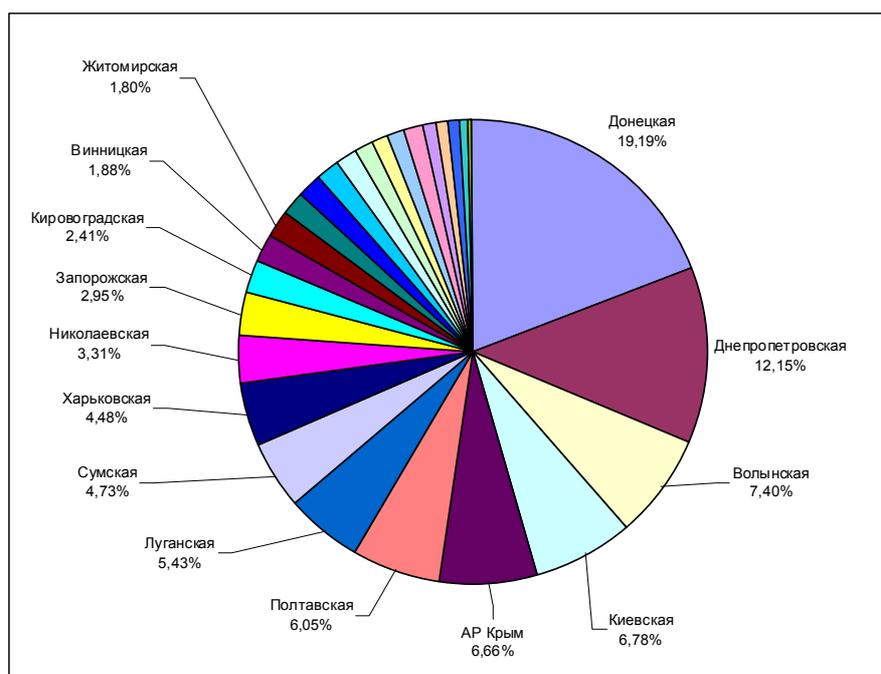


Рис. 2. Загрязнение территории Украины полихлорированными бифенилами (по областям)

Таблица 1
Распределение канцерогенных рисков на уровне ПДК в Украине (по [11])

Риск	Вода водоемов		Атмосферный воз- дух		Рабочая зона	
	абс	%	абс	%	абс	%
$> 10^{-2}$	5	12,2	7	23,3	40	100
$10^{-2} - 10^{-3}$	18	43,9	14	46,7	0	0
$10^{-3} - 10^{-4}$	18	43,9	8	26,7	0	0
$10^{-4} - 10^{-5}$	0	0	1	3,3	0	0
$< 10^{-5}$	0	0	0	0	0	0
Всего	41	100,0	30	100,0	40	100,0

большая экспозиция регистрируется в добывающей и перерабатывающей промышленности (533 и 152 чел. на 1 тыс. работающих, соответственно) [13].

Наибольшие уровни заболеваемости населения профессиональным раком в Украине регистрируются в больших промышленных регионах страны: Кировоградской ($29,7 \pm 3,3\%$), Днепропетровской ($28,6 \pm 3,3\%$), Запорожской ($7,1 \pm 1,9\%$), Луганской ($6,6 \pm 1,8\%$), Донецкой ($5,5 \pm 1,7\%$) областях ($p < 0,05$). Чаше профессиональный рак диагностируется среди мужчин ($93,0 \pm 1,9\%$), занятых в: уранодобывающей ($42,7 \pm 3,6\%$) и химической ($10,8 \pm 2,3\%$) промышленности, а также в машиностроении ($18,4 \pm 2,8\%$).

С учетом социально-экономической значимости для Украины контингентов населения, занятых на подземных работах (шахтеры, горнорабочие, спасатели), представляют интерес сравнительные статистические данные о заболеваниях профессиональным раком этой группы производственников с работающими в наземных условиях (по ведущим областям) [13], представлены в табл. 2.

Из представленных в табл. 2 данных видно, что работа под землей гораздо чаще осложняется онкозаболеваниями профессионального генеза, чем в наземных условиях, что требует осуществления профилактических и оздоровительных мероприятий.

Приведенные в иллюстративном плане неутешительные и предостерегающие данные подтверждают справедливость сделанных в 60-х – 80-х годах прогнозов по поводу негативных тенденций

в динамике популяционного здоровья, коррелирующих с направленностью долгосрочных изменений в производственной, экологической и других социально-экономических составляющих условий жизнедеятельности населения. Комплексный характер и однонаправленность вызываемых этими факторами функциональных изменений в организме лежит в основе потенцирующих эффектов, влияющих на распределение основных классов заболеваний по возрастным группам (эффект «омоложения»), демографические показатели и продолжительность жизни населения страны.

2. Эколого-гигиенические аспекты возрастной токсикологии

В вышедшей двумя изданиями коллективной монографии «Очерки возрастной токсикологии» (Киев, 2004, 2006 [7]) обобщены результаты многолетних исследований отечественных ученых, научных коллективов по одному из актуальных направлений современной токсикологии – влиянию возрастных особенностей на чувствительность организма к химическим веществам и, как следствие, преобладающую в разных возрастных группах населения патологию, в той или иной мере относимую к заболеваниям химической этиологии.

Необходимо подчеркнуть, что в возрастной токсикологии исходно, уже на первых этапах проведения экспериментальных исследований, клинических наблюдений и, особенно, оценки полученных результатов возникает ряд вопросов основополагающего характера, касающихся принципиальных закономерностей взаимодействия организма с ксенобиотиками (химические вещества, лекарственные препараты и др.). Это в первую очередь относится к понятиям «чувствительность», «реактивность», «резистент-

Сравнительные статистические данные о заболеваниях профессиональным раком

Вид работ	Область, количество заболевших, %				
	Днепропетровская	Донецкая	Кировоградская	Луганская	Львовская
Подземные	69,3	0,8	21,9	6,6	1,4
Наземные	35,7	4,8	13,0	-	1,2

Таблица 2 облегчает реализацию эволюционного процесса. В большинстве же литературных источников из области токсикологии и

ность» применительно к действию токсических агентов, а том числе и на организмы (особи) разных возрастных групп.

С общебиологических позиций «чувствительность» (организма) — это его способность воспринимать раздражение, исходящее из окружающей или внутренней (собственных органов и тканей) среды, и отвечать на них дифференцированными формами реакций [14]. Способность к дифференцированным формам реакций характеризует чувствительность в сравнении с раздражимостью, как достигнутый в ходе эволюции более высокий уровень реагирования и приспособления живого. Материальным субстратом чувствительности являются специализированные структуры, возникшие и получившие развитие в ходе эволюции. Это рецепторы, органы чувств и афферентные волокна которые передают импульс от рецепторов к органам чувств и в нервные центры. Рецепторы, афферентные пути и корковые отделы, представленные структурами головного мозга, в своей совокупности образуют анализаторы, в результате деятельности которых осуществляется тонкий анализ и синтез действующих на организм раздражителей, сигналов, поступающих как извне, так и из внутренней среды организма. Высокая чувствительность предполагает более раннее восприятие сигнала меньшей интенсивности, что имеет прямое отношение к сохранению вида в результате либо адаптации (в широком смысле слова) к таким воздействиям, либо «ухода» от опасности (если раздражитель чрезвычайной силы, представляющий угрозу для жизни индивида). Другими словами, более высокая чувствительность организма делает его в итоге более резистентным, менее уязвимым,

гигиены чувствительность отождествляется с повышенной уязвимостью, сниженными резистентностью и устойчивостью организма, с более высоким уровнем заболеваемости и более низким уровнем здоровья. Такая трактовка может быть признана только в отношении чрезвычайных, сверхсильных раздражителей.

Количественным показателем чувствительности (видовой, половой, возрастной) служит отношение LD₅₀ наиболее чувствительного из сравниваемых подгрупп животных к менее чувствительной. Именно поэтому в последнее время понятие коэффициент видовой чувствительности (КВЧ) заменяют понятием коэффициент вариабельности видовой резистентности (КВВР), что более правильно и по существу, и по форме.

С физиологических позиций «чувствительность» — отражение степени возбудимости ткани (органа, организма), определяемая минимальной силой раздражителя, которая вызывает ответную пороговую реакцию. Когда идет речь об органах чувств, вопрос о чувствительности разрешается просто и однозначно, поскольку специфический раздражитель корпускулярно-волновой природы влияет на специфическое анатомо-физиологическое образование — орган зрения или слуха, вызывая специфическую реакцию — ощущение света или звука. При этом высокая чувствительность (сенситивность) анализатора в эволюционном плане позволяет организму адекватно и своевременно реагировать на сигнал, который может иметь непосредственное отношение к сохранению жизни (например, запах гари, необычные световые эффекты при пожаре и тому подобное). В противоположность этому реактив-

Таблица 3 (табл. 3) [16].

Методы оценки иммунного статуса организма (рекомендации ВОЗ [16])

Вид иммунитета	Используемый биомаркер
Клеточный иммунитет	Подсчет числа форменных элементов крови. Формула крови
	Подсчёт лимфоцитов, лимфоцитограмма
	Подсчёт моноцитов, моноцитозитограмма
	Исследование биотрансформации лимфоцитов
	Определение лимфокинов
	Соотношение хелперы/супрессоры в субпопуляции Т-клеток
	Лимфоцитарная цитотоксичность, активность естественных киллеров
	Количество В-лимфоцитов с поверхностными иммуноглобулинами (нормальное содержание 4 -10%)
Гуморальный иммунитет	Активация, пролиферация, дифференциация В-лимфоцитов
	Электрофорез белков
	Титры компонентов системы комплемента
	Титры лизоцима
	Титры пропердина
	Количество иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA, IgE)
	Титры изоантител
Титры аутоантител	

Сочетание показателей клеточного и гуморального иммунитета, использование элементов специфического и интегрального в проводимых исследованиях является условием и залогом постижения закономерностей. При этом обязательным условием является учет возрастных различий в исследуемых показателях, что иллю-

стрируют данные табл. 4. Сочетание показателей клеточного и гуморального иммунитета, использование элементов специфического и интегрального в проводимых исследованиях является условием и залогом постижения закономерностей. При этом обязательным условием является учет возрастных различий в исследуемых показателях, что иллю-

ность (реакционная способность) характеризует возможный диапазон вариативности реакций организма при изменении уровня воздействующего фактора. Именно поэтому при изучении особенностей реагирования необходимо оценивать раздражители в широком диапазоне доз, от пороговых до максимальных, с тем, чтобы определить несколько параметров ответной реакции системы (чувствительность, реакционную способность, выносливость) [15].

Одной из информативных в этом плане функциональных систем является иммунологическая система организма. Стратегия определения иммунотоксичности состоит в последовательном изучении в эксперименте состояния элементов иммунной системы (от клетки до целостного организма), в условиях воздействия исследуемого химического фактора. При этом ни одна отдельно взятая методика не является в полной мере надежной и достаточной для оценки потенциальной опасности ксенобиотика. Вероятно, именно поэтому ВОЗ была предложена примерная батарея иммунологических тестов для характеристики состояния иммунитета при действии на организм экзо- и эндогенных факторов

стрируют данные табл. 4.

Реактивность как способность организма (ткани, органа или системы органов) адекватно реагировать на широкий диапазон уровней действия фактора — от порогового к оптимальному — легче проиллюстрировать относительно «специфических раздражителей» и эффектов. Так, при изучении влияния разных доз АКТГ на животных двух возрастных групп — молодые (1 месяц) и старые (28-32 месяца) — было показано, что чувствительность к действию АКТГ старых животных выше, но зато максимальная реакция у молодых животных достигается от меньших доз АКТГ, а степень уменьшения количества эозинофилов в их крови больше, чем у старых. То есть, при более высокой чувствительности к АКТГ реактивность старых животных ниже, чем молодых. Это свидетельствует о неоднозначности понятий «чувствительность» и «реактивность» и отсутствии параллелизма в их проявлениях.

Более того, эти состояния с возрастом приобретают противоположную направленность: при старении ослабляются нервные влияния на ряд клеток и тканей, но растет чувствительность и реакционная способность к ряду гуморальных

Таблица 4

Показатели иммунограммы у здоровых лиц различного возраста [7].

Показатели	Среднее значение $M \pm t$ у детей в возрасте				Среднее значение $M \pm t$ у людей в возрасте		
	3-12 мес.	1-3 года	8-10 лет	12-14 лет	18-25 лет	27-55 лет	60-80 лет
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	10,3 ± 0,21	9,3 ± 0,23	7,30 ± 0,24	7,48 ± 0,28	6,5 ± 0,25	5,6 ± 0,21	4,9 ± 0,26
Лимфоциты, %	56,3 ± 1,34	50,0 ± 1,2	41,0 ± 1,05	33,2 ± 1,12	30,8 ± 1,07	29,4 ± 1,11	27,1 ± 1,00
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	5,8 ± 0,22	4,6 ± 0,14	3,00 ± 0,19	2,5 ± 0,18	2,0 ± 0,15	1,6 ± 0,11	1,3 ± 0,12
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,3 ± 0,04	3,6 ± 0,04	2,4 ± 0,03	2,5 ± 0,03	1,8 ± 0,02	1,6 ± 0,02	1,6 ± 0,02
Нейтрофилы сегментоядерные, %	25,9 ± 1,10	34,1 ± 1,01	45,6 ± 1,17	53,0 ± 1,28	58,2 ± 1,13	60,3 ± 1,18	62,6 ± 1,15
Моноциты, %	11,2 ± 0,62	10,2 ± 0,57	8,6 ± 0,43	8,6 ± 0,43	6,5 ± 0,27	6,2 ± 0,24	5,9 ± 0,25
Эозинофилы, %	2,1 ± 0,02	1,8 ± 0,02	2,0 ± 0,02	2,2 ± 0,02	2,3 ± 0,03	2,2 ± 0,03	2,4 ± 0,03
Базофилы, %	0,2 ± 0,005	0,3 ± 0,003	0,4 ± 0,003	0,4 ± 0,003	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,01
T-лимфоциты (E-РОК), %	48,8 ± 1,05	62,5 ± 0,86	63,0 ± 1,33	62,6 ± 1,18	63,7 ± 1,35	67,3 ± 1,21	71,2 ± 1,30
T-лимфоциты (E-РОК), $10^9/\text{л}$	2,8 ± 0,06	2,9 ± 0,07	1,9 ± 0,09	1,56 ± 0,08	1,3 ± 0,11	1,1 ± 0,10	0,9 ± 0,10
V-лимфоциты (M-РОК), %	19,8 ± 0,95	15,6 ± 0,60	12,9 ± 0,83	12,6 ± 0,80	9,6 ± 0,78	8,2 ± 0,88	8,5 ± 0,85
V-лимфоциты (M-РОК), $10^9/\text{л}$	1,15 ± 0,03	0,72 ± 0,03	0,39 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,2 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01
Нулевые клетки, %	31,4 ± 1,16	21,9 ± 0,93	24,1 ± 0,91	24,8 ± 0,95	26,7 ± 0,90	24,5 ± 0,92	20,3 ± 0,96
Теофиллин-резистентные T-лф., %	36,3 ± 1,16	46,1 ± 1,05	46,1 ± 1,05	49,5 ± 1,12	49,8 ± 1,05	55,6 ± 1,17	54,4 ± 1,29
Теофиллин-чувствительные T-лф., %	12,5 ± 0,88	16,4 ± 0,95	16,9 ± 0,93	13,1 ± 0,89	13,9 ± 0,88	12,7 ± 0,91	16,8 ± 0,93
D-фагоцитирующие нейтрофилы, %	28,8 ± 1,36	37,6 ± 1,05	45,6 ± 1,02	40,2 ± 1,28	41,7 ± 1,35	45,0 ± 1,08	47,4 ± 1,06
IgA, г/л	0,3 ± 0,03	0,8 ± 0,05	0,9 ± 0,08	1,1 ± 0,09	1,4 ± 0,01	1,9 ± 0,09	1,9 ± 0,10
IgM, г/л	0,6 ± 0,04	0,9 ± 0,05	0,8 ± 0,08	1,0 ± 0,09	1,2 ± 0,10	1,0 ± 0,09	1,0 ± 0,10
IgG, г/л	4,2 ± 0,15	9,5 ± 0,27	7,8 ± 0,35	9,3 ± 0,38	9,5 ± 0,27	7,8 ± 0,35	9,3 ± 0,38

факторов. Поэтому при действии рефлекторных раздражителей признаки стресса больше выражены у взрослых крыс, при действии гуморальных факторов — у старых. Именно большая выраженность реакции на действие гуморального, как правило, химического фактора и предопределяет необходимость первоочередного рассмотрения вопросов токсикологии в возрастном аспекте.

Сформулированные на основе экспериментальных исследований и клинических наблюдений теоретические положения успешно реализуются в клинической токсикологии детей и подростков [17] и в геронтологической практике [18].

3. Кардиотоксичность и сердечно-сосудистая патология химического генеза

Одной из традиционно рассматриваемых в курсах общей, профилактической и клинической токсикологии, не теряющих со временем своей актуальности проблем является избирательная токсичность и органотропность ксенобиотиков, которые определяют многие классификационные признаки общетоксического действия ядов и являются основой для решения комплекса важных практических задач. Если применительно к диагностике и экспериментальному моделированию гепатотропных, нейро- и нефротоксических веществ, химических соединений

и комплексов практически не возникает серьезных возражений, то кардиотоксичность, как и проблема сердечно-сосудистой патологии химического генеза в целом остается в центре дискуссий и трактуется неоднозначно [19].

Это явилось основанием для проведения в течение ряда лет целенаправленных исследований нашей и других лабораторий, которые позволили раскрыть ряд механизмов, закономерностей в формировании кардиотоксичности, а также классификации ксенобиотиков по их способности вызывать соответствующие эффекты.

К вредным химическим веществам с прямой органно-тканевой тропностью к сердечно-сосудистой системе относятся некоторые соединения хрома, растворимые соли бария и калия, ртутноорганические соединения (этилмеркурфосфат, этилмеркурхлорид), ряд соединений кобальта, свинца, кадмия, сурьмы, ванадия, мышьяка, пестициды — рогор, родан, фосфамид, хлорофос.

Доминирование локализации патологии сердечно-сосудистой системы при опосредованной и прямой тропности к воздействию химических веществ обусловлено большей степенью ее фактического повреждения по сравнению с другими органами, тканями и системами.

В то же время представления о прямой и опосредованной органно-тканевой и межсистемной тропности химических веществ к сердечно-сосудистой системе приводят нас к заключению о сложности отнесения тех или иных из них к категории ядов, обладающих строгой избирательностью воздействия на сердце и сосуды. Надо полагать, что обнаруживаемые кардио-вазотоксические эффекты могут возникать как в результате нейротоксических экстракардиальных воздействий, так и вследствие непосредственного влияния химических веществ на сердце и сосудистую стенку.

Очевидно, что дифференциация преобладания в патогенезе интоксикаций одного из указанных выше механизмов представляется затруднительной, прежде всего потому, что токсическое поражение сердечно-сосудистой системы не является изолированным, а развивается на фоне многообразных общих и специфических проявлений воздействия химического агента на целостный организм.

Мы еще не располагаем достаточными экспериментальными и клиническими данными для ответа на вопрос о том, какие из химических веществ характеризуются преимущественно первичным прямым воздействием на миокард и сосуды, а какие — преобладанием выраженных вторичных (опосредованных) влияний на сердечно-сосудистую систему.

И все же, при всей условности подобной дифференциации, нами рекомендуется классифицировать химические вещества по признаку патогенетических особенностей воздействия на сердечно-сосудистую систему. При этом предполагаются следующие возможные варианты: выраженное прямое (непосредственное действие на миокард и сосуды) и опосредованное - вследствие выраженного влияния на центры регуляции; поражение бронхо-легочного аппарата; развитие гипоксии; атерогенное действие. В первых двух случаях, квалифицируемых как из-

вестная избирательность эффекта, отнесение вещества к I и II группам условно, поскольку возникающий эффект может быть обусловлен одновременным прямым и опосредованным кардиовазотоксическим действием яда. Критерием здесь являются экспериментальные данные о возможности первичного и вторичного воздействия яда на миокард и сосуды, а также клинические наблюдения о преобладании одного из указанных эффектов.

К I группе химических веществ могут быть отнесены лекарственные препараты кардио- и вазотропного действия, с которыми могут контактировать лица, работающие в химико-фармацевтическом производстве. Речь идет о веществах, обладающих избирательным свойством прямого воздействия на функцию миокарда и сосудов. К этой группе нами отнесены растворимые соли бария, действующие подобно наперстянке, а также калия хлорид, вызывающий изменения сердечного ритма. В ту же группу включен и ряд соединений металлов, при остром и хроническом воздействии которых возникают выраженные сдвиги в ферментных системах и нарушения окислительно-восстановительных процессов миокарда, нарушения автоматизма, проводимости и сократительной его функции (гемодинамические расстройства). Сюда же включены фосфор, фторорганические производные, соединения мышьяка, обладающие выраженным воздействием на сосуды с изменением их проницаемости – капилляро токсические яды. При этом они одновременно воздействуют и на миокард, нарушая его метаболизм.

Химические вещества II группы - практически все нейротоксические яды, воздействие которых на сердечно-сосудистую систему связано с преимущественными регуляторными расстройствами (многие металлы, фосфорорганические соединения, сероуглерод, четыреххлористый углерод, бензол и его гомологи, хлорированные углеводороды и другие).

К III группе отнесены яды, при воздействии которых расстройства сердечно-сосудистой системы вторично проявляются общетоксическим действием. Значительное место здесь занимают химические вещества, вызывающие гипоксию, а также вещества преимущественно политропного действия.

В IV группу включено ограниченное число химических веществ, обладающих выраженной избирательной тропностью к сосудам и возможностью атерогенного эффекта. По мере дальнейшего накопления данных о патогенетических особенностях воздействия на сердечно-сосудистую систему тех или иных химических веществ, отнесение их к соответствующим группам, предусмотренным в рассматриваемой классификации, будет уточняться и, соответственно, изменяться.

В наших исследованиях однотипные изменения со стороны энергетического обмена, только в значительно меньшей степени, чем в отношении гексаметилендиамина, были выявлены при воздействии на животных этилмеркурхлорида, относящегося к группе тиоловых ядов, и хлорофоса, оказывающего антихолинэстеразное действие.

Нарушение энергетических процессов существенным образом отражалось на проницаемости мембран кардиомиоцитов, что, в свою очередь, сопряжено с выходом в кровь некоторых «сердечных» ферментов. В экспериментах моделировались интоксикации неорганическими соединениями ртути, свинца, меди и марганца путем многократного введения их в дозах, близких к пороговым.

Оказалось, что и при этих токсических воздействиях малой интенсивности, как правило, метаболизм миокарда заметно ухудшается. Полученные экспериментальные данные позволили установить и развитие под влиянием исследуемых химических веществ вазотоксических эффектов. Таким образом, результаты эксперимента подтвердили наблюдение

специалистов в области профессиональной патологии и клинической токсикологии о несомненном влиянии ксенобиотиков, при этом и на уровне воздействий малой интенсивности, на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Последующие клинические и эпидемиологические исследования подтвердили возможность выраженного прямого и опосредованного влияния различных по механизму действия токсических веществ на функцию, метаболизм и морфологию миокарда и сосудов. Исследования кардиотоксичности информативны, необходимы и перспективны в научных проектах по гигиенической регламентации химических веществ, прогнозированию их токсических эффектов и разработке новых средств и способов профилактики и лечения соответствующих видов патологии.

Заключение

Завершая рассмотрение ряда актуальных общих и частных вопросов современной токсикологии, следует привлечь внимание слушателей к необходимости расширения и углубления дальнейших исследований по данной проблеме.

Наши предшественники и коллеги, гигиенисты, токсикологи и клиницисты, еще ранее справедливо подчеркивали необходимость учитывать, наряду с показателями состояния производственной и окружающей среды, видовую, возрастную, половую чувствительность при установлении уровней допустимого содержания химических веществ во внешней среде. Разноречивость и неоднородность таких данных значительно осложняют разработку и обоснование гигиенических нормативов. Только в последние годы указанный пробел удалось в известной мере восполнить.

Рассматривая интоксикацию химического генеза как взаимодействие яда и организма, патогенетический процесс можно схематически разделить на несколько этапов:

- комплекс первичных реакций организма на внедрение ксенобиотика через входные ворота и транспортировку его до точек (мишеней) взаимодействия;
- реакции организма, обусловленные взаимодействием химического агента и биологических субстратов организма — ферментов, медиаторов, мембранных образований, белков и т.д.;
- развитие адаптационно-компенсаторных процессов, направленных на репарацию сдвигов в функции тканей, органов и систем организма, при этом каждому этапу соответствует определенный комплекс генетически обусловленных специфических и общих реакций на экзогенное воздействие;
- развитие структурно-функциональных патологических изменений тканей, органов и систем как результат недостаточности первичных адаптационно-компенсаторных реакций.

Детоксикация ксенобиотиков (окисление, конъюгация, выведение), а также компенсаторное обеспечение энергией этих процессов являются основными механизмами первичной адаптации к действию ядов. Результатами проведенных исследований — экспериментальных и клинических — было убедительно показано, что в основе нарушений механизмов адаптации при острых и хронических интоксикациях лежат именно нарушения защитных биосинтетических и энергообrazующих метаболических систем, связанных как с непосредственным, так и опосредованным действием химических веществ на эти системы в виде снижения содержания цитохрома P450, ингибирование реакций гидроксилирования, ацетилирования, метилирования, а также угнетение активности глюкозо-6-фосфатазы. Такие изменения являются одновременно показателями адаптации и критериями вредного воздействия на функциональное состояние внутриклеточных

структурно-метаболических комплексов.

Нам хотелось бы особо подчеркнуть, что при этом оправдано учитывать возрастные особенности организма, поскольку в настоящее время воздействию экзогенных факторов подвержены представители различного возраста, в том числе дети и пожилые люди. Известно, что качественные и количественные показатели, степень развития приспособительных реакций и соотношение адаптационных механизмов неодинаковы на разных этапах онтогенеза [20, 21]. Поэтому изучение и установление видовых, половых и возрастных особенностей при воздействии экзогенных факторов — один из приоритетных аспектов общебиологической проблемы адаптации в целом [22].

Решение проблем профилактической токсикологии требует мобилизации национальных ресурсов и тесного международного сотрудничества

Украина в последние годы присоединилась к Базельской, Роттердамской и Стокгольмской конвенциям. Они предусматривают запрещение либо ограничение использования опасных токсических веществ. Задача состоит в том, чтобы выполнить обязательства, вытекающие из указанных конвенций. Для этого необходима полная инвентаризация опасных веществ, мониторинг как окружающей среды, так и здоровья населения, а также биомониторинг (табл. 5).

Токсиколого-гигиенический мониторинг химических загрязнителей внешней среды и состояния здоровья работающих и населения с использованием биохимических маркеров, должен проводиться с учетом ряда социальных и этических принципов, разработанных национальными и международными организациями.

Отмечая научную ценность применения биомаркеров, ВОЗ и МОТ уделяют особое внимание свободе выбора индивидуума (включая право отказаться от предоставления собственного биологи-

Основные виды мониторинга окружающей среды и здоровья населения

Наименование	Содержание
Эколого-гигиенический контроль	Контроль за состоянием экосистем, уровня вредных факторов в объектах окружающей среды
Биомониторинг	Определение токсикантов, продуктов их обмена и биотрансформации в организме человека
Мониторинг здоровья	Медицинское обследование лиц, которые подвергаются воздействию вредных веществ

ческого материала для анализа), полной предварительной информированности о проводимых манипуляциях, групповом или индивидуальном характере исследований, уровне конфиденциальности полученных результатов. Такого рода мониторинг должен проводиться с учетом возрастных особенностей контингентов работающих и населения. Методический уровень исследований, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность тестов должны быть адекватны как задаче защиты здоровья человека, так и особенностям его реакций в разных возрастных группах.

Целесообразно выделить ряд положений, которые могут рассматриваться как *выводы* из изложенного выше материала лекции.

1. Дифференциация токсикологии закономерно приводит к развитию существующих и формированию новых разделов, которые базируются на общебиологических теоретических основах — биохимии, молекулярной биологии, генетики, биологии детского возраста, геронтологии, нормальной и патологической физиологии и других научных дисциплин, а также на фундаменте общей токсикологии — зависимости токсичности от состава и структуры молекул вещества, гигиенических критериях вредного действия химических факторов, накопления, трансформации химических веществ в организме и их выведения.
2. Возникающие в организме изменения функционального состояния отдельных клеток, тканей, органов и си-

стем, а также адаптационные реакции, которые формируются, могут отличаться количественной и качественной спецификой реакции организма на воздействие различ-

ных химических веществ. При этом следует принимать во внимание, что с возрастом снижается влияние нервных регуляторных механизмов на различные клетки, ткани, органы и в то же время повышается их чувствительность к гуморальным механизмам. Это должно учитываться токсикологами.

3. Как в эксперименте, так и в процессе эпидемиологических исследований и клинических наблюдений должно доминировать комплексное изучение реакций организма на токсические воздействия, что позволит, с одной стороны, учитывать выраженность и характер этих реакций при обосновании допустимых уровней содержания ксенобиотиков в различных средах, то есть при установлении гигиенических нормативов, а с другой — выявлять среди работающих и населения «групп повышенного риска». И первое, и второе будет способствовать обоснованию рекомендаций, направленных на профилактику экологически и производственно обусловленной патологии и патологии экзогенной химической этиологии.
4. Наш многолетний опыт исследования токсического действия различных по структуре экзогенных факторов малой интенсивности свидетельствует о достаточной теоретической и практической обоснованности разработанных в экспериментальных исследованиях принципов, критериев и методов для решения широкого круга задач профилактической и клини-

ческой токсикологии.

Разумеется, что приведенные выше положения и рекомендации, основаны на опыте, накопленном автором лекции и его сотрудниками на протяжении ряда лет при разработке разных проблем профилактической токсикологии. В то же время ошибочно было бы полагать, что этими положениями и рекомендациями исчерпан круг вопросов, связанных с изучением разных аспектов современной токсикологии, в том числе рассмотренных в качестве примеров такие ее направления, как возрастная токсикология, кардиотоксичность, химический канцерогенез. Автор также далек от мысли о том, что при проведении исследований и обобщении результатов не были высказаны суждения, которые требуют более убедительных доказательств.

В связи с этим хотелось бы завершить лекцию словами мудрого Гиппократа, на которые мы уже ранее ссылались в монографии «Проблема нормы в токсикологии»: «Жизнь коротка, путь искусства долог, удобный случай скоропроходящ, опыт обманчив, суждение трудно. Но если мы будем требовательны к себе, то не только успех, но и ошибка станут источником знаний».

Литература

1. Вернадский В.И. Очерки геохимии // В.И. Вернадский. Избр. соч. – М.: Наука, 1954. – Т. 1. – С. 197.
2. Правдин Н.С. Методика малой токсикологии промышленных ядов. – М.: Медгиз, 1947. – 220 с.
3. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. – Львів: Наутилус, 1999. – 308 с.
4. Очерки показателей физиологической нормы у человека (руководство для токсикологов) / Под ред. И.М. Трахтенберга. – К.: Авиценна, 2001. – 372 с.
5. Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Тирозин и его производные. – В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – Гл. 4. – С. 111-175.
6. Shafran L.M., Kuzminov B.P, Turkina V. The problem of allergy in ecotoxicology of polymeric materials // J. Environment International, 2002 – Iss. 1. - P. 21-24.
7. Очерки возрастной токсикологии / Под общ. ред. И.М. Трахтенберга. – К.: Авиценна, 2006. – 316 с.
8. Шафран Л.М. Токсикология горения: основные задачи и перспективы развития // Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины, 2006. - № 4 (6). – С. 23-32.
9. Кундиев Ю.И., Трахтенберг И.М. Химическая безопасность в Украине. Ежегодные чтения, посвященные памяти Евгения Игнатовича Гончарука (полный текст доклада). – К.: Авиценна, 2007. – 72 с.
10. Національна доповідь про стан техногенної та природної безпеки в Україні у 2006 році. – К., 2007. – 236 с.
11. Пальона І.В. Сучасний стан досліджень з проблеми канцерогенної дії потенційно-токсичних хімічних речовин: Кваліфікаційна робота на здобуття академічного звання магістра екології / Нац. Ун-т «Києва-Могилянська академія». – К., 1998. – 52 с.
12. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р., Шафран Л.М. Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих речовин у різних середовищах на основі системного підходу: Метод. вказівки МВ 1.5-088-02. – К.: МОЗ України, 2002. – 40 с.
13. Кундієв Ю.І., Нагорна А.М., Варивончик Д.В. Професійний рак: епідеміологія і профілактика. – К.: Наукова думка, 2008. – 336 с.
14. Ходос Х.Г., Есаков А.И. Чувствительность // БМЭ. 3-е изд. – М.: Сов.

- Энциклопедия, 1986. – Т. 27. – С. 340.
15. Фролькис В.В. Регулирование, приспособление и старение. – Л.: Наука, 1970. – 432 с.
 16. Principles and Methods for Assessing Allergic Hypersensitization Associated with Exposure to Chemicals. IPCS. Environ. Health Criteria 212. – Geneva: WHO, 1999. – 400 p.
 17. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. – СПб.: Интермедика. В 2-х томах: Т. 1. -1998. – 304 с.; Т. 2. – 1999. – 400 с.
 18. Трахтенберг И.М., Поляков А.А. Очерки физиологии и гигиены труда пожилого человека. – К.: Авиценна, 2007. – 272 с.
 19. Трахтенберг И.М. Проблема сердечно-сосудистой патологии химического генеза // Профилактическая токсикология: Сб. учебно-методических материалов / Под общ. ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1984. – С. 233-244.
 20. Лазарев Н.В. Токсикология и адаптация // Общие вопросы промышленной токсикологии: Материалы научн. конф. – М.: 1967. – С.7-10.
 21. Тиунов Л.А., Кустов В.В., Шафран Л.М., Трахтенберг И.М. Адаптация и проблемы экологической токсикологии // Экология и токсикология. Сборник материалов 1У Пленума Правления ВНОТ.-Л., 1990.- Медицинские аспекты экологической токсикологии. - Ярославль, 1990. – Вып. 2. – С. 36-44.
 22. Гжегоцький М.Р., Федоренко В.І., Штабський Б.М. Нариси профілактичної медицини / За ред. Б.М. Штабського. – Львів: Медицина і право, 2008. – 400 с.

Резюме

ПРІОРИТЕТНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ: ДОСВІД МИНУЛОГО, РЕАЛІЇ СЬОГОДЕННЯ, ГОРИЗОНТИ МАЙБУТНЬОГО

Трахтенберг І.М.

У статті розглянуто ряд актуальних загальних і специфічних питань профілактичної токсикології в тому числі, такі її напрямки, як вікова токсикологія, імуні-та кардіотоксичність, хімічний канцерогенез. Викладено принципові питання і положення, які не тільки відображають стан сучасної токсикології, але й дозволяють аргументувати напрями подальших досліджень, шляхи підвищення їх ефективності та успішного впровадження в практику.

Ключові слова: профілактична токсикологія, вікова токсикологія, імуні-та кардіотоксичність, хімічний канцерогенез

Summury

PRIORITY ASPECTS OF PREVENTIVE TOXICOLOGY: EXPERIENCE OF THE PAST, THE PRESENT REALITY, FUTURE HORIZONS

Trakhtenberg I.M.

In article are considered a number of actual general and specific questions of preventive toxicology including, its such directions, as age toxicology, immuno- and cardiotoxicity, chemical carcinogenesis. Questions of principle and positions which not only reflect a condition of modern toxicology are stated, but also allow to give reason for directions of the further researches, ways of increase of their efficiency and successful introduction to practice.

Keywords: prophylactic toxicology, age-old toxicology, immuno- and cardiotoxicity, chemical carcinogenesis

*Впервые поступила в редакцию 22.08.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*