

ЭКОЛОГОЗАВИСИМАЯ ПАТОЛОГИЯ КОЖИ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ

Г.М.Балан, доктор мед. наук, профессор, В.А.Бубало, Н.Н.Недопитанская, кандидат биол. наук, О.А.Бобылева, кандидат мед. наук, Н.Н.Бубало, В.А.Бабич, кандидат мед. наук, О.А.Харченко, кандидат мед. наук, И.В.Лепешкин, канд. мед. наук

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Проанализировать и обобщить результаты собственных исследований и данные литературы о частоте и клинической синдромологии экологозависимой патологии кожи, а также обобщить данные литературы о патофизиологических механизмах ее формирования.

Материалы и методы. Обобщены результаты исследования этиологии и обследованных пострадавших в крупных химических авариях или чрезвычайных ситуациях, зарегистрированных в Украине за последние 20 лет. Аналитический обзор научных публикаций выполнен с использованием реферативной базы данных научных библиотек и текстовой базы данных методических и биологических публикаций PubMed.

Результаты. Проанализированы основные экологические факторы, явившиеся причиной массовых случаев экологозависимой патологии кожи за рубежом и в Украине. Обобщены современные представления о механизмах формирования токсико-аллергического дерматита, лежащих в основе формирования экологозависимой патологии кожи и представляющие оптимальную мишень для воздействия терапевтических средств.

Ключевые слова: химические факторы окружающей среды, экологозависимая патология кожи и механизмы ее формирования.

Экологозависимая патология кожи представляет обширную и разнообразную группу заболеваний, вызванных воздействием различных неблагоприятных экологических факторов. Число возможных этиологических агентов очень велико, в частности это физические факторы, химические вещества и биологические агенты [1, 2, 3]. Физические – это прежде всего метеорологические факторы (перепады температур, воздействие сухого или влажного воздуха), а также ультрафиолетовая и ионизирующая радиация. К биологическим агентам, вызывающим экологозависимые заболевания кожи, относятся некоторые микроорганизмы (бактерии, вирусы), грибы (споры и особенно микотоксины), кожные паразиты и продукты их жизнедеятельности.

Химические вещества, вызывающие экологозависимую патологию кожи вследствие антропогенного загрязнения окружающей среды (воздуха, воды, почвы), особенно при химических авариях, катастрофах и чрезвычайных ситуациях, обусловленных действием антропогенных химических факторов, или вследствие гео-

химических особенностей воды и почвы, подразделяются на четыре категории:

- а) обладающие первично раздражающим действием – кислоты, щелочи, растворители жиров, детергенты, соли металлов (мышьяк, ртуть и пр.);
- б) сенсibilизаторы – металлы и их соли (хром, никель, кобальт и др.), ароматические нитропроизводные (тринитротолуол и др.), производные анилина, эпоксидные смолы, формальдегид, винилы, акрилы, многие пестициды, минеральные удобрения (более 3000 химических веществ, обладающих повышенной аллергенностью);
- в) акногенные вещества – диоксины, дибензофураны, бифенилы, минеральные масла, хлорированные нафталины и др.;
- г) фотосенсibilизаторы – антрацен, хлорированные ароматические углеводороды и пр. [4].

Цель работы – проанализировать результаты собственных исследований и данные литературы о частоте и клинической синдромологии экологозависимой патологии кожи и обобщить данные лите-

ратуры о патофизиологических механизмах ее формирования.

Материалы и методы исследований. Обобщены результаты расследования этиологии и обследования пострадавших в крупных химических авариях или чрезвычайных экологических ситуациях, зарегистрированных в Украине за последние 20 лет, в ликвидации медицинских последствий которых принимали участие сотрудники ЭКОГИНТОКСа.

Аналитический обзор научных публикаций выполнен с использованием реферативной базы данных научных библиотек и текстовой базы данных методических и биологических публикаций Pub Med.

Результаты исследований и их обсуждение. Повышенный риск развития отравлений токсическими ксенобиотиками, в том числе с поражением кожи, возникает среди населения и ликвидаторов аварий преимущественно при массовых выбросах ядов в окружающую среду. Это происходит при химических авариях или катастрофах, возникающих преимущественно на промышленных предприятиях при производстве, хранении и транспортировке токсикантов. По определению В.С. Григорьева и соавт., «Химическая авария – это непланируемый и неуправляемый выброс токсических и химических веществ, возникающий в результате взрыва, пожара или поломки технологического оборудования, транспортной емкости или транспортного трубопровода, вызывающий отрицательное действие на окружающую природную среду и поражающее действие на человека и живую природу» [2]. По мнению авторов, в зависимости от токсических свойств и физико-химических характеристик веществ, которые поступают в окружающую среду в результате аварии, могут быть разделены по особенностям ликвидации последствий этих катастроф на следующие группы:

1-я – ядовитые и сильнодействующие вещества с высокой летучестью (газы при температуре окружающей среды);

2-я – умеренно токсичные и малотоксичные газообразные вещества;

3-я – токсичные вещества средней летучести и низкокипящие жидкости;

4-я – малотоксичные вещества средней и низкой летучести;

5-я – высокотоксичные вещества с низ-

кой летучестью (высококипящие жидкости и твердые вещества).

При токсикологической и экологической характеристике ядов, которые могут вызывать массовые отравления, учитываются основные физико-химические свойства и биологическая активность ядов; имеющиеся запасы в стране и количество ядов, хранящихся на объектах промышленности и сельского хозяйства; характер технологии производства, в котором используется данное вредное вещество; причины возникновения аварии и ситуация, которая сложилась в этих условиях; скорость поступления яда во внешнюю среду; наиболее вероятные пути поступления токсиканта в организм человека; токсичность яда и стойкость его во внешней среде, включая живые организмы – компоненты экологических систем [2, 6].

Следовательно, яды могут стать возможным опасным последствием химических аварий и катастроф. Их негативное воздействие на организм человека обуславливается рядом факторов: токсичностью, летучестью, растворимостью, персистентностью, стойкостью во внешней среде, способностью накапливаться в биообъектах, а также выраженными раздражающими и аллергенными свойствами и др. [2, 6].

В большинстве случаев при химических авариях отмечается одновременное поражение двумя или большим количеством токсических агентов, которые возникают вследствие вторичных химических реакций, из-за чего на организм человека действует несколько токсических веществ [2].

В последние годы наблюдается накопление в окружающей среде токсикантов, которые взаимодействуют между собой и при действии на организм человека вызывают развитие новых, не зарегистрированных раньше форм поражения, потому необходимы новые подходы в расследовании этиологии отравлений, диагностике и лечении [1, 2, 3]. Кроме того, при аварийных ситуациях, особенно сопровождающихся пожаром, токсические вещества легко переходят из одного агрегатного состояния в другое, чаще из жидкого в газообразное, из твердого – в аэрозольное, что способствует массовому поражению людей, животных, растений и других объектов окружающей среды. Как прави-

ло, химические аварии происходят в промышленных зонах или мегаполисах, где перманентно повышена антропогенная и техногенная нагрузка на окружающую среду за счет промышленных выбросов заводов, фабрик, огромных накоплений промышленных отходов, особенно гальванического производства, дезактивирующих средств, ракетного топлива, пестицидов и минеральных удобрений, аммиака, хлора и др. [2-8]. В последние годы вызывают обеспокоенность случаи отравления людей вследствие террористических действий, нередко с использованием неизвестных токсических веществ.

В мире постоянно регистрируются крупные химические аварии с массовыми отравлениями людей, в том числе с поражением кожи. Ряд из них стали «катастрофами века». Так, в 1984 г. из-за утечки 43 т метилизоцианата в индийском городе Бхопал на заводе по производству пестицидов американской компании «Юнион Карбайд» образовалось зараженное облако, которое покрыло площадь более 40 км² и распространилось на своем пути над одиннадцатью населенными пунктами, где проживало свыше 200 тыс. человек. В результате этой катастрофы погибло 3150 человек, полностью утратили трудоспособность 20 тыс., преимущественно от токсического поражения бронхо-легочной системы, печени и кожи. От последствий отравления в виде химической патологии страдают около 100 тыс. человек [9, 10].

К крупномасштабным химическим авариям прошлого века относится и химическая авария в г. Севезо в Италии. В результате нарушения технологического процесса на заводе по производству пестицидов в атмосферу вырвалось облако, содержащее наряду с трихлорфенолом свыше 2 кг высокотоксичного 2, 3, 7, 8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина (ТХДД). Поскольку ТХДД является чрезвычайно стабильным химическим соединением, опасность отравления для людей и окружающей среды в местности вокруг Севезо продлилась на многие годы. Так, всякая сельскохозяйственная деятельность на 300 га земли длительное время остается под запретом. Вследствие химической катастрофы в г. Севезо уже в первые годы в 187 случаях было выявлено экологозависимое

поражение кожи ТХДД в виде хлоракне (из них у 130 детей). В последующие годы среди нескольких сотен населения наблюдались единичные высыпания хлоракне в области лица и заушной области [2, 6].

Широкую известность приобрела экологическая катастрофа в 1991г. в Персидском заливе после боевых действий с использованием фосфорных бомб и бомб с небогатым ураном с последующим поражением нервной системы и кожи среди населения и солдат [2, 9], описанное как «персидский синдром». Химическое загрязнение объектов окружающей среды нередко сопровождается и более частым развитием онкологической патологии, в том числе и экологозависимым раком кожи. Так, например, в Китае из-за того, что третья часть всех промышленных вод химической промышленности сбрасывается в водоемы без предварительной очистки, а также вследствие загрязнения воздуха и почв промышленными выбросами и наличия геохимических провинций с повышенным содержанием в почве мышьяка, кадмия и других химических веществ, в этой стране зарегистрировано 247 «раковых деревень» [14]. В «раковых деревнях» Китая рак выявляется у 25-45 % населения, в структуре которого преобладает рак кожи [15, 16, 17].

Химические аварии и чрезвычайные экологические ситуации в Украине. Наиболее крупномасштабная и чрезвычайно опасная радиационная катастрофа в нашей стране произошла в Чернобыле в 1986 г., вызвавшая развитие лучевой болезни и радиационные ожоги кожи у ликвидаторов аварии [2]. В последующие годы также зарегистрирован ряд крупных химических аварий или чрезвычайных ситуаций химической этиологии.

Биосфера Украины как индустриального государства с развитой промышленной инфраструктурой подвергается особенно высокой антропогенной нагрузке на единицу площади [2]. Сосредоточение промышленных предприятий с использованием и производством большого количества химических веществ, залежей промышленных отходов и многих тысяч тонн не использованных в сельском хозяйстве пестицидов и прочих ядохимикатов создает огромную опасность для населения и окру-

жающей среды. Эта химическая опасность значительно возросла особенно в последние годы. Она связана с военными действиями на востоке страны, где сосредоточены крупные химические предприятия.

Не меньшую экологическую опасность представляет накопление в окружающей среде с включением в биоценозы, в том числе в пищевые цепи, промышленных ядов, в частности тяжелых металлов (свинца, ртути, мышьяка, кадмия, хрома, марганца и др.), полихлорированных бифенилов (ПХБ), а также применяемых в сельском хозяйстве пестицидов и минеральных удобрений. Особую негативную роль в загрязнении окружающей среды, вызывая риск развития интоксикаций, играют залежи промышленных отходов и огромные городские свалки мусора [1].

Примером массовых случаев экологозависимой патологии кожи в Украине является «черновицкая болезнь» в девяностых годах с развитием алопеции у более 200 детей [1, 2, 5]. За последние десятилетия сотрудники ЭКОГИНТОКСа принимали участие в расследовании этиологии и обследовании пострадавших в ряде химических аварий и чрезвычайных ситуаций химической этиологии, сопровождавшихся развитием интоксикацией с поражением кожи. Так, химическая авария в Херсонской области вследствие возгорания перевернувшегося автомобиля, перевозившего более 2 тонн технического брома, сопровождалась зудом и развитием ирритативного дерматоза открытых участков кожи у ликвидаторов аварии и в отдельных случаях среди населения прилегающих сел [9]. Из-за химической аварии в г. Киеве с возгоранием автомобиля с 1,8 тонны пестицида трефлана также появился зуд и развился ирритативный дерматоз кожи у многих ликвидаторов аварии и отдельных жильцов кемпинга, на территории которого произошел этот инцидент [10]. Авария на железнодорожном транспорте во Львовской области с возгоранием вагонов поезда, перевозившего белый фосфор, также вызвала почти у 30% ликвидаторов развитие ирритативного дерматоза кожи лица, несмотря на использование средств защиты. Зуд и гиперемия кожи лица возникли у многих жителей соседних сел.

Чрезвычайная экологическая ситуация

в г. Комсомольске Полтавской области наблюдалась в течение нескольких лет в октябре с появлением массовых случаев экзогенного альвеолита, токсико-аллергических риносинусопатий, острых конъюнктивитов и дерматозов среди населения. Как выяснилось, такое явление было связано с тем, что в агломерационном производстве местного металлургического комбината вместо глины стали использовать бурду (отходы спиртовых заводов). В железнодорожных цистернах с бурдой за жаркий летний период обильно размножались плесневые грибы, особенно семейства трихотецев, имеющих свой цикл развития и выбрасывающих миллионы спор и микотоксины после снижения температуры воздуха во второй половине октября ниже 5-10°C. Попадание в эти дни агломерата, обильно смоченного бурдой, в доменную печь завода сопровождалось мощным выбросом в трубу доменной печи и следовательно в атмосферный воздух — пара, содержащего миллионы спор плесневых грибов и микотоксины, что вызывало развитие токсико-аллергической патологии бронхо-легочной системы, слизистых и кожи среди населения [11]. С запретом использования бурды в агломерационном процессе прекратились массовые октябрьские случаи токсико-аллергического поражения бронхо-легочной системы, слизистых оболочек и кожи среди населения.

Чрезвычайная экологическая ситуация в июне-августе 2000 г. спровоцировала массовую экологозависимую токсикодермию населения нескольких сел Первомайского района Николаевской области (с. Болеславчик, Чаусовое-1, Подгорье и Мичурино) [3]. Всего пострадало 378 особ, в том числе 208 детей. На основе проведения комплексного обследования зоны чрезвычайной экологической ситуации, анализа данных, полученных при проведении исследований отечественных и зарубежных специалистов, было установлено, что чрезвычайная экологическая ситуация в этом регионе была связана с неконтролируемым доступом к объектам захоронения остатков коммуникаций и металлолома бывшего военного комплекса, загрязненных продуктами распада ракетного топлива. Использование их как источника metallo-

лома после термической обработки привело к загрязнению окружающей среды высокотоксичными соединениями, такими как бифенилы, дибензофураны, динитрохлор- и динитрофторбензолы, нитрозоамины и др. [3]. Среди клинических проявлений у пострадавших преобладали высыпания на коже в виде токсикодермии (97%), неврологические нарушения, преимущественно в виде астено-вегетативного синдрома (96 %), дисфункция органов желудочно-кишечного тракта (76 %), раздражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз (42 %) [3].

Изучив структуру и клинические синдромы 647 случаев острых отравлений пестицидами у работников сельского хозяйства в условиях его интенсификации различными современными средствами защиты растений и проанализировав клиническую картину, установили, что ситуация данной патологии 20-30% – это поражения открытых участков кожи в виде острых раздражительных дерматозов, особенно при отравлении синтетическими пиретроидами и гербицидами на основе 2,4-Д [12, 13].

Клинические проявления и механизмы формирования токсико-аллергической патологии кожи химической этиологии. Большинство раздражающих химических веществ повреждают кожу в результате прямого воздействия за счет изменения рН кожи, реакции с ее белками (денатурация), обезжиривания, снижения резистентности. Сенсibiliзирующие агенты взаимодействуют с белками эпидермиса и в результате образуется гаптено-белковый комплекс, к которому вырабатываются антитела. Акногенные вещества активируют ядерный арилгидрокарбонный ксенорецептор (AhR) и формируют акне, в том числе хлоракне при интоксикации диоксинами. Фотосенсибилизаторы повышают чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению [8, 18, 19, 20].

Клинические проявления экологозависимой, точно также как и профессиональной патологии кожи, разнообразны: первичный раздражительный дерматит, фиксированная эритема, васкулярные дерматозы, токсико-аллергические дерматиты, экземы, пурпурно-лихеноидные дерматиты, прогрессивный ангиодерматит, токси-

кодермия, лейкокератоз кожи, губ, языка, острый некротизирующий язвенный гингивит, ладонно-подошвенный пустулез, острый солнечный дерматоз, хлоракне, некротизирующий эпидермолиз и др., а также различные опухоли кожи (плоскоклеточный или базальноклеточный рак, меланома, лейкоплакия и др. формы) [3–6, 15, 18, 19, 20]. Экологически неблагоприятные факторы влияют также на скорость заживления ран различной этиологии, способствуют преждевременному старению кожи и формированию морщин.

В основе механизмов формирования большинства форм экологозависимой дерматологической патологии, вызванной контактом кожи с загрязненными химическими веществами воздухом, водой, почвой или пищей, лежит токсико-аллергический процесс. Формирование дерматита при этом проявляется в коже каскадом последовательных процессов, берущих начало от активации ксенобиотиками врожденной иммунной системы в ответ на гаптенизацию белков кожи и связанное с этим самоповреждение, вызывающее воспалительный процесс, который пробуждает дендритные клетки кожи к созреванию, миграции в региональные лимфатические узлы, где происходит представление гаптенизированных аутопротеинов антиген-специфическим Т-лимфоцитам. Ключевым фактором в иницировании аллергического контактного дерматита является образование гаптен-специфических CD^{4+} - и CD^{8+} - Т-лимфоцитов, которые активируются, пролиферируют и дифференцируются в субпопуляции Т-эффекторных лимфоцитов. Это происходит в региональных лимфатических узлах. Гаптены, в свою очередь, попадая в клетку, выступают в роли лиганда и связываются с лигандсвязывающим доменом соответствующих ксенорецепторов – прегнановым (PXR), андростановым (CAR) или арилгидрокарбонным (AhR). Ядерные ксенорецепторы обнаружены практически во всех клетках организма (в кератиноцитах и других клетках кожи, в печени, почках, кишечнике, легких, мышцах, в органах репродуктивной, нервной, эндокринной систем, в клетках крови и др.) [23, 24]. Ядерные ксенорецепторы представляют собой класс внутриклеточных белков, которые связы-

ваются с ксенобиотиками (или эндогенными соединениями) и регулируют в ядре в определенных последовательностях ДНК генома транскрипцию генов, активирующих синтез различных ферментов — изоформ системы цитохрома P450, обеспечивающих окисление и метаболизм ксенобиотиков (ферментов I фазы биотрансформации ксенобиотиков), а также синтез ферментов II фазы — фазы конъюгации токсикантов и синтез транспортных белков, обеспечивающих элиминацию конъюгированных ксенобиотиков из клеток и организма [22-24]. У лиц с дисфункцией ядерных ксенорецепторов или их сигнальных путей (врожденной или приобретенной) нарушаются процессы биотрансформации и элиминации ксенобиотиков, что влечет за собой накопление токсикантов в клетках органа-мишени с последующим формированием токсикоаллергического процесса (в частности, в коже при экологозависимой патологии).

Накопление в кератиноцитах токсикантов вызывает в клетках кожи продукцию реактогенных окислительных соединений, которые приводят к выделению поврежденной клеткой АТФ, а также образованию и выделению клеткой низкомолекулярной гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота, воздействуя на толл-подобные рецепторы (TLR2 и TLR4), а также на ряд ядерных рецепторов окружающих клеток, активирует в них синтез интерферона (INF- α и INF- β), фактора некроза опухоли (TNF- α). При сочетании с активацией АТФ клеточного рецептора P2X7 способствует синтезу активных каспаз, миграции специфических цитотоксических Т-клеток в кожу и синтезу провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18 и др., особенно IL-33), что запускает как первично-контактную реакцию кожи, так и воспалительную реакцию, моделирующую токсикоаллергический дерматит [19, 21, 25, 26, 28]. Показано, что IL-33 является ключевым цитокином, вызывающим воспалительные реакции в коже, активируя ST2 рецепторы в коротких дорзальных задних ганглиях нейронов (DRG), играющих основную роль в иннервации кожи [28]. При этом воспалительная реакция имеет общие черты с иммунным воспалением. Об этом свидетельствует появление в

инfiltrате активированных лимфоцитов, клеток типа иммунобластов, плазмобластов и плазматических клеток, а также большого содержания базофилов с признаками дегрануляции — при гиперчувствительности немедленного типа. А преобладание в инfiltrате лимфоцитов, макрофагов и активных белок-синтезирующих клеток — при гиперчувствительности замедленного типа [26, 27].

Основную барьерную функцию кожи, как известно, выполняют кератиноциты, предотвращая проникновение токсикантов в организм. Дисфункция ядерных ксенорецепторов кератиноцитов способствует накоплению токсикантов в них, нарушению и элиминации ксенобиотиков. Кроме того, этому способствует врожденная или приобретенная дефектная форма гена филагрина. Он участвует в структуризации цитоскелетных белков, формирующих оболочку роговых клеток. У животных с дефектным геном филагрина отмечается высокий уровень реакции на чужеродную иммунизацию белками и гаптенами, что приводит к снижению порога для развития токсикоаллергического дерматита.

Кроме того, барьерная функция кожи нарушается вследствие образования и выброса реактогенных окислительных соединений в кератиноцитах при проникновении гаптенных. Нарушению барьерной функции кожи и формированию токсикоаллергического процесса способствует также активированная экспрессия TLR, TNF и ряда цитокинов. Их экспрессия вызывает гаптениндуцированную мутацию дендритных клеток с последующей их миграцией в региональные лимфоузлы.

Отмечено, что кератиноциты в воспалительном инfiltrате продуцируют тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). TSLP стимулирует дендритные клетки, активируя дифференцирование наивных Т-клеток в Т-хелперы-2 (Th2), вызывающие аллергические реакции. У мышей с генетическим дефектом TSLP проявляется низкий уровень реакции контактной гиперчувствительности. TSLP повышено экспрессируется кератиноцитами, полученными от пациентов с аллергическим дерматитом и считается одним из ключевых факторов формирования данной патологии [21, 22].

Одновременно при Т-клеточной реакции повышается продукция кератоцитами активатора связи ядерных рецепторов с лигандом — NF-kBL (RANKL), который обычно экспрессируется при развитии воспалительной реакции. Чрезмерная экспрессия RANKL кератоцитами увеличивают число Т-регуляторных клеток (Treg.).

Более выраженным токсико-аллергический процесс формируется в коже при генетически обусловленной пониженной секреции кератоцитами противовоспалительного пептида кателицидина, который ингибирует гиалуронаиндуцированное выделение провоспалительных цитокинов. В тоже время более активный токсико-аллергический процесс отличается при генетически обусловленном пониженном синтезе кератоцитами иммунодепрессивного цитокина IL-10, который ограничивает выраженность контактной гиперчувствительности [20, 21].

В последние годы показано, что прогрессированию токсико-аллергического процесса в коже и апоптозу кератиноцитов способствуют не только цитотоксические Т-лимфоциты, цитокины и TNF, но и ряд цитолитических белков. Так, цитотоксические лимфоциты (преимущественно CD8 + цитотоксические Т-клетки) выделяют такие деструктивные белки, как перфорин и гранзим [22, 26, 27]. Перфорин прикрепляется к мембране кератиноцитов и создает цилиндрические поры для прохода в клетку других литических и воспалительных молекул, в том числе гранзимов, которые являются членами семейства серинпротеаз и обладают высоким цитолитическим потенциалом.

Развитию и прогрессированию воспалительного процесса в коже способствует также такой цитолитический белок, как гранулизин — катионный цитолитический белок, содержащийся в лизосомах и обладающий хемоаттрактными и провоспалительными свойствами и способствующий апоптозу кератиноцитов [21, 27].

Таким образом, в формировании и прогрессировании токсико-аллергического процесса при химически обусловленной патологии кожи важную роль играют как цитотоксические Т-лимфоциты, так и большой комплекс провоспалительных медиаторов — цитокинов, фактора некроза опухоли и ряда цитолитических белков (перфорина, гранзима, гранулизина и др.). Развитию патологического процесса способствуют как снижение барьерной функции кожи, так и нарушения процессов биотрансформации ксенобиотиков в кератиноцитах, связанные с врожденной или приобретенной дисфункцией ядерных ксенорецепторов. Дальнейшее уточнение механизмов формирования токсико-аллергических дерматозов будет способствовать оптимизации их лечения и профилактики.

Уже в ближайшие годы терапевтической мишенью для лечения экологозависимой патологии кожи, как и других форм токсико-аллергических дерматитов, будут такие ядерные структуры, как ядерные ксенорецепторы и их сигнальные пути, провоспалительные цитокины и ряд цитолитических белков (перфорин, гранзим, гранулизин и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Популярная токсикология. [Под общей редакцией И.М.Трахтенберга и Н.Г.Проданчука]. — Киев. ВД "Авіацена", 2016. — 447 с.
2. Губский Ю.И. Химические катастрофы и экология / Ю.И.Губский, В.Б.Долго-Сабуров, В.В.Храпак. — Київ: "Здоров'я", 1993. — 220 с.
3. Медичні аспекти надзвичайної екологічної ситуації у Первомайському районі Миколаївської області. [Під редакцією В.Ф.Москаленка, М.Г.Проданчука, Г.Г.Рошина]. — Київ, 2002. — 265 с.
4. Ранее выявление профессиональных болезней. ВОЗ. Женева, 1988. — 295 с.
5. Безруков Л.О. Чернівецька хвороба як модель нової екообумовленої патології / Л.О.Безруков, Нечитайло Ю.М., Каланча Р.І. // IX з'їзд дитячих лікарів України: Тези доповідей. — Одеса, 1993. — С.80.
6. Bisanti Y. Experiences from the accident of Seveso / Y. Bisanti, F. Bonetti, F. Coramosehi // Acta morphol. Acad. Sei hung. — 1980. — 28, № 1–2. — P.139 – 157.
7. Zaidi S.H. Bhopal and after. / S.H.Zaidi // Amer. J. Ind. Med. — 1986. — V. 9, № 3. — P.215 – 220.
8. The Bhopal Chemical Leak Arthur diamond / Library Binding // Lucent Books. — September, 1990. — 64 p.
9. Балан Г.М. Клинические и гигиенические аспекты острого воздействия паров технического брома и последствий его поступления в окружающую среду / Г.М.Балан, С.Г.Сергеев // Матеріали науково-практичної конференції "Організація токсикологічної допомоги в Україні". — Київ, 20–21 травня 2002 р. — С.9–10.
10. Балан Г.М. Ретроспективный клинически-гигиенический и экотоксикологический анализ послед-

- ствий ликвидации химической аварии, вызванной горением автомобиля с гербицидом трефлана в черте г. Киева / Г.М.Балан, О.А.Бобылева, Н.М.Назаренко и др. // Матер. II-го съезда токсикологов Украины, 2004.
11. *Балан Г.М.* Экологические и профессиональные аспекты экзогенных аллергических альвеолитов / Г.М.Балан, В.А.Бабич, Н.Г.Проданчук // Современные проблемы токсикологии, 2002. — №1. — С.58 — 62.
 12. *Балан Г.М.* Причины, структура та клінічні синдроми гострих отруєнь пестицидами у працівників сільськогосподарства в умовах його реформування / Г.М.Балан, О.А.Харченко, Н.М.Бубало // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2013. — №4. — С.22 — 30.
 13. *Балан Г.М.* Состояние и перспективы антидотной терапии острых отравлений пестицидами. / Г.М.Балан, Н.Г.Проданчук, Н.Н.Бубало // Современные проблемы токсикологии, пищевой и промышленной безопасности. 2015. — № 2. — С.67 — 76.
 14. В Китае насчитаны 247 «раковых деревень» — / МедНовости — MedPortal.ru (<http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/02/25/oncovillages/>).
 15. *Li Haiping.* General Analysis of Correlation between Main Areas of Malignant Tumor and Environmental Pollution// Haiping Li, Luo Jiyu // Proceedings of the International Conference on Consumer Electronics, Communications and Networks (CECNet). IEEE / 2011. — P.1319–1322. Available: http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=5769236.
 16. *Liu Lee.* Made in China: Cancer Villages/ Lee Liu // Environment: Science and Policy for Sustainable Development. 2010 — № 52 (2). — P.8 — 21.
 17. *Wainwright Lora.* An Anthropology of ‘Cancer Villages’: Villagers’ Perspectives and the Politics of Responsibility / Lora Wainwright // Journal of Contemporary China. 2009. — № 19 (63). — P.79 — 99.
 18. *Варенин С.А.* Медицинские аспекты анализа химических аварий / С.А.Варенин, Н.А.Поделякин. // Военно-медицинский журнал. — 1992. — № 9. — С. 4 — 6.
 19. *Курченко А.И.* Дерматиты при контактной аллергии: особенности диагностики и лечения / А.И.Курченко // Астма и аллергия. 2016. — №1. — С. 42 — 43.
 20. *Богданова М.Д.* Профессиональные дерматозы. / М.Д.Богданова // М.: Медицина, 1984. — 384 с.
 21. *Nagy N.* Blistering skin diseases: a bridge between dermatopathology and molecular biology / N.Nagy, J.A.McGrath // Histopathology. 2010. — №56. — P.91 — 99.
 22. *McEwan I.J.* Nuclear Receptors: one big family / I.J.McEwan // Methods Mol Biol. — 2009. — V. 505. — P.3 — 18.
 23. *Kliwer S.A.* The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism / S.A.Kliwer, B.Goodwin [et al.] // Endocrine Reviews. — 2001 V.5 (23). — P.687 — 702.
 24. *Балан Г.М.* Ядерные рецепторы — ключевые регуляторы биотрансформации ксенобиотиков. Часть 2. Ядерные ксено- и гормональные рецепторы: структура, номенклатура и роль в метаболизме и гомеостазе / Г.М. Балан, Н.Н. Бубало [и др.] // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2016. — №1 (73). — С.24 — 42.
 25. *Nassif A.* Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis / A.Nassif, A.Dorothee et al. // J Invest Dermatol. 2002 — 118. — P.728–733.
 26. *Nassif A.* Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis // A.Nassif, H.Moslehi // J Invest Dermatol. 2004. — № 123. — P.850 — 855.
 27. *Pardo J.A.* role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in granulysin-induced apoptosis / J.Pardo, P. Perez-Galan et al. // J. Immunol. 2001. — №167. — P.1222 — 1229.
 28. *Liu B.* IL-33/ST2 signaling excites sensory neurons and mediates itch response in a mouse model of poison ivy contact allergy / B.Liu, Y.Tai [et al.]// Proc Natl Acad Sci U S A. 2016./www/doi/10.1073/pnas.1606608113

ЕКОЛОГОЗАЛЕЖНА ПАТОЛОГІЯ ШКІРИ ХІМІЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЇЇ ФОРМУВАННЯ

*Г.М. Балан, В.О. Бубало, Н.М. Недопитанська, О.О. Бобильова, Н.М. Бубало, В.А. Бабич, О.А. Харченко, І.В. Лепьошкін,
ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України", м.Київ, Україна*

РЕЗЮМЕ. Мета. Проаналізовано та узагальнено результати власних досліджень і дані літератури щодо частоти і клінічної синдромології екологічно залежної патології шкіри, а також узагальнено та опрацьовано дані літератури про патофізіологічні механізми її формування.

Матеріали і методи. Узагальнено результати вивчення етіології і обстеження постраждалих у великих хімічних аваріях або надзвичайних ситуаціях, зареєстрованих в Україні за останні 20 років. Аналітичний огляд наукових публікацій виконаний з використанням реферативної бази даних наукових бібліотек і текстової бази даних методичних і біологічних публікацій PubMed.

Результати. Проаналізовано основні екологічні фактори, які стали причиною масових випадків екологічно залежних патологій шкіри за кордоном і в Україні. Узагальнено сучасні механізми формування токсико-алергічного дерматиту, що є підґрунтям формування екологічно залежної патології шкіри і є оптимальною мішенню для впливу терапевтичних засобів.

Ключові слова: хімічні фактори довкілля, екологічно залежна патологія шкіри та механізми її формування.

**ECOLOGY DEPENDENT SKIN PATHOLOGY WITH CHEMICAL ETIOLOGY
AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT**

G. Balan, V. Bubalo, N. Nedopytanska, O. Bobyleva, N. Bubalo,
V. Babych, O. Harchenko, I. Lepeshkin
State Enterprise "L.I.Medved's Reseach Center of Preventive Toxicology,
Food and Chemical Safety Ministry of Heath Ukraine" (State Enterprise), Kiev, Ukraine

SUMMARY. Objective. To analyze and summarize the results of own researches and the literature data about the frequency and clinical syndromology of ecology dependent skin pathology, as well as generalize and investigate the literature data about pathophysiological mechanisms of its development.

Materials and methods. The results of investigation of the etiology and examination of affected in the large chemical accidents or emergency situations, which was registered in Ukraine over the past 20 years. Analytical review of scientific publications executed using abstracts database of scientific libraries and textual database of methodical and biological publications at PubMed.

Results. The main environmental factors were analyzed, which were the cause of mass cases of the ecology dependent skin pathology abroad and in our country. We summarized the existing mechanisms for the formation of toxic-allergic dermatitis, underlying the ecological dependent skin pathology being an optimal target for the effects of therapeutic agents.

Key words: the chemical environmental factors, ecology dependent skin pathology, the mechanisms of its development.

Надійшла до редакції 12.12.2016 р.