

УДК 615.9:616.15:615.099

ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ КАК ПРОБЛЕМА ТОКСИКОЛОГИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ЕЕ РЕШЕНИЮ

В.Г.Шуляк, П.Г.Жминько

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И.Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. В комплексной оценке токсических свойств пестицидов при гигиеническом нормировании обязательной составляющей являются гематологические исследования, позволяющие оценить неблагоприятные эффекты на систему крови и разработать превентивные меры по снижению риска воздействия ксенобиотиков на здоровье человека. Несмотря на это, в литературе периодически появляются публикации о развитии гематологических заболеваний у людей в результате контакта с пестицидами. В настоящей статье обобщены и представлены некоторые особенности экспериментальных исследований по выявлению гематотоксических эффектов ксенобиотиков, выделены основные неблагоприятные эффекты, позволяющие оценить потенциальную опасность химических веществ по критерию «гематотоксичность». Определены подходы к углубленному изучению влияния пестицидов на систему крови и интерпретации полученных результатов.

Ключевые слова: пестициды, кроветворная система, гематотоксичность.

Основной задачей комплексного гигиенического нормирования пестицидов является всестороннее изучение характера их токсического влияния на организм, возможных отдаленных эффектов действия и недопущение в практику сельского хозяйства опасных для здоровья человека пестицидов и их комбинаций. Для этого проводятся разноплановые экспериментальные токсикологические исследования, позволяющие охарактеризовать влияние пестицидов на различные органы и системы организма разных видов животных, выявить зависимость «доза-время-эффект», определить механизмы токсического и специфического действия и на основе полученных результатов (с учетом отдаленных эффектов действия) обосновать ДСД для человека.

Гематологические исследования всегда являлись обязательной составляющей в комплексной оценке токсических свойств пестицидов при их гигиеническом нормировании. Оценка влияния на систему крови ранее основывалась на изучении изменений периферической крови у лабораторных животных. Так, в 60-80-х годах прошлого столетия многие исследователи (Н.К. Стацек, 1960; Ю.С. Каган, 1963; Т.Н. Паньшина, 1964; В.В. Тарашук, 1967; Л.М. Сасинович, 1968; В.И. Матюшина, 1968; И.Н. Крайнюков, 1969; А.М. Медовар, 1969; А.В. Болотный, 1973; К. Ахмеджанов, 1976 и др.) отмечали изменения отдельных

показателей периферической крови при воздействии пестицидов различных химических классов [1-10] и считали, что пестициды не оказывают влияния на систему крови в целом. Так, в 1977 г. профессор Ю.С.Каган в своей монографии «Токсикология фосфорорганических пестицидов» [1] писал, что кровь — это один из интегральных показателей, который отражает действие пестицида на те или иные системы организма. Таким образом, крови отводилась вторичная роль: как связующей между различными органами и системами, а анемиям и нарушениям в белой крови — как синдромам интоксикаций.

Наряду с этим, в литературе стали появляться описания случаев возникновения гематологических заболеваний у людей при длительном профессиональном и бытовом контакте или после перенесенных острых отравлений пестицидами: это пернициозная, гипо- и апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, порфирия, миелобластическая лейкемия [2-8]. Однако экспериментальные исследования процессов кроветворения в костном мозге были единичными и только для тех пестицидов, для которых была доказана связь с развитием гематологического заболевания у людей [2].

В настоящее время во всем мире и в Украине отмечается рост заболеваний

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

крови и кроветворных органов, в том числе злокачественных [9–12]. Ученые разных стран публикуют эпидемиологические данные о развитии гематологических заболеваний у людей в результате производственного, сельскохозяйственного, бытового контакта с пестицидами. Это полидефицитные, гемолитическая, гипопластическая, апластическая анемии, агранулоцитоз, панцитопения, миелодиспластический синдром, а также онкологические заболевания (Неходжкинская лимфома, острый и хронический лимфолейкоз, множественная миелома) [13–17]. Эпидемиологические исследования по развитию онкогематологических заболеваний проводили на всех континентах, при разных условиях сельскохозяйственного производства, с качественно и количественно различными нагрузками пестицидов и с учетом различного спектра конкурирующих факторов. В последнее время с целью доказательства достоверной связи развития каждого из видов рака крови с воздействием пестицидов эпидемиологические данные подвергаются мета-анализу и рассчитываются факторы риска их возникновения для подтверждения канцерогенности [18–20].

В течение многих лет мы также изучали морфологический состав периферической крови у лабораторных животных при воздействии многих пестицидов из различных химических классов в острых, подострых, субхронических и хронических экспериментах при различных путях поступления в организм. При анализе получаемых результатов мы пришли к заключению, что при воздействии некоторых пестицидов не все наблюдавшиеся изменения проявлялись только на уровне крови.

В последующем проведенные комплексные гематологические исследования, включавшие изучение показателей периферической крови, морфологических изменений и цитохимического статуса клеток крови, а также процессов кроветворения в костном мозге и селезенке показали, что некоторые представители пестицидов из различных химических классов и их комбинации приводили к нарушениям процессов гемопоэза (плондрел, циклофос, поликарбацин, децис, фоксим, комбинация дециса с дурсбаном, дециса с

фоксимом). Некоторые пестициды оказывали токсическое влияние как на циркулирующую кровь, так и на костный мозг, затрагивая клетки разных ростков кроветворения на различных уровнях пролиферации, дифференциации и созревания, а некоторые (плондрел и комбинация дециса с фоксимом) на ранние их стадии: вплоть до полипотентной клетки-предшественницы [21–26].

При экспертизе материалов досье фирм на новые молекулы пестицидов, предлагавшихся для регистрации в Украине, с целью оценки характера их токсического действия на организм и обоснования ДСД для человека в обязательном порядке проводится тщательный анализ возможных проявлений их гематотоксического действия. В результате проведенной экспертизы было установлено, что многие из веществ в той или иной мере приводили к нарушениям в красной и белой крови. Среди этих веществ имелись представители, оказывавшие токсическое действие на костный мозг, вызывая угнетение тех или иных ростков кроветворения, а также с двойным или тройным механизмом развития гематологических нарушений. Только для малого числа пестицидов, вызывавших нарушения гематологических показателей, изучалось влияние на кроветворение и устанавливался механизм их гематотоксического эффекта. О характере изменений в костном мозге судили, в основном, на основании визуального анализа гистологических срезов костного мозга без количественной оценки процессов гемопоэза.

Учитывая вышеизложенное, считаем, что основной задачей гематологов, работающих в области токсикологии пестицидов и других химических веществ, является углубленная и многогранная оценка их влияния на систему крови. Экспериментальная и экспертная оценка пестицидов требует более тщательного подхода к анализу результатов гематологических исследований, целью которого должно быть исключение возможности применения веществ, которые могут привести к гематологическим заболеваниям у людей. Длительный опыт экспериментальной и экспертной работы позволил нам выработать подходы и критерии к оценке гематотоксического действия пестицидов [27].

На первом этапе проводится скрининг гематотоксичности пестицидов по показателям периферической крови в острых, подострых и/или субхронических экспериментах. В соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP) для скрининга гематотоксичности пестицидов предусматривается проведение достаточно стандартизированного набора гематологических тестов (содержание гемоглобина, количество эритроцитов, уровень гематокрита, коэффициенты красной крови, количество тромбоцитов, общее количество лейкоцитов и дифференциальный подсчет лейкоцитарной формулы). Вместе с тем, при первичной оценке гематотоксического действия недостаточно данных полного общего анализа крови. Необходимы также результаты подсчета количества ретикулоцитов и анализа морфологических нарушений в клетках красной и белой крови. На стадии скрининговой оценки гематотоксичности по показателям периферической крови имеется возможность установить — являются ли выявленные изменения действительно перераспределительными и отражающими состояние других органов и систем организма или оказывают токсический эффект на циркулирующую кровь. При этом результаты скрининговой оценки позволяют только предположить возможное влияние на кроветворение. Поэтому в случае выявления изменений, указывающих на гематотоксический эффект, для адекватной оценки гематотоксичности необходимо проводить последующий более углубленные исследования (как при остром, так и хроническом воздействии ксенобиотика). Целью расширенного анализа является выяснение характера и механизма токсического действия пестицида как в циркулирующей крови, так и в костном мозге, селезенке и других кроветворных органах, а именно оказывает ли вещество действие на процессы гемопоэза, изменяет ли синтез гемоглобина (приводит к нарушению порфиринового обмена, мет- и сульфгемоглобинообразованию и прочим нарушениям). При этом для дифференцировки повреждений необходимо привлекать имеющиеся отношение к системе крови данные биохимических, патоморфологических исследо-

ваний и опытов по изучению механизма гематотоксического действия. Зная проявления гематологических заболеваний у людей, следует находить возможность постановки диагноза гематологического заболевания у животных с целью экстраполяции экспериментальных данных на человека.

При исследовании крови на лабораторных животных следует учитывать, что процент изменений показателей не так уж высок и не полностью отражает глубину повреждений в органах кроветворения. Ранее мы проводили сравнительный анализ изменений гематологических показателей у лабораторных животных и у людей при острых отравлениях фосфорорганическими пестицидами (хлорофос, карбофос, диметилдихлорвинилфосфат) в изотоксических дозах [21]. Было показано, что изменения показателей периферической крови у людей и белых крыс осуществляются однонаправленно, но у человека они были более выражены. Это объясняется тем, что для половозрелых грызунов (крысы, мыши, морские свинки) характерен генетически обусловленный защитный механизм в виде активации экстрамедуллярного кроветворения в селезенке [28, 29], что в некоторой степени компенсирует показатели крови при действии гематотоксиканта. При депрессии кроветворения в костном мозге у лабораторных животных, в зависимости от степени угнетения возрастает и степень развития экстрамедуллярного гемопоэза в селезенке, а также в других кроветворных органах (печень, лимфоузлы, почки, легкие). В связи с этим при экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека обязательно необходимо учитывать особенности реактивности их кроветворной системы.

Следует также принимать во внимание, что в отличие от гистологической оценки влияния вещества на органы кроветворения, более убедительным является количественный анализ процессов гемопоэза. Более объективную оценку воздействия ксенобиотиков на процессы гемопоэза позволяет дать анализ миелограммы/спленограммы: подсчет клеточных элементов всех ростков кроветворения на разных стадиях дифференциации и созревания, соотношение клеточности тех или иных рост-

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

ков гемопоэза по отношению друг к другу, число митозов, а также морфологически измененных или разрушенных клеток. Кроме того, необходимо проводить подсчет общего количества миелокариоцитов и рассчитать абсолютное содержание каждого из видов клеток. Подсчет миелограммы/спленограммы позволяет не только понять возможный механизм действия вещества на систему крови, но и оценить все этапы процесса кроветворения — от стволовой клетки костного мозга до пула зрелых циркулирующих клеток периферической крови.

Накопленный опыт экспериментальных исследований и экспертной оценки позволяет нам сделать вывод о том, что наиболее опасными с точки зрения гематотоксичности являются пестициды, при действии которых:

- проявляется гематотоксический эффект на уровне низких доз, особенно при небольшом разбросе (шаге) доз;
- нет четкой зависимости «доза-эффект»;
- изменения прогрессируют во времени;
- гематотоксическое действие проявляется в поздние сроки эксперимента и/или не восстанавливается с прекращением воздействия;
- наблюдается выраженная избирательность действия на систему крови, а также видовая и половая чувствительность;
- угнетается кроветворение, особенно на ранних стадиях пролиферации клеток — на уровне стволовых и полипотентных предшественников;
- отмечается развитие выраженного экстрамедуллярного кроветворения;
- наблюдается инволюция селезенки и тимуса;
- выявляется выраженный гемолиз эритроцитов в кровяном русле и особенно тех из них, которые при этом угнетают эри-тропоэз в костном мозге;
- отмечаются нарушения порфиринового обмена, что может привести к порфирии, диагностика и лечение которой представляет значительные трудности;
- а также вещества с двойным, тройным (несколькими) механизмами развития гематотоксичности;
- комбинированные препараты, содержащие в своем составе действующие веще-

ства, обладающие однонаправленным механизмом гематотоксичности, особенно если они нарушают процессы кроветворения.

Известно, что болезни химической этиологии, в том числе и гематологические, в отличие от классических заболеваний, имеют много своих особенностей. Они часто протекают нетипично, так как в основе их развития задействованы различные механизмы токсического влияния на организм. Это обусловлено тем, что абсорбировавшись в кровь, вещество разносится кровью в разные органы и системы организма. Молекулы и их части, образовавшиеся в процессе метаболизма, могут вызывать нарушения в разных органах и системах организма, в частности влиять как на клетки циркулирующей крови, так и на кроветворные органы. Последнее является наиболее опасным в плане возможного развития гематологических заболеваний у людей в результате контакта с такими веществами. Дифференциальная диагностика и лечение таких патологий нестандартны и для практических врачей представляют значительные трудности.

В связи с этим, для корректной оценки гематотоксических эффектов, которые могут возникать при воздействии пестицидов, должны быть подготовлены специалисты гематологи, работающие в области токсикологии. Экспериментатор гематолог-токсиколог должен хорошо знать отличительные особенности системы крови лабораторных животных и человека, характер возможных проявлений гематотоксического действия пестицидов. Для этих целей должны быть задействованы специалисты, получившие образование в области лабораторной и клинической диагностики гематологических заболеваний у людей. Только высокопрофессиональный гематолог-токсиколог сможет обеспечивать адекватную интерпретацию результатов гематологических исследований при воздействии любых химических веществ и осуществлять корректную экстраполяцию экспериментальных данных на человека.

Выводы

1. Исследования гематотоксичности химических веществ, в том числе и пести-

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

цидов, являются актуальной задачей современной токсикологии.

2. Изучение гематотоксичности ксенобиотиков должно осуществляться поэтапно. При выявлении гематотоксических эффектов на скрининговом этапе, необходимо предусматривать последующие более расширенные и углубленные экспериментальные исследования, целью которых является выяснение характера и механизма токсического действия ксенобиотика

как на циркулирующую кровь, так и на процессы кроветворения.

3. Учитывая негативное воздействие химических веществ на систему крови человека, необходима разработка более современных подходов к экспериментальным исследованиям гематотоксичности и экстраполяции данных с животных на человека.

4. Для решения указанной проблемы требуется специальная подготовка гематологов-токсикологов.

ЛИТЕРАТУРА

- Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов / Ю.С. Каган. — М.: Медицина, 1977. — 296 с.
- Польченко В.И. Отравления пестицидами по данным мировой литературы / В.И. Польченко // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений: Материалы IV Всес. науч. конф. по гигиене и токсикологии пестицидов, 11-14 июня 1968 г. — Киев: ВНИИГИНТОКС, 1968. — Вып. 6. — С. 61–72.
- Каган Ю.С. Общая характеристика отравлений / Под ред. М.Л.Тараховского. — Киев: Здоров'я, 1973. — С. 5–14.
- Буркацкая Е.Н. Лабораторная диагностика интоксикаций пестицидами / Е.Н. Буркацкая, Г.Г. Лысина, В.Н.Карпенко. — М.: Медицина, 1978. — 128 с.
- Morgan D.P. Anemia associated with exposure to lindane / P.D.Morgan, M.E.Stockdale, J.R.Robertsetal // Arch. Environ. Health. - 1980. — 35 (5). — P. 307–310.
- Справочник по профессиональной патологии / Под ред. Л.Р.Грацианской, В.Е.Ковшило. — Л.: Медицина, 1981. — 373 с.
- Konopska L. Spoztrzezenia kliniczne dotyczace niedokrwistosci aplastycznej wywolanej przez weglowodory chlororganiczne / L.Konopska, T.Gorski, H.Zdiechowska et al. // Pol. tyg. lek. — 1982. — 37 (34, 35). — P. 1003–1006.
- Roberts H.J. Aplastic anemia and red cell aplasia due to pentachlorophenol // South. Med. J. — 1983. — 76 (1). — P. 45–48.
- В.Л.Новак Институт патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины. — Львов. <http://m-1.com.ua/?aid=697>
- Fleming L.E. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators / L.E.Fleming, O.Gomez-Marin, D.Zhengetal // American Journal of Industrial Medicine. — 2003. — V. 43. — I. 2. — P. 227–233.
- Иванов В.К. Анализ заболеваемости лейкозами детского населения России в зависимости от загрязнения окружающей среды техногенными источниками / В.К.Иванов, А.Ф.Цыб, А.И.Горский, С.Е.Хайт // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 1. — С. 78–79.
- Гордиенко С. М. Онкологические заболевания в Украине. Парламентские слушания 27.03.2015. — Киев. <http://health-ua.com/article/606.html>
- Rugman F.P. Aplastic anemia associated with organochlorine pesticide: case reports and review of evidence / F.P.Rugman, R.Cossick // J. Clin. Pathol. — 1990. — 43(2). — P. 98–101.
- The role of occupational and environmental exposures in the aetiology of acquired severe aplastic anaemia: a case control investigation / K.R.Muir, C.E.Chilvers, C.Harriss [et al.] // Br. J. Haematol. — 2003. — 123 (5) — P. 906–914.
- Абдулкадыров К.М. Депрессия гемопоэза в результате производственных интоксикаций Клиническая гематология: / К.М. Абдулкадыров Справочник. — Питер, 2006. — 448 с.
- Risk of aplastic anemia and pesticide and other chemical exposures / N.Prihartono, D.Kriebel, S.Woskie [et al.] // Asia Pac. J. Public Health. — 2011. — 23(3). — P. 369–377.
- Пестициды как причина лейкозов. Болезни крови у сельскохозяйственных работников. http://meduniver.com/Medical/gematologia/selskoe_xoziaistvo_i_lei_kozi.html
- Michelle C. Residential Pesticides and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis / C.T.Michelle, T.W.Donald, D.Krewski // Environmental Health Perspectives. — 2010. — 118(1). — P. 33–41.
- Alavanja M.C. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review / M.C.Alavanja, M.R.Bonner // J. Toxicol. Environ. Health B: Crit. Rev. — 2012. — 15. — P. 238–263.
- Pesticide Exposure as a Risk Factor for Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis Based on 1,942 Cases and 5,359 Controls. Published: October 21, 2014 / J. Jin, M. Yu, C. Hu [et al.] <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0110850>
- Шуляк В.Г. Влияние фосфорорганических пестицидов на гемопоэз: автореф. дисс... канд. биол. наук / В.Г. Шуляк. — Киев, 1989. — 22 с.
- Шуляк В.Г. Принципы экспериментальной оценки гематотоксического действия пестицидов на примере влияния циклофоса и плондрела на систему крови / В.Г. Шуляк // Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов. — Киев, 1989. — Вып. 19. — С. 130–134.
- Shulyak V.G. Combined and isolated effect of pesticides on blood system / V.G. Shulyak // Health, Safety and Ergonomic Aspects in Use of Chemicals in Agriculture and Forestry. Processings of the XII Joint CIGR, IAAMRH, IUFRO intern. symp., 8–11 June, 1993. — Kiev. — P. 219–224.

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

24. Shulyak V.G. Hematologic effects of some pesticides, depending on chemical structure / V.G. Shulyak // Pharmacology and Toxicology. EUROTOX, 97, Diversification in Toxicology: Man and Environment. - Aarhus, Denmark, June 25–28, 1997. – P. 111–112.
25. Shulyak V.G. The dependence of changes in blood system by organophosphorus pesticides' action from its chemical structure / V.G. Shulyak // Abstracts of EUROTOX'2001, 13-16 September 2001, Military Museum, Istanbul, Turkey / Toxicology Letters/ 123 (Suppl.1), 1–154 (2001).
26. Шуляк В.Г. Достижения в области изучения влияния пестицидов на систему кроветворения // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 1. – С. 52–57.
27. Шуляк В.Г. Методологічні підходи до оцінки гематотоксичної дії пестицидів при їх гігієнічному нормуванні / В.Г. Шуляк // Актуальні проблеми екогігієни і токсикології: Матеріали науково-практичн. конф. 28-29 травня 1998. – Ч.1. – Київ, 1998. – С. 246–249.
28. Pantel K. A mathematical model of erythropoiesis in mice and rats. Part. 4: Differences between bone marrow and spleen / K.Pantel, M.Loeffler, B.Bungart, H.E.Wichmann. – Cell Tissue Kinet., 1990. – 23. – P. 283–297.
29. Шуляк В.Г. Проблеми оцінки гематотоксичності пестицидів / В.Г. Шуляк // Актуальні питання токсикології. Безпека життєдіяльності людини, VIII International Scientific and Practical Conference "Actual Problems of Toxicology. Safety of Human Environment" 4–9 June, 2007. – Abstr. – Kyiv, 2007. – P. 80.

**ГЕМАТОТОКСИЧНІСТЬ ЯК ПРОБЛЕМА ТОКСИКОЛОГІЇ ХІМІЧНИХ
РЕЧОВИН ТА ДЕЯКІ ПІДХОДИ ДО ЇЇ ВИРІШЕННЯ**

В.Г.Шуляк, П.Г.Жмілько

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. У комплексній оцінці токсичних властивостей пестицидів при гігієнічному нормуванні обов'язковою складовою є гематологічні дослідження, що дозволяють оцінити несприятливі ефекти на систему крові та розробити превентивні заходи зі зменшення ризику впливу ксенобіотиків на здоров'я людини. Незважаючи на це в літературі періодично з'являються публікації про розвиток гематологічних захворювань у людей в результаті контакту з пестицидами. В даній статті узагальнено та представлено деякі особливості експериментальних досліджень по виявленню гематотоксичних ефектів ксенобіотиків, виокремлено основні несприятливі ефекти, що дозволяють оцінити потенційну небезпеку хімічних речовин за критерієм «гематотоксичність». Визначено підходи щодо поглибленого вивчення впливу пестицидів на систему крові та зроблено інтерпретацію одержаних результатів.

Ключові слова: пестициди, гематотоксичність, проблеми оцінки.

**HAEMATOTOXICITY AS AN ISSUE FOR TOXICOLOGY
OF CHEMICAL SUBSTANCES AND SOME APPROACHES TO RESOLVE IT**

V.G.Shulyak, P.G.Zhminko

*L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine,
Kyiv, Ukraine*

ABSTRACT. Haematological studies allowing to assess unfavourable effects on blood system and to develop preventive measures for the reduction of the risk of xenobiotic influence on human health are an indispensable part of complex assessment of toxic properties of pesticides upon hygienic rating. In spite of this fact, publications on the development of haematological diseases in human as the result of contact with pesticides regularly occur in the literature. This article summarises and provides some of the peculiarities of experimental studies on the detection of haematological effects of xenobiotics, where the main unfavourable effects that allow assessing potential hazard of the chemical substances by the criterion "haematotoxicity" are emphasised. Approaches to the deep exploration of the effect of pesticides on the blood system and interpretation of the obtained results have been established.

Key words: pesticides, haematotoxicity, challenges of assessment.

Надійшла до редакції 17.03.2017 р.