

К ОБОСНОВАНИЮ ГОРМЕЗИСА КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИМЕДИЦИНСКОЙ ПАРАДИГМЫ (обзор литературы и результатов собственных исследований)

Л.М. Шафран, д.мед.н., А.В. Мокиенко, д.мед.н.;
Н.Ф. Петренко, к. биол. н., А.И. Гоженко, д.мед. н.,
Б.А. Насибуллин, д.мед.н.

ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

РЕЗЮМЕ. У огляді представлений аналіз даних літератури і результатів власних досліджень, присвячених новому напрямку сучасної токсикології — парадоксальній токсичності — гормезису, (hormesis) або U-ефекту. Обґрунтована фундаментальність і універсальність гормезису як біомедицинської парадигми. Це підтверджується результатами токсиколого — гігієнічних і експрес — токсикологічних досліджень авторів, присвячених діоксиду хлору як засобу знезараження води. Висловлено припущення, що гормезис в майбутньому зробить значущий вплив на методологію нормування як діоксиду хлору, як засобів знезараження води, так і деяких ксенобіотиків. Автори приходять до висновку про нагальну необхідність проведення всебічних досліджень гормезису як загальнобіологічного явища і використання його принципів у нормуванні ризиків здоров'ю населення.
Ключові слова: гормезис, ризики здоров'ю, нормування, діоксид хлору

РЕЗЮМЕ. В обзоре представлен анализ данных литературы и результатов собственных исследований, посвященных новому направлению современной токсикологии — парадоксальной токсичности — гормезису, (hormesis) или U-эффекту. Обоснована фундаментальность и универсальность гормезиса как биомедицинской парадигмы. Это подтверждается результатами токсиколого-гигиенических и экспрес — токсикологических исследований авторов, посвященных диоксиду хлора как средству обеззараживания воды. Высказано предположение, что гормезис в будущем окажет значимое влияние на методологию нормирования как диоксида хлора, как средств обеззараживания воды, так и некоторых ксенобіотиков. Авторы приходят к выводу о настоятельной необходимости проведения всесторонних исследований гормезиса как общеприродного явления и использования его принципов в нормировании риска здоровью населения.
Ключевые слова: гормезис, риски здоровью, нормирование, диоксид хлора

SUMMARY. In the review presented they have analyzed the data of literature and own investigations in the new field of modern toxicology, paradoxical toxicity or hormesis, or U-effect. They have substantiated fundamental and universal meaning of hormesis as biomedical paradigm. It has been proved by the results of toxicological, hygienic and express-toxicological researches of the authors about chlorine dioxide as water disinfectant. They suppose that hormesis will have an important meaning at the methodology of chlorine dioxide norm definition used as water disinfectant and some xenobiotics. The Authors conclude that there is an urgent necessity to make all-rounded researches of hormesis as a common biological event and use its principles for regulation of population health risks.

Key words: hormesis, health risks, regulation, chlorine dioxide

Одной из основных закономерностей классической токсикологии является взаимодействие химического вещества и экспонированной биологической системы по принципу "доза — эффект" [1]. Последний предполагает прогрессивное (однонаправленное) усиление наблюдаемых изменений изучаемых показателей метаболических, физиологических функций и морфологической структуры клеток, органов и тканей, организма в целом при повышении действующих доз и концентраций.

Вместе с тем, начиная с конца 60-х годов прошлого столетия, появились сведения, которые достаточно быстро сформировались в самостоятельное направление современной токсикологии и приобрели много последователей и сторонников. Речь идет о гормезисе (hormesis) или U-эффекте, который пред-

ставляет собой двухфазовое действие химических веществ (ксенобіотиков, лекарств и природных ядов), при котором малые дозы вызывают стимуляцию биологических показателей, тогда как большие дозы ингибируют эти же показатели.

Подобная токсикодинамика изменений прослеживалась при изучении токсических эффектов широкого круга неорганических и органических соединений в экспериментальных исследованиях in vivo et in vitro при условии мониторинга большого числа доз и концентраций мышьяка — и оловоорганических соединений [2,3], хлорида ртути [4,5], компонентов полимерных и лакокрасочных материалов [6,7]. При этом обнаружение токсических эффектов в опытах с дозами химических веществ ниже порога хронического действия получили название "парадоксальной токсичности"

[8,9]. С этим явлением мы столкнулись в процессе интерпретации результатов морфогистологических исследований по оценке влияния диоксида хлора и его производных (хлоритов и хлоратов) на организм лабораторных животных (белые крысы) в субхроническом эксперименте [10]. И хотя в литературе накоплен обширный материал по теоретическим и прикладным аспектам актуальной проблемы гормезиса в биологии, медицине и фармакологии, многие из них остаются недостаточно изученными.

Поэтому целью настоящего исследования явилось обобщение данных литературы последних лет и результатов собственных исследований для оценки различий в действии разных уровней доз и концентраций диоксида хлора, хлоритов и хлоратов в питьевой воде на организм лабораторных животных, микроорганиз-

мов и раскрытия лежащих в их основе закономерностей.

Материалы и методы исследования

Источником информации служила компьютерная база данных PubMed.

1. Токсикологические исследования.

Исследования по влиянию диоксида хлора, хлоритов и хлоратов на организм лабораторных животных (белые крысы) в субхроническом (100 дней) эксперименте проводили по следующей схеме.

Концентрации диоксида хлора, хлоритов и хлоратов составляли 0,02 мМ/дм³ или 1,35; 1,35; 1,67 мг/дм³ соответственно.

Материалом настоящей работы послужили данные, полученные при исследовании 260 белых крыс-самцов линии Вистар в возрасте 6 месяцев. В соответствии с задачами работы животные были ранжированы на 4 группы.

Первая группа, контрольная (65 животных), крысы, потреблявшие фасованную негазированную питьевую воду "Старый Миргород", не содержащую остаточного дезинфектанта.

Вторая группа (65 животных) — крысы, получавшие такую же воду, содержащую диоксид хлора в постоянной концентрации 1,35 мг/дм³.

Третья группа (65 животных) — крысы, получавшие такую же воду, содержащую хлориты в постоянной концентрации 1,35 мг/дм³.

Четвертая группа (65 животных) — крысы, получавшие такую же воду, содержащую хлораты в постоянной концентрации 1,67 мг/дм³.

С целью оценки возможного влияния диоксида хлора, хлоритов и хлоратов на потомство в отдельную клетку помещали самцов и самок (по 5), которые были ранжированы на те же группы.

Число крысят, взятых в эксперимент, составляло по группам 6, 12, 5, 7 соответственно.

Поили крыс в условиях вивария, которых содержали на стандартной диете, в режиме *ad libera* на протяжении 100 дней. Беременных самок и молодых крысят поили в том же режиме. Крысят-самцов по завершении периода лактации отсаживали в отдельные клетки с последующим идентичным взрослым крысам режимом поили и ранжировали. Возраст крысят-самцов перед выведением из эксперимента составлял 2 месяца.

По завершении эксперимента животных выводили из опыта декарпитацией, у них извлекали фрагменты селезенки, щитовидной железы, печени, яичек, кишечника.

Выведение животных из эксперимента проводили согласно требований международной конвенции по биоэтике.

Изучали показатели: гемоглобин, цветной показатель, количественные показатели эритроцитов, лимфоцитов, лейкоцитарная формула, диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид плазмы крови, каталаза и супероксиддисмутаза эритроцитов, перекисный гемолиз эритроцитов [11-14]; общая морфология селезенки, печени, почек, яичек, щитовидной железы, гистохимия NO-синтазы, цитохимия катехоламинов в эритроцитах [15-18].

Полученный гистологический материал обрабатывали по стандартной методике [15].

Содержание суммарных катехоламинов на мазках определяли по методу М.Ю. Коломойца [16]. Оценку содержания катехоламинов осуществляли по количеству гранул серебра, отложенных в теле эритроцитов.

Активность NO-синтазы (NO-S) определяли гистохимически по методу Д.Э. Коржевского [17] с интерпретацией результатов согласно [18].

Статистическую обработку результатов исследований выполняли на специальной компьютерной программе STATISTICA (6,0 Statsoft) согласно [19].

2. Экспресс — токсикологические исследования.

В качестве методической основы для изучения токсичности и мутагенной активности образцов воды использована модификация стандартного теста Эймса [20], основанного на применении репарационно-дефектных штаммов *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium* TA 100 и *S. typhimurium* TA 98), содержащих одну из четырех мутаций в гистидиновом опероне [21].

В основу методического приема биотестирования на токсичность и мутагенность положено использование тест-объекта в стандартном физиологически активном состоянии (фаза логарифмического роста); предварительное культивирование тест-объекта в жидких питательных средах с введением испыты-

ваемых агентов (опыт) и без них (контроль); последующий высеv тест-объекта на плотные питательные среды. При этом на МПА колонии формируют все жизнеспособные клетки сальмонеллы (оценка токсичности); на селективной среде САС — his-ревертанты.

Показатель токсического действия оценивался как статистически достоверное уменьшение количества жизнеспособных клеток *S. typhimurium* в опыте, по сравнению с контролем. Показатель мутагенного действия — количество мутантных клеток сальмонеллы в опыте, по сравнению с контролем. Критерием мутагенности действия служило статистически достоверное отклонение проверяемого показателя.

Результаты и их обсуждение

1. Аналитический раздел

Концепция *hormesis* неразрывно связана с одним из ее основателей и неизменным апологетом, профессором токсикологии, представляющим Department of Environmental Health Sciences, School of Public Health and Health Sciences Массачусетского университета (США) Edward James Calabrese. Если проследить всю обширную литературу по данной проблеме, окажется, что 50-75 % процентов ссылок — работы этого ученого как самостоятельные, так и в соавторстве с его коллегой Baldwin L.A. В этом можно убедиться и в приведенном ниже обзоре литературы, который мы составили несколько нетрадиционно, а именно в хронологическом порядке.

Вместе с тем, анализ работ E. J. Calabrese, также как и его сторонников и противников, был бы неполным без ссылок на предшествующие воззрения, находящиеся в фундаменте концепции гормезиса. Это прежде всего, правило Arndt-Schulz или закон Schulz как основа гомеопатии, определяющие эффекты лекарств или ядов в различных концентрациях и состоящие в следующем: незначительные дозы любого вещества стимулируют, умеренные — ингибируют, большие — убивают.

Правило названо в честь его основателей Hugo Paul Friedrich Schulz и Rudolf Arndt. В 1888 году Rudolf Arndt впервые сформулировал эту зависимость. Однако исключения из этого правила столь многочисленны, что его нельзя считать общим законом. Например, у мно-

гих парализующих веществ отсутствует стимулирующий эффект в низких дозах. Помимо этого, как указывал Rudolf Arndt, понятия слабой, средней или сильной стимуляции очень индивидуально.

Нельзя не упомянуть и концепцию hormoligosis (от греческого *hormo* — возбуждение, *oligo* — маленькие количества), которую предложил T.D. Luckey в 1968 году при интерпретации неизвестного ранее явления стимуляции репродуктивной функции у насекомых под влиянием инсектицидов [22]. Позднее, в 1975 году, T.D. Luckey предложил универсальную трехвариантную гормологическую схему реакции "дозы — ответа" организма на воздействие любого агента [23]. Первый — обычные токсические эффекты как вредные действия. Второй — позитивное воздействие нутриентов или гормонов. Третий — стимулирующий эффект, подобный действию гормонов, констатированный во многих исследованиях при воздействии незначительных доз токсикантов. По мнению автора, методология объединения этих понятий означает расширение представлений о биологическом значении любого токсического, питательного или стимулирующего вещества с учетом множественности условий их воздействия. Такое представление полезно в предсказании результатов и в понимании реакций биоты на факторы окружающей среды. В основе данной концепции находится понятие *hormology* (*sutdy*) или возбуждения, которое означает следующее: любой токсичный агент может быть стимулирующим для любого параметра в субтоксичных дозах воздействия на организм при существовании его в субоптимальных условиях окружающей среды.

Понятие "возбуждение" соотносится с такой дефиницией как "напряжение" в гипотезе общего адаптационного синдрома Ганса Селье, согласно которой болезнетворный фактор обладает пусковым действием, включающим выработанные в процессе эволюции механизмы адаптации. Как известно, Селье не считал стресс вредным, а рассматривал его как реакцию, помогающую организму выжить. При этом он разделял стресс на два вида: дистресс и эустресс. Последний возник

в результате положительного напряжения и, как показали практические исследования, помогает укрепить иммунную систему, увеличить продолжительность жизни. Последователями учения Г. Селье являются российские ученые-экологи Е.А. Есина и М.Н. Мусин, которые разработали фундаментальные основы экологического стресса и дистресса в своей работе "Вопросы контроля влияния факторов экологических стрессов на функциональное состояние основных органов и систем человека".

Анализируя работы — предшественники, прямо либо косвенно изучавшие гормезис, нельзя не упомянуть работу А. Schatz в соавт. (1964), посвященную распространенности и важности парадоксальных эффектов в биологических системах [24], а также статью Н. Вахенбаум с соавт. [25].

Ниже приводим анализ источников научной литературы по *hormesis* [26]. Почти 4000 статей были проанализированы по априорным оценочным критериям, включая дизайн исследования (например, число и диапазон доз), статистический анализ и воспроизводимость результатов. Доказательство *hormesis* встречалось в 350 исследованиях. Наблюдения колебались в широких пределах таксономических групп и включали средства разнообразных химических классов, в том числе потенциальные с точки зрения экологического риска. Оценены многочисленные конечные биологические результаты. Установлено, что наряду с выживаемостью, длительностью жизненного цикла и стимуляцией систем репродукции реакции роста были самыми распространенными и сопровождались метаболическими эффектами. Общность *hormetic* реакций состояла в ограниченности их величины. Средняя стимуляция максимума малой дозы было приблизительно на 50 % больше, чем в контрольных группах. Главным образом, диапазон *hormetic* реакции дозы был ограничен приблизительно одним порядком величины, с верхним концом *hormetic* кривой, приближающей к предполагаемому отсутствию наблюдаемого уровня эффекта для специфического конечного результата. Судя по оценочным критериям, зона *hormetic* реакций находилась в диапазоне доз $> 6 - > 3$. Проведен-

ный анализ позволяет предположить, что химический *hormesis* является воспроизводимым и относительно общим биологическим феноменом.

По другим данным [27] этих авторов, анализ 3000 источников при помощи тех же априорных критериев позволил обнаружить доказательство химического и радиационного *hormesis* в 1000. В этой работе *hormetic* реакции наблюдались как средняя максимальная стимуляция, превышающая на 30 — 60 % контрольные группы. Этот максимум обычно был в 4 — 5 раз ниже NOAEL (отсутствия наблюдаемого уровня неблагоприятного эффекта). Авторы подчеркивают, что *hormesis* — воспроизводимый и генерализованный биологический феномен и является фундаментальным обобщенным отражением зависимостей "доза-ответная реакция".

Несмотря на реальность существования, что нашло отражение в публикациях воспроизводимых токсикологических данных, понятие *hormetic* зависимостей "доза-ответная реакция" никогда не интегрировалось в господствующую тенденцию токсикологической мысли. Обзор [28] исторических интерпретаций биооценки и исследования конкурентоспособных теорий зависимостей "доза-ответная реакция" позволяет прийти к заключению о множественных факторах изоляции *hormesis* во второй половине XX столетия. Эти факторы включают: (а) близкую ассоциацию *hormesis* с гомеопатией, что обуславливает враждебность современной медицины, фармакологии и токсикологии; (б) акцент на эффектах большой дозы, что связано с нехваткой оценок стимулирующих эффектов при применении малых доз; (в) отсутствие эволюционного механизма (ов) оценок *hormetic* эффектов; (г) дефицит адекватной научной защиты, способной противостоять агрессивным и интеллектуально сильным критикам перспективы *hormesis*.

По мнению van der Schalie W.H., Gentile J.H. [29] необходимо дальнейшее обоснование уместности *hormesis* в исследованиях экологического риска. Это касается лучшего понимания *hormetic* эффектов при воздействии смесей ксенобиотиков, применимости *hormesis* к физическим и биологическим агентам, вы-

зывающим экологический стресс, и развитие критериев оценки экологического риска.

Hormesis был определен как зависимость "доза-ответная реакция", в которой есть стимулирующая реакция в малых дозах, но задерживающая реакция в больших дозах, то есть инвертированная реакция дозы (U-shaped) [30]. Чтобы оценить пропорцию исследований, удовлетворяющих критерии для доказательства hormesis, была создана база данных изданной токсикологической литературы. Один процент (195 из 20 285) опубликованных статей содержал 668 зависимостей "доза-ответная реакция", которые не отвечали общепринятым пороговым критериям. Последующее повторное использование оценочных критериев показало, что 245 (37 % из 668) зависимостей "доза-ответная реакция" по данным 86 статей (0,4 % из 20 285) удовлетворяли требованиям для доказательства hormesis. Дополнительный анализ всех оцененных реакций дозы, где единицы сравнения были дозами обработки ниже NOAEL, показал, что из 1089 доз ниже NOAEL 213 (19,5 %) удовлетворил статистическим оценочным критериям для hormesis, 869 (80 %) не отличались от контроля, и 7 (0,5 %) свидетельствовали о ложноположительных значениях. 32,5-кратное (19,5 % против 0,5 %) преувеличение hormetic реакций позволяет подтвердить закономерность их возникновения.

Это исследование, представляющее первое документирование частоты hormetic реакций в токсикологии, обосновывает всеобъемлющее применение данной концепции для дизайна исследования, методов исследования риска и разработки оптимальных доз лекарственных средств, а также предлагает важные эволюционно адаптивные стратегии для зависимостей "доза-ответная реакция".

Оценочная методология и дополнительные подходы к оценке hormesis включают следующее [31]: (1) основанная на эволюционной биологии теоретическая парадигма; (2) оценка более 20 000 статей по токсикологии с использованием априорных исходных и оценочных критериев; (3) оценка 17 крупномасштабных исследований многочисленных ксенобиотиков параллельно

с традиционной экспериментальной моделью одним коллективом исследователей; (4) ассимиляция экспериментальных фармакологических данных по 24 рецепторным системам, в которых установлена воспроизводимость бифазной реакции дозы наряду с разъяснением hormetic механизма; и (5) исследование 1600 оригиналов базы данных, демонстрирующих доказательство hormesis зависимости "доза-ответная реакция". совместимое с hormesis гипотезой. В данной работе проанализирована вероятность hormesis как универсального биологического механизма у микроорганизмов, растений, беспозвоночных и позвоночных животных. Предполагается, что hormetic эффекты представляют собой эволюционно адаптивные реакции на экологически детерминированные изменения в гомеостазе, которые включены в интегральные организменные физиологические системы. Это обеспечивают убедительную основу для использования hormetic механизмов в разъяснении фундаментальных эволюционных биологических процессов.

В публикации "Будущее hormesis: куда мы идем отсюда?" [32] Calabrese E.J. отмечает, что hormesis как уникальное, спорное понятие противостоит системе методологических, экспериментальных и научных традиций.

В статье [33] "Применение hormesis в экотоксикологии и исследовании экологического риска" Chapman P.M. считает, что в исследовании экологического риска (ecological risk assessment /ERA/) главная потребность состоит в распространении hormesis как на абиотические (например, природная среда), так и биотические (например, введение разновидностей, взаимодействия организмов) стрессорные экологические факторы. Это подразумевает ответ на вопрос, есть ли у hormesis положительные, нейтральные или неблагоприятные эффекты. Последние маловероятны, однако, нейтральные эффекты не могут быть исключены. Основываясь на текущем состоянии вопроса, автор предполагает, что hormesis окажет большее влияние на экотоксикологию, чем на ERA. В последнем случае это будет иметь значение для исследований самой сложной формы ERA — детализированных уровней

экологического риска — detailed-level ecological risk assessment (DLERA). Для полного становления hormesis как составной части экотоксикологии или ЭРА необходимо три сдвига парадигмы: признание полезности ненаблюдаемых эффектов на низкие концентрации (no-observed-effects concentrations / NOECs/); признание потребности в специальной обработке эссенциальных элементов в реакции на дозу-концентрацию, подобной hormesis и замена токсикологии окружающей среды на экотоксикологию.

В комментарии к этой статье [34] Bailor A.J. настаивает на потребности в дизайнах экспериментов и статистических методиках при оценке hormesis. Суждения автора сводятся к основному вопросу — идентификации hormetic реакций и для индивидуальных разновидностей и для совокупностей, что, в свою очередь связано с наличием или отсутствием hormesis в экосистеме.

У понятия hormesis есть важные аспекты применения в текущей практике исследования риска из-за его способности к обобщению применительно к экспериментальной модели, средству и измеренному результату. В статье [35] рассматривается вопрос относительно присутствия hormesis при оценке групп высокого риска и сверхвосприимчивых разновидностей. Оценка опубликованных данных показала, что hormetic зависимости с подобными количественными характеристиками в растительной и животной мире, включая человека, отличаются широким разнообразием восприимчивости к различным токсическим веществам. Это позволяет предположить, что причина дифференциальной чувствительности у более восприимчивых организмов происходит не из-за отсутствия hormetic реакции, а обусловлена каким-то другим фактором (ами). Однако, несмотря на распространенность и подобность hormetic реакции у восприимчивых и устойчивых организмов, существует достаточно примеров, указывающих, что некоторые виды/человек могут обладать недостаточной способностью к стимулирующей реакции на малую дозу. Таким образом, способность к hormetic эффектам является одним из множества факторов, воздействующих на дифференциальную воспри-

риимчивость к ксенобиотикам, и должна быть использована при исследовании факторов риска.

В работе [36] указывается, что hormesis вызывает следующие фундаментальные изменения в токсикологии и исследованиях риска: (а) определение токсикологии, (б) моделирование опасности, включая дизайн исследования, выбор биологической модели, числа дозы и распределения, результат измерений, временная последовательность и исследование риска (понятие NOAEL, моделирование малой дозы, признание благоприятными вредных реакций) для всех средств, (с) гармонизация исследований канцерогенного и неканцерогенного риска.

Модель реакции пороговой дозы широко рассматривается как самая доминирующая модель в токсикологии. Данное исследование [37] предназначалось для проверки правильности пороговой модели путем оценки реакции на дозы ниже токсикологического NOAEL в зависимости от реакции контроля. Были оценены почти 1 800 доз ниже NOAEL из 664 зависимостей "доза-ответная реакция" по данным литературы. Установлено следующее. В то время, как пороговая модель предсказывает отношение реакций "больше чем" к "меньше чем" как 1:1 при соотношении с контролем 2,5:1, 31 % реакций (1171:464) вопреки ожиданиям представлял значения выше контроля ($p < 0,0001$). Эти факты оспаривают мнение о первенстве пороговой модели в токсикологии (и других областях биологии, включающей зависимости "доза-ответная реакция") и свидетельствуют о правомочности hormetic-подобной бифазной модели реакции дозы, которая характеризуется возбуждением малой дозы и ингибированием большой дозы. Это может оказать серьезное влияние на многочисленные аспекты токсикологических и биологических/биомедицинских исследований, связанных с зависимостями "доза-ответная реакция", включая проект исследования, исследования риска, химиотерапевтические стратегии.

В работе Rozman K.K., Doull J. [38] предпринята попытка характеристики концептуальной борьбы за понимание места эффектов малой дозы в токсикологии, фармакологии и эпидемиологии. Неполное

осмысление времени как фундаментальной переменной эффектов (в дополнении к дозе) идентифицировано как одна из главных причин, почему горметические реакции не наблюдались более часто, чем у Calabrese и Baldwin. Определение hormesis предполагает как реакцию компенсации на ингибирование, так и реакцию компенсации на стимуляцию. Последние типы эффектов обобщаются в понятии hormoligosis, который был предложен Luckey для всех малых доз токсинов, которые вызывают стимулирующие реакции. Оба типа эффектов признаны как гомеостатическая реакция гиперкомпенсации, которая оптимизирует способность организма адаптироваться к факторам окружающей среды. При этом, повторные биохимические/физиологические/иммунологические "упражнения" подобно физической нагрузке повышают устойчивость организма, и, следовательно, hormetic и hormoligotic эффекты продлевают жизнь. Более полное обобщение определяет взаимосвязь hormesis/hormoligosis с общим адаптационным синдромом Selye, согласно которому напряжение — только один тип гомеостатического ответа, определяющего биохимическую/физиологическую/иммунологическую устойчивость в будущем. Поэтому, и hormesis и hormoligosis следует рассматривать как проявления двух немутационных эволюционных принципов — гомеостаза и оптимизации.

По мнению Calabrese E.J. (2004) [39] гормезис (hormesis) следует рассматривать как адаптивную бифазную реакцию на дозу, которая или непосредственно вызвана, или является результатом компенсационных биологических процессов после начальных изменений гомеостаза. В этой работе объясняется, почему в последние годы гормезис следует рассматривать как значимую модель дозо-зависимых реакций в токсикологии и исследованиях риска. Это модель так называемой дозы по умолчанию, которая удовлетворяет самым разнообразным критериям, например, оценка риска, применение оценок риска для здравоохранения. Такая модель по умолчанию оптимальнее объясняет те или иные явления, чем принцип порога и линейности в моделях низкой дозы. Выбор hormetic-модели в исследо-

вании риска для неканцерогенных и канцерогенных веществ может оказать глубокое воздействие на практику исследования риска и его социальных применений.

Применительно к биогеронтологии, геронтомоделюляции и геронтогенезу hormesis объясняет стимуляцию жизненных функций и репарацию при повторном умеренном напряжении [40].

В другой работе [41] представлена разработка поисковой базы данных токсикологических исследований по оценке hormetic реакций дозы и их количественных характеристик. Эта база данных оценивает результаты исследований по многочисленным параметрам, включая дизайн исследования, особенности реакции дозы и физические / химические свойства веществ. База данных содержит порядка 5600 зависимостей "доза-ответная реакция", удовлетворяющих оценочные критерии для hormesis свыше 900 химических и физических агентов. Исследование показывает, что hormetic зависимости "доза — ответная реакция" встречаются у многочисленных разновидностей биоты (включая растения, вирусы, бактерии, грибы, насекомые, рыбы, птицы, грызуны, приматы и человек) во всех основных возрастных группах с широким диапазоном доз токсикантов. Спектр hormetic реакций дозы зависит от стадии роста, длительности жизненного цикла, многочисленных метаболических параметров, заболеваемости (включая рак), познавательных функций, иммунных реакций. Количественные особенности hormetic реакций свидетельствуют о наличии в подавляющем большинстве случаев максимальной стимулирующей реакции, превышающей менее чем вдвоем контроль, в то время как обычно стимулирующая реакция дозы в токсикологическом NOAEL менее чем 100-кратна. База данных также содержит количественную оценку с дифференциацией реакции дозы в зависимости от дизайна исследования, величины стимулирующей реакции, статистического значения и воспроизводимости обнаруженных эффектов.

Оценка показала, что hormetic модель больше распространена, чем модель реакции пороговой дозы [42]. Тем не менее, развитие токси-

кологии в XX столетии сопровождалось игнорированием использования данной модели при обучении, исследовании, в том числе риска и разработке регулирующих документов. В статье утверждается, что hormetic модель (прежде названная законом Arndt-Schulz) была отклонена преимущественно из-за близкой исторической ассоциации с медицинской практикой гомеопатии в результате длительной и беспощадной конфронтации между нею и традиционной медициной. Противники понятия hormesis исказили научный фундамент hormesis в совершенно неправомерной ассоциации этого явления с гомеопатией. Эти искажения интегрировались в область фармакологии, токсикологии и традиционной медицины и впоследствии оказали глубокое воздействие на обширный диапазон правительственных решений по нормированию факторов риска. Эти ошибочные суждения были подкреплены токсикологическими методами исследования исключительно высоких или субвысоких доз токсикантов. Поэтому, оценить hormetic реакции не представлялось возможным.

В статье [43] представлена оценка исторических причин, которые могут объяснять hormesis как модель реакции дозы в биомедицинских науках в целом и токсикологии в частности. Наиболее значимые и устойчивые объясняющие факторы — близкая ассоциация концепции hormesis с очень спорной медицинской практикой гомеопатии. Продолжительный конфликт между гомеопатией и "традиционной" медициной (аллопатией) исключает концепцию hormesis из обширного множества медицинских и связанных со здоровьем процессов. Недавние публикации показывают, что горметические реакции дозы являются намного более общими и фундаментальными, чем классические модели реакции дозы [пороговый/линейный отсутствующий порог (LNT)], используемые в токсикологии и исследовании риска. Это подчеркивает потенциал применения данной модели в будущих исследованиях.

Вместе с тем, в обзоре литературы [44], озаглавленном как "Фундаментальные недостатки hormesis для решений здравоохранения", группа авторов (Kristina A. Thayer, Ronald Melnick, Kathy Burns и др.) подвер-

гает критике чрезмерно распространённое увлечение концепцией hormesis. Аппологированию hormesis как адаптивному, генерализованному феномену в исследованиях риска, когда токсиканты вызывают стимулирующие (то есть, "благоприятные") эффекты при низком экспонировании, авторы противопоставляют такие суждения. Во-первых, во многих случаях реакции на воздействие низких доз токсикантов дозы называют горметическими без рассмотрения иных механизмов возникновения этих реакций. Во-вторых, использование термина "hormesis" отвлекает от более общих и важных вопросов относительно частоты и интерпретации реакций дозы в биологических системах, поскольку лучшее понимание биологической основы и последствий воздействия гарантирует оценку рисков для здоровья. В-третьих, предположение об адаптивности hormesis является упрощением сложных биологических процессов: даже если бы определенные эффекты малой дозы иногда считали благоприятными, это не должно влиять на регулирующие решения относительно учета воздействия токсических и канцерогенных факторов окружающей среды, в том числе с точки зрения индивидуальных различий в восприимчивости и разнообразия воздействий таких факторов.

В заключении отмечается следующее. Хотя hormetic эффекты могут встречаться в некоторых случаях, их следует рассматривать как редкое явление, при котором может полностью отсутствовать риск для здоровья при воздействии мутагенных, тератогенных и канцерогенных токсикантов даже на низких уровнях. Описание положительного влияния таких веществ с многочисленными неблагоприятными эффектами в сочетании с игнорированием их опасности является безответственным и не обеспечивает полного и объективного раскрытия их токсического воздействия. Обоснование пользы для здоровья при воздействии экологических токсикантов и канцерогенов основано на неподтвержденных предположениях и игнорирует многочисленные известные научные принципы в виде традиционного подхода к регулированию воздействия токсических веществ. Если бы принципы hormesis использовались

в процессе принятия решений о более высоких дозах токсикантов и канцерогенов, то это привело бы к существенному увеличению рисков для здоровья населения.

Несмотря на критику концепции hormesis, Calabrese EJ. в статье "Утерянная парадигма, найденная парадигма: возрождение hormesis как фундаментальной модели реакции дозы в токсикологических науках" [45] утверждает, что использование исключительно пороговой модели (linear no threshold /LNT/) при разработке отсутствующих (NOAELs) и наиболее низких (LOAELs) уровней неблагоприятного эффекта, которые были получены преимущественно из исследований большой дозы, чревато информационным вакуумом, когда отрицается не только hormesis, но и более общая и фундаментальная модель.

Вероятно, лучшее понимание этого феномена приведет к различным стратегиям не только в профилактике и лечении заболеваний, но и в оптимизации здравоохранения в целом, поскольку позволит получать более определенные и целостные результаты [46].

Автор другой работы [47] характеризует hormesis как бифазную реакцию дозы на экологические агенты, которая характеризуется стимулирующей или благоприятным воздействием низкой дозы и ингибирующим токсическим эффектом большей дозы. В области биологии и медицины hormesis определен как адаптивная реакция клеток и организмов к умеренному (обычно интермиттирующему) напряжению. Примеры включают ишемическую предвыработку условного рефлекса, упражнение, диетическое ограничение энергии и воздействия низких доз определенных фитопрепаратов. Недавние результаты исследования объяснили молекулярные механизмы hormetic-реакций, которые, как правило, вовлекают ферменты типа киназы и диацетилазы, а также факторы транскрипции типа Nrf-2 и NF-κB. В результате клетки увеличивают продукцию цитопротекторных и укрепляющих белков, включая факторы роста, фазу 2, антиоксидантные ферменты и белковые носители. Более глубокое понимание механизмов hormesis на клеточных и молекулярных уровнях позволит разработать новые подходы к профи-

лактике и лечению различных болезней.

С точки зрения [48], гормезис объясняет механизм действия эндогенного продуцируемого мозгом нейротрофического фактора (BDNF): интермиттирующая частая синаптическая ионотропная глутаматная активация рецептора гарантирует нейронное выживание, тогда как повышенная активация приводит к апоптозу нейронов. Таким образом, регуляция положительно действующих эндогенных факторов может не только предотвратить нейродегенеративные нарушения, но также обеспечить альтернативу лечения критических для нейронов состояний (инсульт, эпилептический статус и детерминированную гипогликемией гибель нейронов).

Во всестороннем обзоре по hormesis [49] Calabrese E.J. считает его основой исследований химических смесей, включая понятие аддитивности и синергизма. Поскольку hormetic бифазная реакция дозы представляет общую структуру биологической реактивности, ее следует рассматривать как значительное и более прогрессивное направление в токсикологической оценке и практике исследования риска, а также в многочисленных биомедицинских дисциплинах.

По мнению George R. Hoffmann (2009) [50] понятие hormesis находит все более широкое применение в биологии и биомедицинских науках. Прежде всего это касается токсикологии и токсикологических исследованиях риска. В связи с этим, автор высказывает следующие соображения:

1. Констатация растущего признака является общим признаком возникновения hormesis.
2. Понятие hormesis заслуживает эмпирической оценки и анализа независимо от того, совпадает ли это с политикой по токсикантам.
3. В настоящее время преждевременно регулировать горметические зоны для всех в целом химических воздействий: необходимо продолжить изучение таких реакций, что позволит оптимизировать исследование риска.
4. Использование hormesis в регулирующих целях требует лучшего понимания границ токсических и горметических зон применительно к разнообразным резуль-

татам, тканям, индивидуумам и образцам.

5. Бифазные реакции на дозу позволяют объяснить спорные вопросы чувствительных субпопуляций.
6. Исследование экологического эффекта низких доз и различий среди разновидностей в контексте hormesis необходимо продолжить.
7. Эффективное применение hormesis в медицине и сельском хозяйстве, вероятно, будет предшествовать его использованию в токсикологических исследованиях риска.
8. Более глубокое понимание реакций на стресс может стимулировать развитие медицинских и технологических дисциплин.
9. Понятие hormesis может найти важное применение в антимикробной терапии и лечении рака.
10. Лучшее понимание hormesis — это эффективные здравоохранение и экологическая политика.

2. Экспериментальный раздел

2.1. Токсикологические исследования

В процессе изучения в сравнительном аспекте влияния диоксида хлора и его производных (хлоритов и хлоратов) при обеззараживании воды на организм лабораторных животных (белые крысы) в субхроническом токсикологическом эксперименте мы исходили из ранее не применявшегося принципа эквивалентности концентраций диоксида хлора, хлоритов и хлоратов, которые составляли 0,02 мМ/л или 1,35; 1,35; 1,67 мг/дм³.

Установлено отсутствие достоверных изменений показателей крови, перекисного гемолиза эритроцитов, баланса перекисного окисления липидов/антиоксидантной системы. Отсутствие достоверности исследованных параметров по сравнению с контролем у крысят-самцов из первого потомства самок, которые употребляли воду с тем же ранжированием питьевого режима, позволяет предположить отсутствие эмбриотоксичности и тератогенности диоксида хлора, хлоритов и хлоратов в изученных концентрациях [51-53].

При проведении гистологических [54] и гистохимических [55] исследований мы были сориентированы на тех органах-мишенях, повреждение которых корреспондиру-

ется с данными литературы, а именно на эпителии желудочно-кишечного тракта и яичках. Речь идет о констатированном ингибировании включения ³H-тимидина в ядра клеток яичек и тонкой кишки в результате потребления крысами питьевой воды с содержанием 10 и 100 мг / дм³ диоксида хлора и хлорита в течение трех недель [56]. Это позволило авторам обзора литературы по данной проблеме [57] отметить как одно из основных препятствий внедрения диоксида хлора для обеззараживания питьевой воды вероятное токсическое влияние на эпителий желудочно-кишечного тракта и репродуктивную функцию в этих дозах.

При гистологических исследованиях кишечника подопытных животных нами не установлено каких-либо структурных изменений в слизистой, за исключением единичных диапедезов эритроцитов в группе животных, потреблявших воду с хлоратами.

При исследовании яичка крысы нами установлено ранее не описанное в литературе явление стимуляции сперматогенеза диоксидом хлора. Визуально сперматогонии располагаются плотнее, чем у крыс других групп (рис. 1), а в некоторых канальцах формируют нагромождения (рис. 2). Выявленный эффект объясняет более высокую плодовитость крыс в этой группе по сравнению с другими опытными и контрольной, которые находились в аналогичных условиях питьевого режима и исследовались отдельно с целью оценки влияния на репродуктивную функцию.

В результате проведенных цитохимических исследований содержания суммарных катехоламинов в эритроцитах не обнаружены достоверные различия между контрольной и опытными группами.

Такая же закономерность была характерна для активности NO-S в тканях крыс, за исключением селезенки, где активность NO-S во всех опытных группах несколько возрастала. Можно полагать, что экспрессия образования оксида азота в лимфоидных элементах может найти отражение в особенностях иммунного ответа при воздействии изученных соединений.

Следует отметить, что оксид азот в современных воззрениях рассмат-

ривается как универсальная регуляторная молекула, которая обеспечивает оптимальный уровень адаптации организма к условиям окружающей среды [58-60].

В работе [61] Calabrese E.J. оценена способность оксида азота вызывать бифазные ответы в фармакологических и токсикологических системах. Были зарегистрированы многочисленные примеры таких реакций, включая дифференцирование остеокластов, различные сосудистые ответы, миграция нейтрофилов, формирование супероксид-аниона, исследовательское поведение у грызунов, уровни витамина D3 в макрофагах, подвижность и текучесть человеческой спермы, миокардиальное сокращение и другие функции. Количественные особенности показали максимальный стимулирующий ответ, обычно менее чем двукратный по сравнению с контролем. В то время как стимулирующий диапазон был переменным, в пределах от приблизительно 2,5 к 500-кратному, большинство было <или = 10-кратное. Эти обнаружения указывают, что горметические зависимости являются общим проявлением NO — индуцированных эффектов.

С нашей точки зрения, установленное явление стимуляции сперматогенеза под влиянием диоксида хлора и некоторый рост активности NO-S в ткани селезенки во всех опытных группах объясняется эффектом гормезиса и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения этих аспектов влияния диоксида хлора, хлоритов и хлоратов на организм.

2.2. Экспресс — токсикологические исследования

Изучение токсичности и мутагенной активности проб воды р. Днепр (ДВС-2, КП "Водоканал", г. Запорожье) при обработке их хлором и диоксидом хлора и их комбинированном применении методами биотестирования с использованием бактериальной тест-системы *S. typhimurium* TA 100 показало следующее [62-65] (табл.).

Проба речной воды (1) стимулировала рост и размножение клеток сальмонеллы (242,0 %), что связано с высоким содержанием органических веществ в воде. Мутагенная активность не выявлена.

Обработка речной воды диокси-

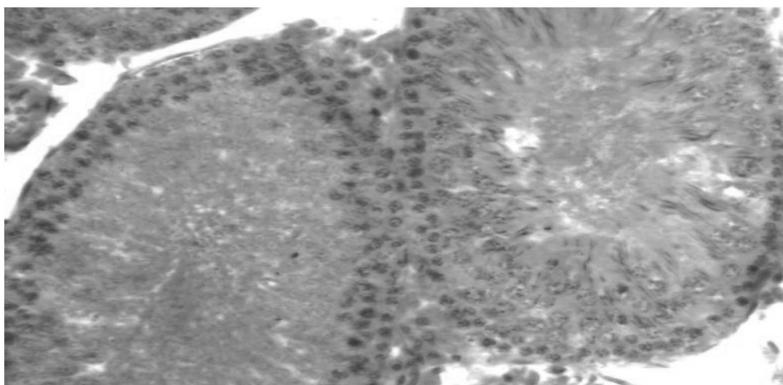


Рис. 1. Яичко крысы, получавшей 100 дней воду, содержащую диоксид хлора в концентрации 1,35 мг/дм³. Двухрядное и хаотичное расположение сперматогониев. Окр.: гематоксилин-эозин. Ув.: x 200.

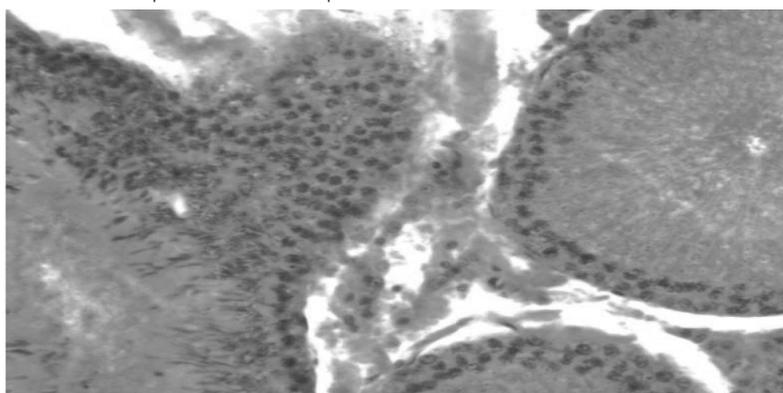


Рис. 2. Яичко крысы, получавшей 100 дней воду, содержащую диоксид хлора в концентрации 1,35 мг/дм³. Нагромождения сперматогониев. Окр.: гематоксилин-эозин. Ув.: x 200.

Таблица

Результаты токсико-генетической оценки проб воды р. Днепр (г. Запорожье) в бактериальной тест-системе *S. typhimurium* TA 100

№ п/п	Проба воды	Метод обработки	Токсичность жизнеспособных клеток, %	Мутагенная активность, отн. ед
	Контроль	—	100,0	1,0
1	Речная вода	Диоксид хлора, коагуляция, фильтрование	242,0	1,0
2	Речная вода	Диоксид хлора, коагуляция, фильтрование	148,6	1,0
3	Речная вода	Диоксид хлора, коагуляция, фильтрование, диоксид хлора	120	1,0
4	Речная вода	Диоксид хлора, коагуляция, фильтрование, хлор	290	1,0
5	Речная вода	Хлор, коагуляция, фильтрование, диоксид хлора	40	1,0
6	Речная вода	Хлор, коагуляция, фильтрование, хлор	40	2,0
7	Речная вода	Коагуляция, фильтрование, диоксид хлора	100	100
8	Речная вода	Коагуляция, фильтрование, хлор	30	5,0

дом хлора с последующей коагуляцией (2) приводила к значительному снижению стимулирующего эффекта в связи со снижением концентрации органических веществ. Количество клеток сальмонеллы в условиях этого эксперимента составила 148,6 % по сравнению с 242,0 % без обработки. Численность жизнеспособных клеток сальмонеллы в повторно обработанной диоксидом хлора речной воде после коагуляции (3) практически не отличалась от контрольных показателей. Исследуемые пробы воды не обладали мутагенной активностью в бактериальной тест-системе *S. typhimurium* TA 100, так как не индуцировали возникновение мутаций типа замены пар оснований.

Проба речной воды, обработанная по схеме "диоксид хлора, коагуляция, фильтрование, хлор" (4), не только не обладала токсичностью и мутагенной активностью, но оказывала большее стимулирующее влияние на бактериальный тест-объект, чем исходная речная вода. С нашей точки зрения, это объясняется образованием диоксида хлора из хлоритов под влиянием хлора, который является, по сравнению с последними, более сильным окислителем. При этом, пробы речной воды, обработанные хлором на стадии предокисления (5, 6) обладают токсичностью, а пробы (6 и 8) мутагенной активностью, что является следствием образования хлорорганических соединений.

Обсуждая данные литературы и результаты проведенных нами экспериментальных исследований, целесообразно отметить следующее.

С точки зрения гормезиса, как фундаментальной биомедицинской парадигмы, принципиально другим представляется решение такой важного вопроса, связанного с характеристикой риска здоровью, как соотношение понятий "безопасность и приемлемость". Теоретически любое воздействие, отличающееся от нуля, может привести к повышению вероятности нарушений состояния здоровья. В связи с этим возникает

необходимость введения в гигиене окружающей среды давно существующего в радиационной гигиене понятия о приемлемом риске — таком риске, который не требует дополнительных мер по его снижению и незначителен по отношению к рискам, существующим в повседневной жизни или деятельности людей [66].

Эта проблема подробно рассмотрена нами в предыдущей работе [67]. Здесь важно отметить, что в настоящее время в рамках ООН терминологическое понятие уязвимости человека вследствие изменения окружающей среды рассматривается в качестве нового критерия принятия управленческих решений по вопросам охраны здоровья и роста благосостояния населения. Это касается, прежде всего, формирования единого комплекса мероприятий по оценке уязвимости человека вследствие изменения окружающей среды и его адаптационных возможностей [68]

Применительно к диоксиду хлора как перспективному средству обеззараживания воды, и его производным (хлоритам и хлоратам), как это видно из вышеприведенных данных, гормезис следует рассматривать как то недостающее звено приемлемости риска, которого не доставало во всех предыдущих токсикологических исследованиях этого дезинфектанта [69]. Если диоксид хлора в дозах, оказывающих бактерицидное и вирулицидное действие [10], оказывает стимулирующее влияние на биоту совершенно различных уровней организации (бактерии и теплокровные), правомерно ли говорить об ограничении его использования, тем более ориентироваться в нормировании его производных хлоритов (0,2 мг/л) на общеизвестный Перечень (Предельно допустимые концентрации (ПДК) и ориентировочно безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования) 1983 года [70], а не на рекомендо-

дации ВОЗ (0,7 мг/л) [71].

Учитывая вышеизложенное, представляется необходимым сделать следующие выводы:

1. Гормезис следует рассматривать как самостоятельное направление исследований в современной токсикологии, сформировавшееся в фундаментальную и универсальную биомедицинскую парадигму.
2. Концепция гормезиса позволяет пересмотреть традиционные подходы к оценке, анализу и прогнозированию риска факторов окружающей среды, в том числе водного фактора, для здоровья человека. Это предполагает не уменьшение значимости, а тем более игнорирование их влияния, но обоснованное дифференцирование "пользы" или "вреда" таких факторов.
3. В токсикологии диоксида хлора как средства обеззараживания воды гормезис объясняет принципиальную разницу токсического воздействия больших (а поэтому нереальных для водоподготовки) доз этого дезинфектанта и стимулирующего воздействия малых (применяемых для обеззараживания воды) доз. Сочетание биоцидности (по отношению к водным патогенам) с биологической стимуляцией организма (с учетом его компенсаторных механизмов) следует, с нашей точки зрения, рассматривать как эффект синергизма. Если наша позиция верна, то в будущем это несомненно окажет большое влияние на методологию нормирования как диоксида хлора, как средств обеззараживания воды, так и некоторых ксенобиотиков.
4. Следует констатировать настоятельную необходимость проведения всесторонних исследований гормезиса как общеприкладного явления и использования его принципов в нормировании риска здоровью населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саноцкий И. В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И. В. Саноцкий, И. П. Уланова — М.: Медицина, 1975. — 328 с.
2. Лобуренко А. П. Обоснование гигиенических регламентов, обеспечивающих безопасность применения судовых мышьяксодержащих необрастающих красок : авт. дис. на соискание уч. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.07 "Гигиена" / А. П. Лобуренко. — К., 1990. — 25 с.
3. Герасимьяк Г. Р. Изучение влияния бис (п-трибутиллолова)-оксида на ГАМК-ергическую систему мозга in vitro / Г. Р. Герасимьяк, В. А. Розанов,

- Л. М. Шафран // Укр. биохим. журн. — 1994. — Т.66. — № 2. — С.161 — 167.
4. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек / А. И. Гоженко // дис. ... доктора мед. наук. — Черновцы, 1987. — 368 с.
 5. Большой Д. В. Гігієнічне значення особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки і біотрансформації малих доз ртуті : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. біол. наук / Д. В. Большой. — К., 2007. — 22 с.
 6. Rozanov V. A. Neuropathology studies in professional contact and experimental intoxication with tin-organic compound bis-(tri-n-butyltin)oxide / V. A. Rozanov, N. A. Neijmakova, L. M. Shafran // *Clinical Neuropathology*. — 1992. — V.11. — N 4. — P. 62 — 63.
 7. Симецкая С. О. Изучение некоторых механизмов действия стабилизаторов резин и пластмасс / С. О. Симецкая, Л. М. Шафран // *Актуальн. вопр. сан. химии и токс. синтетич. материалов судостроит. назначения. Материалы 3-й отраслевой научн. — техн. конф. 29-31 октября 1991 г.* — С. — Пб., 1991. — С. 64 — 65.
 8. Криштопенко С. В. Парадоксальная токсичность / С. В. Криштопенко, М. С. Тихов, Е. Б. Попова. — Нижний Новгород: Изд. Нижегородской гос. мед. акад., 2001. — 164 с.
 9. Шафран Л. М. Парадоксальная токсичность — интенсивно развивающееся направление современной токсикологии / Л. М. Шафран, Д. В. Большой // *Тези доповідей II з'їзду токсикологів України. 12-14 жовтня 2004 р.* — К., 2004. — С. 17-18.
 10. Мокієнко А.В. Еколого-гігієнічні основи безпечності води, що знезаражена діоксидом хлору / А.В. Мокієнко // дис. доктора мед. наук. — 14.02.01 — гігієна та професійна патологія.- Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України, Київ, 2009. — 348 с.
 11. Справочник по лабораторным методам исследования [под ред. Л. А. Даниловой] — СПб : Питер, 2003. — 736 с.
 12. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: справочное пособие / А. М. Горячковский. — 2 — е изд. перераб. и доп. — Одесса: Экология, 2005. — 616 с.
 13. Конторщикова К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: учебное пособие / К. Н. Конторщикова. — Н. Новгород, 2000. — 24 с.
 14. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. — 2-е изд. перераб. и доп. — Одесса: Астропринт, 1998. — Гл. Перекисное окисление липидов и антиоксидантов. — С. 361 — 373.
 15. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. — Л. : Медгиз, 1961. — 340 с.
 16. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / М. Ю. Коломоець, М. В. Шаплавський, Г. І. Мардар [та ін.]; за ред. М. Ю. Коломойця. — Чернівці : Буковинська державна медична академія, 1997. — 236 с.
 17. Коржевский Д. Э. Определение активности НАДФ-Н-диафаразы в головном мозге крыс после фиксации разной длительности / Д. Э. Коржевский // *Морфология*. — 1996. — Т. 109, № 3. — С. 76 — 77.
 18. Насибуллін Б.А. Участь NO — синтазних систем у процесах старіння шкіри / Б. А. Насибуллін, В. О. Ципкаленко, О. В. Паланічка // *Дерматологія та венерологія*. — 2002. — № 2. — С. 64 — 68.
 19. Гланц С. Медико — биологическая статистика. Пер. с англ. / Стентон Гланц // М.: Практика, 1999. — 4. Сравнение двух групп: критерий Стьюдента.- С. 81-119.
 20. Ames B. N. An improved bacterial test system of the detection and classification of mutagen and cancerogens / B. N. Ames, F. D. Lee, W. Durstin // *Proc. Nat. Sci. USA*. — 1973. — V 70, N 3. — P. 782 — 786.
 21. Васильева Т. В. Методика комплексной оценки токсичности и мутагенной активности в бактериальной (Salmonella typhimurium TA 98 и TA 100) и водорослевой (Chlorella vulgaris A) тест-системах / Т. В. Васильева, М. М. Панченко, Н. Ю. Васильева // *Интеллектуальные информационно-аналитические системы и комплексы*. — К., 2000. — С. 78-84.
 22. Luckey T. D. Insecticide hormoligosis / T. D. Luckey // *J. Econ. Entomol.* — 1968. — V. 61, N 1. — P. 7 — 12.
 23. Luckey T. D. Hormology with inorganic compounds / T. D. Luckey // *Environ. Qual. Saf. Suppl.* — 1975. — N 1. — P. 81 — 103, 115 — 118.
 24. Schatz A. The occurrence and importance of paradoxal effects in biological systems / A. Schatz, E. Schalscha, V. Schatz // *Comp. Sci.* — 1964. — V. 5, N 1. — P. 26 — 31.
 25. Baxenbaum H. Hormesis, Gompertz functions, and risk assessment / H. Baxenbaum, P. J. Neafsey, D. J. Fournier // *Drug Metab. Rev.* — 1988. — V. 19, N 2. — P. 195 — 229.
 26. Calabrese E. J. Hormesis as a biological hypothesis / E. J. Calabrese, L.A. Baldwin // *Environ Health Perspect.* — 1998. — V. 106, Suppl 1. — P. 357 — 362.
 27. Calabrese E. J. Hormesis: a highly generalizable and reproducible phenomenon with important implications for risk assessment / E. J. Calabrese, L.A. Baldwin, C. D. Holland // *Risk Anal.* — 1999. — V. 19, N 2. — P. 261 — 281.
 28. Calabrese E. J. The marginalization of hormesis / E. J. Calabrese, L.A. Baldwin // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2000. — V.19, N 1. — 32 — 40.
 29. Van der Schalie W. H. Ecological risk assessment: implications of hormesis / W. H. van der Schalie, J. H. Gentile // *J. Appl. Toxicol.* — 2000. — V. 20, N 2. — P. 131 — 139.
 30. Calabrese E. J. The frequency of U-shaped dose responses in the toxicological literature / E. J. Calabrese, L.A. Baldwin // *Toxicol Sci.* — 2001. — V.62, N2. — P. 330 — 338.
 31. Calabrese E. J. Hormesis: a generalizable and unifying hypothesis / E. J. Calabrese // *Crit. Rev. Toxicol.* — 2001. — V. 31, N 4-5. — P. 353 — 424.
 32. Calabrese E. J. The future of hormesis: where do we go from here? / E. J. Calabrese // *Crit. Rev. Toxicol.* — 2001. — V. 31, N 4-5. — P. 637 — 648.
 33. Chapman P. M. The implications of hormesis to ecotoxicology and ecological risk assessment / P. M. Chapman // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2001. — V. 20, N 10. — P. 499 — 505.
 34. Bailer A. J. Experiments, analyses and decisions: hormesis in ecotoxicology / A. J. Bailer // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2001. — V.20, N 10. — P. 507-509, discussion 529-531.
 35. Calabrese E. J. Hormesis and high-risk groups / E. J. Calabrese, L.A. Baldwin // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* — 2002. — V. 35, N3. — P. 414 — 428.
 36. Calabrese E. J. Hormesis: the dose-response revolution / E. J. Calabrese, L.A. Baldwin // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2003. — V.43. — P. 175 — 197.
 37. Calabrese E. J. The hormetic dose-response model is more common than the threshold model in toxicology / E. J. Calabrese, L.A. Baldwin // *Toxicol. Sci.* 2003. — V.71, N.2. — P. 246 — 250.
 38. Rozman K. K. Scientific foundations of hormesis. Part 2. Maturation, strengths, limitations, and possible applications in toxicology, pharmacology, and epidemiology / K. K. Rozman, J. Doull // *Crit. Rev. Toxicol.* — 2003. — V. 33, N 3 — 4. — P. 451 — 462.
 39. Calabrese E. J. Hormesis: from marginalization to mainstream: A case for hormesis as the default dose-response model in risk assessment / E. J. Calabrese // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 2004. — V. 197, N 2. — P. 125 — 136.

40. Rattan S. I. S. Aging, anti-aging, and hormesis / S. I. S. Rattan // *Mechanisms of Ageing and Development*. — 2004. — V. 125, N 3. — P. 285 — 289.
41. Calabrese E. J. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview / E. J. Calabrese, R. Blain // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — V. 202, N 3. — P. 289 — 301.
42. Calabrese E. J. Historical blunders: how toxicology got the dose-response relationship half right / E. J. Calabrese // *Cell Mol. Biol (Noisy-le-grand)*. — 2005. — V. 14, N 51(7). — P. 643 — 654.
43. Calabrese E. J. Toxicological awakenings: the rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology / E. J. Calabrese // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — V. 204, N 1. — P. 1 — 8.
44. Thayer K. A. Fundamental Flaws of Hormesis for Public Health Decisions / K. A. Thayer, R. Melnick, K. Burns [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2005. — V. 113, N 10. — P. 1271 — 1276.
45. Calabrese E. J. Paradigm lost, paradigm found: the re-emergence of hormesis as a fundamental dose response model in the toxicological sciences / E. J. Calabrese // *Environ. Pollut.* — 2005. — V. 138, N 3. — P. 379 — 411.
46. Cook R. The Importance of Hormesis to Public Health / R. Cook, E. J. Calabrese // *Environ. Health Perspect.* — 2006. — V. 114, N 11. — P. 1631 — 1635.
47. Mattson M. P. Hormesis defined / M. P. Mattson // *Ageing Research Reviews*. — 2008. — V. 7, N 1. — P. 1 — 7.
48. Marini A. M. Hormesis: A promising strategy to sustain endogenous neuronal survival pathways against neurodegenerative disorders / A. M. Marini, H. Jiang, H. Pan [et al.] // *Ageing Research Reviews*. — 2008. — V. 7, N 1. — P. 21 — 33.
49. Calabrese E. J. Hormesis: why it is important to toxicology and toxicologists / E. J. Calabrese // *Environ. Toxicol. Chem.* — 2008. — V. 27, N 7. — P. 1451 — 1474.
50. Hoffmann G. R. A Perspective on the scientific, philosophical and policy dimension of hormesis / G. R. Hoffmann // *Dose-Response*. — 2009. — N 7. — P. 1 — 51.
51. Мокиєнко А. В. Диоксид хлора и питьевая вода: к обоснованию безвредности (сообщение 1) / А. В. Мокиєнко, Н. Ф. Петренко, А. И. Гоженко [и др.] // *Современные проблемы токсикологии*. — 2008. — № 1. — С. 42 — 45.
52. Мокиєнко А. В. Диоксид хлора и питьевая вода: к обоснованию безвредности (сообщение 2) Хлориты как производные диоксида хлора / А. В. Мокиєнко, Н. Ф. Петренко, А. И. Гоженко [и др.] // *Современные проблемы токсикологии*. — 2008. — № 2. — С. 51 — 54.
53. Мокиєнко А. В. Диоксид хлора и питьевая вода: к обоснованию безвредности (сообщение 3) Оценка значимости хлоратов как производных диоксида хлора / А. В. Мокиєнко, Н. Ф. Петренко, А. И. Гоженко [и др.] // *Современные проблемы токсикологии*. — 2008. — № 3. — С. 28 — 32.
54. Насибуллин Б.А. Морфологические особенности органов пищеварения и репродукции при длительном влиянии диоксида хлора и его производных (хлоритов и хлоратов) / Б.А. Насибуллин, А. В. Мокиєнко, Н. Ф. Петренко [и др.] // *Вісник морфології*. — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 219 — 221.
55. Насибуллин Б.А. Особенности состояния обмена некоторых управляющих молекул при длительном потреблении воды, содержащей диоксид хлора или его производные / Б.А. Насибуллин, А. В. Мокиєнко, Н. Ф. Петренко [и др.] // *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. — 2008. — № 1 (11). — С. 88 — 93.
56. Suh D. H. Biochemical interactions of chlorine dioxide and its metabolites in rats / D. H. Suh, M. S. Abdel-Rahman, R. J. Bull // *Arch. Environ. Contam. and Toxicol.* — 1984. — V. 13, N 2. — P. 163 — 169.
57. Couri D. Toxicological Effects of Chlorine Dioxide, Chlorite and Chlorate / D. Couri, M. S. Abdel-Rahman, R. J. Bull // *Envir. Health Perspectives*. — 1982. — N 46. — P. 13 — 21.
58. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин [и др.]. — М.: Наука, 1997. — Глава 2. NO-синтазная компонента цикла оксида азота в присутствии кислорода. — С. 30 — 41.
59. Проблемы оксида азота и циклическости в медицине / В. П. Реутов, А. И. Гоженко, Е. Г. Сорокина [и др.]. — Одесса, 2005. — С. 51 — 61
60. Ignaro L. J. Nitric Oxide / L. J. Ignaro // *Biology and Pathbiology*. — NY: Academic Press, 2000. — 1017 p.
61. Calabrese E.J. Nitric oxide: biphasic dose responses / E. J. Calabrese // *Crit. Rev. Toxicol.* 2001 — N. 4 — 5. — P. 489 — 501.
62. Петренко Н. Ф. Гигиеническая оценка комбинированного применения хлора и диоксида хлора при очистке воды из р. Днепр / Н. Ф. Петренко, А. В. Мокиєнко, Н. И. Андрейцова [и др.] // *Сборник докладов 7-го Международного конгресса "Вода: экология и технология" (ЭКВАТЭК-2006)*. — 2006, М.: ЗАО "Фирма СИБИКО Интернэшнл". — С. 917 — 918.
63. Петренко Н. Ф. Гігієнічне обґрунтування оптимального застосування окислювачів (хлору і діоксиду хлору) в процесі очистки води з р. Дніпро / Н. Ф. Петренко, А. В. Мокиєнко, Н. І. Андрейцова [та ін.] // *Збірка тез доповідей науково-практичної конференції (Другі марзєєвські читання) "Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України"*. — 2006, Київ: ІГМЕ ім. О.М.Марзєєва АМН України. — С. 43 — 45.
64. Петренко Н. Ф. Оптимальное обеззараживание при подготовке питьевой воды из р. Днепр / Н.Ф.Петренко // *Матеріали наук. — практ. конф. IV Міжн. водного форуму "АКВА УКРАЇНА — 2006"*. — Київ, Українська водна асоціація, 2006. — С.289 — 290.
65. Петренко Н. Ф. Комбинированное применение хлора и диоксида хлора при подготовке питьевой воды из р. Днепр / Н. Ф. Петренко, А. В. Мокиєнко, Т. В. Васильева // *Гигиена населенных мест*. — 2006. — Вып. 48. — С. 112 — 116.
66. Рахманин Ю. А. Методологические проблемы оценки угроз здоровью человека факторов окружающей среды / Ю. А. Рахманин, С. М. Новиков, Г. И. Румянцев // *Гигиена и санитария*. — 2003. — № 6. — С. 5 — 10.
67. Мокиєнко А. В. Токсиколого-гигиеническая оценка диоксида хлора как средства обеззараживания воды (обзор литературы и результатов собственных исследований) / А. В. Мокиєнко, Н. Ф. Петренко, А. И. Гоженко // *Современные проблемы токсикологии*. — 2006. — № 4. — С. 44 — 49.
68. Рахманин Ю. А. Стратегические подходы управления рисками для снижения уязвимости человека вследствие изменения водного фактора / Ю. А. Рахманин, О. Д. Дорошина // *Гигиена и санитария*. — 2010. — № 2. — С. 8 — 13.
69. Петренко Н. Ф. Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки / Н. Ф. Петренко, А. В. Мокиєнко // *Одесса: Изд-во "Optimum"*, 2005. — 486 с.
70. Предельно допустимые концентрации (ПДК) и ориентировочно безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: № 2932 — 83. — М.: МЗ СССР, 1983. — 61 с.
71. Guidelines for drinking water quality. — The 3rd ed. — Recommendations. — World Health Organisation. — Geneva. — 2004. — V.1. — 495p.

Надійшла до редакції 08.06.2010