

Проблемные статьи

Problem Articles

От редакции. Настоящим материалом мы начинаем публикацию серии статей (говоря точнее, серию из трёх частей одной работы) известного мэтра отечественной токсикологии и видного ученого-гигиениста, лауреата премии им. Ю.С. Кагана, профессора Бориса Михайловича Штабского, посвященную кумуляции как неотъемлемого свойства всех ксенобиотиков. Автор демонстрирует нетривиальную точку зрения на многие аспекты этого вопроса, его концепция вызывает желание как поспорить с автором, так и поглубже разобраться в проблеме. Учитывая теоретическую важность и фундаментальную академичность поднятой проблематики, редакция призывает читателей к обсуждению статей Бориса Михайловича и будет благодарна за ответные статьи дискуссионного порядка.

УДК 615.91

**УЧЕНИЕ О КУМУЛЯЦИИ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ (ЧАСТЬ 1)**

Штабский Б.М.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого
МЗ Украины*

Рассмотрены исторические и теоретические аспекты представлений о кумуляции. Классическая теория (конец XIX - начало XX века) разделяет ксенобиотики на кумулятивные и некумулятивные, касается преимущественно особенностей влияния повторных доз определенных веществ (способных к материальной или функциональной кумуляции), а заодно содержит указания на собственно кумулятивный эффект каждой дозы в первую включительно. Современная фармакокинетика (*resp.* токсикокинетики) отрицает существование такого эффекта, искусственно сужая проблему к накоплению вещества с большим периодом полусуществования при слишком частом поступлении повторных доз.

В этом сообщении изложена существенно обновленная автором собственная позиция, согласно которой кумуляция относится к наиболее общим явлениям, наблюдаемым при любых формах химической агрессии, за исключением молниеносных летальных отравлений. На уровне первичной токсигенной реакции кумулятивное действие яда заключается в более или менее длительной блокаде биополимеров-рецепторов молекулами вещества, что приводит к функциональной перегрузке интактных рецепторов в клетках органа-мишени, стимуляции нового синтеза биополимеров данного типа и преждевременного исчерпания возможностей такого синтеза вообще. На организменном уровне речь идет о трех принципиально оборотных феноменах — первичный кумулятивный, хроноконцентрационный и адаптационный эффекты, с которыми так или иначе связано необратимое ускорению старения, или, иначе, геронтогенный эффект. Согласно этому оценка кумулятивных свойств вещества должна быть комплексной — по совокупности критериев, которые будут рассматриваться в следующих разделах работы.

Ключевые слова: ксенобиотик, кумуляция, токсикокинетика, адаптация.

Более четверти века назад в совместной работе с Ю.С. Каганом и Г.Н. Красовским [1] аргументировалось положение, согласно которому учение о кумуляции претендует на роль общей теории

токсического процесса. Годы спустя анализ материалов, накопленных в токсикологии, казалось бы, однозначно указывает на справедливость этой концептуальной модели. Тем не менее, приходится

констатировать, что до сих пор она остается востребованной мало и лишь фрагментарно. Сказывается, вероятно, инерционность традиционных представлений о связи кумуляции исключительно с режимом повторного воздействия ксенобиотиков, притом с режимом, допускающим накопление вещества или вызываемых им эффектов. В действительности, однако, всякое экзохимическое воздействие имеет так или иначе реализуемую кумулятивную природу. В самых общих чертах под кумуляцией следует понимать изменение токсичности ксенобиотиков во времени и, в частности, максимально достижимое увеличение токсичности (усиление действия) вещества в процессе острого, подострого (субхронического) и хронического (пожизненного) воздействия. Об этом — в принципе — и пойдет речь ниже.

1. Экскурс в историю

Учение о кумуляции прошло долгий и, скажем так, извилистый путь, но, к сожалению, все еще окончательно не устоялось. Оно зародилось в 1785 г., когда английский врач Уайтеринг (Withering), лечивший больных сердечной недостаточностью, впервые описал отравление наперстянкой при повторном приеме разовых терапевтических доз [2].

К концу XIX — началу XX веков сложилась классическая теория первичного действия лекарств и ядов, в которой сохранились элементы современной фармако(токсико)кинетики, теории рецепторов и кинетики ферментативного катализа в присутствии ингибиторов, однако вопрос о патогенетической связи первичных и производных эффектов (вторичных, третичных и т.д. вплоть до летального исхода) оказался дискуссионным и остается таковым еще и сегодня.

Согласно классическим представлениям по особенностям первичной фармакологической или первичной токсигенной реакции все вещества подразделяются на кумулятивные и некумулятивные, а кумулятивные, в свою очередь, на ма-

териально- и функционально-кумулярующие. Примером веществ, которые в рамках классической теории считаются некумулятивными (их называют также концентрационными ядами), может служить цианистый водород в его реакции с цитохромоксидазой. Реакция легко обратима и быстротечна, она нарастает и падает практически одновременно с изменением концентрации вещества во вдыхаемом воздухе (разумеется, если эта концентрация не была смертельной). Правда, как указывал один из основоположников промышленной токсикологии — Н.В. Лазарев [3], даже типичные концентрационные яды при определенных условиях могут оказывать хроноконцентрационное действие, т.е. приводить на измененном уровне к усилению действия во времени. При этом для типичных хроноконцентрационных ядов (иприт, фосген, СО и др.) в известном диапазоне концентраций C вещества в воздухе и времени t воздействия справедлива формула Габера-Лазарева:

$$C^n t = W = const, \quad (1)$$

где n — показатель степени, подлежащий определению по результатам наблюдений;

W — так называемый токсический коэффициент, приуроченный к одному и тому же эффекту (например, летальному исходу).

В полном соответствии с классической теорией, препараты наперстянки, как и другие вещества, которые медленно выводятся или медленно инактивируются в организме, попали в группу материально-кумулярующих веществ. Среди сердечных гликозидов, полученных из наперстянки, наиболее кумулятивным считается дигитоксин, который прочно и надолго фиксируется в миокарде уже при однократном воздействии. Период его полусуществования ($t_{0,5}$) равен 10-ти суткам, а квота элиминации, т.е. суточное выведение, равно потере кардиотонического действия за сутки, составляет

всего лишь 7 % от введенного количества вещества [2]. Но и тут не все оказалось однозначно ясным. В опытах на изолированном сердце к остановке сердца приводило накопление одного и того же количества дигитоксина как при непрерывном, так и при прерывистом поступлении [3], а в опытах на кошках гибель наступала после 4-го ежедневного введения пятой части однократной смертельной дозы, т.е. при уровне накопления на 28 % ниже [4]. Это означает, что *in vivo* кумулятивный эффект не сводится к простому накоплению вещества, и если ретроспективно рассчитать коэффициент кумуляции по Ю.С. Кагану [5], получится 0,8, и по классификации Л.И. Медведя [6] придется сделать вывод о сверхкумуляции.

Понятие о функциональной кумуляции носило вначале достаточно умозрительный характер. Этим термином обозначали развитие явных токсических эффектов, когда определено отсутствовало накопление вещества, например, белую горячку у алкоголиков. Токсикологический смысл функциональной кумуляции стал более понятным после того, как было установлено биохимически необратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы такими фосфорорганическими соединениями, как диизопропилфторфосфат [7]: сами вещества в процессе реакции разрушаются, но активность фермента восстанавливается медленно и происходит уже за счет нового синтеза каталитических единиц. Этого достаточно, чтобы понять неизбежность хроноконцентрационного усиления действия таких веществ даже при однократном поступлении в организм или их сверхкумуляции при повторном воздействии. Ибо, как писал еще 100 лет назад Н.П. Кравков [8], «чем медленнее выделяется яд из организма, тем действие его длительнее и энергичнее», и ясно, что «энергичнее» нужно тем более отнести к веществам, вызывающим медленно исчезающие сдвиги. В этой связи решающее значение приобретает уже не период $t_{0,5}$ полу-

существования (полураспада) вещества, а период T полусуществования (полуубыли) первично вызванного им эффекта.

Изучение механизма действия веществ и определение характеристик их переноса и метаболизма представляет в принципе равный интерес для фармакологии и токсикологии. Но далее их интересы во многом расходятся. Цели фармакологии — достижение и поддержание терапевтического эффекта, в том числе, например, пролонгирование действия лекарств путем увеличения длительности их циркуляции в крови, т.е. замедляя их выделение. В клинике острых отравлений различают две стадии: **токсико-генную** — пока вещество остается в организме в эффективной дозе и **соматогенную** — после освобождения (хотя бы и не полного) от яда, и одна из задач клинической токсикологии — способствовать этому освобождению [9].

Цели профилактической токсикологии в значительной мере определяются задачами, связанными с регламентированием ксенобиотиков на основе принципов безвредности для работающих и практической индифферентности для населения. В общем случае подразумевается профилактика хронической интоксикации, основными фазами которой являются стадии первичных нарушений, привыкания (адаптации) и срыва адаптации [10] или, иначе, стадии первичной декомпенсации, компенсации и вторичной декомпенсации [11]. В общей патологии этому соответствует трехфазный общий адаптационный синдром или стресс [12], последовательными фазами которого являются реакция тревоги, стадия резистентности и стадия истощения.

Но если речь идет о регулярном поступлении несмертельных разовых доз ксенобиотика и возможной гибели организма уже на первой стадии или же о срыве адаптации на третьей стадии хронического воздействия, то налицо, очевидно, не просто адаптационный, а адаптационно-кумулятивный процесс. Соответственно, возникает потребность в

биологических методах изучения кумуляции на организменном уровне, так как численные значения ПДК и выраженность кумулятивного действия веществ связаны между собой очевидной обратной зависимостью: чем сильнее выражены кумулятивные свойства вещества, тем ниже (в сопоставимых единицах) должны быть его ПДК, и наоборот. Не удивительно, что в 60-70-х годах прошлого столетия в практику профилактической токсикологии в бывшем СССР вошли несколько методических вариантов определения коэффициентов кумуляции (K_k), из которых в настоящее время широко используется только простое сопоставление однократной ЛД₅₀ и суммарной среднесмертельной дозы при повторном воздействии по схеме Ю.С.Кагана [5] или же по схеме R.K.S.Lim et al. [13] в модификации К.К.Сидорова [14].

Оба метода приносят безусловно полезную, но объективно лишь частичную информацию о кумулятивных свойствах ксенобиотиков — хотя бы потому, что вовсе не касаются кумулятивных эффектов при однократном воздействии веществ. Между тем, во-первых, как указывали А.И.Черкес с соавт. [15], «знание кумулятивных свойств яда или условий, которые могут привести к кумуляции, особенно важно для понимания патогенеза интоксикации, так как это явление часто лежит в основе острых и хронических отравлений». Во-вторых, как подчеркивал Ю.С.Каган [16-18], определение коэффициента кумуляции, даже если он установлен не только по летальному исходу, но и по другим критериям, еще не является достаточной характеристикой кумулятивного процесса. Отдавая должное моему Учителю, не могу не добавить, что именно Ю.С.Кагану принадлежит идея комплексной оценки кумуляции по совокупности токсикокинетических и токсикодинамических критериев, и остается только сожалеть, что эта идея все еще остается далеко не реализованной практически. Более того, этим последним, вероятно, и объясняется то отмеченное

Б.А. Курляндским [19] обстоятельство, что «ни в одном международном документе не нашли себе место принятые в нашей практике биологические методы определения кумулятивности, связанные с вычислением коэффициентов кумуляции, в том числе и по летальному исходу».

Вообще, в современной **западной** литературе, в документах ВОЗ и других международных организаций, причастных к проблемам химической безопасности человека, под влиянием бесспорных успехов фармако- и токсикокинетики сложилось более чем спорное (на мой взгляд) отношение к сущности кумуляции в токсикодинамическом разрезе. Понятие о кумуляции оказалось суженным до понятия о биоаккумуляции или биокумуляции веществ с большим периодом полусуществования $t_{0,5}$ или полураспада, когда последующая доза поступает в организм раньше, чем элиминируется предыдущая, но никакой особый кумулятивный эффект здесь якобы ни при чем. Сошлюсь на известное руководство А. Альберта [20] «Избирательная токсичность», — цитирую: «Иногда пишут, что лекарственное вещество обладает «кумулятивным эффектом», однако накопление вещества в организме обычно определяется схемой введения, а не свойствами препарата. Любое лекарственное вещество, принимаемое часто или в больших дозах, будет накапливаться в организме, если его $t_{0,5}$ велико». Но, во-первых, большой или малый период полураспада — это все-таки свойство препарата, которое исходно не зависит от схемы введения, и вообще сам период определяется при однократном поступлении вещества. Во-вторых, отрицание особого кумулятивного эффекта предполагает, что как при однократном, так и при повторном воздействии один и тот же токсический эффект (например, летальный исход) вызывается равным количеством вещества, оказавшимся в клетках органа-мишени. Этому, однако, противоречит множество фактов, и упомянутая ранее

сверхкумуляция дигитоксина — только один из них.

Таким образом, в целом по проблеме кумуляции единство мнений все еще отсутствует, и мне не остается ничего другого, как перейти к изложению собственной позиции [21-25]. Позиция эта сводится к трем основным положениям:

1. Кумуляция относится к наиболее общим явлениям, которые наблюдаются при любых формах химической агрессии, кроме молниеносных форм отравлений с немедленным летальным исходом. В этом исключительном случае время, необходимое для реализации кумулятивного действия вещества, практически отсутствует, и токсический эффект практически полностью зависит от дозы. Во всех остальных случаях всякий эффект (реакция R организма) всегда является функцией двух аргументов — дозы (D) и времени (t), т.е. и по существу, и формально $R = f(D, t)$, причем через дозу, как и при молниеносных отравлениях, реализуется «чистая» токсичность вещества, а через время — его кумулятивность. Результатом становится кумулятивно усиленная токсичность. И, соответственно, под кумуляцией как таковой в самой общей формулировке нужно понимать усиление действия вещества во времени без увеличения дозы.

2. Безотносительно к тому, поступает ли вещество однократно, повторно или непрерывно, существует 4 класса эффектов кумуляции, которые в различных условиях химической агрессии могут комбинироваться по-разному. В принципе, на молекулярном и клеточном уровнях кумулятивное действие вещества выражается, во-первых, в более или менее длительной блокаде (оккупации, инактивации, возбуждении) биополимеров-рецепторов, первично взаимодействующих с ядом в клетках органа-мишени; во-вторых, в функциональной перегрузке интактных рецепторов; в-третьих, в стимуляции нового синтеза биополимеров данного типа и, в-четвертых, в преждевременном исчерпании возможностей

такого синтеза вообще. С позиций организма как целого кумулятивное действие ксенобиотиков выражается в трех принципиально обратимых феноменах — первичном кумулятивном эффекте и последовательно развивающихся на его фоне хроноконцентрационном и адаптационном эффектах, а сопряженным с ними четвертым является необратимое ускорение старения, или, иначе, геронтогенный эффект.

3. В отличие от верхних границ токсичности, однозначными характеристиками которых служат обычно средние смертельные величины — $ЛК_{50}$ или $ЛД_{50}$, кумулятивные свойства вещества невозможно оценить с помощью какого-либо одного количественного критерия. Поэтому их оценка, проводимая в интересах профилактической токсикологии, должна быть комплексной — по совокупности критериев, доступных в различных экспериментальных условиях, — как минимум, в острых и подострых опытах на смертельном уровне и по лимитирующим эффектам. Какой бы ни оказалась при этом информация, полученная с помощью различных методических приемов, выявленные характеристики следует не противопоставлять друг другу, как это иногда делается, а аналитически обобщать, памятуя, что все они лишь с разных сторон, в различной мере или форме отражают кумулятивные свойства данного вещества. Соответственно, итоговая оценка может быть только качественно сравнительной, или, иначе, квалиметрической, исходя из логики деления веществ по степени кумуляции на слабо-, средне-, сильно- и чрезвычайно кумулятивные. Этого, однако, достаточно для решения задач, стоящих перед профилактической токсикологией, включая анализ и регламентирование комбинированного действия ксенобиотиков.

2. Элементы теории

На рис. 1 схематизировано перемещение ксенобиотика в организме и, в частности, продвижение введенной дозы к рецепторам, с которыми молекулы

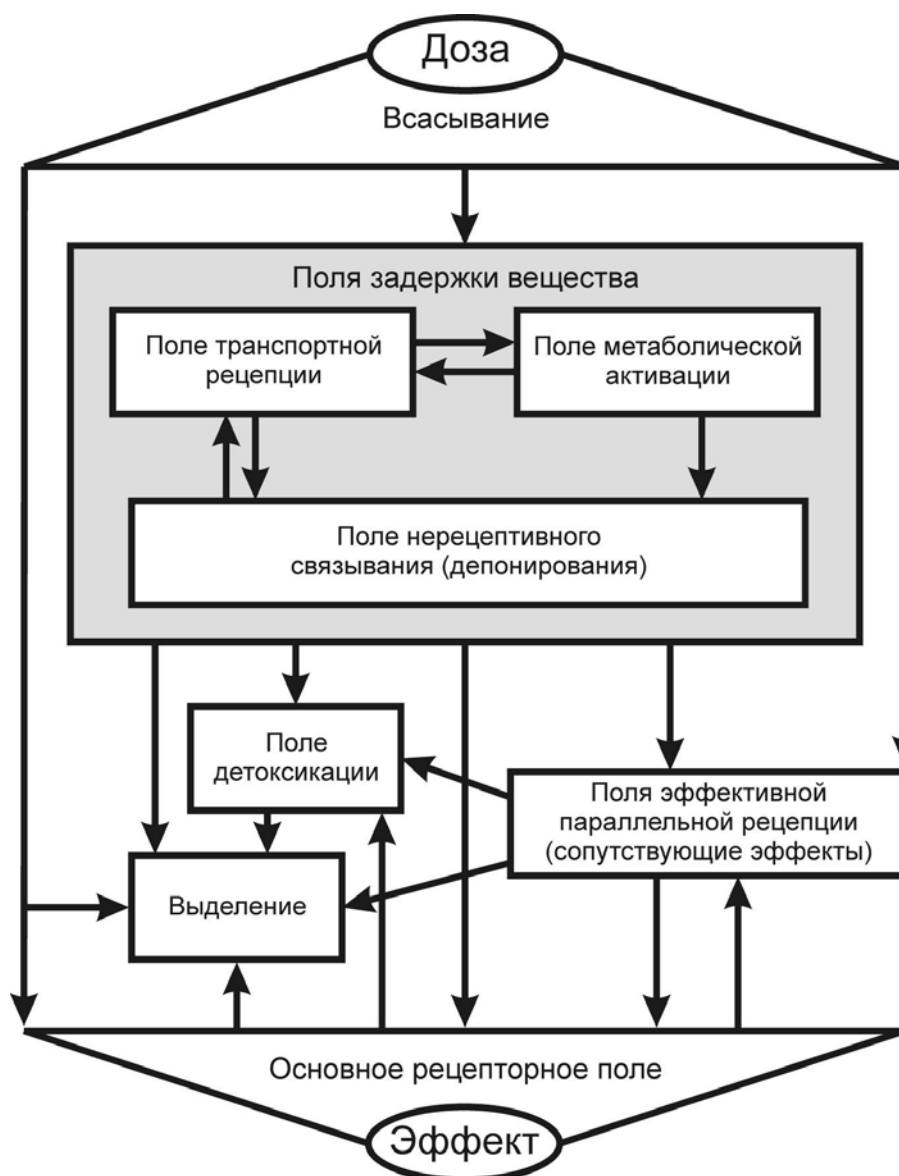


Рис. 1. Схема перемещения вещества в организме.

(ионы) вещества или его активного метаболита вступают в характерную для данного яда и относительно специфическую (избирательную) первичную токсигенную реакцию (ПТР). Большинство рецепторов представляют собой белки, нуклеиновые кислоты или включающие их агрегаты и комплексы с низкомолекулярными веществами. Собственно рецепция осуществляется активной группой биополимера, к которой присоединяется определенная группа ксенобиотика. При этом, однако, изменяется нативная, свойственная нормально функционирующему биополимеру, структура и нарушается обеспечиваемая ею функция данной

биомакромолекулы в целом (например, ферментативная, если рецепция осуществляется ферментами).

Множество рецепторов какого-то определенного типа образует основное рецепторное поле данного ксенобиотика. Кроме него, существуют другие поля: эффективной параллельной рецепции (взаимодействия молекул вещества с биополимерами иных типов), где генерируются сопутствующие эффекты; поля биотрансформации (метаболической активации и/или детоксикации), а также поля, обозначенные на рис. 1 как поля задержки вещества.

Чаще всего молекулы ксенобиотика попадают на основное рецепторное поле после всасывания в кровь. Всасывается нередко только часть вводимой дозы, а некоторая другая часть обычно выделяется из организма, минуя основное рецепторное поле. Исключая диссоциирующие вещества и вещества, подвергающиеся предварительной метаболической активации, ксенобиотики вступают в ПТР целой исходной молекулой (которая при этом может разрушаться или не разрушаться). Некоторые вещества вступают в ПТР непосредственно в крови (тот же СО, реагирующий с гемоглобином эритроцитов), другие (большинство) — после распределения между различными органами — в клетках иных

мишеней (например, для кадмия таковыми считаются клетки коркового вещества почек). Существенно, однако, что даже в органе-мишени основная масса попадающего в них вещества связывается не своими специфическими рецепторами, а другими компонентами клетки [26]. Не участвует непосредственно в ПТР и масса вещества, временно задержанная на путях переноса (например, связанная сывороточными белками или мембранами эритроцитов на поле транспортной рецепции) или же надолго переходящая в так называемые депо.

Если молекулы вещества обладают высоким сродством к сывороточному альбумину, это уменьшает токсичность ксенобиотика, измеряемую величиной LD_{50} [27], но увеличивает длительность циркуляции его молекул в крови, а тем самым и возможность их последующего поступления на основное рецепторное поле. В принципе то же самое относится к длительно депонируемой части любого вещества, вообще способного переходить в депо (например, к накоплению свинца в костной ткани). С позиций токсикокинетики в подобных ситуациях различают области быстрого и медленного обмена.

Не вдаваясь в детализацию моделей токсико- или фармакокинетики [28-30] и теории рецепторов [31], обратимся к механизмам и кинетике ПТР лишь как базовому элементу токсического процесса с позиций токсикодинамики. С механизмом ПТР связана преимущественно качественная характеристика кумулятивного эффекта (тип кумуляции), с кинетикой — преимущественно его количественная характеристика (степень кумуляции) на молекулярном уровне.

Собственно первичное действие ксенобиотика состоит в блокаде (инактивации или возбуждении) рецепторов и, следовательно, в отвлечении последних от их физиологических функций. Число одномоментно заблокированных рецепторов в общем случае зависит от мгновенного значения концентрации вещества на

рецепторном поле (*resp.* от дозы, иначе: реагирующей дозы). Согласно традиционным представлениям о кумуляции равный производный эффект при однократном и повторном воздействии достигается при равном числе заблокированных рецепторов, безотносительно к тому, создается ли эта реагирующая доза в один или несколько приемов. В действительности это не так. При очень быстрой смерти в атмосфере, содержащей CO, содержание карбоксигемоглобина (HbCO) в крови человека и животных достигает 70 % и более, тогда как до 50 % HbCO практически здоровый человек в течение 3-4-х часов обычно переносит, а круглосуточное поддержание примерно 45 % HbCO в крови морских свинок приводит к их гибели, начиная с 3-х суток [32]. В данном случае, отвлекаясь от механизмов танатогенеза, эффектогенный вклад времени поддержания ПТР формально эквивалентен присутствию в крови «лишних» 20-25 % HbCO. По причинам такого рода ПТР, с позиций организма в целом, выступает как первичный кумулятивный эффект.

По механизму первичного взаимодействия молекул ксенобиотика (К) с нативными макромолекулами-рецепторами (Р) можно выделить 3 основных типа кумуляции [33]: материальную, функциональную и смешанного типа (рис. 2), а также вырожденную материальную кумуляцию. В трех первых случаях нарушение функции рецептора происходит соответственно вследствие а) фиксации молекул (ионов) ксенобиотика (например, ряда тяжёлых металлов или мышьяка SH-группами белков); б) изменения самого рецептора, сохраняющегося после контакта с ксенобиотиком (например, переход гемоглобина в метгемоглобин при действии нитрита натрия); в) фиксации на рецепторе только части исходной молекулы вещества (например, присоединение фосфорильной группы тетраэтилпирофосфата к ферменту ацетилхолинэстеразе, которая в норме контролирует процесс передачи нервных импуль-

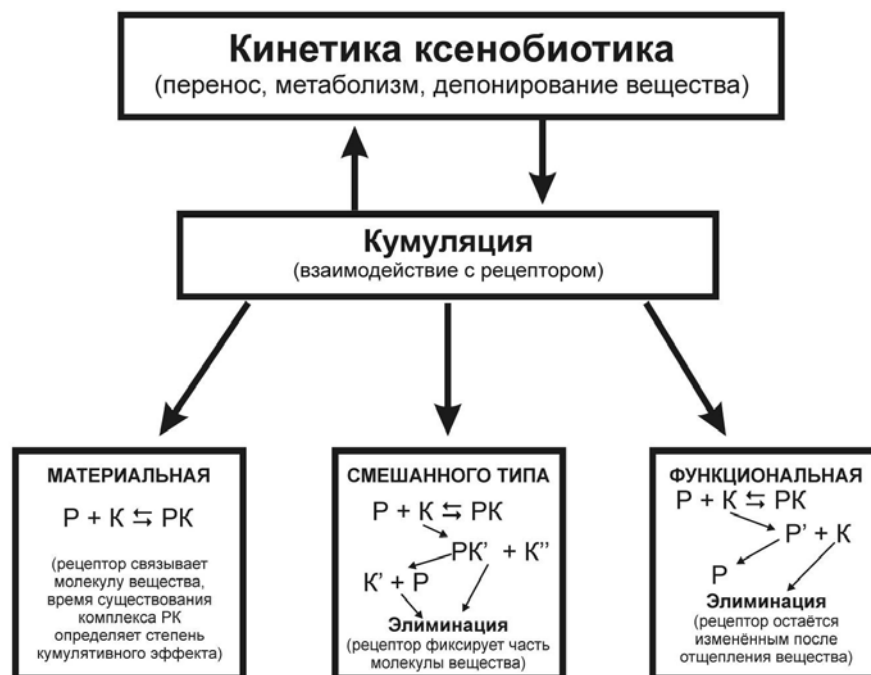


Рис. 2. Схема первичных молекулярных механизмов кумуляции по Ю.С.Кагану и соавт. [1] с некоторыми изменениями.

P – неизменный рецептор; P' – измененный рецептор;
 K – неизменная молекула вещества;
 K' и K'' – части молекулы вещества;
 PK – комплекс рецептора с веществом;
 PK' – комплекс рецептора с частью молекулы вещества.

сов¹. Когда же сама ПТР быстротечна и легко обратима, реакция $P + K \rightleftharpoons PK$ максимально сдвинута влево (как, например, при вдыхании паров синильной кислоты), и первичный кумулятивный эффект практически не выражен (максимум ПТР достигается и исчезает практически мгновенно), но сохраняет черты материальной кумуляции (требуется присутствие самого вещества).

В количественном плане прежде всего имеет значение время, в течение которого физиологическая функция рецепторов остается заблокированной, т.е. время существования комплексов PK или PK' либо измененных рецепторов P' (рис. 2). Исключая вырожденную материаль-

¹ Ранее такие вещества относили к функционально-кумуляционным [34], но они скорее приближаются к материально-кумуляционным: если с помощью реактиваторов фермента своевременно удалить присоединившуюся к нему частицу, функция фермента восстанавливается [18].

ную кумуляцию (resp. вещества концентрационного первичного действия), это время характеризуется периодом T полусуществования ПТР (resp. суммарным временем T_c , — см. ниже). В случае материальной кумуляции $T = t_{0,5}$, «нематериальной» — $T > t_{0,5}$. Длительность присутствия на рецепторном поле концентрационного вещества определяется соотношением скоростей его поступления из-за пределов этого поля (в том числе — с полем задержки в организме) и обратного

процесса. Тогда соответствующей характеристикой кумуляции становится период T полуубыли сопряженного (лимитирующего) производного эффекта. Поэтому для клеток (resp. организма) такие вещества не обязательно оказываются слабокумулятивными, хотя при прочих равных условиях они, естественно, наименее кумулятивны.

События на уровне ПТР неизбежно вызывают гомеостатическую реакцию клеток при любом типе кумуляции. Если (или пока) реагирующая доза не приводит клетку к гибели (некрозу), срабатывают механизмы преходящей срочной адаптации (укорочение рабочего цикла свободных от яда рецепторов, мобилизация резервных макромолекул данного типа и др.) и система медленного реагирования (начинается новый синтез соответствующих биополимеров — явление кинетической индукции биосинтеза), а в многоклеточном организме подключаются и соответствующие надклеточные механизмы.

В итоге даже для материально-кумулирующих веществ степень кумуляции на надмолекулярных уровнях организации определяется уже не просто соотношением скоростей прямой и обратной реакций $P + K D PK$, а всей совокупностью факторов, от которых зависит время восстановления исходной функциональной активности биополимеров-рецепторов.

Именно этот смысл и вкладывается в понятие о T как принципиально измеримом периоде полусуществования первичного (лимитирующего) эффекта. Чем дольше T , тем сильнее кумулятивное действие вещества в условиях острого опыта, а также его способность к режимно-зависимому действию (кумулятивному в традиционном клинико-фармакологическом понимании) в других экспериментальных условиях. Зная T , уже нетрудно оценить потенциальный уровень «ожидаемого» первичного кумулятивного эффекта в любой момент времени от начала регулярного повторного воздействия и сопоставить его с результатами фактических измерений. Это позволяет и проследить, и предсказать развитие производных эффектов кумуляции в ходе токсического (адаптационно-кумулятивного) процесса при хроническом воздействии ксенобиотиков (см. рис. 3).

Движущей силой процесса на всех его стадиях остается первичный кумулятивный эффект. Если отвлечься от влияния ксенобиотика на судьбу самих биополимеров-рецепторов, его токсикологическая сущность связана с тем, что в форме T на надмолекулярных уровнях организации эффективно

действует время t как один из аргументов функции $R = f(D, t)$. Это время действия обуславливает больший или меньший прессинг дозы D на организм, в силу чего последний и реагирует не дозо-зависимым, а дозо-время-зависимым эффектом. Больше абсолютное значение T оборачивается большей мощностью производных эффектов на более высоких уровнях организации, в том числе через патогенетическую связь между ПТР и потенциальным геронтогенным эффектом.

Уже отмечалось, что феномены кумуляции по своей природе подразделяются на обратимые (первичный кумулятивный, хроноконцентрационный, адаптационный) и необратимые (геронтогенный эффект). Единого критерия обратимости (необратимости) реакций организма на действие ксенобиотиков в токсикологии не существует. Известны отдельные биохимические, морфологические, физиологические критерии различной степени общности. Например, тетраэтилпирофосфат приводит к биохимически необратимой инактивации холинэстераз, а определенная «некротическая» доза CCl_4 — к очаговому некрозу печени. Тем не менее инактивация какого-то количества молекул холинэстеразы не исключает

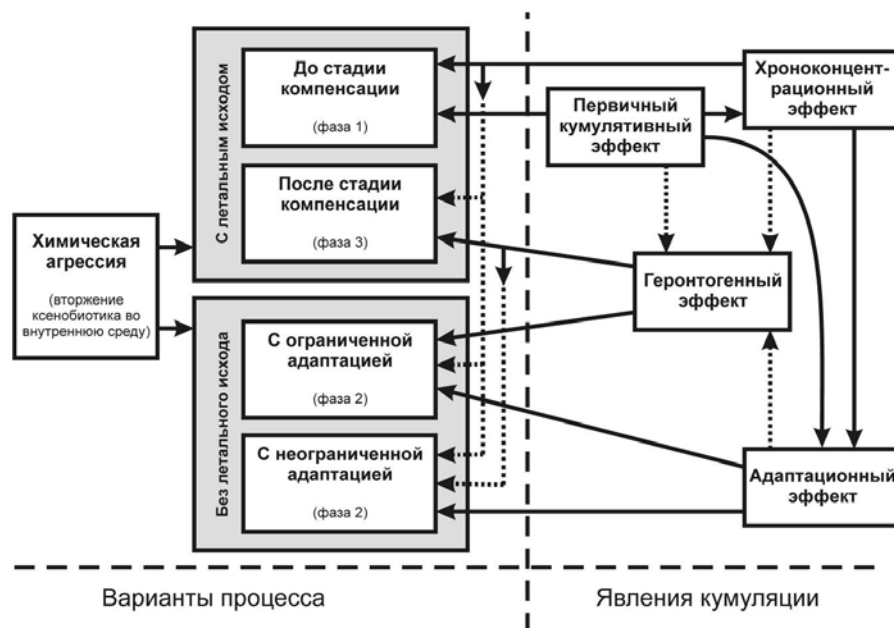


Рис. 3. Схема развития токсического (адаптационно-кумулятивного) процесса во времени.

ет возможность их нового синтеза, а явления зонального некроза — полной регенерации печени при повторном введении разовых «некротических» доз с достаточно большими интервалами. В то же время «субнекротические» дозы, которые переносятся животными якобы без остаточной патологии [34], при большей длительности опытов вызывают у них опухоли печени [35, 36].

В рамках токсикологической концептуальной модели кумуляции обратимость или необратимость эффектов (реакций организма) определяется в зависимости от того, могут ли эти эффекты спонтанно исчезнуть раньше, чем закончится существование самого организма. Конкретный способ восстановления своего значения не теряет, — речь идет об обратимости или необратимости эффекта во времени, ограниченном только видовой продолжительностью жизни. Обратимые эффекты, так или иначе, устраняются, необратимые, если уже возникли, остаются навсегда (подобно атеросклерозу или опухолям). В этом смысле вторжение ксенобиотиков во внутреннюю среду организма налагает определенные ограничения на его общую жизнеспособность, работоспособность и воспроизводительную способность в силу природной конечности биосинтетического потенциала клеток [37] и предельно возможного числа делений делящихся клеток, известного как лимит Хейфлика [38, 39]². Соответственно, 1) ни недействующих доз (сколь бы малыми они ни были), ни абсолютно обратимых эффектов действия ксенобиотиков не существует, и вопрос лишь в том, как можно выявить и как нужно оценить выявленные измене-

² Геронтологи в общем сходятся во мнении, что наиболее важные возрастные изменения происходят не в быстро делящихся, а в высокоспециализированных клетках. ... Тем не менее, механизмы, ограничивающие число клеточных делений в быстро пролиферирующих клетках и лимитирующие функциональные возможности специализированных клеток, которые делятся медленно или вообще не делятся, по-видимому, одинаковы» [38].

ния; 2) назначение гигиенических нормативов следует видеть не только в предотвращении токсического дисгомеостаза в любой момент существования организма в химически измененной среде, но и в предотвращении таких нарушений естественной возрастной динамики нормы (гомеорезиса), которые могут сказаться на продолжительности и активного периода жизни организмов данного и последующих поколений.

Сказанное никак не противоречит закону порога, а противоположные утверждения гено- и онкотоксикологии — это скорее из области веры, а не из области знания. Первичная реакция генотоксичного канцерогена со своими рецепторами, как и реакция негенотоксичного канцерогена, и вообще любого ксенобиотика, всегда имеет свой энергетический барьер. В соответствии с законами термодинамики энергия различных молекул ксенобиотика различна (по уравнению Максвелла-Больцмана ее распределение графически имеет форму колокола), и только малая часть всех молекул действительно способна преодолеть этот барьер, т.е. является реакционноспособной. По отношению к единичному рецептору единичная реакционноспособная молекула ксенобиотика, окруженная множеством нереакционноспособных, образует уже элементарную пороговую дозу. К тому же в условиях организма такая пороговая доза имеет, по-видимому, не больше шансов попасть на рецепторное поле, чем не попасть на него.

С позиций общей токсикологии канцерогенные вещества фактом своей канцерогенности причисляются к категории наиболее кумулятивных ксенобиотиков. Но даже самые «злые» канцерогены — это еще и «просто» ксенобиотики и, следовательно, в принципе, их кумулятивные свойства можно оценить также и по совокупности характеристик «просто» кумулятивной токсичности. Соответствующими (и хорошо известными) примерами могут служить такие доказанные для человека или животных канцерогены, как

кадмий, мышьяк и свинец или же бензол, иприт и тетрахлорметан. Однако собственно токсикологическая оценка кумулятивных свойств любых ксенобиотиков как раз и является одной из наиболее важных практических задач профилактической токсикологии вообще. Технологии оценки кумулятивных свойств будут рассмотрены в последующих разделах работы.

Литература

- Каган Ю.С. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Каган Ю.С., Красовский Г.Н., Штабский Б.М.; под ред. А.А. Каспарова и И.В. Саноцкого. — М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. — С. 104-133.
- Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии / Б.Е. Вотчал — [изд. 2-е]. — М.: Медицина, 1965. — 492 с.
- Лазарев Н.В. Общие основы промышленной токсикологии / Лазарев Н.В. — М.-Л.: Медгиз, 1938. — 388 с.
- Швец Ф. Фармакодинамика лекарств с экспериментальной и клинической точки зрения. / Ф. Швец — Т. 1. — Братислава: изд. Словацкой Академии, 1963.
- Каган Ю.С. Коэффициент кумуляции как количественный показатель кумулятивного действия ядов / Ю.С. Каган // Фармакология и токсикология. Сб. науч. работ. Т. 1. — К., Здоров'я, 1964. — С. 231-237.
- Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений. Под ред. Л. И. Медведя. — Киев: Здоров'я, 1965. — 590 с.
- Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Комиссарова И.В.; изд. 3-е. — Т. 12. — М.: Советская энциклопедия, 1980. — С. 212.
- Кравков Н.П. Основы фармакологии. Ч. 1 / Н.П. Кравков. — СПб, 1907.
- Лужников Е.А. Острые отравления. Руководство для врачей / Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. — М.: Медицина, 1989. — 432 с.
- Люблина Е.И. Адаптация к промышленным ядам как фаза интоксикации / Е.И. Люблина, Н.А. Минкина, М.Р. Рылова. — Л.: Медицина, 1971. — 207 с.
- Саноцкий И.В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / Саноцкий И.В., Уланова И.П. — М.: Медицина, 1975. — 325 с.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье; пер с англ. — М.: Медгиз, 1960. — 254 с.
- A method for the evaluation of commutation and tolerance by the determination of acute and subchronic medial effective doses / R.K.S. Lim, K.G. Rink, H.G. Glass [et al.] // Arch. intern. pharmacodyn. — 1961. — Vol. 130. — № 3 — 4. — P. — 336 — 353.
- Сидоров К.К. О некоторых методах количественной оценки кумулятивного эффекта / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ — Вып. 9. — Л.: Медицина, 1967. — С. 19 — 27.
- Черкес А.И. Руководство по токсикологии отравляющих веществ / А. И. Черкес, Н. И. Луганский, П. В. Родионов. — К.: Здоровье, 1964. — 464 с.
- Каган Ю.С. О комплексном количественном подходе к изучению вредности пестицидов / Ю.С. Каган // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. — Вып. 6. — К.: 1968. — С. 81-93.
- Каган Ю.С. Кумуляция, критерии и методы ее оценки, прогнозирование хронических интоксикаций / Ю.С. Каган // Принципы предельно допустимых концентраций. — М.: Медицина, 1970. — С. 46 — 64.
- Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов / Ю.С. Каган — К.: Здоров'я, 1981. — 176 с.
- Хамидулина Х.Х. 20-летний опыт информационно-аналитической дея-

- тельности ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора / Хамидулина Х.Х., Курляндский Б.А. // Токсикологический вестник. — 2001. — № 6. — С. 2-5.
20. Альберт А. Избирательная токсичность: в 2-х томах / А. Альберт; пер. с англ. — М.: Медицина, 1989.
21. Штабский Б.М. Количественная оценка явлений кумуляции / Б.М. Штабский // Гигиена и санитария. — 1973. — № 8. — С. 24 — 28.
22. Штабский Б.М. О методике определения токсичности и кумулятивности веществ в остром опыте / Штабский Б.М. // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1974.- № 2. — С. 26-28.
23. Штабский Б.М. Методические основы изучения кумуляции в токсиколого-гигиенических исследованиях: автореф. дисс. на соискание научн. степени докт. мед. наук / Б.М. Штабский — Львов, 1975. — 30 с.
24. Штабский Б.М. Модели в токсикологии / Б.М. Штабский // Вестник АМН СССР. — 1991. — № 2. — С. 12 — 16.
25. Штабский Б.М. Квалиметрическая оценка кумуляции ксенобиотиков в токсикологических исследованиях / Б.М. Штабский // Гигиена и санитария. — 1993. — № 3. — С. 77 — 79.
26. Уэбб Л. Ингибиторы ферментов и метаболизма / Л. Уэбб; пер. с англ. — М.: Мир, 1966.
27. Луйк А.И. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов / Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. — М.: Медицина, 1989. — 224 с.
28. Пиотровски Е. Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии / Е. Пиотровски; пер. с англ. — М.: Медицина, 1976. — 194 с.
29. Соловьев В.Н. Фармакокинетика / Соловьев В.Н., Фирсов А.А. Филлов В.А. — М.: Медицина, 1980. — 423 с.
30. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филатова. — М.: Медицина, 2002. — 608 с.
31. Сергеев П.В. Рецепторы физиологически активных веществ / Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. — М.: Медицина, 1987. — 400 с.
32. Тиунов Л.А. Токсикология окиси углерода / Тиунов Л.А., Кустов В.В. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1980. — 288 с.
33. Каган Ю.С. К проблеме молекулярных механизмов кумуляции (о 3 типах кумулятивного действия токсических веществ) / Каган Ю.С., Штабский Б.М. // Гигиена и санитария. — 1974. — № 11. — С. 63-73.
34. Гольдблатт М.В. Промышленная токсикология и профессиональный рак / Гольдблатт М.В., Гольдблатт Ю. // Некоторые проблемы гигиены труда и профессиональной патологии; пер. с англ. — М.: Медгиз, 1960. — С. 19-347.
35. Вредные вещества в промышленности: справочник для химиков, инженеров и врачей: в 2 ч. / Под ред. Н. В. Лазарева. — Ленинград: Госхимиздат, 1963.
36. Канцерогенные вещества: Справочник // Материалы международного агентства по изучению рака; пер. с англ. А.Ф. Карамышевой, под ред. В.С. Турусова. — М.: Медицина, 1987. — 334 с.
37. Парин В.В. / Молекулярные и функциональные основы онтогенеза // Парин В.В., Меерсон Ф.З. — М., Медицина, 1970. — С. 235-241.
38. Хейфлик Л. Молекулы и клетки / Л. Хейфлик — Вып. 7; пер. с англ. — М.: Мир, 1982. — С. 134-148.
39. Hayflick L. Proc. sem. and soc. aspects mortal and length life / Hayflick L. — Liege. — 1982. — P. 223-258.

Резюме

УЧЕННЯ ПРО КУМУЛЯЦІЮ ТА ЙОГО
ПРИКЛАДЕННЯ У ПРОФІЛАКТИЧНІЙ
ТОКСИКОЛОГІЇ (ЧАСТИНА 1)

Штабський Б.М.

Розглянуто історичні і теоретичні аспекти уявлень про кумуляцію. Класична теорія (кінець XIX — початок XX століть) поділяє ксенобіотики на кумулятивні і некумулятивні, стосується переважно особливостей впливу повторних доз певних речовин (здатних до матеріальної або функціональної кумуляції), а zarazом містить вказівки на власне кумулятивний ефект кожної дози до першої включно. Сучасна фармакокінетика (*resp.* токсикокінетика) заперечує існування такого ефекту, штучно звужуючи проблему до накопичення речовини з великим періодом напівіснування при надто частому надходженні повторних доз.

У цьому повідомленні викладено істотно оновлену автором власну позицію, згідно з якою кумуляція належить до найбільш спільних явищ, що спостерігаються за будь-яких форм хімічної агресії, окрім блискавичних летальних отруєнь. На рівні первинної токсигенної реакції кумулятивна дія отрути полягає у більш-менш тривалій блокаді біополімерів-рецепторів молекулами речовини, що призводить до функціонального перевантаження інтактних рецепторів у клітинах органа-мішені, стимуляції нового синтезу біополімерів даного типу і передчасного вичерпання можливостей такого синтезу взагалі. На організмовому рівні йдеться про три принципово оборотні феномени — первинний кумулятивний, хроноконцентраційний та адаптаційний ефекти, з якими так чи так пов'язане необоротне прискорення старіння, або, інакше, геронтогенний ефект. Відповідно до цього оцінка кумулятивних властивостей речовини має бути комплексною — за сукупністю критеріїв, що розглядатимуться у наступних розділах роботи.

Ключові слова: ксенобіотик, кумуляція, Токсикокінетика, адаптація.

Summary

THE DOCTRINE OF CUMULATION AND
ITS APPLICATION IN PREVENTIVE
TOXICOLOGY (PART 1)

Shtabsky B.M.

The historical and theoretical aspects of the notions of cumulation were examined. The classical theory (late XIX - early XX century) separates xenobiotics on the cumulative and non-cumulative, it concerns mainly features of the influence of repeated doses of certain substances (capable of physical or functional cumulation), and at the same time provides guidance on the proper cumulative effect of each dose of the first inclusive. Modern pharmacokinetics (*resp.* toxicokinetics) denies the existence of such an effect, artificially narrowing the problem of the accumulation of material with a high half-life period when too often receives repeated doses.

In this report, the author sets out his own significantly upgraded position, according to which cumulation refers to the most common side effect of all forms of chemical attack, with the exception of lightning-lethal poisoning. At the primary reaction toxigenic cumulative poison is more or less prolonged blockade of biopolymer receptors by molecules of the material that results in overload intact functional receptors in cells of the target organ, stimulating synthesis of new types of biopolymers and premature exhaustion of the synthesis of all possibilities. At the organismal level, we are talking about the three principal current phenomena - the cumulative primary, chronoconcentrational and adaptation effects, which is somehow related to irreversible acceleration of aging, or otherwise gerontogenes effect. According to the assessment of cumulative properties of the substance must be comprehensive - on the set of criteria that will be considered in the following sections of the paper.

Keywords: xenobiotics, cumulation, toxicokinetics, adaptation.

*Впервые поступила в редакцию 25.02.2013 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*