

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 613.63(06)

<https://doi.org/10.33573/ujoh2019.02.087>

ПРОМИСЛОВА ТОКСИКОЛОГІЯ: ОСНОВНІ НАПРЯМИ, РЕЗУЛЬТАТИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М.**Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії медичних наук України», м. Київ**

Вступ. Промислова токсикологія – важливий розділ профілактичної медицини, головним завданням якого є дослідження особливостей і механізмів токсичної дії різних забруднювачів виробничого та навколишнього середовища, розробка раннях критеріїв діагностики, пошук ефективних засобів профілактики та лікування професійних і виробничо зумовлених захворювань хімічного генезу.

Мета дослідження – надання результатів досліджень, що виконувались у лабораторії промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин за роки її діяльності, їхнє теоретичне та практичне значення для збереження здоров'я працюючого населення.

Матеріали та методи дослідження. Узагальнено результати науково-дослідницької діяльності лабораторії за основними науковими напрямками, проведено аналіз вагомих наукових публікацій співробітників, визначено їхнє теоретичне та практичне значення для профілактичної медицини, окреслено перспективи подальших досліджень.

Результати. Найвагомішими науковими досягненнями лабораторії за 45 років її діяльності є: розробка класифікації, визначення принципів токсиколого-гігієнічної оцінки інгібіторів корозії металів, полімерних композицій мастильно-охолоджуючих рідин, лікарських препаратів; обґрунтування гігієнічних заходів; визначення критеріїв оцінки норми, адаптації, препатології та патології хімічного генезу; дослідження особливості токсичної дії важких металів, визначення критеріїв їхньої кардіо-вазотоксичної та імунотоксичної дії, оцінка вікових особливостей адаптаційно-приспосувальних реакцій; наукове обґрунтування та експериментальне й клінічне підтвердження ефективності застосування засобів профілактики металотоксикозів; впровадження альтернативних моделей і тест-систем у токсикологічні дослідження; розробка алгоритму оцінки та критеріїв характеристики рівня потенційної небезпеки наночастинок металів та інших наноматеріалів. За результатами досліджень опубліковано понад 600 праць, з яких 25 – монографії, посібники, підручники, захищено більше ніж 40 дисертаційних робіт.

Висновки. За роки існування лабораторії виконані комплексні токсиколого-гігієнічні дослідження з оцінки безпеки різних хімічних сполук, одержані результати, які мають важливе значення для теорії й практики профілактичної медицини, гігієни та токсикології.

Ключові слова: промислова токсикологія, хімічні фактори, адаптація, патологія, профілактика, альтернативні методи, нанотоксикологія

Вступ

Поява нових і активне використання існуючих хімічних речовин у різних сферах діяльності людини вимагає оцінки ризику їхньої небезпеки для здоров'я населення та загрози для навколишнього середовища. Одним з головних завдань сучасної профілактичної медицини є дослідження особливостей і механізмів токсичної дії різних хімічних чинників – забруднювачів виробничого та навколишнього середовища, розробка раннях критеріїв діагностики, пошук ефективних засобів профілактики та лікування патології хімічного генезу.

У зв'язку зі знаменним ювілеєм – 90-річчям з дня заснування Інституту медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії медичних наук України (у минулому Інститут гігієни праці та профзахворювань), який покликаний піклуватися про здоров'я працюючого населення в Україні, вважаємо за потрібне приділити особливу увагу одному з пріоритетних наукових підрозділів, що послідовно розвивається в інституті вже понад 45 років – промисловій токсикології. Такий доволі тривалий час науково-дослідницької діяльності дає підстави озирнутися назад, підвести деякі підсумки, спробувати засвоїти уроки минулого, оцінити результати

сучасних і поміркувати над перспективами подальших наукових досліджень.

Мета дослідження — надання результатів досліджень, що виконувались у лабораторії промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин за роки її діяльності, їхнє теоретичне та практичне значення для збереження здоров'я працюючого населення.

Матеріали та методи дослідження

Окреслено основні наукові напрями науково-дослідницької діяльності лабораторії, проведено узагальнення результатів досліджень і проаналізовано вагомні наукові публікації співробітників, визначено їхнє теоретичне та практичне значення для профілактичної медицини, сформульовано перспективи подальших наукових досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

Лабораторія промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин як самостійний науковий підрозділ була організована на базі Київського НДІ гігієни праці та профзахворювань МОЗ України в 1972 році. Головна особливість спрямованості та змісту діяльності лабораторії позначена в її назві. Різні аспекти вивчення саме промислових токсикантів, які виробляються та застосовуються в різних галузях промисловості, втілювалися в розробки науковців лабораторії протягом усіх років її існування. Слід зауважити, що з самого початку в діяльності лабораторії було прийнято й реалізовано принцип тріади (експеримент, гігієнічні дослідження, клінічні спостереження), про який у свій час наголошував один з засновників промислової токсикології Микола Сергійович Правдін. Саме органічне поєднання експериментів на тваринах у лабораторних умовах з гігієнічними дослідженнями, що виконуються безпосередньо в умовах виробництва, а також клінічними спостереженнями дозволяє розробляти відповідні нормативні, методичні та профілактичні рекомендації, визначати й впроваджувати в практику науково обґрунтовані гігієнічні регламенти та заходи профілактики.

Основними напрямками наукової діяльності лабораторії були й залишаються фундаментальні токсиколого-гігієнічні дослідження, серед яких:

— оцінка впливу на організм працівників виробничих хімічних речовин, обґрунтування методів

їхнього гігієнічного нормування в повітрі робочої зони;

- визначення критеріїв норми, адаптації, предпатології та патології хімічного генезу;
- проблема токсичної дії хімічних чинників малої інтенсивності, сучасні аспекти вікової токсикології;
- дослідження впливу на організм людини та експериментальних тварин сполук важких металів, обґрунтування та розробка заходів з попередження професійної й виробничо зумовленої патології хімічного генезу;
- впровадження в токсиколого-гігієнічний експеримент альтернативних методів і тест-систем;
- наукове обґрунтування принципів, методів і показників для оцінки токсичності і безпечності продуктів нанотехнології — штучно синтезованих наночастинок (НЧ) і наноматеріалів [19].

Якщо звернутись до історії, то слід зазначити, що тематика, яка розроблялась у перші роки діяльності лабораторії, відображала поточні потреби промислового виробництва й тому мала переважно прикладний характер. Основним об'єктом досліджень були токсичні хімічні речовини, зокрема, інгібітори атмосферної та кислотної корозії металів. На основі результатів дослідження були обґрунтовані гранично допустимі концентрації (ГДК) та орієнтовно безпечні рівні впливу (ОБРВ) у повітрі робочої зони понад 30 амінів поліметиленового ряду та 16 інгібіторів для двофазних систем, кислих середовищ і сірководневої корозії, аргументовано низку лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на запобігання хронічним професійним інтоксикаціям, обумовленим надходженням цих сполук в організм працюючих [17]. Вагомий внесок у розробку даного напрямку зробили науковці В. В. Паустовська, Г. П. Рожковська, В. Ф. Торбін, Т. К. Короленко, Л. М. Краснокутська. Надалі отримані дані експериментальних спостережень сприяли розробці методичних вказівок «По вопросам токсикологии, промышленной санитарии и обслуживанию рабочих при производстве и применении ингибиторов атмосферной коррозии металлов» (1984 р.).

У 60–70 роках минулого століття зростаюча увага була приділена антибіотикам другого, а згодом і третього покоління. Збільшення попиту на антибіотики сприяло залученню широкого контингенту робітників в обслуговуванні технологічного процесу синтезу, а відтак розширенню та безпосе-

редньому контакту працівників з новими невивченими речовинами. У цей період у лабораторії вперше були виконані комплексні гігієнічні, клінічні та експериментально-токсикологічні дослідження з метою гігієнічного нормування двох антибіотиків — флориміцину та поліміксину М [11, 17]. Авторами розроблено гігієнічні рекомендації з оздоровлення умов праці, які були реалізовані на Київському заводі медпрепаратів. Одержані дані щодо токсичності флориміцину та заходи профілактики під час роботи з ним знайшли своє відбиття в довіднику для хіміків, інженерів та лікарів «Вредные вещества в промышленности» (1976 р.).

Надалі наукова тематика лабораторії була значно розширена й у сферу досліджень було включено нові хімічні сполуки різних класів. З позиції аналізу «структура — дія», взаємовідношення загальних (неспецифічних) і патогенетичних (специфічних) проявів токсичної дії, виявлення ознак хронічних інтоксикацій розпочалося вивчення окремих синтетичних полімерних композицій, антисептиків промислового призначення, основних і проміжних продуктів при виробництві лікарських препаратів і хімічних засобів захисту рослин, органічних розчинників. Серед досліджень, що проводилися, слід відзначити також комплексні роботи з вивчення токсичності та безпеки летких речовин на підприємствах з виробництва гумотехнічних виробів, а також токсичності летких продуктів термоокиснювальної деструкції в разі виробництва та застосування полімерів, складних сумішей хімічних речовин у віскозному виробництві, комплекс токсичних чинників у деревообробній промисловості, концентрат магнітних суспензій на підприємствах, що практикують дефектоскопію. Співробітниками лабораторії проводився комплекс токсиколого-гігієнічних досліджень, пов'язаних з широким розповсюдженням у сучасному виробництві мастильно-охолоджуючих рідин (МОР). На підставі отриманих результатів було розроблено класифікацію, обґрунтовано гігієнічні заходи, визначено принципи токсиколого-гігієнічної оцінки МОР, що відображено в нормативних документах і методичних рекомендаціях, а також у колективній монографії «Гігієна і токсикологія мастильно-охолоджуючих рідин» (1982 р.) [12].

На початку 1980-х років у лабораторії розпочалися дослідження токсичності важких металів — пріоритетних техногенних забруднювачів виробничого середовища. Серед них — ртуть, свинець, кадмій, які

здатні до накопичення в об'єктах довкілля (грунтах, воді, продуктах харчування) і в організмі людини з подальшим порушенням функції багатьох органів і систем. Останніми роками ця тематика є основною в рамках дослідження з визначення характеру та механізмів токсичної дії цих та інших важких металів, пошуку нових ефективних засобів профілактики та лікування хронічних інтоксикацій [21].

Особливо це стосується проблеми «ртутної небезпеки». Експериментально-токсикологічні та клініко-гігієнічні розробки проблеми стали продовженням досліджень, розпочатих раніше в Інституті гігієни праці та професійних захворювань і на кафедрі гігієни праці Київського медичного інституту під керівництвом академіка Льва Івановича Медведя. Ртуть, її органічні та неорганічні сполуки повністю відповідають критеріям, на основі яких формується перелік так званих глобальних хімічних забруднювачів біосфери. Заслугує на особливе наголошення визначальний внесок українських токсикологів і гігієністів у поєднанні наукової розробки проблеми меркуріалізму з практичними заходами — від гігієнічного нормування до біологічної профілактики. Саме їм належить розробка гігієнічних нормативів етилмеркурхлориду та етилмеркурфосфату у повітрі робочої зони, неорганічних сполук ртуті в атмосферному повітрі й повітрі робочої зони, обґрунтування доцільності введення у санітарне законодавство середньо-змінної ГДК для висококумулятивних речовин, визначення розміру санітарно-захисної зони для підприємств, що виробляють ртуть. За участі українських учених було розроблено заходи з поліпшення умов праці на хімічних і приладобудівних заводах, науководослідних і учбових лабораторіях, у віскозному виробництві. У результаті проведених співробітниками лабораторії досліджень було встановлено закономірності процесу сорбції ртутних парів матеріалами будівельних конструкцій і розроблено комплекс демеркураційних заходів, визначені шляхи вирішення екологічних проблем, що виникають при закритті хлорних виробництв, обґрунтовані деякі заходи з біологічної профілактики меркуріалізму. У дисертаціях співробітників лабораторії при розробці проблеми мікромеркуріалізму була зроблена перша спроба вийти за межі суто гігієни праці й висвітлити ртуть як екологічний забруднювач. Досвід цих багаторічних досліджень узагальнено в значній кількості публікацій, зокрема, низці оглядів, що видавалися під егідою Міжнародного

реестру потенційно токсичних хімічних речовин, а також у монографії «Ртуть і її соединения в окружающей среде» (1990 р.) [24].

Серед фундаментальних наукових розробок варто відзначити цикл робіт з вивчення процесу адаптації до токсичної дії ксенобіотиків, формування патології та патології хімічної етіології [15, 16, 21]. Правомірно, що проблема адаптаційних реакцій організму на дію екзогенних хімічних речовин тісно переплітається з питаннями оцінки норми й її коливань. Адже зміни, що виявляються за дії токсикантів в експерименті та клініці, можна адекватно оцінювати тільки за наявності чітких уявлень щодо кількісних меж фізіологічних коливань відповідних показників. Результати цих досліджень опубліковано в низці наукових монографій, одна з яких – «Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте» (1978 р.) [26].

Понад трьох десятиліть співробітниками лабораторії вирішується проблема впливу важких металів як факторів малої інтенсивності на організм працюючих і населення. Результати цих наукових досліджень покладено в основу низки документів санітарного законодавства (СП 4607-88, методичних вказівок № 4545-87, 4513-87 і 2595-92), а також багатьох публікацій, що стало суттєвою складовою частиною матеріалів циклу робіт «Важкі метали як шкідливі для людини забруднювачі довкілля: медико-екологічні дослідження, обґрунтування і досвід запровадження профілактичних заходів». За ці розробки співробітники отримали Державну премію України в галузі науки і техніки (2002 р.).

Значне місце у комплексі проведених за останні роки фундаментальних досліджень належить розробці принципів і методів вивчення кардіо-вазотоксичної дії промислових отрут. Адже сьогодні патологія серцево-судинної системи серед причин захворюваності та смертності населення займає чільне місце. Співробітниками лабораторії [15, 16, 20, 24, 27] показано, що серцево-судинна система може стати відкритою біологічною мішенню для пошкоджуючої дії хімічних речовин з різним ступенем вибіркової дії. Ці речовини відносно серцево-судинної системи можуть проявляти як опосередковану, так і пряму токсичну дію. Досліджено, що важкі метали, зокрема, свинець викликає порушення діяльності серцево-судинної системи. Окрім опосередкованої дії на серцево-судинну систему, завдяки порушенням функціональної діяльності інших органів і систем свинець чинить безпосеред-

ній токсичний вплив на серце та судинну стінку [20, 25]. Встановлено, що свинець у відносно невисоких дозах викликає значне зростання генерації активних форм кисню та порушення обміну оксиду азоту (підвищення активності індуктибельної ізоформи синтази оксиду азоту та концентрації його стабільних метаболітів), стимулює процеси нітросилування високомолекулярних тіолів. На підставі результатів проведеного експериментального дослідження на фоні розвитку свинцевої інтоксикації в піддослідних тварин виявлені ознаки вазотоксичної дії свинцю та доведено залучення порушень обміну оксиду азоту в їх реалізації; також розроблені додаткові патогенетично обґрунтовані критерії їх діагностики та проведено пошук нових засобів біологічної профілактики [1, 32]. Результати експериментальних і клініко-гігієнічних спостережень з проблеми впливу токсичних речовин на серцево-судинну систему представлені в монографії, виданій разом з колегами з Єревана в 1992 році [31], а також у низці праць, опублікованих у вітчизняних і зарубіжних журналах [25, 33].

Однією з важливих причин погіршення здоров'я людини вважається зниження адаптаційної та гомеостатичної ролі імунної системи [39]. Враховуючи високу чутливість імунної системи організму до дії шкідливих чинників довкілля, проведення імунологічного моніторингу серед населення є актуальною і важливою медико-біологічною проблемою. Завдяки фундаментальному підходу до наукових досліджень, який закладено в лабораторії промислової токсикології, встановлення механізмів імунотоксичної дії ксенобіотиків, обґрунтування імунологічних критеріїв і визначення участі імунних реакцій у розвитку патології хімічного генезу, пошук ефективних засобів профілактики стало невід'ємною складовою частиною токсикологічних експериментів і розвитку нового наукового напрямку – імунотоксикологія. На основі даних багаторічних досліджень були розроблені та затверджені МОЗ України методичні рекомендації «Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення» (2007 р.) [36]. У даному документі запропоновані підходи та методи оцінки імунного статусу працівників, які контактують з хімічними чинниками на виробництві. Ці рекомендації включають методи визначення індивідуальних адаптаційних реакцій організму, показників неспецифічної резистентності, клітинного та гуморального імунітету, виявлення алергічних та

автоімунних захворювань. Слід відзначити, що результати імунологічного обстеження мають як теоретичне значення (вивчення механізмів регуляції імуногенезу), так і практичне (корекція дисфункції імунної системи, що виникає при гострих і хронічних інтоксикаціях) [5]. На підставі результатів експериментальних досліджень співробітниками лабораторії встановлено механізми гемато-, нефро- та імунотоксичної дії важких металів свинцю і кадмію [2, 5, 29]. Обґрунтовано гематологічні та імунологічні критерії розвитку свинцевої й кадмієвої інтоксикацій, підходи та засоби профілактики, отримано патент на корисну модель «Спосіб профілактики та лікування свинцевої інтоксикації» (№ 26628, 2007) [32] та Інформаційні листки: «Патогенетически обоснованные критерии иммунотоксического воздействия тяжелых металлов» (№ 007-2000); «Патогенетично-обґрунтовані критерії гематотоксичної дії свинцю» (№ 271-2011), «Спосіб профілактики розвитку свинцевої інтоксикації та детоксикації організму від свинцю» (№ 09-2008) та «Спосіб профілактики кадмієвої інтоксикації» (№ 08-2009).

Інтенсивне забруднення довкілля хімічними токсичними речовинами породжує питання – яким чином люди різного віку, у тому числі похилі, можуть протистояти зростаючим хімічним навантаженням, які при цьому задіяні потенційні адаптаційні та компенсаторні можливості їхнього організму, як слід це враховувати при їх гігієнічній регламентації, пошуку засобів профілактики і лікування патології та предпатології хімічного генезу [9, 13, 21].

Слід підкреслити, що сьогодні постійно зростає частка немолодих осіб у віковій структурі населення Землі, з одного боку, і посилення антропогенного навантаження на довкілля, з іншого. Все зазначене обумовлює виправданість дослідження впливу важких металів на процеси розвитку та старіння не тільки як привабливу загально-біологічну проблему, але й одночасно важливу прикладну задачу. З урахуванням зазначеного, у лабораторії вивчали аспекти вікової токсикології важких металів. Експериментальні дослідження з використанням біохімічних, імунологічних, функціональних, морфологічних методів і поведінкових реакцій дозволили встановити вікові відмінності реакцій організму тварин на вплив важких металів (свинець, ртуть, марганець) за показниками їхньої загальнотоксичної та органооксичної дії. Підсумком діяльності лабораторії в даному напрямі є колективна моно-

графія «Нариси вікової токсикології», яка вийшла українською (2005 р.) [15] і російською (2006 р.) [16] мовами. У монографії розглядаються загальні та окремі аспекти проблеми вікової токсикології, визначається місце цієї пріоритетної теми у сфері сучасної токсикології та профілактичної медицини. Наводяться та аналізуються результати експериментальних досліджень, а також дані клінічних спостережень щодо дії хімічних забруднювачів виробничого та навколишнього середовища на організм з урахуванням вікових особливостей формування адаптації організму до токсичного впливу, темпи старіння, поведінкові реакції тварин різного віку, особливості біохімічних, імунологічних і морфологічних змін в організмі, а також вікові аспекти особливостей реалізації токсичного ефекту при вивченні нефротоксичної, кардіотоксичної дії токсикантів, умісту мікроелементів.

Головною метою профілактичної медицини залишається усунення небезпеки професійної, екологічно зумовленої та інших поширених патологій шляхом виключення діючого шкідливого чинника з виробничого або навколишнього середовища. У тих випадках, коли це заздалегідь неможливо, актуальним стає зниження шкідливої дії речовини до рівня, на якому б вона не викликала негативного ефекту навіть у найчутливіших осіб. На даному рівні розвитку економіки та техніки навряд чи можливо очікувати швидкого та повного усунення техногенних ризиків. Звідси виникає необхідність продовження пошуків «допоміжного зустрічного шляху профілактики, що ставить метою зниження чутливості (або підвищення резистентності) певних груп людей». Важливим аспектом зниження негативного впливу малих доз важких металів є науковий пошук та апробація в експерименті та клініці ефективних засобів індивідуальної профілактики та терапії інтоксикацій. Ряд основних положень визначають сутність проблеми, яка одержала останніми роками назву «біологічна профілактика», дії на організм людини потенційно токсичних хімічних речовин. Хоча основні принципи біологічної профілактики є загальними для різних видів патології, викликані шкідливими чинниками виробничого та навколишнього середовища, ефективна реалізація цих принципів залежить від патогенетичних механізмів тієї чи іншої патології. Значною мірою вона визначається особливостями токсикокінетики та токсикодинаміки речовини [8]. При цьому мається на увазі, що реалізація цього

шляху дозволить знизити чутливість (або підвищити стійкість організму) до такого рівня, за якого ймовірність розвитку шкідливих для здоров'я наслідків буде суттєво зменшеною навіть при потенційно небезпечному рівні впливу. Біологічна профілактика зумовлює тривале використання відповідних засобів та методів впливу на великі контингенти практично здорових працюючих та населення. Саме ця обов'язкова умова відрізняє біологічну профілактику від патогенетичної терапії. Науковцями лабораторії проведені дослідження з оцінки засобів природного походження, зокрема пектинів, з метою профілактики інтоксикацій важкими металами. Дослідження включали вивчення протекторної дії пектинових екстрактів стосовно цитотоксичної дії хлориду ртуті [9, 10]. Позитивний вплив пектинів пояснюється взаємодією іонів ртуті з карбоксильними групами полігалактуронових кислот пектинів у водному розчині ще до надходження металу в клітину.

Слід відзначити, що дослідження токсичності сполук важких металів і вирішення проблеми профілактики виникнення негативних ефектів в організмі людини після їхнього впливу залишається одним з пріоритетних напрямів наукової діяльності лабораторії. За останні роки як співробітниками лабораторії, так і фахівцями споріднених установ медико-біологічного профілю захищені дисертації на здобуття вченого ступеня доктора наук: Н. М. Дмитруха — «Імунно-токсична дія свинцю і кадмію як гігієнічна проблема (до патогенезу, діагностики та профілактики інтоксикації важкими металами)» (2011 р.); Л. М. Сокурєнко — «Структурні зміни органів нервової системи в умовах мікромеркуріалізму» (2010 р.); С. П. Луговський — «Комплексна токсиколого-гігієнічна оцінка свинцю як фактора малої інтенсивності (до патогенезу, діагностики і профілактики сатурнізму)» (2012 р.) та на здобуття вченого ступеня кандидата наук: Ю. П. Мельник — «Процес вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та активність антиоксидантної системи при впливі свинцю» (2004 р.); К. П. Козлов — «Протекторна дія пектину при надходженні в організм ртуті в малих дозах (до проблеми мікромеркуріалізму)» (2005 р.); О. Л. Апихтіна — «Порушення обміну оксиду азоту при вазотоксичній дії свинцю та пошук нових засобів біологічної профілактики інтоксикації» (2008 р.), М. Л. Марченко — «Культура клітин людини як альтернативний метод в комплексній токсиколого-гігієнічній оцінці сполук важких металів» (2015 р.).

Традиційні токсикологічні дослідження виконуються на теплокровних тваринах. Проте в разі вивчення безпечності хімічних сполук для людини та довілля проводиться комплекс досліджень з використанням великої кількості тварин, які, враховуючи специфіку токсикологічного експерименту (оцінка ознак отруєння та параметрів загибелі), підпадають під дію больового та стресогенного факторів. Тому досить обґрунтованим і мотивованим у списку пріоритетів є реалізація процедур на основі запропонованих W. Russell і R. Burch «концепції трьох R» (Replacement, Reduction, Refinement), спрямованих на максимальне скорочення кількості тварин в експерименті, поліпшення умов їхнього утримання, заміну їх на альтернативні тест-системи [22, 23].

Новітні наукові технології сьогодні створюють широкі можливості для використання в токсикологічних тестуваннях сучасних методів на клітинному та молекулярному рівнях, які замінюють класичні парадигми для визначення небезпеки та оцінки ризику. Переваги застосування альтернативних методів свідчать про доцільність продовження наукових пошуків з метою більш ретельного обґрунтування можливостей і умов їхнього використання поряд з традиційними експериментальними дослідженнями в токсиколого-гігієнічній оцінці хімічних речовин — забруднювачів довкілля.

До альтернативних методів у токсикології може бути віднесено використання безхребетних організмів, рослин, мікроорганізмів, ембріонального і личинкового матеріалу, культури клітин, молекулярних структур і математичного моделювання. Слід відзначити, що впровадження альтернативних методів відбувається сьогодні під контролем таких міжнародних організацій, як Європейський центр із затвердження альтернативних методів (ECVAM), Міжнародний комітет центру із затвердження альтернативних методів (ICCVAM), Європейське співтовариство токсикологів *in vitro* (ISTIV) та інших. Тестування в умовах *in vitro* включені в перелік обов'язкових методів оцінки потенційної небезпеки хімічних речовин для здоров'я людини і навколишнього середовища за правилами нового Європейського законодавства (REACH), яке вступило в силу з 2007 року, з метою подальшої реєстрації, експертизи та сертифікації. З огляду на це важливим питанням промислової токсикології, що останніми роками розробляється українськими вченими, є адаптація та впровадження в токсикологічні

дослідження альтернативних методів і тест-систем *in vitro*, таких як культура клітин і білки сироватки крові. Їхнє застосування, у першу чергу, може бути корисним для розширення знань щодо механізмів ушкоджувальної дії ксенобіотиків, а також пошуку скринінг-моделей для санітарно-токсикологічної оцінки та обґрунтування гігієнічних нормативів [37].

Дослідження з використанням клітинних культур різного походження дозволяють проводити порівняльну експрес-оцінку токсичності та небезпеки хімічної речовини, порушення обміну речовин у клітині, вивчення цито- і органотоксичності, мутагенних і канцерогенних ефектів. Сьогодні в лабораторії промислової токсикології для дослідження цитотоксичності ксенобіотиків використовуються первинна культура клітин шурів (клітини крові, перитонеальні макрофаги, гепатоцити, спленоцити), а також перещеплювальні клітинні лінії людини (A-549 — недрібноклітинного раку легень, Colo 205 — колотерального раку, U-373 — нейробластоми, HepG2 — гепатокарциноми, HEK 293 — ембріональної нирки, а також HaCat — нормальні кератиноцити) [4]. Основні методи, які виконуються на культурі клітин, включають: визначення кількості життєздатних клітин з використанням трипанового синього; визначення вмісту загального білка, як показника приросту клітинної маси (тест з сульфородаміном В), який також може бути показником клітинної проліферації; визначення змін активності дихальних ферментів у тесті з метилтетразолієм (МТТ); оцінку лізосомальної активності та інтенсивності процесів активного мембранного переносу — по поглинанню барвника нейтрального червоного; оцінку ступеня пошкодження цитоплазматичної мембрани за виходом у середовище інкубації ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ).

Як правило, *in vitro* методи, які використовують для токсиколого-гігієнічної оцінки, передують тестуванням на тваринах. Комбінація визначення параметрів токсичної дії в умовах *in vitro* та *in vivo* представляє концепцію інтегрованої стратегії досліджень, що базується на: фізико-хімічних характеристиках речовини; даних, отриманих у досліді *in vitro*; даних щодо токсичності для людини (наприклад, епідеміологічних досліджень, клінічних випадків); дослідів на тваринах (де це необхідно); застосуванні спеціального програмного забезпечення, призначеного для аналізу структурно-активних відносин і біокінетичних моделей.

Зазначена стратегія інтегрованої оцінки токсичності забезпечує максимально ефективне використання альтернативних методів *in vitro* [37].

Така методологія оцінки ризику була впроваджена в лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин з 2007 року. Уперше серед усіх гігієнічних закладів України лабораторія отримала сучасне обладнання для культивування клітин, що забезпечило доступність методу культури клітин і вдосконалення комплексної токсиколого-гігієнічної оцінки хімічних речовин. Слід зауважити, що концепція інтегрованої оцінки ризику, яка впроваджена для вивчення токсичності речовин у лабораторії промислової токсикології, повністю підпорядкована сучасному європейському законодавству з реєстрації, оцінки токсичності та авторизації хімічних речовин — REACH, діючого з 2007 року в країнах ЄС, стратегічно спрямована на отримання широкої бази даних про дію хімічного агента та більш точного визначення ступеня небезпеки за умов скорочення використання теплокровних тварин у токсикологічному експерименті.

Результати виконаних досліджень дозволяють констатувати, що солі важких металів мають прямий токсичний ефект на клітини (фібробласти та епітеліоцити мишей, клітини лінії HeLa, лінії Т- і В-лімфоцитів людини), клітини крові (еритроцити, нейтрофіли) та гепатоцити шурів, а також змінюють конформацію транспортного білка альбуміну, впливають на білкові компоненти системи згортання крові. Дані можуть бути використані при визначенні мішеней і механізмів токсичної дії важких металів, уточненні гігієнічних нормативів, розробці засобів біологічної профілактики інтоксикацій [4, 14]. Проте слід відзначити, що саме на етапі переходу від результатів, одержаних на біомоделях, до їхньої оцінки з позицій профілактичної медичної токсикології лежать основні методологічні труднощі, подолання яких є сьогодні основним завданням лабораторії. З цього приводу на увагу заслуговує видана колективна монографія за редакцією І. М. Трахтенберга «Альтернативні методи і тест-системи. Лікарська токсикологія» (2008 р.) [37].

Достатньо детально цей напрям був розглянутий науковцями нашої лабораторії під час роботи чотирьох Національних конгресів з біоетики (2007 р., 2010 р., 2013 р., 2016 р.). У доповідях було особливо наголошено на виправданість широкого використання в токсикологічній практиці

методів *in vitro*; така точка зору пояснюється не тільки тим, що дослідження токсичності речовин *in vitro* повністю відповідають сучасним моральним та етичним нормам, але вони є також більш економічними, потребують менше часу на виконання, багато процесів, які залишаються непомітними в умовах досліду *in vivo*, можна краще спостерігати та зрозуміти в експерименті *in vitro*. У той самий час дослідження нових хімічних речовин у культурі клітин специфічних для різних органів надають цінні дані, що характеризують дозозалежні ефекти саме для цих типів клітин і визначають органи-мішені (що є достатньо трудомістким етапом з вивчення органічної токсичності *in vivo*). Така інформація допомагає зрозуміти фундаментальні механізми, які складають основу токсичного ефекту. Для отримання достовірних даних серійні та паралельні досліди *in vitro* проводяться нами при комбінуванні різних методик. Науковцями лабораторії доведено, що коректно та адекватно виконані дослідження з застосуванням культури клітин *in vitro*, навіть без використання дослідів на тваринах, можуть бути корисними для прийняття поправок при формулюванні рішення про ризик і небезпеку хімічної речовини [7]. Продемонстрована можливість використання органоспецифічних культур клітин людини в системі ко-культур, що дозволяє дослідити органи-мішені, взаємодію органів і систем за експозиції важкими металами. За допомогою тестів, що визначають загальну цитотоксичну дію *in vitro*, знайдені максимальні концентрації солей важких металів, які не викликають токсичного ефекту [14].

Порівняння показників цитотоксичності солей важких металів для культур клітин людини, величини LD_{50} для щурів і летальних концентрацій для людини свідчить, що показники токсичності *in vivo* відповідають показнику EC_{50} для клітин *in vitro*, які відносяться до тих органів і систем організму, які беруть участь у процесах детоксикації та метаболізму (печінки, нирки, легень), а також тих, що мають функції регуляції життєдіяльності всього організму (нервова тканина). Встановлено, що реакція клітинних ліній різного тканинного походження на дію ксенобіотиків *in vitro* в цілому відповідає такій, що спостерігається у відповідних органах і тканинах організму людини [38].

Усе зазначене дало підстави для наукового обґрунтування та експериментального доведення можливості, доцільності та ефективності застосування культури клітин людини як тест-об'єкту в

разі гігієнічної оцінки токсичності хімічних речовин. Подальша наукова діяльність токсикологів-гігієністів лабораторії промислової токсикології націлена на розширення досліджень токсичності хімічних речовин в умовах *in vitro*, з превалюванням методу культури клітин, вдосконалення статистично-математичної обробки результатів та способів їхньої екстраполяції на живий організм.

Сьогодні в світі інтенсивно розвиваються інноваційні нанотехнології, які спрямовані на одержання та використання нових речовин і матеріалів, що формуються частинками розміром до 100 нм (НЧ). Синтезовані НЧ та наноматеріали швидкими темпами входять у різні сфери діяльності людини. Сьогодні вони вже використовуються в мікроелектроніці, енергетиці, будівництві, хімічній, парфумерній і харчовій промисловостях. Розпочато застосування наноматеріалів у медицині й біології, сільському господарстві, охороні довкілля. Проте таке інтенсивне виробництво та широке застосування нових за своїми фізико-хімічними властивостями та біологічною дією матеріалів потребує вирішення низки економічних, соціальних, медичних та екологічних проблем. Останніми роками проблема токсичності та біобезпеки вільних (незв'язаних) НЧ, їхніх колоїдних розчинів по важливості виходить на одне з перших місць у сучасній токсикології [18, 40].

Особливі фізико-хімічні властивості НЧ металів, такі як малий розмір, велика площа поверхні, заряд, структура, різноманітність форм не тільки відкривають нові перспективи для створення нових матеріалів і застосування їх у різних галузях господарства, але й створюють нові ризики для людини та навколишнього середовища.

Відсутність ґрунтовних знань про можливу небезпеку наноматеріалів для здоров'я людини та навколишнього середовища обумовлює необхідність проведення відповідних медико-біологічних досліджень. Першочергового вирішення потребує проблема розробки, стандартизації та впровадження в практику методів визначення НЧ в об'єктах довкілля та оцінки біобезпеки нанотехнологій і наноматеріалів. Це стосується не тільки наукового обґрунтування, але й подальшої уніфікації й стандартизації відповідних методів, тестів і показників визначення небезпечності НЧ і наноматеріалів для здоров'я людини.

Отже, детальне вивчення поведінки НЧ у живому організмі сьогодні є одним з пріоритетних

завдань профілактичної медицини, зокрема, нового розділу токсикології — нанотоксикологія, найважливішими питаннями якого є вивчення фундаментальних закономірностей проявів біологічної та токсичної дії НЧ залежно від їхньої форми, розміру, початкового матеріалу, площі поверхні, заряду й інших фізико-хімічних особливостей будови, а також дози, шляху введення, концентрації в органах-мішенях і тривалості дії. Дуже важливим є також оцінка можливих віддалених ефектів токсичної дії НЧ [35].

Співробітниками лабораторії на прикладі солей і НЧ металів виконано порівняльний аналіз показників їхньої цитотоксичності для різних культур клітин, у тому числі первинних ліній клітин ретикуло-ендотеліальної системи та органотипових культур з показниками токсичності, отриманими в експерименті *in vivo* [34]. В умовах *in vitro* проведено оцінку біологічної активності цитратів металів (Fe, Cu, Zn, Mg), отриманих ерозійно-вибуховою нанотехнологією за методом Каплуненка-Косінова, з розміром частинок понад 200 нм. Досліджено їхній вплив на культури клітин людини Нер-G2 (гепатокарцинома), А-549 (недрібноклітинний рак легень), HaCat (нормальні кератиноцити) і білків сироватки крові людини (альбумін, імуноглобулін). Отримані результати досліджень свідчать, що цитотоксична та денатуруюча активність одного й того самого металу була різною, що може вказувати на різні мішені токсичної дії [6].

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* з визначення особливостей токсичної дії НЧ сульфиду свинцю (PbS) (середній розмір частинок 8, 30 і 65 нм), нітрату свинцю (> 400 нм), ацетату свинцю (> 3,3 мкм) показано, що НЧ PbS незалежно від їх розміру порівняно з нітратом свинцю проявили більший токсичний ефект по відношенню до культури клітин Нер-G2, А-549 та Colo-205. Встановлено також, що НЧ PbS в умовах *in vitro* були більш активними відносно білків сироватки крові людини. В експерименті на щурах самцях лінії Вістар досліджено, що найвиразніша токсична дія встановлена для PbS з НЧ більшого розміру (65 нм), а найменша — для іонної форми (нітрат свинцю). Таким чином, дані, що отримані в *in vitro* та *in vivo* експериментах, дозволяють говорити про деякі особливі прояви токсичної дії сполук свинцю, які обумовлені механізмом пошкоджуючої дії самих НЧ, а також іонів свинцю на морфологічну структуру внутрішніх органів, біохімічні процеси субклітинні, клітинні та

регулюючі системи. Цитотоксична та біологічна активність досліджуваних сполук свинцю залежала від розміну частинок, природи сполуки та концентрації металу [35].

Слід зауважити, що питання визначення токсичності наноматеріалів і НЧ неоднозначне та багатогранне, вимагає комплексного підходу, розробки методик для *in vivo* та *in vitro*, їхньої стандартизації та валідації. Перший результат активної співпраці лабораторії промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» з Інститутом біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України та кафедрою фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця — Методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів», які затверджені на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України від 26.09.2013 р. [30]. У цьому керівництві на основі даних експериментальних досліджень особливостей токсикокінетики та токсикодинаміки НЧ металів умовах *in vitro* та *in vivo* запропоновано алгоритм оцінки біобезпеки наноматеріалів, визначені критерії характеристики рівня потенційної небезпеки НЧ металів та інших наноматеріалів.

У співпраці з установами НАМН і НАН України видано Методичні рекомендації «Гігієнічне нормування та контроль наноматеріалів у виробничому середовищі», що визначають порядок контролю наноматеріалів, які представляють потенційну небезпеку для здоров'я людини, у повітрі робочої зони. Вони застосовуються в ході здійснення соціально-гігієнічного моніторингу з метою прийняття рішень щодо зниження ризиків, пов'язаних з присутністю в повітрі НЧ і наноматеріалів штучного походження.

Узагальнюючи результати багаторічних досліджень, слід зауважити, що з загальних та окремих проблем токсикології та гігієни праці при виробництві та застосуванні хімічних речовин опубліковано понад 600 праць, з яких 25 — монографії, посібники, підручники. Ряд наукових праць співробітників інституту опубліковані у США, Німеччині, Швеції, Польщі, Китаї, Болгарії, включені в монографічні видання, навчально-методичні посібники та огляди, що виходили під егідою Програми ООН з довкілля (ЮНЕП), Міжнародної програми хімічної безпеки (МПХБ) і Міжнародного реєстру потенційно токсичних хімічних речовин (МРПТХР). За результатами

виконаних досліджень розроблено низку державних гігієнічних стандартів, санітарних правил, методичних вказівок та рекомендацій. За період існування лабораторії на її базі виконано понад 40 дисертаційних робіт з пріоритетних проблем хімічної безпеки в умовах виробництва та використання хімічних продуктів.

Висновки

1. Основними науковими напрямками діяльності лабораторії були й залишаються експериментальні дослідження потенційної небезпеки хімічних чинників виробничого середовища, аналіз механізмів токсичної дії, їхнє гігієнічне нормування, профілактика професійної та виробничо зумовленої патології хімічного генезу.
2. На основі виконаних досліджень встановлено принципово нові положення щодо взаємозв'язку загального та специфічного в реакції на відповідь організму на екзогенні хімічні речовини, розроблено оригінальні підходи до диференціації реакцій адаптації, компенсації, предпатології та патології. Визначено кількісні критерії коливань у нормі фізіологічних, біохімічних, імунологічних та інших констант, принципи віднесення їх до категорії пластичних і жорстких.
3. Пріоритетне значення мають результати досліджень з проблеми токсичної дії хімічних чинників малої інтенсивності, у тому числі важких металів. Зроблено вагомий внесок у розробку медико-біологічних та гігієнічних аспектів сучасної екології, пов'язаних з їхнім впливом на людину та середовище існування. Виявлені закономірності та обґрунтовані критерії оцінки впливу тіолових отрут на серцево-судинну та імунну системи, а

також принципи патогенетичної терапії та профілактики викликаних ними інтоксикацій.

4. За результатами виконаних досліджень розроблено низку державних гігієнічних стандартів, санітарних правил, методичних вказівок і рекомендацій. Серед них – санітарні правила в разі роботи зі ртуттю, її сполуками та приладами, що містять ртуть; санітарні правила для виробництва лікарських засобів та в разі роботи з МОР і технологічними змазками, методичні вказівки з проведення демеркурації; гігієнічний норматив «Перелік промислових алергенів» та інші.
5. Розвиток нанотехнологій поставив на порядок денний промислової токсикології питання з розробки та обґрунтування принципів, методів, тестів і показників експериментальної оцінки токсичності нанопродукції (наноматеріалів і НЧ важких металів та їхніх сполук), узгодження міжнародних протоколів з оцінки небезпеки, стандартних методів вимірювання фізико-хімічних властивостей і визначення їх в об'єктах довкілля та живих організмах.
6. Розмірковуючи над перспективами подальшого розвитку наукової діяльності лабораторії промислової токсикології слід пам'ятати, що пріоритетом перш за все повинні бути органічна єдність теорії та практики, експериментальних досліджень *in vivo* та *in vitro*, традиційна взаємодія з іншими галузями медицини, біології, хімії, фізики, кібернетики. Отже, святкуючи 90-річчя ДУ «Інституту медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України» сподіваємося, що гігієна праці та промислова токсикологія й надалі будуть розвиватися та поглиблюватися, при цьому будуть збережені традиції, започатковані нашими попередниками.

Література

1. Апихтіна О. Л. Порушення обміну оксиду азоту при вазотоксичній дії свинцю та пошук нових засобів біологічної профілактики інтоксикацій: автореф. дис. на здобуття наук ступеня канд. мед. наук: спец. 14.02.01 «Гігієна»; ДУ «Інститут медицини праці НАМН України». Київ, 2008. 23 с.
2. Механізми гематотоксичної дії сполук свинцю. О. Л. Апихтіна, Н. М. Дмитруха, А. В. Коцюруба та ін. *Журнал НАМН України*. 2012. Т. 18, № 1. С. 100–109.
3. Дмитруха Н. М. Експериментальне дослідження впливу важких металів (свинцю та кадмію) на неспецифічну резистентність організму білих щурів. *Сучасні проблеми токсикології*. 2004. № 4. С. 27–31.

4. Дмитруха Н. М. Дослідження імунотоксичних ефектів важких металів в умовах *in vitro*. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2010. № 4 (22). С. 85–91.

5. Дмитруха Н. М. Імунотоксична дія свинцю і кадмію як гігієнічна проблема (до патогенезу, діагностики та профілактики інтоксикацій важкими металами): автореф. дис. на здобуття наук ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.02.01; ДУ «Інститут медицини праці НАМН України». Київ, 2011. 32 с.

6. Оцінка біологічної активності цитратів наночастинок біогенних металів (Cu, Zn, Fe, Mg) в досліді *in vitro*. Н. М. Дмитруха, Т. К. Короленко, О. С. Лагутіна, Л. О. Грамадська. *Збірник наук. праць «Актуальні*

- проблеми профілактичної медицини». Вип. 10. 2012. С. 60–67.
7. Дмитруха Н. Н. Культура клеток как *in vitro* модель в токсикологических исследованиях. *Медікс – Антиейджинг*. 2013. № 3 (33). С. 50–55.
8. Профілактична токсикологія та медична екологія. Вибрані лекції для науковців, лікарів та студентів: за загальною редакцією академіка НАМН України І. М. Трахтенберга; видання перероблене, доповнене. І. М. Трахтенберг, М. Г. Проданчук, Ю. Б. Чайковський та ін. Київ : ВД «Авіцена», 2011. 320 с.
9. Козлов К. П. Протекторна дія пектину при надходженні в організм ртуті в малих дозах. *Гигиена труда*. 2003. Сб. 34. Т. 1. С. 229–237.
10. Козлов К. П. Протекторна дія пектину при надходженні в організм ртуті в малих дозах (до проблеми мікромеркуріалізму); автореф. дис. на здобуття наук ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна»; ДУ «Інститут медицини праці НАМН України». Київ, 2005. 22 с.
11. Краснокутская Л. М. К обоснованию ПДК полимиксина М в воздухе рабочей зоны. *Гигиена труда и профзаболевания*. 1979. № 6. С. 50–52.
12. Пгієна і токсикологія мастильно-охолоджуючих рідин. Ю. І. Кундієв, І. М. Трахтенберг, Г. В. Порущий і др. Київ : Здоров'я, 1982. 120 с.
13. Кундієв Ю. І., Трахтенберг І. М. Химическая безопасность в Украине. Киев : ВД «Авіцена». 2007. 71 с.
14. Марченко М. Л. Культура клітин людини як альтернативний метод в комплексній токсикологічній оцінці сполук важких металів; автореф. дис. на здобуття наук ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія», ДУ «Інститут медицини праці НАМН України». Київ, 2011. 22 с.
15. Нариси вікової токсикології; за загальною редакцією академіка НАМН України І. М. Трахтенберга. Київ : «Авіцена», 2005. 256 с.
16. Очерки возрастной токсикологии; под редакцией И. М. Трахтенберга; пер. с укр. Киев : «Авицена». 2006. 316 с.
17. Условия труда и пути оздоровления при работе с ингибиторами коррозии металлов. В. В. Паустовская, В. Ф. Турбин, И. Н. Охота, Т. К. Короленко. Актуальные вопросы гигиены труда и профпатологии. Сборник науч. трудов. Рига : РМИ. 1984. С. 187–192.
18. Проданчук Н. Г., Балан Г. М. Нанотоксикология: состояние и перспективы исследований. *Современные проблемы токсикологии*. 2009. № 3–4. С. 4–18.
19. Ротенберг Ю. С. Прогноз токсичности в опытах *in vitro*: достижения и перспективы. Москва, 1986. С. 44–62.
20. Трахтенберг И. М. Основные итоги экспериментального изучения кардиотоксического действия вредных веществ. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1986. № 12. С. 43–47.
21. Трахтенберг И. М., Колесников В. С., Луковенко В. П. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. Минск : Наука і техніка, 1994. 285 с.
22. Трахтенберг И. М., Коваленко В. Н. Альтернативные методы в доклинических токсикологических исследованиях лекарственных средств (сообщение 1). *Вісник фармакології та фармацевції*. 2006. № 6. С. 23–31.
23. Трахтенберг И. М., Коваленко В. Н. Альтернативные методы в доклинических токсикологических исследованиях лекарственных средств (сообщение 2). *Вісник фармакології та фармацевції*. 2006. № 7. С. 19–29.
24. Трахтенберг И. М., Коршун М. Н. Ртуть и ее соединения в окружающей среде. Киев : Вища школа, 1990. 232 с.
25. Трахтенберг И. М., Луговской С. П. Роль эндотелия в механизмах развития вазотоксических эффектов свинца. *Журнал АМН України*. 2005. Т.11, № 1. С. 63–74.
26. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (современные представления, методические подходы, основные параметры и константы). И. М. Трахтенберг, Р. Е. Сова, В. О. Шефтель, Ф. А. Оникиенко. 1978. 176 с.
27. Трахтенберг И. М., Тычинин В. А. Проблема кардио-вазотоксического действия экзогенных химических веществ. *Український кардіологічний журнал*. 2003. № 5. С. 108–112.
28. Влияние тяжелых металлов на старение. И. М. Трахтенберг, Н. А. Утко, Т. К. Короленко, Х. К. Мурадян. *Токсикологический вестник*. 2003. № 3. С. 9–14.
29. Порівняльна характеристика нефротоксичних ефектів ртуті і свинцю при їх тривалій дії на організм щурів різного віку. І. М. Трахтенберг, С. П. Луговський, Н. М. Дмитруха та ін. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2006. № 2. С. 26–33.
30. Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів. І. М. Трахтенберг, З. Р. Ульберг, І. С. Чекман, Н. М. Дмитруха та ін. Методичні рекомендації; затверджено на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України, протокол від 26.09.2013 № 8. Київ, 2013. 108 с.
31. Трахтенберг І. М. Хімічні фактори виробничого середовища і серцево-судинна система. Єреван : Айастан, 1992. 276 с.
32. Патент на корисну модель № 26628. Спосіб профілактики та лікування свинцевої інтоксикації. МПК (2006) А61Н 33/02. G01N 33/68. Трахтенберг І. М., Апихтіна О. Л., Коцюрuba А. В., Дмитруха Н. М., Коркач Ю. П., Андрусишина І. М., Лампека О. Г.,

Кусков Д. П. Заявл. 22.06.2007; опубл. 25.09.2007. Бюл. № 15. 2007. 10 с.

33. Трахтенберг І. М., Апихтіна О. Л., Лубянова І. П. Роль металів як техногенних хімічних забруднювачів у патогенезі серцево-судинних захворювань. *Український кардіологічний журнал* (Додаток 1). 2009. С. 238–241.

34. Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М. Наночастинки металів, методи отримання, сфери застосування, фізико-хімічні та токсичні властивості. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2013. № 4 (37). С. 62–74.

35. Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М. Принципи, методи і показники експериментальної оцінки безпечності наночастинок металів. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2016. № 4 (76). С. 5–17.

36. Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення. І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха, О. С. Моложава, Ю. М. Миронюк. Методичні рекомендації. Київ, 2007. 45 с.

Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. Н.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Государственное учреждение «Институт медицины труда имени Ю. И. Кундиева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Введение. Промышленная токсикология – важный раздел профилактической медицины, главной задачей которого является исследование особенностей и механизмов токсического действия различных загрязнителей производственной и окружающей среды, разработка ранних критериев диагностики, поиск эффективных средств профилактики и лечения профессиональных и производственно обусловленных заболеваний химического генеза.

Цель исследования – представление результатов исследований, которые выполнялись в лаборатории промышленной токсикологии и гигиены труда при использовании химических веществ за годы ее деятельности, их теоретическое и практическое значение для сохранения здоровья работающего населения.

Материалы и методы исследования. Обобщены результаты научно-исследовательской деятельности лаборатории по основным научным направлениям, проведен анализ весомых научных публикаций сотрудников, определены их теоретическое и практическое значение для профилактической медицины, намечены перспективы дальнейших исследований.

Результаты. Важнейшими научными достижениями лаборатории за 45 лет ее деятельности являются: разработка классификации, принципов токсиколого-гигиенической оценки ингибиторов коррозии металлов, полимерных композиций смазочно-охлаждающих жидкостей, лекарственных препаратов, обгрунтования гигиенических мероприятий; определение критериев оценки нормы, адаптации, препатологии и патологии химического генеза; исследования особенности токсического действия тяжелых металлов, определение критериев их кардио-вазотоксического и иммунотоксического действия, оценка возрастных особенностей адаптационно-приспособительных реакций; научное обоснование и экспериментально-клиническое подтверждение эффективности применения средств профилактики металлотоксикозов; внедрение альтернативных моделей и тест-систем в токсикологические исследования; разработка алгоритма оценки и критериев характеристики уровня потенциальной опасности наночастиц металлов и других наноматериалов. По результатам исследований опубликовано более 600 работ, в том числе 25 монографий, пособий, учебников, защищено более 40 диссертаций.

Выводы. За годы существования лаборатории выполнены комплексные токсиколого-гигиенические исследования по оценке безопасности различных химических соединений, получены результаты, которые имеют важное значение для теории и практики профилактической медицины, гигиены и токсикологии.

Ключевые слова: промышленная токсикология, химические факторы, адаптация, патология, профилактика, альтернативные методы, нанотоксикология

Trachtenberg I. M., Dmytrukha N. M.

INDUSTRIAL TOXICOLOGY: MAIN DIRECTIONS, RESULTS AND PROSPECTS OF SCIENTIFIC ACTIVITY

State Institution «Kundiiev Institute of Occupational Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction. Industrial toxicology is an important part of preventive medicine, its main task is to study characteristics and mechanisms of the toxic effects of various chemical factors – industrial and environmental pollutants, development of early criteria for diagnosis of intoxications, search for effective means of preventing and treating occupational and work-related diseases of chemical genesis.

The purpose was to present the results of studies obtained in the laboratory of industrial toxicology and occupational health on the use of chemicals over the years of its activity, on their theoretical and practical significance in preservation of the health of the working population.

Materials and methods. The results of the research activities of the laboratory in the main scientific areas are summarized, the analysis of significant scientific publications of the staff is carried out, their theoretical and practical significance for preventive medicine is determined, and prospects for further research have been outlined.

Results. The most important scientific achievements of the laboratory for 45 years of its activity are: development of a classification, principles of toxicological and hygienic assessment of metal corrosion inhibitors, polymer compositions of cutting fluids, drugs and substantiation of hygienic measures; establishment of patterns and peculiarities of the impact of low concentrations of mercury vapor on humans and the environment, development of a complex of de-mercuration measures; establishing the relationship between elements of the adaptive response and «breakdown» in the body in response to various environmental factors; determination of the criteria on assessing the norm, adaptation, prepathology and pathology of chemical genesis; studies on the toxic effect of heavy metals, determination of the criteria on cardio-vasotoxic and immunotoxic action, assessment of the age-related characteristics of adaptive reactions and pathological processes; scientific substantiation of expediency, experimental and clinical confirmation of the effectiveness in the use of means of preventing the negative effects of heavy metals on the body; introduction of alternative models and test systems in toxicological studies; development of the assessment algorithm and criteria for characterizing the potential hazard level of metal nanoparticles and other nanomaterials. More than 600 papers were published on specific problems of toxicology and occupational health in production and use of chemicals, of which 25 were monographs, manuals, textbooks, and more than 40 dissertations were defended.

Conclusion. Over the years of the laboratory's existence, a combination of toxicological and hygienic studies are performed to assess the safety of various chemical compounds, the results have been obtained that are important for the theory and practice of preventive medicine, occupational health and toxicology.

Key words: industrial toxicology, chemical factors, adaptation, pathology, prevention, alternative methods, nanotoxicology

References

1. Apykhtina O. L. (2008), Disturbance of the anti-oxidant exchange of nitric oxide in vasoactive action of lead and search for new means of biological prevention of intoxications, Abstract diss., cand. med. sci.: 14.02.0; specialty «Occupational health», SI «Kundiiev Institute of Occupational Health of the NAMS of Ukraine». Kiev, Ukraine.
2. Apykhtina O. L., Dmytrukha N. M., Kotsyuruba A. V. et al. (2012) «Mechanisms of hematotoxic action of lead compounds», *Zhurnal Natsionalnoi Akademii nauk Ukrainy*, 18, 1, 100–109.
3. Dmytrukha N. M. (2004), «Experimental study of the effect of heavy metals (lead and cadmium) on non-specific white rats resistance», *Suchasni problemy toksikologii*, 4, 27–31.
4. Dmytrukha N. M. (2010), «Studies of immunotoxic effects of heavy metals *in vitro* conditions», *Aktualnye problemy transportnoi meditsiny*, 22 (4), 85–91.
5. Dmytrukha N. M. (2011), Immunotoxic action of lead and cadmium as a hygienic problem (to pathogenesis, diagnostics and prevention of heavy metal toxicity), Abstract, diss., dr. med. sci., Specialty «Occupational health», 14.02.01 SI «Kundiiev Institute of Occupational Health of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.
6. Dmytrukha N. M., Korolenko T. K., Lahutina O. S. and Gramadskaya L.O. (2012), Assessment of biological activity of citrate nanoparticles of biogenic metals (Cu, Zn, Fe, Mg) in experiments *in vitro*, Collection of scientific works «Aktualni problemy profilaktychnoi medystyny», 10, 60–67.
7. Dmytrukha N. M. (2013), «Cell culture as an *in vitro* model in toxicological studies», *Medix-Antiaging*, 33 (3), 50–55.
8. Trakhtenberg I. M., Prodanchuk M. G., Chaikovsky Y. B. and others (2011), *Profilaktychna toksykologia i medychna ekologia* [Preventive toxicology and medical ecology], Selected lectures for scientists, doctors and

students, I. M. Trakhtenberg (ed.). Avicenna, Kyiv, Ukraine.

9. Kozlov K. P. (2003), «Protective action of pectin in entering small doses of mercury into the body», *Gigiyena truda*, 34 (1), 229–237.

10. Kozlov K. P. (2005). Protective action of pectin in entry of small doses of mercury into the body (to the problem of micro-mercurialization), Abstract, dis., cand. med. sci., Specialty 14.02.01 «Occupational health», SI «Kundiiev Institute of Occupational Health of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

11. Krasnokutskaya L. M. (1979), «To the substantiation of MPC of polymyxin M in the air of the working zone», *Gigiyena truda i profesionalnye zabo-levania*, 6, 50–52.

12. Kundiiev Y. I., Trakhtenberg I. M., Porutsky G. V. and others (1982), *Gigiyena i toksikologia mastylno-okholodhzuyuchykh ridyn* [Hygiene and toxicology of lubricating and cooling liquids]. Zdorov'ya, Kiev, Ukraine.

13. Kundiiev Y. I. and Trakhtenberg I. M. (2007), *Chimicheskaya bezopasnost v Ukraini* [Chemical safety in Ukraine]. Avicenna, Kiev, Ukraine.

14. Marchenko M. L. (2011), Human cell cultures as an alternative method in complex toxicological and hygienic evaluation of heavy metal compounds, Abstract. dis. cand. med. sci., Speciality 14.02.01 «Hygiene and occupational pathology», SI «Kundiiev Institute of Occupational Health of the NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine.

15. Narysy vikovoi toksykologii [Essays of age toxicology] 2005, I. M. Trakhtenberg (ed.). Avicenna, Kyiv, Ukraine.

16. Ocherki vozrastnoi toksykologii [Essays of age toxicology], 2006, Transl. into Russian, I. M. Trakhtenberg (ed.). Avicenna, Kiev, Ukraine.

17. Paustovskaya V. V., Torbin V. F., Okhota I. N. and Korolenko T. K. (1984), «Working conditions and ways of recovery in works with metal corrosion inhibitors», Current issues of occupational health and occupational pathology. Col. scientific works, Riga Medical Institute, Riga, 187–192.

18. Prodanchuk N. G. and Balan G. M. (2009), «Nanotoxicology: state of art and prospects of research», *Sovremennyye problemy toksykologii*, 3–4, 4–18.

19. Rotenberg Y. S. (1986), *Prognoz toksichnosti v eksperimentakh in vitro: dostizhenia i perspektivy* [Prognosis of toxicity in vitro experiments: achievements and prospects], 44–62, Moscow, Russia.

20. Trakhtenberg I. M. (1986), «Main results of experimental studies on the cardiotoxic effect of harmful substances», *Gigiyena truda i prof. zabo-levania*, 12, 43–47.

21. Trakhtenberg I. M., Kolesnikov V. S. and Lukovenko V. P. (1994), *Tyazholyye metaly vo vneshnei srede:*

Sovremennyye gigienicheskiye i toksikologicheskiye aspekty [Heavy metals in the environment: Modern hygienic and toxicological aspects]. Navuka and tekhnika, Moscow, Russia.

22. Trakhtenberg I. M. and Kovalenko V. N. (2006), «Alternative methods in preclinical toxicological studies of medicines» (presentation 1), *Visnyk farmakologii i farmatsii*, 6, 23–31.

23. Trakhtenberg I. M. and Kovalenko V. N. (2006), «Alternative methods in preclinical toxicological studies of medicines» (presentation 2), *Visnyk farmakologii i farmatsii*, 7, 19–29.

24. Trakhtenberg I. M. and Korshun M. N. (1990), *Rtut i yeye soyedinenia v okruzhayuschei srede* [Mercury and its compounds in the environment]. Vyshcha shkola, Kiev, Ukraine.

25. Trakhtenberg I. M. and Lugovskoy S. P. (2005), «The role of endothelium in mechanisms of development of the vasotoxic effects of lead», *Zhurnal Akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 11 (1), 63–74.

26. Trakhtenberg I. M., Sova R. E., Sheftel V. O. and Onikienko F. A. (1978), *Pokazateli normy u laboratornykh zhyvotnykh v toksikologicheskoy eksperimente* (sovremennyye konsteptsii, metodologicheskiye podkhody, osnovnyye parametry i konstanty [Indicators of the norm in laboratory animals in toxicological experiments (current concepts, methodological approaches, basic parameters and constants). Kiev, Ukraine.

27. Trakhtenberg I. M. and Tychinin V. A. (2003), «A problem of the cardio-vasotoxic action of exogenous chemicals», *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 5, 108–112.

28. Trakhtenberg I. M., Utko N. A., Kolrolenko T. K. and Muradyan K. K. (2003), «Effect of heavy metals on aging», *Toksikologicheskyy vestnik*, 3, 9–14.

29. Trakhtenberg I. M., Lugovsky S. P., Dmytrukha N. M. et al. (2006), «Comparative characteristics of nephrotoxic effects of mercury and lead in the long-term effect on rats of different age», *Aktualnye problemy transportnoi meditsyny*, 2, 26–33.

30. Trakhtenberg I. M., Ulberg Z. R., Chekman I. S., Dmytrukha N. M. et al. (2013), *Otsinka bezpeky medychnykh nanopreparativ* [Assessment of safety of medical nanopreparations, Methodical recommendations]. Approved at the meeting of the Scientific Expert Council of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Protocol No. 8 of 09/26/2013, Kyiv, Ukraine.

31. Trakhtenberg I. M. (1992), *Khimichni faktory vyrobnychoho seredovyscha ta sertsevo-sudynna sistema* [Chemical factors of the working environment and the cardiovascular system, Hayastan, Yerevan, Armenia.

32. Trakhtenberg I. M., Apykhtina O. L., Kotsyuruba A. V., Dmytrukha N. M. et al. (2007), *Sposib*

профілактику і лікування свинцевої інтоксикації [Method of prevention and treatment of lead intoxication], Kyiv, Ukraine, Patent for utility model, No 266628.

33. Trakhtenberg I. M., Apykhtina O. L. and Lubyanova I. P. (2009), «A part of metals as technogenic chemical pollutants in the pathogenesis of cardiovascular diseases», *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 1, 238–241.

34. Trakhtenberg I. M., Dmytrukha N. M. (2013), «Nanoparticles of metals, methods of definition, spheres of use, physicochemical and toxic properties», *Ukrainian Journal of Occupational Health*, 4 (37), 62–74.

35. Trakhtenberg I. M., Dmytrukha N. M. (2016), «Principles, methods and indicators of experimental assessment of safety of metal nanoparticles», *Suchasni problemy toksykologii, kharchovoi i khimichnoi bezpeky*, 76 (4), 5–17.

36. Trakhtenberg I. M., Dmytrukha N. M., Molozhava O. S. and Mironyuk Y. M. (2007), Porushennya immunoh statusu organizmu lyudyny za diyi khimichnykh chynnykiv ta metody yikh vyznachennya

[Disorders of the human immune status due to the action of chemical factors and methods of their determination], Guidelines, Kyiv, Ukraine.

37. Trakhtenberg I. M., Kovalenko V. M., Kokshareva N. V. et al. (2008), *Alternatyvni metody ta test-systemy* [Alternative methods and test systems], Medical toxicology, (ed. I.M. Trachtenberg). Avicenna, Kyiv, Ukraine.

38. Trakhtenberg I. M., Marchenko M. L., Bezdenzhnykh N. O. and Kudryavets Y. Y. (2010), «Advantages of the method of studying toxic effects of heavy metal compounds in human cell culture *in vitro* as compared with the traditional *in vivo* method on animals as more reliable and adequate», *Sovremennye problemy toksykologii*, 2–3, 69–73.

39. Khaitov R. M., Pinegin B. V. and Istamov H. I. (1995), *Ekologicheskaya immunologia* [Ecological Immunology], VNIRO, Moscow, Russia.

40. Chekman I. S., Serdyuk A. M., Kundiev Y. I., Trakhtenberg I. M. et al. (2009), *Nanotoksykologia: napryamky doslidzhen* [Nanotoxicology: trends in studies], *Environment and health*, 48 (1), 3–7.

ORCID ID співавторів та їхній внесок у підготовку та написання статті:

Трахтенберг І. М. (ORCID ID 0000-0003-1086-8279) – формування концепції та змісту статті, висновків;

Дмитруха Н. М. (ORCID ID 0000-0001-9161-3889) – узагальнення матеріалу багаторічних досліджень, написання статті.

Інформація щодо джерел фінансування дослідження: дослідження виконано за власною ініціативою дослідників і за рахунок власних фінансових ресурсів.

Надійшла: 13 березня 2019 р.

Прийнята до друку: 10 квітня 2019 р.

Контактна особа: Дмитруха Наталія Миколаївна, доктор біологічних наук, лабораторія промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 44 289 51 85.
Електронна пошта: dmytrukha@ukr.net