

# ПРОМИСЛОВА ТОКСИКОЛОГІЯ: ДОСВІД ТА ПЕРСПЕКТИВИ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ (ювілейні нотатки)

*І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, М.М. Коршун, Л.М. Краснокутська, Т.К. Короленко*

**РЕЗЮМЕ.** В статті представлений підсумок наукової діяльності лабораторії промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ "Інститут медицини праці НАМН України" за 40-річний відрізок часу, висвітлено основні напрямки поточних і перспективи майбутніх досліджень в галузі токсикології, викладено результати експериментальних досліджень та їхнє значення для теорії і практики медицини праці, серед яких розробка концепції впливу хімічних чинників малої інтенсивності, обґрунтування принципів, показників і критеріїв оцінки норми, передпатології і патології хімічного генезу, заходи індивідуальної біологічної профілактики, впровадження альтернативних методів.

**Ключові слова:** промислова токсикологія, хімічні чинники, важкі метали, біологічна профілактика, альтернативні методи.

**РЕЗЮМЕ.** В статье подведен итог научной деятельности лаборатории промышленной токсикологии и гигиены труда при использовании химических веществ за 40-летний срок, представлены основные направления текущих и перспективных научных направлений в области токсикологии. Изложены результаты экспериментальных исследований и их значение для теории и практики медицины труда. Среди них: разработка концепции влияния факторов малой интенсивности, обоснование принципов, показателей и критериев оценки нормы, передпатологии и патологии химического генеза, способы индивидуальной биологической профилактики, внедрение альтернативных методов.

**Ключевые слова:** промышленная токсикология, химические факторы, биологическая профилактика, альтернативные методы, нанотоксикология.

**SUMMARY.** The article summarizes the scientific activity of the Laboratory of Industrial Toxicology and Occupational Health in the use of chemicals over 40 years the main present day and perspective scientific directions are laid down as well as the results of experimental studies; their significance for the theory and practice is underlined. The development of the concept on the effect of factors of low intensity, substantiation of principles, indices and criteria in the assessment of norms, prepathology and pathology of the chemical genesis are among them.

**Key words:** industrial toxicology, chemical factors, biological prevention, alternative methods, nanotoxicology.

Наближаючись до знаменного ювілею — 85-річчя від дня заснування нашого рідного Інституту медицини праці НАМН України (в минулому Науково-дослідний Інститут гігієни праці і профзахворювань МОЗ України), виправданною є спроба ретельніше зупинитися на одному з пріоритетних наукових напрямків, що послідовно розвивається в інституті: дослідження впливу на організм працюючих різних хімічних речовин, сполук, матеріалів як промислових отрут.

Різні аспекти вивчення саме промислових отрут — класичних і нових, — які мають місце в сучасних сферах виробництва, техніки, науки, втілювалися в розробки науковців лабораторії протягом всіх 40 років її діяльності. Слід наголосити, що лабораторію як самостійний науковий підрозділ було засновано 11 вересня 1972 року. Отже, чотири десятиріччя дослідницької діяльності є вагомим приводом озирнутися на пройдені роки, підвести деякі підсумки, спробувати засвоїти уроки минулого і поміркувати над перспективами подальших досліджень.

Слід відзначити, що головна спрямованість і зміст діяльності лабораторії позначена вже в самій її назві — "Лабораторія промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин". Якщо в більшості наукових установ аналогічного профілю подібний підрозділ займається переважно експеримен-

тально-токсикологічними дослідженнями, то в даному випадку з самого початку в лабораторії було прийнято й реалізовано принцип органічного поєднання експериментів на тваринах, які проводяться в лабораторних умовах, з гігієнічними дослідженнями, що виконуються безпосередньо в умовах виробництва. Таким чином, як підкреслював один із засновників промислової токсикології Микола Сергійович Правдін, основу діяльності підрозділів такого профілю повинна складати нероздільна тріада: експеримент, гігієнічні дослідження та клінічні спостереження. Принцип єдності експерименту та гігієнічних досліджень дозволяє розробляти відповідні нормативні, методичні та профілактичні рекомендації, визначати і впроваджувати в практику науково обґрунтовані регламенти. А спостереження в клініці — обґрунтовувати і використовувати адекватні засоби профілактики і лікування професійних захворювань.

## Досвід надбань минулого та їх сучасна наступність

За визначенням промислова токсикологія — розділ гігієни, що вивчає дію на організм людини шкідливих речовин з метою створення безпечних умов праці на виробництві, попередження професійних отруєнь. Отже, основними завданнями промислової токсикології є:

- дослідження впливу шкідливих хімічних речовин на організм працюючих;

- визначення особливостей та механізмів їхньої токсичної дії,
- обґрунтування гігієнічних нормативів та критеріїв діагностики інтоксикацій;
- пошук ефективних засобів профілактики і лікування патології хімічного генезу.

Відповідно до зазначеного вище, основними напрямками наукової діяльності лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин були і є:

- Оцінка токсичності, умов праці та обґрунтування гігієнічних нормативів (ГДК і ОБРВ) різних хімічних речовин у повітрі робочої зони.
- Токсиколого-гігієнічні дослідження впливу на організм людини і середовище його існування сполук важких металів.
- Обґрунтування і розробка профілактичних заходів з попередження професійних і виробничо обумовлених патологій хімічної етіології.
- Проблема норми, адаптації, передпатології та патології хімічного генезу.
- Проблема токсичної дії чинників малої інтенсивності з урахуванням вікових аспектів.
- Впровадження альтернативних методів і тест-систем у токсиколого-гігієнічний експеримент.

З урахуванням наукових напрямків на базі лабораторії виконано близько тридцяти дисертаційних робіт з пріоритетних проблем хімічної небезпеки в умовах виробництва та використання хімічних продуктів. Дослідження проводилися на підґрунті сучасних фундаментальних уявлень про механізми дії на організм потенційно токсичних хімічних речовин, особливості реакцій організму на екзогенні впливи малої інтенсивності, закономірності зв'язку неспецифічних проявів токсичної дії з первинним патогенетичним генезом біохімічних, гематологічних, імунологічних зсувів і порушень.

Сьогодні науковий досвід продовжують впроваджувати в практику науковці-ветерани, які активно й плідно працюють у лабораторії. Це старші наукові співробітники, кандидати медичних наук Л.М.Краснокутська, Т.К.Короленко, М.М.Коршун, О.О.Вербілов. Наукові традиції з успіхом підтримують і продовжують молоді фахівці — д.біол.н. Н.М.Дмитруха, к.біол.н., К.П.Козлов, к.мед.н. О.Л.Апихтіна, к.мед.н. М.Л.Марченко, І.В.Губар, Л.А.Легкоступ. Зі стін лабораторії вийшли та продовжують свою діяльність в інших наукових закладах доктори і кандидати наук — В.Ф.Торбін, Г.Є.Верич, І.М.Охота, В.П.Луковенко. На базі лабораторії виконали окремі фрагменти своїх дисертаційних робіт представники різних

наукових закладів колишнього СРСР, зокрема Ю.І.Талакін, Л.А.Іванова (Донецьк), В.Я.Витрішак (Луганськ), Ю.А.Калієвська, Л.В.Тимошенко (Харків), А.А.Шевченко (Дніпропетровськ), О.Г.Захлебна (Ужгород), Г.Б.Барсельянц (Краснодар), З.К.Іванова (Калінін), Л.Петкавічене (Вільнюс), І.Я.Квятковська (Рига), Г.Єгоров (Алтайськ), а в останні роки С.Є.Дейнека (Чернівці), Є.Рубан (Рубіжне), С.Луговський (Кривий Ріг).

Як приклад розробок, які були запропоновані співробітниками лабораторії та призначені для практики медицини праці, можна навести методичні вказівки з проведення гігієнічних досліджень на виробництві з метою апробації, корегування та перегляду ГДК шкідливих хімічних речовин; "ССБТ. Работы со ртутью. Требования безопасности" ГОСТ 12.3.031-83, санітарні правила при роботі зі ртутью, її сполуками і приладами, що містять ртуть (1988 р.); санітарні правила для виробництв лікарських препаратів (1986 р.) та при роботі з мастильно-охолоджуючими рідинами і технологічними змазками (1985 р.); методичні вказівки з проведення демеркуризації (1989 р.); гігієнічний норматив "Перелік промислових алергенів" (2007 р.) та інші. При цьому перераховані вище та деякі інші розробки як результат співпраці були виконані з колегами інших науково-дослідних інститутів колишнього Радянського Союзу, з якими лабораторія плідно співпрацювала багато років. Серед них — Інститут медицини праці РАМН (Москва), Інститут гігієни праці та профзахворювань (Ленінград), Інститут гігієни і профзахворювань (Єреван), кафедри гігієни медичних інститутів у Москві, Ставрополі, Новосибірську, Харкові, Донецьку, Львові. Отже, прагнення до творчих контактів у галузі промислової токсикології — ще одна особливість лабораторії, що також характеризує її різноманітну наукову діяльність.

Наукова тематика, що розроблялася у перші роки діяльності лабораторії, відображала переважно поточні потреби промислового виробництва й тому мала прикладний характер. Основним об'єктом досліджень були токсичні хімічні речовини, зокрема інгібітори атмосферної та кислотної корозії металів. Такі дослідження дозволили встановити ступінь токсичності та небезпеки, обґрунтувати на основі одержаних експериментальних даних ГДК (ОБВР) у повітрі робочої зони понад 30 амінів поліметиленового ряду та 16 інгібіторів для двофазних систем, кислих середовищ та сірководневої корозії, аргументувати ряд лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на запобігання хронічних професійних інтоксикацій, обумовлених надход-

женням цих сполук до організму працюючих. Вагомий внесок у розробку даної проблеми зробили співробітники лабораторії: В.В. Паустовська, Г.П. Рожковська, В.Ф. Торбін, Т.К. Короленко, Л.М. Краснокутська [1-3]. Експериментальними дослідженнями було встановлено залежність токсичності інгібіторів атмосферної корозії металів від їхньої хімічної структури. Так, бензоати та нітробензоати, синтезовані на основі дициклогексиламіну, виявилися токсичнішими порівняно з аналогічними сполуками циклогексиламіну. Що стосується інгібіторів на основі аміноспиртів та аліфатичних амінів, то вони виявилися помірно токсичними. За дії вищезазначених речовин спостерігалися ураження центральної нервової системи та ендокринних органів, порушення окислювальних процесів в організмі, функції печінки та нирок [4,5]. Ці спостереження сприяли розробці методичних вказівок "По вопросам токсикологии, промышленной санитарии и обслуживанию рабочих при производстве и применении ингибиторов атмосферной коррозии металлов" (1984 р.).

Кінець 1960-х — початок 1970-х років минулого століття по праву називається новою ерою антибіотиків. Цей період характеризувався становленням та бурхливим розвитком мікробіологічної промисловості. Випуск антибактеріальних препаратів становив 36% від обсягу всіх лікарських засобів, що їх виробляли в країні. Зростаюча роль антибіотиків другого, а згодом і третього покоління, збільшення їхнього виробництва сприяло залученню широкого контингенту робітників до обслуговування технологічного процесу синтезу, а відтак розширенню безпосереднього контакту з новими невивченими речовинами. У лабораторії вперше були виконані комплексні гігієнічні, клінічні та експериментально-токсикологічні дослідження з метою гігієнічного нормування двох антибіотиків - флориміцину і поліміксину М [6-8]. Розроблені гігієнічні рекомендації з оздоровлення умов праці були реалізовані на Київському заводі медпрепаратів. Вказані заходи рекомендовано для впровадження щодо ряду виробничих процесів та операцій при промисловому синтезі антибіотиків (стрептоміцин, пеніцилін, циклосерин, флориміцин та поліміксин), включено до документа "Инструктивные материалы по технике безопасности и промышленной санитарии". Одержані нами дані щодо токсичності флориміцину (В.В. Паустовська, Л.М. Краснокутська) та поліміксину М (І.М. Трахтенберг, Л.М. Краснокутська) та заходи профілактики під час роботи з ними знайшли своє відбиття у довіднику для хіміків, інженерів та лікарів "Вредные вещества в промышленности" (1976 р.). На

підставі результатів проведених досліджень серед перших гігієнічних нормативів для антибіотиків було обґрунтовано ГДК для флориміцину та поліміксину у повітрі робочої зони.

З кінця 70-х років наукова тематика лабораторії була значно розширена і в сферу досліджень було включено нові хімічні сполуки різних класів. З позиції аналізу "структура-дія", взаємовідношення загальних (неспецифічних) і патогенетичних (специфічних) проявів токсичної дії, виявлення ознак хронічних інтоксикацій розпочалося вивчення окремих полімерних (синтетичних) композицій, антисептиків промислового призначення, основних і проміжних продуктів при виробництві лікарських препаратів і хімічних засобів захисту рослин, органічних розчинників. Серед досліджень, що проводилися в лабораторії, слід відзначити комплексні роботи з вивчення токсичності та небезпеки летких речовин на підприємствах з виробництва гумотехнічних виробів (О.К. Горобець) [9], а також токсичності летких продуктів термоокислювальної деструкції при виробництві та застосуванні полімерів, складних сумішей хімічних речовин у віскозному виробництві, комплекс токсичних чинників у деревообробній промисловості, концентрат магнітних суспензій на підприємствах, що практикують дефектоскопію (Г.П. Рожковська, О.Г. Захлебна, З.К. Іванова, Л.М. Краснокутська, Т.К. Короленко, О.К. Горобець) [10,11].

Проводився комплекс токсиколого-гігієнічних досліджень, пов'язаних із значним поширенням у сучасному виробництві мастильно-охолоджуючих рідин (МОР) (Г.П. Рожковська, О.К. Горобець, І.В. Губар) [12-14]. Встановлено, що негативний вплив МОР та технологічних мастил на організм людини залежить від хімічного складу багатокомпонентних композицій, утворення масляного туману та продуктів термодеструкції, аерозолів сировинних компонентів, ступеня очищення композицій, виробничого мікроклімату. На підставі одержаних результатів було розроблено класифікацію, обґрунтовано гігієнічні заходи, визначено принципи токсиколого-гігієнічної оцінки МОР, що відображено в нормативних документах і методичних рекомендаціях, а також у колективній монографії "Гігієна і токсикологія мастильно-охолоджуючих рідин" (1982 р.).

Зберігаючи хронологічну послідовність, відзначимо, що подальші дослідження лабораторії відображали традиційну для токсикологів та гігієністів України наукову тематику, яка стосувалася проблеми впливу на організм важких металів та їх органічних сполук. Експериментально-токсикологічні та

клініко-гігієнічні розробки проблеми "ртутної небезпеки" були продовженням токсиколого-гігієнічних досліджень, розпочатих раніше в Інституті гігієни праці та професійних захворювань (Л.І. Медвідь) і на кафедрі гігієни праці Київського медінституту (І.М.Трахтенберг, Г.І. Кулик, М.М. Коршун) [15-17].

У докторській дисертації "Микромеркуриализм как гигиеническая проблема" (1964) І.М. Трахтенберг зробив першу спробу вийти за межі суто гігієни праці та висвітлити ртуть як екологічний забруднювач. Ця тенденція набула розвитку й у статті "Ртуть во внешней среде и ее значение в аспекте геогиgiene", опублікованій в матеріалах симпозиуму, що відбувся 1968 року в Баку і був присвячений проблемам геогієни. Досвід цих багаторічних досліджень узагальнено у значній кількості публікацій, зокрема ряді оглядів, що видавалися під егідою Міжнародного реєстру потенційно токсичних хімічних речовин, а також у монографії "Ртуть и ее соединения в окружающей среде" (1990).

Особливо, слід зробити наголос на поєднанні наукової розробки проблеми меркуріалізму з практичними заходами — від нормування до біологічної профілактики, а також на визначальному внеску українських вчених у вивченні цих проблем [18-20]. Саме їм належать розробка гігієнічних нормативів етилмеркурхлориду та етилмеркурфосфату у повітрі робочої зони, неорганічних сполук ртуті в атмосферному повітрі й повітрі робочої зони, обґрунтування доцільності введення у санітарне законодавство середньо-змінної ГДК для висококумулятивних речовин, у тому числі ртуті, визначення розміру санітарно-захисної зони для підприємств, що виробляють ртуть. За їх участі було розроблено заходи з поліпшення умов праці на коксохімічних заводах, підприємствах з виробництва ртуті, у віскозному виробництві при використанні електролітичного лугу. У результаті проведених співробітниками лабораторії досліджень було встановлено закономірності процесу сорбції ртутних парів матеріалами будівельних конструкцій і розроблено комплекс демеркурізаційних заходів, визначені шляхи вирішення екологічних проблем, що виникають при закритті хлорних виробництв, обґрунтовані деякі заходи з біологічної профілактики меркуріалізму. Результати наукових досліджень було покладено в основу низки документів санітарного законодавства (СП 4607-88, методичних вказівок № 4545-87, 4513-87 та 2595-92), а також знайшли втілення у багатьох публікаціях та стали істотною складовою матеріалів циклу робіт "Важкі метали як шкідливі для людини забруднювачі довкілля України: медико-екологічні дослідження, обґрунтуван-

ня і досвід запровадження профілактичних заходів" (отримано Державну премію України в галузі науки і техніки, 2002 рік).

Важливим аспектом зниження негативного впливу важких металів є науковий пошук та апробація в експерименті та клініці ефективних засобів індивідуальної профілактики та терапії. Ряд основних положень визначають сутність проблеми, яка одержала в останні роки назву "біологічна профілактика" дії на організм людини потенційно токсичних хімічних речовин. Біологічна профілактика зумовлює тривале використання відповідних засобів та методів впливу на великі контингенти практично здорових працюючих та населення, що висуває умови повної безпеки. Саме ця обов'язкова умова відрізняє біологічну профілактику від патогенетичної терапії. З цією метою понад два десятиліття колектив науковців лабораторії (І.М.Трахтенберг, М.М.Коршун, О.П.Краснюк, І.П. Лубянова, П.І. Демченко, К.П.Козлов) з різними відділами та закладами проводить дослідження протекторної дії речовин природного походження — пектинів[21-23], а також апробованих у лабораторії та клініці антидотних композицій — унітіолу, сукцимеру, амідю ліпоевої кислоти [24].

Дослідженнями, які включали вивчення цитопротекторної дії пектинових екстрактів стосовно цитотоксичної дії хлориду ртуті, і було встановлено, що різні види пектинів справляють протекторну дію, яка спадала у ряді: морквяний > яблучний > буряковий пектинові екстракти (К.П. Козлов)[25].

Потрібно відзначити, що з урахуванням даних, отриманих при вивченні проблеми токсичних дій малої інтенсивності, вивчалися механізми розвитку і проявів мікросатурнізму і микромеркуріалізму, принципи і методи вивчення впливу низьких доз потенційно небезпечних хімічних речовин, а також методи й засоби профілактики і терапії хронічних інтоксикацій хімічного генезу (І.М. Трахтенберг, В.А. Тичинін, Г.Є. Верич, М.М. Коршун, Т.К. Короленко, Л.М. Краснокутська, І.П. Лубянова, І.В. Блакита, В.А. Остроухова, К.П. Козлов, Л.А. Легкоступ та інші) [26,27].

Серед фундаментальних розробок варто згадати цикл робіт з вивчення процесу адаптації, формування передпатології та патології хімічної етіології.

Слід відзначити, що проблема адаптації здавна знаходиться у колі наукових інтересів фахівців у галузі профілактичної токсикології та гігієнічного нормування. В першу чергу в полі зору їхнього наукового пошуку — взаємозв'язок проблем норми й адаптації, стану здоров'я та адаптації [28,29], адже саме адаптаційні можливості організму розгляда-

ються як інтегральний показник здоров'я. Взаємозв'язок проблеми норми і адаптації до токсичної дії став предметом спеціального розгляду, що відображено у ряді публікацій (І.М.Трахтенберг, В.А. Тичинін, М.М. Коршун). Правомірно, що проблема адаптаційних, передпатологічних і патологічних реакцій організму на дію екзогенних хімічних речовин тісно переплітається з питаннями оцінки норми та її коливань. Адже зміни, що відбуваються за токсичної дії в експерименті та клініці, можна адекватно оцінювати лише за наявності чітких уявлень про кількісні межі фізіологічних коливань відповідних показників, визначення яких у сукупності дозволяють констатувати, чи виходять вони за межі норми і якщо так, то наскільки.

Головною складністю, з якою вчені регулярно стикаються і в ході експерименту, і під час аналізу та узагальнення одержаних даних, є оцінка зсувів, що виникають в організмі за дії різних факторів зовнішнього середовища. До якої категорії їх можна віднести — до фізіологічної норми чи патології? Однозначного та чіткого уявлення про те, що вважати нормою, досі не вироблено. Більшість вчених включає у це поняття як середні значення показників, так і "... серію відхилень вказаної величини у відомому діапазоні". Але парадокс й полягає у тому, що точно визначити "відомий діапазон" — межі природних коливань досліджуваних показників — ми ще не можемо. Кількісні характеристики біохімічних, гематологічних, імунологічних та інших даних, що одержуються під час експерименту, мають певну варіабельність. До того ж межі коливань, що характеризують норму, встановлюються для різних за своєю біологічною значимістю показників та констант. Все це ускладнює розробку науково обґрунтованих критеріїв оцінки.

Надійність обґрунтування гігієнічних нормативів факторів зовнішнього середовища залежить від характеру та чутливості обраних показників. Від того, які спостереження взято за основу — дані виражених порушень, тонкі рефлекторні реакції або пристосувально-компенсаторні зсуви — рекомендовані нормативні величини будуть різними. Отже, у першу чергу необхідно встановити точні співвідношення між елементами пристосувальної реакції та "поломки" у реакціях організму на відповідну дію різних чинників довкілля. Результати цих досліджень опубліковано у низці наукових монографій, одна з яких — "Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте" (1978 р.) — у подальшому (1984 р.) була видана за кордоном. Публікації з даної теми у періодичних виданнях є визнаними науковими працями з питань біологічної норми,

що мають важливе не лише теоретичне, а й прикладне значення для широкого кола експериментаторів — токсикологів, фармакологів, фізіологів, патофізіологів, біохіміків [30-32].

Результати експериментальних досліджень підтвердили, що вплив низьких концентрацій важких металів супроводжувався (як і у людей) ранніми, якісно однотипними, хвилеподібними змінами функціональної активності кори надниркової залози. У початкові терміни дії низьких концентрацій досліджуваних металів спостерігався значний викид у кров накопичених у надниркових залозах гормонів та активувалися процеси, що спричиняють їх синтез. У подальшому спостерігалось пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно надниркової системи [33,34]. Також було виявлено виражені порушення функціонального стану щитоподібної залози — зміни концентрацій у сироватці крові йод зв'язаного білка. У тих випадках, коли адаптація до токсичних впливів малої інтенсивності була ефективною, показники у піддослідних тварин наближалися до "норми". Проте тривала напруга адаптаційних та компенсаторних механізмів може призвести в умовах хронічного хімічного стресу до їх виснаження. Перехідну фазу між адаптацією та маніфестацією виснаження допустимо розглядати як нову фазу хронічної інтоксикації, яка сьогодні отримала назву "звикання до отрути". У ранній термін було відзначено різноманітні ферментні зсуви, виявлені зміни у деяких субклітинних структурах та клітинних мембранах. Найбільш раннім та загальним виявилось ушкодження лізосомального апарату клітини. Свідченням цього є значне підвищення активності кислоти фосфатази у сироватці крові та у гомогенатах тканин. Показано, що вказані зміни у тканинах та крові мали місце на тлі відсутності будь-яких відхилень у поведінці тварин, масі їх тіла, інших інтегральних показниках.

Ці та інші результати проведених досліджень було у подальшому проаналізовано з метою вивчення адаптації до токсичних впливів. Основним завданням цих експериментів, у проведенні яких провідна роль належить професору В.А. Тичиніну, було обґрунтування критеріїв, які дозволяли б диференціювати стан адаптації від передпатології та патології. Останнім часом у лабораторії інтенсивно проводяться дослідження, спрямовані на з'ясування сутності носійства металів, а також з подальшого аналізу взаємозв'язку інтегральних та специфічних реакцій на токсичні впливи [35-37].

Значне місце у комплексі проведених в лабораторії за останні роки досліджень посідає розробка принципів та методів вивчення кардіо-вазотоксичної дії промислових отрут.

Адже на сьогодні патологія серцево-судинної системи серед причин захворюваності та смертності населення посідає чільне місце. Численні клініко-гігієнічні та експериментальні дослідження свідчать про несприятливий вплив ксенобіотиків на організм та їх роль у етіології та патогенезі серцево-судинних захворювань. Спостерігається пряма залежність функціонального стану системи кровообігу у працівників від стажу роботи зі шкідливими хімічними речовинами, а також рівня смертності від серцево-судинних захворювань залежно від тривалості експозиції ксенобіотиків.

Результати експериментальних та клініко-гігієнічних спостережень з проблеми впливу токсичних речовин на серцево-судинну систему представлені у монографії, виданій разом з колегами з Єревана 1992 року, а також у ряді праць, опублікованих у вітчизняних та зарубіжних журналах (І.М. Трахтенберг, Г.Є. Верич, В.А. Тичинін, О.П. Краснюк, Т.К. Короленко, І.П. Лубянова, О.Л. Апахтіна).

Співробітниками лабораторії (І.М. Трахтенберг, Г.Є. Верич, В.А. Тичинін) показано, що серцево-судинна система може стати відкритою біологічною мішенню для пошкоджуючої дії хімічних речовин із різним ступенем вибіркової дії. Ці речовини відносно серцево-судинної системи можуть проявляти як опосередковану, так і пряму токсичну дію. Деякі особливості реалізації їх кардіо-вазотоксичної дії пов'язані із взаємодією органів та систем у цілісній життєдіяльності організму [38,39].

Основна складність при вивченні вибіркової кардіо-вазотоксичної дії хімічних речовин у тому, що всі клітини організму містять один і той же набір клітинних органел та основних ферментів — молекулярних "мішеней" для ушкоджуючої дії хімічного фактора. Тому поряд із ССС ушкоджуються і інші органи та тканини організму. Конкретна роль змін у серцево-судинній системі за дії різних екзогенних факторів, у тому числі професійних, досить неоднозначна. У деяких випадках вони лише супроводжують основний симптомокомплекс, безпосередньо пов'язаний із цим впливом, а в інших — зміни в серцево-судинній системі посідають провідне місце у клінічних проявах і визначають прогноз захворювання. Отже, ураження системи кровообігу не є ізольованим, а становить складний симптомокомплекс токсичної дії хімічної речовини на організм.

Важливе значення з позицій гігієнічної токсикології має дослідження та оцінка віддалених наслідків впливу хімічних речовин на серцево-судинну систему, до яких можуть бути віднесені прискорене склерозування серця та судин нирок, міокарда, сітківки, мозку, прис-

корений розвиток атеросклерозу, більш виражений перебіг його ускладнень (інфаркти, інсульти, тромбози), розвиток гіпертонічного синдрому, вегето-судинна дисфункція. Небезпекою розвитку віддалених наслідків є те, що їх виникнення етіологічно не пов'язується із експозицією хімічної сполуки на організм, яка була в минулому, а клінічні прояви цілком укладаються у симптомокомплекс "класичних" поліетіологічних захворювань.

Дослідження, проведені у лабораторії, показали, що важкі метали, зокрема свинець викликає порушення діяльності серцево-судинної системи навіть при надходженні в організм у малих дозах [40-42]. Окрім опосередкованої дії на ССС, через порушення функціональної діяльності інших органів і систем свинець чинить безпосередній токсичний вплив на серце та судинну стінку. Крім того, встановлено, що свинець у відносно невисоких дозах викликає значне зростання генерації активних форм кисню та порушення обміну оксиду азоту (підвищення активності індукбельної ізоформи синтази оксиду азоту та концентрації його стабільних метаболітів), стимулює процеси нітрозилювання високомолекулярних тіолів. За умов розвитку оксидативного стресу в організмі виникають передумови до значного утворення високотоксичного пероксинітриту внаслідок взаємодії АФК із оксидом азоту та виникнення в організмі відносного дефіциту останнього, наслідком чого є розвиток ендотеліальної дисфункції [43, 44]. Таким чином, тривалий контакт зі свинцем може бути незалежним етіологічним чинником ризику розвитку АГ. Схожий механізм реалізації токсичної дії на ССС мають миш'як і кадмій.

За сучасними уявленнями однією з важливих причин погіршення здоров'я людини вважається зниження адаптаційної та гомеостатичної ролі імунної системи. Отже, спільні зусилля токсикологів та імунологів сьогодні спрямовані на формування стратегії дослідження імунотоксичності нових та вже існуючих хімічних речовин.

Завдяки фундаментальному підходу до наукових досліджень, який закладено в лабораторії, імунологічні методи стали невід'ємною складовою токсиколого-гігієнічних досліджень. На підставі результатів виконаних експериментальних досліджень встановлено механізми імунотоксичної дії важких металів — свинцю і кадмію, як небезпечних забруднювачів виробничого і навколишнього середовища [45,46]. Розроблені та затверджені МОЗ України методичні рекомендації "Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення" (І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, 2007). У даному документі запропо-

новані підходи та методи оцінки імунного статусу організму працівників, які включають визначення індивідуальних адаптаційних реакцій організму, показників неспецифічної резистентності, клітинного і гуморального імунітету, методи діагностики алергійних та аутоімунних захворювань. Досліджувані імунологічні показники рекомендовані як ранні критерії оцінки стану здоров'я осіб, працюючих у шкідливих умовах.

Результати дослідження імунотоксичних властивостей важких металів знайшли відображення в розділах колективних монографій "Нариси вікової токсикології" (Н.М. Дмитруха, Л.М. Краснокутська, 2005, 2006), посібнику "Профілактична токсикологія та медична екологія" (Н.М. Дмитруха, 2010, 2011).

На основі результатів експериментальних досліджень імунотоксичності, науково обґрунтовані підходи та засоби профілактики інтоксикацій важкими металами. Отримано патент на корисну модель: "Спосіб профілактики та лікування свинцевої інтоксикації" (№ 26628, 2007) та Інформаційні листки: "Спосіб профілактики розвитку свинцевої інтоксикації та детоксикації організму від свинцю" (№ 09-08, 2008), "Спосіб профілактики кадмієвої інтоксикації" (№ 08-09, 2009).

Слід відзначити, що в лабораторії протягом останніх десяти років активно розробляється проблема вікової токсикології, зокрема дія малих доз хімічних речовин і реакції на них організму у тварин різного віку, відмінності в адаптаційно-захисних реакціях і патологічних процесах залежно від віку. Розробка пріоритетних — загальних та окремих аспектів вікової токсикології — відноситься до категорії таких досліджень, що потребують використання методичних підходів та уявлень з фундаментальних галузей сучасної біології, медицини, хімії, екології.

Експериментальні дослідження з використанням біохімічних, імунологічних, електрокардіографічних, морфологічних методів та поведінкових реакцій дозволили встановити вікові відмінності реакцій організму тварин на вплив важких металів (свинець, ртуть, марганець) за показниками їхньої загальнотоксичної та органотоксичної дії [47,48]. Слід підкреслити, що сьогодні постійно зростає частка немолодих осіб у віковій структурі населення Землі, з одного боку, і посилення антропогенного навантаження на довкілля, з іншого. Все зазначене обумовлює виправданість дослідження впливу важких металів на процеси розвитку і старіння не як тільки привабливу загально-біологічну проблему, але й одночасно важливу прикладну задачу. Підсумком діяльності лабораторії в даному напрямку є колек-

тивна монографія "Нариси вікової токсикології", яка вийшла українською (2005 р.) і російською (2006 р.) мовами. В монографії розглядаються загальні та окремі аспекти проблеми вікової токсикології, визначається місце цієї пріоритетної теми у сфері сучасної токсикології, зокрема профілактичної (гігієнічної). Наводяться та аналізуються експериментальні дані, а також дані клінічних спостережень щодо дії хімічних забруднювачів виробничого та навколишнього середовища на організм з урахуванням вікових особливостей реакцій на вплив токсикантів, висвітлюються результати досліджень науковців-токсикологів з таких питань як вікові особливості формування адаптації організму до токсичного впливу, експериментальні дані впливу токсичного фактора на темпи старіння, поведінкові реакції різного віку тварин, вікові особливості біохімічних, імунологічних та морфологічних змін в організмі за дії токсичних речовин, а також вікові аспекти особливостей реалізації токсичного ефекту при вивченні нефротоксичної, кардіотоксичної дії токсикантів, вмісту мікроелементів та ксенобіотиків.

Традиційно склалося, що токсикологічні дослідження виконуються на теплокровних тваринах. Представляється очевидним, що не можна змінювати укорінену практику домінування дослідів на тваринах, але з метою їх обмеження сьогодні необхідно проводити пошук і впроваджувати альтернативні методи і тест-системи. Новітні наукові технології нині створюють широкі можливості для використання при токсикологічних тестуваннях більш сучасних методів на клітинному та молекулярному рівнях, які замінюють класичні парадигми для визначення небезпеки та оцінки ризику. Як правило, *in vitro* методи, які використовують для токсиколого-гігієнічної оцінки, передують тестуванням на тваринах. Така комбінація визначення параметрів токсичної дії в умовах *in vitro* та *in vivo* представляє концепцію "інтегрованої стратегії досліджень". Вона базується на такій методології оцінки токсичності, що покликана скоротити, удосконалити та замінити (концепція трьох R) діючу процедуру досліджень на тваринах та базується на наступному: фізико-хімічних характеристиках речовини, даних, отриманих в досліді *in vitro*, даних про токсичність для людини (наприклад, епідеміологічних досліджень, клінічних випадків), дослідів на тваринах (де це необхідно), застосуванні спеціального програмного забезпечення, призначеного для аналізу структурно-активних відносин та біокінетичних моделей. Зазначена стратегія інтегрованої оцінки токсичності забезпечує максимально ефективне викорис-

тання альтернативних методів *in vitro* [49].

Така концепція інтегрованої оцінки ризику, яка впроваджена для вивчення токсичності речовин в лабораторії, повністю підпорядкована сучасному європейському законодавству з реєстрації, оцінки токсичності та авторизації хімічних речовин — REACH, діючого з 2007 в країнах ЄС, стратегічно спрямована на отримання широкої бази даних про дію хімічного агента та точнішого визначення ступеня небезпеки за умов скорочення використання тварин у токсикологічному експерименті.

У лабораторії розпочато новий напрямок досліджень: "Альтернативні методи в сучасній токсикології та їх використання в комплексній оцінці токсичної дії сполук важких металів". Метою цих досліджень є наукове обґрунтування застосування *in vitro* тест-систем і методів при проведенні оцінки токсичних властивостей пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища, у тому числі важких металів [50]. З 2007 року в лабораторії створено матеріально-технічну базу для виконання досліджень на культурі клітин. Слід підкреслити, що перші кроки з використання моделі культури клітин у токсикологічних дослідженнях було здійснено ще у середині 1970-х рр. к.м.н. Я.І. Моргуною [51], які знайшли своє відбиття у методичних рекомендаціях "Применение метода цитоспектрофлуориметрии нуклеиновых кислот для токсикологической оценки новых промышленных химических веществ".

Сучасні експерименти на культурах клітин виконуються за такими основними напрямками:

1. Порівняльна експрес-оцінка ступеня токсичності та безпечності хімічного агента.
2. З'ясування метаболізму в клітині *in vitro*; вивчення мутагенних властивостей ксенобіотиків відносно соматичних клітин.
3. Вивчення цитотоксичних властивостей ксенобіотиків.

Метод культур клітин дозволяє обрати найбільш адекватний об'єкт для дослідження та ізолювати вивчати специфіку токсичного впливу речовини на культуру клітин з різних органів і тканин (гепатоцити, клітини крові, сполучної тканини, нервової системи, нирок, тощо) і таким чином дослідити гепато-, нейро-, нефро-, імунотоксичність та інші ефекти токсикантів на організм.

Метод культури клітин був застосований для регламентації неорганічних сполук ртуті [52]. У дослідженнях на культурах клітин М.Л. Марченко (2011) визначено концентрацію ( $IC_{50}$ ) для сполук важких металів (ртуть, свинець, марганець), показано що тести на визначення показників цитотоксичного впливу сполук важких металів у культурі *in vitro* за ступенем порушення функцій дихальних фер-

ментів мітохондрій, мембран лізосом та синтезу загального білка в клітині не відрізняються між собою за чутливістю [53]. Порівняння показників цитотоксичності солей важких металів для культур клітин людини, величини  $LD_{50}$  для щурів та летальних концентрацій для людини свідчить, що показники токсичності *in vivo* відповідають показнику  $IC_{50}$  для клітин *in vitro*, що відносяться до органів та систем організму, які беруть участь у процесах детоксикації та метаболізму (печінки, нирки, легені), а також виконують функцію регуляції життєдіяльності всього організму (нервова тканина).

Виконано експерименти *in vitro*, в яких вивчалися механізми імунотоксичної дії важких металів та ефективність цитопротекторів [54-57]. Результати цих досліджень дозволяють констатувати, що солі важких металів (ртуть, свинець, кадмій) чинять прямий токсичний ефект на імунотоксичні клітини крові, а також впливають на гуморальні компоненти і змінюють конформацію білків плазми крові (альбумін, імуноглобулін, білки системи згортання крові) [58,59]. За результатами досліджень отримано патент на корисну модель: "Спосіб оцінки токсичних ефектів важких металів на клітини крові в досліді *in vitro*" (№ 21313, 2007) та інформаційний листок "MALDI-TOF мас-спектрометрія як спосіб оцінки впливу важких металів на імуноглобулін G людини" (№ 06-09, 2009).

Враховуючи викладене вище, одержаних у *in vitro* експериментах дані можуть бути використані при визначенні мішеней і механізмів токсичної дії та уточненні гігієнічних нормативів, розробці засобів біологічної профілактики інтоксикацій важкими металами [60]. Проте слід відзначити, що саме на етапі переходу від результатів, одержаних на біомоделях, до їх оцінки з позицій профілактичної медичної токсикології лежать основні методологічні труднощі, подолання яких є на сьогодні основним завданням лабораторії. З цього приводу на увагу заслуговує видана нещодавно колективна монографія за редакцією І.М. Трахтенберга "Альтернативні методи і тест-системи" (2008 р.).

Досвід застосування альтернативних методів свідчать про доцільність продовження наукових пошуків з метою більш ретельного обґрунтування можливостей і умов їхнього використання поряд з традиційними експериментальними дослідженнями в токсикологічній оцінці хімічних речовин і хімічного забруднення довкілля. Подальша наукова діяльність токсикологів-гігієністів лабораторії промислової токсикології націлена на розширення досліджень токсичності хімічних речовин в умовах *in vitro*, з переважанням ме-



тоду культури клітин, вдосконалення статистично-математичної обробки результатів та способів їх екстраполяції на живий організм.

Сьогодні в світі значна увага приділяється розвитку нанотехнологій, спрямованих на одержання та використання речовин і матеріалів, які формуються частинками розміром до 100 нм (наночастинками). Ці частинки посідають проміжне положення між окремими атомами (молекулами) та макротілами, їм властиві принципово інші у порівнянні з макросвітом фізичні та хімічні властивості. Синтезовані наночастинки і наноматеріали швидкими темпами входять у різні сфери діяльності людини. На сьогодні вони вже використовуються у мікроелектроніці, енергетиці, будівництві, хімічній, парфумерній та харчовій промисловості. Розпочато застосування наноматеріалів у медицині й біології, сільському господарстві, охороні довкілля. Проте таке інтенсивне виробництво та широке застосування нових за своїми властивостями та біологічною дією матеріалів потребує вирішення низки економічних, соціальних, медичних та екологічних проблем. Першочергового вирішення потребує проблема розробки, стандартизації та впровадження в практику методів визначення наночастинок в об'єктах довкілля та оцінки біобезпеки нанотехнологій та наноматеріалів [61].

Це стосується не тільки наукового обґрунтування, але й подальшої уніфікації й стандартизації відповідних методів, тестів та показників визначення небезпечності наночастинок та наноматеріалів для здоров'я людини. Детальне вивчення поведінки наночастинок у живому організмі на сьогодні є одним з пріоритетних завдань профілактичної медицини та токсикології. У зв'язку із зазначеним, у токсикології сформувався новий розділ — нанотоксикологія. Найважливішими питаннями, які повинна вирішувати нова дисципліна, є вивчення фундаментальних закономірностей проявів біологічної та токсичної дії наночастинок залежно від їх форми, розміру, початкового матеріалу, площі поверхні, заряду й інших фізико-хімічних особливостей будови, а також дози, шляху введення, концентрації в органах-мішенях та тривалості дії. Дуже важливою є також оцінка можливих віддалених ефектів токсичної дії наночастинок. Проте, слід зауважити, що питання визначення токсичності наноматеріалів і наночастинок неоднозначне і багатогранне, вимагає комплексного підходу, розробки стандартизованих методик для *in vivo* та *in vitro* експериментів.

Одними з найпоширеніших на сьогодні наноб'єктів є металеві наночастинки та утворені ними нанокластери, які широко викорис-

товуються у різних галузях господарства, у тому числі й медицині. Відсутність ґрунтовних знань про можливу небезпеку цих наноматеріалів для здоров'я людини та довкілля обумовлює необхідність проведення відповідних медико-біологічних досліджень.

У лабораторії в дослідах *in vitro* оцінювали біологічну активність наночастинок металів (Fe, Cu, Zn, Mg) відносно культури клітин (Нер-G2, А-549, нормальні кератиноцити людини) та білків сироватки крові людини (альбумін, імуноглобулін, білки системи згортання крові) [62,63]. Цитратовані наночастинки (Fe, Cu, Zn, Mg) були отримані ерозійно-вибуховою нанотехнологією за методом Каплуненка-Косінова. Найбільша цитотоксична активність встановлена для наночастинок Cu та Zn, найменша — Mg. Найбільша денатуруюча активність визначена для наночастинок Fe, а найменша — для Zn і Mg. На прикладі солей металів наночастинок — Mo, Cu, Ag, виконаний порівняльний аналіз показників їх цитотоксичності для різних культур клітин, у тому числі первинних ліній клітин ретикуло-ендотеліальної системи та органотипових культур з показниками токсичності, отриманими в експерименті *in vivo*. Результати досліджень дозволяють дійти висновку, що цитотоксична та денатуруюча активність досліджуваних наночастинок металів залежала від виду металу та його концентрації в інкубаційному середовищі.

У рамках теми: "Порівняльна токсичність мікро- і наночастинок свинцю в експериментах *in vitro* та *in vivo* (до проблеми удосконалення принципів і методів токсиколого-гігієнічних досліджень важких металів)" проведені дослідження з визначення цитотоксичної дії наночастинок сульфідів свинцю в дослідах *in vitro* на культурах клітин людини (гепатоцити (Нер G2) та епітелій легень (А-549)). Виконані дослідження з визначення індексу цитотоксичності (IC<sub>50</sub>) з наночастинками та мікрочастинками сполук свинцю. Встановлено, що сульфід свинцю у формі наночастинок був більш токсичним для культур клітин, ніж нітрат свинцю [64].

Проведені експериментальні дослідження з визначення впливу мікро- і наночастинок свинцю на показники периферичної крові та неспецифічної резистентності організму, біохімічних показників, зокрема, інтенсивності вільно-радикального окислення, ліпідного обміну, активності ферментів системи антиоксидантного захисту. Визначені особливості накопичення та розподілення свинцю у внутрішніх органах піддослідних щурів за умови їх субхронічної інтоксикації мікро- і наночастинками свинцю. Слід відзначити, що за умови введення нітрату свинцю

спостерігали більш виразні зміни маси тіла піддослідних щурів, порушення у них синтезу гемоглобіну та клітинного складу периферичної крові, пригнічення активності білків системи згортання крові та ферментів антиоксидантного захисту [65, 66].

Результати проведених досліджень дозволяють дійти висновку, що цитотоксична дія до культур клітин була більш виразною для наночастинок сульфиду свинцю, вони більше впливали на метаболічні процеси в клітинах внутрішніх органів піддослідних тварин, тоді як загальнотоксичні властивості були більш характерними для нітрату свинцю. Отже, перші напрацювання в цьому напрямку показали певні технічні, технологічні та медико-біологічні відмінності, які зобов'язані в першу чергу фізико-хімічними властивостями наноматеріалів та наночастинок.

#### **Узагальнення отриманих результатів**

Отже, відзначаючи 40-річчя лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин, слід наголосити, що основними науковими напрямками з проблем промислової токсикології є експериментальний аналіз потенційної небезпеки для організму людини факторів виробничого середовища, їх гігієнічне нормування, дослідження механізмів токсичної дії ксенобіотиків, профілактика патології та передпатології хімічного генезу.

На основі результатів натурних та експериментальних досліджень сформульовані принципово нові положення про взаємозв'язок загального та специфічного у реакції на відповідь організму на екзогенні хімічні речовини, аргументовано доцільність експериментального моделювання умов, що визначають розвиток реакцій адаптації, компенсації, передпатології та патології при шкідливих впливах, розроблені оригінальні підходи до диференціації вказаних станів, оцінки біологічної значимості виявлених зсувів та порушень. У роботах на межі токсикології та медико-біологічних дисциплін встановлені кількісні критерії коливань у нормі фізіологічних, біохімічних, імунологічних та інших показників, принципи віднесення їх до категорії пластичних та жорстких, запропоновані методи кількісної оцінки показників при виході їх за межі норми під впливом екзогенних чинників. Пріоритетне значення мають результати досліджень з проблеми токсичної дії хімічних чинників малої інтенсивності. Співробітники за час існування лабораторії зробили вагомий внесок у розробку медико-біологічних та гігієнічних аспектів сучасної екології, пов'язаних з впливом на людину та

середовище її проживання важких металів. Виявлені закономірності кардіо- та імунотоксичної дії ксенобіотиків, обґрунтовані критерії оцінки впливу тіолових отрут на серцево-судинну та імунну системи, а також принципи патогенетичної терапії та профілактики викликаних ними інтоксикацій.

Співробітниками лабораторії із загальних та окремих проблем токсикології та гігієни праці при виробництві та застосуванні хімічних речовин опубліковано понад 600 наукових праць, з яких 25 — монографії, посібники, підручники. Ряд наукових праць побачили світ у США, Німеччині, Швеції, Польщі, Китаї, Болгарії, включені у монографічні видання, навчально-методичні посібники та огляди, що виходили під егідою Програми ООН з довкілля (ЮНЕП), Міжнародної програми хімічної безпеки (МПХБ) та Міжнародного реєстру потенційно токсичних хімічних речовин (МРПТХР). За результатами виконання досліджень розроблено низку державних стандартів, санітарних правил, методичних вказівок та рекомендацій, що використовуються у практиці Державної санітарно-епідеміологічної служби України.

Сучасний розвиток науки і техніки поставив на порядок денний проблему обґрунтування принципів, методів, тестів і показників для експериментальної оцінки токсичності наночастинок, зокрема важких металів та їх сполук. Це потребує визначення широкого кола параметрів токсикометрії (в тому числі одержаних за допомогою культури клітин), показників стану піддослідних тварин (зокрема тестів на алергенну та імунологічну перебудову, біохімічні та гематологічні зсуви тощо). Використання цих наукових розробок сприятиме прискореному вивченню токсикологічних властивостей та гігієнічному нормуванню інших потенційно небезпечних для здоров'я людини наноматеріалів і наночастинок, пошуку засобів біологічної профілактики їх шкідливого впливу.

Підсумовуючи викладений матеріал, слід визначити принципові пріоритети подальшого розвитку токсикології загалом, і промислової токсикології зокрема, якими слід керуватися сьогодні. Перш за все, це органічна єдність теорії та практики, експериментальних досліджень *in vivo* та *in vitro*. Перспективи подальшого розвитку промислової токсикології визначаються її традиційною взаємодією з іншими галузями медицини, біології, хімії, фізики, кібернетики. Хочеться сподіватись, що пріоритетні проблеми промислової токсикології та гігієни праці вивчатимуться та поглиблюватимуться і надалі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гигиеническая характеристика условий труда при консервации металлических изделий ингибитором НДА / В.В. Паустовская, Г.П. Рожковская, Э.И. Волошина, Р.Е. Сова // Гиг. труда и проф. заболевания. — 1973. — № 1. — С. 35–37.
2. Паустовская В.В. Токсикология ингибиторов коррозии металлов и гигиена труда при работе с ними / В.В. Паустовская. — К.: Знання, УССР, 1982. — 32 с.
3. Рожковская Г.П. Условия труда в процессе защиты изделий ингибитором МСДА-11 в подшипниковой промышленности // Г.П. Рожковская, Э.И. Волошина // Гиг. труда и проф. заболевания. — 1974. — № 7. — С. 39–40.
4. Паустовская В.В. О токсическом действии ингибиторов атмосферной коррозии металлов / В.В. Паустовская // Защита металлов. — 1974. — № 3. — С. 330–331.
5. Влияние условий труда на состояние здоровья работающих с ингибиторами атмосферной коррозии металлов / В.В. Паустовская, Е.П. Краснюк, Ф.А. Оникиенко, Л.М. Василюк // Врачебное дело. — 1977. — № 4. — С. 121–124.
6. Краснокутская Л.М. Гигиеническая оценка условий труда при производстве флоримидина / Л.М. Краснокутская // Гигиена труда. Респ. межвед. сборник. Вып. 10. — К.: Здоров'я, 1974. — С. 47–50.
7. Краснокутская Л.М. О воздействии полимиксина на организм / Л.М. Краснокутская // Профессиональные аллергии. — Рига, 1976. — вып. 1. — С. 95–98.
8. Краснокутская Л.М. Оценка эффективности оздоровительных мероприятий в условиях производства флоримидина / Л.М. Краснокутская // Медико-экономические проблемы улучшения условий труда на промышленных предприятиях. — К., 1976. — С. 39–41.
9. Горобец Е.К. Санитарная характеристика условий труда работников, занятых в производстве резинотехнических изделий и искусственных кож / Е.К. Горобец // Гигиена труда. Респ. межвед. сб., Вып. 12. — К.: Здоров'я, 1976. — С. 32–34.
10. Гигиена труда в современном мебельном производстве / И.М. Трахтенберг, В.Ф. Мазур, А.Д. Кравченко, О.Г. Захлебная // Гигиена труда Респ. Межвед. Сборник. Вып. 11. — К.: Здоров'я, 1975. — С. 60–65.
11. Короленко Т.К. Токсичность некоторых химических соединений, используемых в качестве добавок к полимерным покрытиям / Т.К. Короленко В.В. Паустовская // Гигиена и токсикология пластмасс. — К., 1979. — С. 9–11.
12. Гигиена и токсикология смазочно-охлаждающих жидкостей / [Ю.И. Кундиев, И.М. Трахтенберг, Г.В. Порущий и др.]. — К.: Здоров'я, 1982. — 120 с.
13. Санитарно-гигиенические аспекты применения новых смазочно-охлаждающих технологических сред / Г.П. Рожковская, Л.П. Морозова, Г.А. Хохолькова, В.Д. Архипчук // Смазочно-охлаждающие технологические среды: сборник научных трудов. — М.: 1982. — С. 141–144 (ЦНИИТЭ-нефтехим).
14. Горобец Е.К. Гигиеническая оценка новых смазочно-охлаждающих жидкостей на водной и масляной основе / Е.К. Горобец, А.Е. Ткаченко // Гигиена труда. — Вып. 20. — К.: Здоров'я, 1984. — С. 71–74.
15. Трахтенберг И.М. Проблема меркуриализма в связи с загрязнением ртутью окружающей среды / И.М. Трахтенберг, М.Н. Коршун // Гигиена и санитария. — 1974. — № 8. — С. 72–76.
16. Трахтенберг И.М. Ртуть и ее соединения / И.М. Трахтенберг, М.Н. Коршун // Вредные вещества в промышленности. — Л.: Химия, 1977. — Т. 3. — С. 384–404.
17. Biomarkers of Mercury Exposure in Two Eastern Ukraine Cities / H. Gibb, C. Haver, K. Kozlov, J.A. Centeno [et all] // Journal of Occupational and Environmental Hygiene. — 2011. — Vol. 8, No. 4. — P. 187–193.
18. Современные аспекты и основные направления дальнейших исследований по нормированию в воздухе рабочей зоны неорганических соединений ртути / И.М. Трахтенберг, М.М. Коршун, О.М. Тарасова, Л.Г. Терещенко // Гиг. труда и проф. заболевания. — 1980. — № 9. — С. 41–43.
19. Трахтенберг И.М. О профилактическом применении пектина при профессиональном меркуриализме / И.М. Трахтенберг, Ю.Н. Талакин // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1980. — № 7. — С. 33–36.
20. Новые данные о токсичности соединений ртути и определяющих ее факторов / И.М. Трахтенберг, Л.Г. Терещенко, М.М. Коршун [и др.] // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1981. — № 7. — С. 27–30.
21. Применение пектино-содержащих энтеросорбентов при воздействии радионуклидов и тяжелых металлов / И.М. Трахтенберг, В.А. Литенко, И.Б. Деряго [и др.] // Врачебное дело. — 1992. — № 5. — С. 29–33.
22. Профилактическое применение пектина при хроническом воздействии свинца на производстве / И.М. Трахтенберг, В.П. Луковенко, Т.К. Короленко [и др.] // Лікарська справа. — 1995. — № 1-2. — С. 132–135.
23. Пектины в индивидуальной профилактике хронических свинцовых интоксикаций / И.М. Трахтенберг, Е.П. Краснюк, И.П. Лубянова [и др.] // Токсикол. вестн. — 1998. — № 4. — С. 32–36.
24. Трахтенберг И.М. О защитном действии альфа-липовой кислоты при интоксикации ртутьорганическими соединениями (экспериментальные данные) / И.М. Трахтенберг, Г.Ю. Лескова, Г.Е. Верич // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1974. — № 9. — С. 25–28.
25. Козлов К.П. Протекторна дія пектину при надходженні в організм ртуті в малих дозах / К.П. Козлов // Гигиена труда. — 2003. — Сб. 34, Т. 1. — С. 229–237.
26. Трахтенберг И.М. Современные принципы и основные направления дальнейшего изучения проблемы токсических воздействий малой интенсивности / И.М. Трахтенберг, Ю.Н. Талакин // Проблема оздоровления условий труда в ведущих отраслях народного хозяйства. — Киев, 1978. — С. 77–80.
27. Трахтенберг И.М. Проблема экзогенных токсических воздействий малой интенсивности / И.М. Трахтенберг, В.А. Тычинин, Ю.Н. Талакин // Вестн. АМН СССР, 1991. — № 1. — С. 5–12.
28. Трахтенберг И.М. К общебиологическим представлениям об адаптации, компенсации и привыкании в современной профилактической токсикологии / И.М. Трахтенберг, В.А. Тычинин // Гигиена и санитария. — 1977. — № 1. — С. 69–73.
29. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (современные представления, методические подходы, основные параметры и константы) / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель, Ф.А. Оникиенко — 1978. — 176 с.
30. Трахтенберг И.М. Количественные критерии трактовки "нормы" в связи с оценкой сдвигов и нарушений при воздействии пестицидов / И.М. Трахтенберг // Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов. — Киев, 1981. — Ч. 2. — С. 8–12.
31. Адаптационные и компенсаторные реакции при воздействии на организм экзогенных химических соединений / Ю.И. Кундиев, В.А. Тычинин [и др.] // Curier Medical. — 1996. — № 5. — P. 41–47.
32. Trakhtenberg I.M. Environmental toxicology theoretical concept of the biological norm and evolution of its disturbances / I.M. Trakhtenberg // Fresenius Envir. Bull. — 1993. — N 2. — P. 517–521.
33. Иванова Л.И. Современные представления о воздействии ртути на клеточные мембраны / Л.И. Иванова, И.М. Трах-

- тенберг // Гигиена и санитария. —1984. — № 5. — С. 59–62.
34. Тычинин В.А. К анализу органно-тканевого и межсис-темного доминирования локализации патологии при воз-действии вредных химических факторов на организм / В.А. Тычинин // Гигиена и санитария. —1985. — № 7. — С. 78–81.
  35. Трахтенберг И.М. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей / И.М. Трахтенберг. — Рига: Зинатне, 1987. — 171 с.
  36. Трахтенберг И.М. О критериях оценки избирательности действия ксенобиотиков в токсикологическом экспери-менте / И.М. Трахтенберг, В.А. Копанев // Гигиена и sani-тария. —1988. — № 9. — С. 53–56.
  37. Тычинин В.А. Некоторые вопросы методологии обосно-вания предельно допустимых концентраций вредных ве-ществ в воздухе рабочей зоны / В.А. Тычинин // Гигиена труда и проф. заболевания. —1986. — № 10. — С. 5–10.
  38. О некоторых принципах и методических подходах к экс-периментальному изучению действия промышленных ядов на сердце и сосуды / И.М. Трахтенберг, В.А. Тычи-нин, Г.Е. Верич [и др.] // Гигиена труда и проф. заболева-ния. — 1978. — № 10. — С. 12–15.
  39. Трахтенберг И.М. Основные итоги экспериментального изучения кардиотоксического действия вредных веществ / И.М. Трахтенберг // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1986. — № 12. — С. 43–47.
  40. Трахтенберг И.М. Принципы и методы эксперименталь-ной оценки влияния промышленных ядов на сердеч-но-сосудистую систему / И.М. Трахтенберг, В.А. Тычи-нин, Г.Е. Верич // Гигиена труда. — 1978. — Вып. 14. — С. 74–85.
  41. Влияние соединений металлов на некоторые экстракар-диальные механизмы регуляции и структуры миокарда / И.М. Трахтенберг, В.А. Тычинин, Г.Е. Верич, Т.Н. Покро-вская // Гигиена труда, Вып. 29. — К., 1993. — С.119–123.
  42. Трахтенберг И.М. Приоритетные аспекты проблемы кар-диотоксического действия потенциально токсичных хи-мических веществ / И.М. Трахтенберг, В.А. Тычинин // VI конгресс кардиологов Украины: материалы. — К., 2000. — С.26–27.
  43. Кардиотоксическое действие тяжелых металлов на экс-периментальных животных разного возраста / И.М. Трах-тенберг, Т.К. Короленко // Очерки возрастной токсиколо-гии. — К.: Авицена, 2006. — С.216–223.
  44. Вазотоксична дія свинцю: роль порушень в системі окси-ду азоту / О.Л. Апихтіна, А.В. Коцюрба, Ю.П. Коркач [та ін.] // Український журнал з проблем медицини праці. — 2007. — № 3 (11). — С. 56–62.
  45. Дмитруха Н.М. Экспериментальне дослідження впливу важких металів (свинцю та кадмію) на неспецифічну резис-тентність організму білих шурів / Н.М. Дмитруха // Соврем. проблемы токсикологии. — 2004. — № 4. — С. 27–31.
  46. Дмитруха Н.М. Дослідження участі імунних процесів у прояві токсичної дії ацетату свинцю на нирки білих шурів / Н.М. Дмитруха, С.П. Луговський // Український журнал з проблем медицини праці. — 2005. — № 2. — С. 41–45.
  47. Экспериментальне вивчення впливу важких металів на організм тварин різних вікових груп / І.М. Трахтенберг, Т.К. Короленко, М.М. Коршун [и др.] // Гигиена труда. — 2004. — Сб. 35. — С. 158–170.
  48. Трахтенберг І.М. Токсичність і вік: проблема стара та нова / І.М. Трахтенберг // Нариси вікової токсикології. — К.: Авіцена, 2005. — С.10–17.
  49. Коршун М.Н. Принцип "трех R" и пути его реализации в токсиколого-гигиенических исследованиях / М.Н. Кор-шун, Л.М. Краснокутская // Український журнал з про-блем медицини праці. — 2005. — № 3-4. — С. 66–73.
  50. Трахтенберг И.М. Альтернативные методы в доклиничес-ких токсикологических исследованиях лекарственных средств. Сообщение 1 / И.М. Трахтенберг, В.Н. Коваленко // Вісн. фармакології та фармації. — 2006. — № 6. — С. 23–31.
  51. Моргунова Я.И. О значении метода культуры клеток в токсикологии / Я.И. Моргунова // Гигиена и санитария. — 1980. — № 4. — С. 59–61.
  52. Метод культуры клеток при токсиколого-гигиенической регламентации неорганических производных ртути / И.М. Трахтенберг, Л.А. Иванова, М.Н. Коршун // Фармаколо-гия и токсикология. — К.: Здоровья, 1992. — Вып. 27. — С. 64–68.
  53. Перевага методу дослідження токсичного впливу сполук важких металів у культурі клітин людини *in vitro* порівняно з традиційними методами *in vivo* на тваринах як більш дос-товірною та адекватною / І.М. Трахтенберг, М.Л. Марчен-ко, Н.О. Безденежних, Ю.Й. Кудрявцев // Современные проблемы токсикологии. — 2010. — № 2–3. — С. 69–72.
  54. Дмитруха Н.М. Застосування методу культури клітин в токсикологічному експерименті / Н.М. Дмитруха, Т.К. Короленко, М.Л. Марченко // Сучасні проблеми біоетики. — К.: Академперіодика, 2009. — С. 166–171.
  55. Дмитруха Н.М. Дослідження імунотоксичних ефектів важких металів в умовах *in vitro* / Н.М. Дмитруха // Акту-альні проблеми транспортної медицини. — 2007. — № 2. — С. 9–13.
  56. Дмитруха Н.М. Токсична дія свинцю і кадмію на імунно-компетентні клітини крові шурів в умовах *in vitro* / Н.М. Дмитруха, Т.М. Покровська // Современные проблемы токсикологии. — 2007. — № 2. — С. 9–13.
  57. Дослідження впливу свинцю і кадмію на імунoglobулін G людини за даними MALDI-ToF мас-спектрометрії / І.М. Трахтенберг, Т.Ю. Громовий, В.О. Покровський, Н.М. Дмитруха // Современные проблемы токсикологии. — 2009. № 1. — С. 37–40.
  58. Козлов К.П. Порівняльна оцінка ефективності пектино-вих композитів при дії ртуті / К.П. Козлов, І.М. Андруси-шина, М.М. Діденко // Современные проблемы токсико-логи. — 2004. № 3. — С. 58–62.
  59. Губар І.В. Експериментальне дослідження впливу сполук важких металів на систему згортання крові в умовах *in vitro* / І.В. Губар, С.І. Куповська // Актуальні проблеми транспортної медицини. — 2010. — № 2 (20). — С. 73–77.
  60. Трахтенберг И.М. Альтернативные методы в современной токсикологии / И.М. Трахтенберг, В.Н. Коваленко // Су-часні проблеми біоетики. — К.: Академперіодика, — 2009. — С. 157–164.
  61. Нанотоксикологія: напрямки досліджень / І.С. Чекман, А.М. Сердюк, Ю.І. Кундієв, І.М. Трахтенберг [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — № 1 (48). — 2009. — С. 3–7.
  62. Марченко М.Л. Вивчення цитотоксичної дії наночастин-нок матеріалів в культурі клітин людини в експериментах *in vitro* / М.Л. Марченко, Н.О. Безденежних, М. Фахмі // Український журнал з проблем медицини праці. — 2011. — № 1 (25). — С. 63–70.
  63. Оцінка біологічної активності цитратів наночастинок біогенних металів (Cu, Zn, Fe, Mg) в дослідях *in vitro* / Н.М. Дмитруха, Т.К. Короленко, О.С. Лагутіна, Л.О. Гра-мадська // Зб. Наук. праць "Актуальні проблеми профілак-тичної медицини", Вып. 10. — Львів, 2012. — С. 60–67.
  64. Губар І.В. Вивчення конформаційних змін фібриногену, тромбіну та тромбопластину за дії наночастинок свинцю різних розмірів в умовах *in vitro* / І.В. Губар // Сучасні проблеми токсикології. — 2011. — № 5(55). — С. 49–50.
  65. Трахтенберг І.М. Токсиколого-гігієнічні аспекти впровад-ження наноматеріалів, до складу яких входять наночас-тинки важких металів / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, О.Л. Апихтіна // Східноєвропейський журнал громадс-кого здоров'я. — 2011. — №1. — С. 243–244.

Надійшла до редакції 25.12.2012