

# РОКИ, ЛЮДИ, ЖИТЯ.

## ПАМ'ЯТІ ВИДАТНОГО УКРАЇНСЬКОГО ТОКСИКОЛОГА, ПРОФЕСОРА Ю.С. КАГАНА

**М.Г. Проданчук, член-кор. АМН України, доктор мед. наук, професор,**  
**П.Г. Жмінько, доктор біол. наук**

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ

**РЕЗЮМЕ.** У статті надано коротку біографічну довідку, висвітлено наукову діяльність, основні наукові здобутки видатного вченого України, токсиколога, члена-кореспондента НАН і АМН України, доктора медичних наук, професора Юрія Соломоновича Кагана, а також розвиток його ідей послідовниками.

Наприкінці минулого року відзначено знавкові подію — 50-річчя Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України (в минулому Всесоюзний науково-дослідний інститут гігієни і токсикології, полімерів і пластичних мас — ВНДІГІНТОКС), який заснував видатний діяч науки академік Левко Іванович Медведь. Саме у ці дні хочеться поділитися спогадами про досягнення в токсикології пестицидів і агрохімікатів, про цілу плеяду вчених-токсикологів, наукова діяльність яких зробила вагомий внесок у розвиток вітчизняної та світової профілактичної токсикології, серед яких чільне місце посідає постать Юрія Соломоновича Кагана — одного із засновників школи токсикологів України.

Сільськогосподарська токсикологія як складова профілактичної токсикології почала бурхливо розвиватись у повоєнні роки. Основними завданнями сільськогосподарської токсикології були і є дослідження токсичних властивостей та віддалених наслідків дії хімічних засобів захисту рослин, з'ясування механізмів їх токсичної дії, оцінка ризику для людини, розробка методів і засобів профілактики гострих і хронічних інтоксикацій, розробка антидотів, лікування і реабілітація постраждалих.

На вирішення цих задач у 1964 році у ВНДІГІНТОКСі, який очолив академік АМН СРСР Л.І.Медведь, Ю.С.Каган створив відділ експериментальної токсикології і патології хімічної етіології (нині відділ загальної токсикології та медико-біологічних досліджень) і залишався незмінним керівником відділу упродовж 33 років. Унікальність відділу токсикології полягає в тому, що в одній науковій установі були сконцентровані всі наукові напрямки токсикологічних досліджень пести-

цидів і полімерних матеріалів (загальної токсикології, прикладної токсикології, нейротоксикології, патоморфології, експериментальної терапії, мутагенезу, канцерогенезу, тератогенезу та репродуктивної токсичності), що сприяло швидкому розвиткові вітчизняної науки.

Невеликий екскурс у біографію Юрія Соломоновича Кагана дозволить дізнатись, якою неординарною і багатогранною особистістю він був. Народився Ю.С.Каган 16 серпня 1924 у м. Києві в сім'ї відомих вчених-лікарів. Батько — С.С. Каган у різні роки працював ректором Київського інституту народного господарства, завідувачем кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я Київського медичного інституту, ректором Дніпропетровської медичної академії, був одним із засновників української школи гігієністів, організатором охорони здоров'я УРСР. Мати — Ю.І. Юзефова — відомий хірург-офтальмолог. Батьки своїм прикладом і відданістю справі прищепили Юрію Соломоновичу велику любов до медицини. У 1945 році він закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту і був прийнятий до аспірантури при кафедрі фармакології. В 1949 році під керівництвом академіка Олександра Ілліча Черкеса виконав і захистив кандидатську дисертацію. З 1949 року очолював лабораторію токсикології у Київському науково-дослідному інституті гігієни праці і профзахворювань (нині Інститут медицини праці АМН України). У 1963 році. Ю.С. Каган успішно захистив докторську дисертацію на тему "Токсикология фосфорорганических пестицидов и гигиена труда при их применении", в 1968 році йому було присвоєне вчене звання професора.

Ю.С. Каган у 1991 році був обраний членом-кореспондентом Національної академії наук України і в 1993 році членом-кореспондентом Академії медичних наук України за

фахом токсикологія. Юрій Соломонович також був членом Правління товариства гігієністів України, почесним членом Товариства гігієністів Болгарії, заступником голови групи експертів Держхімкомісії Кабінету Міністрів України, експертом Фармацевтичного комітету МОЗ України, членом редколегій 3-х іноземних журналів. Неодноразово був консультантом і експертом Всеукраїнської організації охорони здоров'я, читав курс лекцій з токсикології по лінії ВООЗ та Міжнародної програми хімічної безпеки. Ю.С.Каган є лауреатом Академічної премії АМН України (посмертно) в галузі профілактичної медицини (1999 р.). Нагороджувався орденом "Знак пошани", медалями.

Ю.С. Каган пішов з життя 28 березня 1997 року у розkvіті творчих сил. Його поховали у Києві на Байковому кладовищі поруч з батьками.

Розпочинав творчу наукову діяльність Ю.С.Каган з молодими на той час науковцями, а нині корифеями науки в галузі гігієни і токсикології академіками НАН і АМН України Ю.І.Кундієвим і І.М.Трахтенбергом, професором Б.М.Штабським. Дружня атмосфера та творча співпраця з ними ознаменувалася високими досягненнями в профілактичній токсикології. Особливий вплив на наукову творчість Ю.С.Кагана справили його вчителі-наставники академіки О.І.Черкес і Л.І.Медведь.

За свою трудову діяльність Юрій Соломонович пройшов складний шлях науковця. Він першим торкнувся незвіданих і складних проблем токсикологічної науки. Саме так міг вчинити лише професіонал, ерудит, людина обізнана в сфері суміжних наук, наділена науковою інтуїцією, організаторськими здібностями і спроможна до копіткої праці.

В основних монографіях "Токсикология фосфорорганических инсектицидов и гигиена труда при их применении" (1963), "Токсикология фосфорорганических пестицидов" (1977), "Общая токсикология пестицидов" (1981), "Физиолого-биохимический механизм действия пестицидов" (1981), "Principles of pesticides toxicology" (1985) висвітлені найважливіші напрямки його наукової діяльності: методологія токсикологічних досліджень, механізми токсичної, віддаленої нейротоксичної і селективної дії фосфорорганічних сполук, особливості біологічної активності різних груп пестицидів, залежність їхньої токсичності від структури, метаболізму, принципи антидотної терапії, критерії оцінки небезпечності.

Найбільш вагомий науковий внесок у розвиток токсикології Ю.С.Каган зробив у фундаментальні дослідження, які визнані світовими науковцями і присвячені вивченю механізмів токсичної, нейротоксичної та селектив-

ної дії фосфорорганічних речовин (ФОР), карбаматів та інших сполук.

Деякі з них — це дослідження залежності „структура-токсичність”, які свідчать, що здатність ФОР інгібувати холінестерази залежить значною мірою від характеру хімічних груп, пов’язаних з атомом фосфору, які не відщеплюються в процесі фосфорилювання ферменту. Було встановлено, що величина іступінь розгалуженості алкоксильних, алкільних, діалкіламідних та інших угруповань сильно впливає на здатність до утворення фермент-інгібіторного комплексу та антихолінестеразну активність ФОР. Із збільшенням довжини вуглецевого ланцюжка у складі радикалу  $R_1$  токсичність речовин зменшується. На токсичність алкілмеркаптоалкілових ефірів дитіофосфорної кислоти істотний вплив має також кількість метиленових груп між двома атомами сірки і наявність у бічному ланцюзі атомів сірки. Із збільшенням кількості метиленових груп між атомами сірки від однієї до двох в алкілмеркаптоалкілових ефірах токсичність сполук знижується в кілька разів. Ці дослідження були базовими щодо з’ясування токсичної дії ФОР і надали великий поштовх у розвитку хімії ФОР і пошуку нових селективних пестицидів [1-6].

Упродовж декількох десятиріч Ю.С.Каган плідно співпрацював із провідними вченими академіками НАН і АМН СРСР М.І. Кабачником, І.В. Саноцьким, Н.Ф. Ізмеровим, професорами А.П. Бресткіним, М.Я. Міхельсоном, Л.А.Тіуновим, В.А. Філовим, О.І. Любіліною та іншими, наукові розробки яких були спрямовані на пошук і синтез нових засобів захисту рослин та промислових хімічних речовин, дослідження характеру токсичної дії, залежності „структура-токсичність”, визначення їхньої небезпечності для людини, профілактики гострих і хронічних інтоксикацій, розробці гігієнічних нормативів і регламентів. Скринінг нових молекул, синтезованих у Всесоюзному науково-дослідному інституті засобів захисту рослин (ВНДІЗЗР) та Інституті елементоорганічних сполук (ІНЕОС) щодо їхньої токсичності, залежності „структура-токсичність”, механізмів токсичної дії, метаболізму надав можливість розробити профілактичні заходи та впровадити у виробництво низку пестицидів різних хімічних груп, надати оцінку їх безпечноного виробництва і застосування в сільському господарстві та побуті.

Вагомий внесок Ю.С.Каган зробив щодо з’ясування патогенезу віддаленої нейротоксичної дії (ВНД) ФОР. Встановлено, що віддалені нейропатії виникають лише у випадку впливу таких ФОР, які є вираженими інгібіторами нейротоксичної естерази (НТЕ), причо-

му розвиток ВНД пов'язаний не тільки з пригніченням НТЕ, а й з наступним її "старінням" (тобто фермент повинен бути заінгібованим не менше, ніж на 70-80%). Також доведено: одним із проявів нейропатії є різке (на 35-40%) уповільнення швидкості поширення збудження по периферичних нервах і зниження амплітуди потенціалу дії нерва, що спостерігається до розвитку клінічних змін (атаксія, парези та паралічі). Морфологічно підтверджено, що для ВНД характерним є процес деміелінізації в периферичних нервах і спинному мозку.

Використання біохімічних, електрофізіологічних, імунологічних методів дослідження дозволило визначити нові аспекти механізму віддаленої нейропаралітичної дії ряду препаратів, а також удосконалити експериментальну модель для прогнозування цієї патології. На основі проведених досліджень фунгіцид Афос (0,0-дифеніл-ацетооксі-2,2,2-трихлоретил-фосфонат) не був допущений до виробництва і застосування в СРСР [6-11]. Цей напрямок токсикології Ю.С.Каган успішно розвивав спільно з доктором біологічних наук Н.В. Кокшаревою у тісній співдружності з видатними нейротоксикологами Італії професором Johnson M.K., Великобританії Aldridge W.N., Росії – Г.А. Махаєвою, В.В.Малигіним.

Упродовж багатьох років вважалося, що карbamати викликають зворотне інгібування холінестераз. Однак, як показав академік СРСР С.Н. Голіков, речовини цього типу реагують із холінестеразою подібно ФОС – у дві стадії зі встановленням ковалентного зв'язку [12]. Пізніше Ю.С.Каган і Б.М.Штабський (1974) довели важливу роль в токсичності цих сполук ацилювання білків. Отже, перебіг реакції ацилювання білкових молекул відбувається за змішаним типом, коли інактивація рецепторів обумовлена присутністю в них не цілих молекул, а їх уламків (частин). Тому ступінь антихолінестеразної дії в даному випадку залежить від міцності утворених комплексів. Швидкість відновлення вихідної активності ферменту, інгібованого карbamатами, визначається відповідно швидкістю гідролізу карбамілірованого ферменту, яка залежить від будови інгібітору. Карбаміліровані естерази гідролізуються значно швидше, ніж фосфорильовані. В обох випадках первісна молекула інгібітору вже не відновлюється, тому реакція є незворотною [4].

Ю.С.Каган приділяв значну увагу дослідженням селективної дії пестицидів. Базуючись на фундаментальних дослідженнях механізмів токсичної дії, ним сформульовані основні принципи, які використовуються при пошуку нових фосфорорганічних пестицидів (ФОП), що мають селективну токсичність:

1. Використання більш ефективної детоксика-

ції ФОП у тварин порівняно з комахами. Введення до молекули ФОП детоксикаційних груп – карбоксіефірних, карбоксиамідних та введення більше однієї детоксикаційної групи.

2. Поєднання введення до молекули детоксикаційних груп з введенням груп, що забезпечують поступову окислювальну активацію. Препарати, що мають здатність до окисної десульфурації (вміщують Р=S зв'язок), є більш селективними для комах, мікросомальні ферменти яких ефективно їх активують.
3. Усунення стеричних перешкод до детоксикації пришвидшує цей процес у теплокровних, оскільки у них більш висока активність карбоксилестераз і пептидаз.
4. Облік ступеня іонізації молекули ФОП. Ступінь іонізації істотно впливає на процеси всмоктування, розподілу, проникнення через клітинні мембрани, гематоенцефалічний бар'єр, метаболізм і виділення.
5. Вибір препаратів з більш вираженою селективністю по відношенню до естераз комах у порівнянні з ацетилхолінестеразою тварин.
6. Використання синергістів, що прискорюють процеси біологічної активації ФОП у комах або уповільнюють їх детоксикацію в організмах, що підлягають знищенню і не заважають детоксикації в організмі тварин.
7. Перевага повинна віддаватися тим ФОП, які розпадаються на природні метаболіти. У цьому випадку менше підстав очікувати несприятливих віддалених наслідків їхньої дії [1, 4].

У представлених дослідженнях механізмів токсичної дії ФОП та інших сполук активну роль брали провідні співробітники відділу доктор мед. наук Є.А. Єршова, доктор мед. наук Т.М. Паньшина, доктор мед. наук Л.М. Сасінович, доктор біол. наук П.Г.Жмінько, кандидат мед. наук С.С. Світлій, кандидат мед. наук Г.А.Войтенко, кандидат біол. наук В.М. Вороніна та інші.

Значну роль у розвитку наукових досліджень щодо впливу ФОР на центральну і периферичну нервову та дихальну системи мали спільні дослідження з доктором мед. наук С.Д.Ковтуном, доктором біол. наук Н.В. Кокшаревою, кандидатом мед. наук Д.П. Дорошуком та іншими. У відділі під керівництвом Ю.С.Кагана спільно із С.Д.Ковтуном вперше в Україні була запроваджена низка електрофізіологічних та поведінкових методів вивчення стану нервової системи за впливу пестицидів, що дало змогу з'ясувати механізм дії нейротоксикантів та розробити методичні підходи щодо оцінки їхнього шкідливого впливу на організм. Основні результати цих досліджень відображені в численних статтях і монографіях [1 – 4, 13].

Велику увагу Ю.С.Каган приділяв визначеню ролі монооксигеназної системи (МОГС) печінки в токсичності та метаболізмі ксенобіотика, а також імунної системи в процесах детоксикації. Показано, що антихолінестеразна дія ФОП значно підвищується за індукції МОГС, що свідчить про їхнє перетворення в організмі на речовини з більш вираженими антихолінестеразними властивостями. Доказано перетворення тіонфосфатів у тіофосфати з більш вираженими токсичними властивостями за допомогою реакції десульфурації. Визначені відмінності у вираженості та стійкості антихолінестеразного ефекту речовин, які залежать від стану метаболізуючої системи, швидкості та спрямованості їхнього метаболізму та інших процесів хімічного гомеостазу [1, 2, 4, 14, 15]. Процеси метаболізму пестицидів досліджувались спільно з талановитими хіміками-аналітиками — професором М.А.Клісенко та кандидатом хім. наук М.В.Письменною. Значимі досягнення в дослідженнях стану монооксигеназної і антиоксидантної систем організму за дії пестицидів мали роботи учнів Ю.С.Кагана — Є.А.Єршової, Т.А.Попова, О.Б.Леоненко. Під його керівництвом разом з доктором мед. наук Л.М.Овсянніковою вперше в Україні було впроваджено метод електронної спектроскопії різних біологічних тканин, що слугувало більш успішному з'ясуванню механізмів токсичної дії ксенобіотиків та впливу на монооксигеназну і антиоксидантну системи організму [16]. Проведені спільно з доктором біол. наук П.Г. Жміньком дослідження токсичної дії пестицидів на імунну систему показали, що імунна система організму відіграє значну роль як у процесах детоксикації хімічних речовин, так і формуванні віддалених нейропатій за впливу деяких ФОР — Тріортокрезилфосфату і Афосу, завдяки розвитку аутоімунних порушень в організмі та тяжкості їх перебігу. На основі цих досліджень були розроблені способи профілактики віддалених нейропатій, викликаних ФОР, зокрема запропоновано метод гемокарбоперфузії та застосування в терапії імунодепресантів, накреслені основні задачі імунотоксикології пестицидів [4, 10, 17, 18].

У колі наукових інтересів повсякчасно були дослідження впливу пестицидів на систему крові, які проводили співробітники відділу кандидат мед. наук В.Г.Ларіонов і кандидат біол. наук В.Г.Шуляк, серцево-судинну систему — кандидат мед. наук А.М.Луканева, стан біохімічних процесів в організмі, які більш поглиблено вивчались в лабораторії біохімії під керівництвом професорів У.А.Кузьмінської і М.П.Дмитренко, пато- і гістологічні зміни в тканинах і органах — під керівництвом профе-



**Фото 1.** Юрій Соломонович Каган – видатний токсиколог України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор.

сорів О.Г. Радіонова та Л.М.Бадаєвої. У більшості таких досліджень Юрій Соломонович брав безпосередню участь як токсиколог-експериментатор.

Особливу увагу Ю.С.Каган приділяв дослідженням комбінованої дії пестицидів, розробці принципів і критеріїв їхньої оцінки [19]. Цей важливий напрямок токсикології спільно з Ю.С.Каганом розвивали доктор мед. наук Б.М. Штабський, доктор мед. наук Л.М.Сасінович, кандидат мед. наук С.С.Світлій, доктор біол. наук О.Б. Леоненко та інші.

Розробка засобів профілактики отруєнь пестицидами була невід'ємною складовою наукових досліджень Ю.С.Кагана. Співпраця з відомими гігієністами і токсикологами за цим напрямком дала плідні результати. Основні досягнення цих досліджень викладені в численних публікаціях та монографіях: „Токсикология фосфорорганических инсектицидов и гигиена труда при их применении”, 1963; „Профилактика отравлений ядохимикатами” (Ю. С. Каган, Е. Н. Буркацкая, Е. И. Спину, 1965). Значний інтерес у Ю.С.Кагана викликали наукові дослідження щодо експериментальної терапії гострих отруєнь пести-

цидами. Проведено великий обсяг таких досліджень як в лабораторії загальної токсикології, керівником якої був Ю.С.Каган, так і спільно з співробітниками лабораторії експериментальної терапії під керівництвом докторів мед. наук І.Г.Мізюкової та М.Г.Кокаровцевої. Найважливішим здобутком за цим напрямком є доклінічні дослідження синтезованого в ВНДІГІНТОКСі хіміком-синтетиком доктором фарм. наук В.Є.Кривенчуком реактиватора холінестерази Діетоксиму, високо-ефективного антидоту — ФОР, який не має аналогів у світі. Діетоксим спроможний проникати через гематоенцефалічний бар’єр, усувати порушення провідної системи серця і міо-фібріляцію, брадикардію, салівацію, міоз та інші ознаки підвищеної збудливості м-холіно-рецепторів, покращувати біоелектричну активність мозку. Завдяки цьому антидоту ФОР врятовано багато життів людей. Вагомий внесок у лікування гострих інтоксикацій карбаматними і фосфорорганічними пестицидами мало впровадження в практику лікарського засобу Аллоксиму — реактиватора холінестерази, який при сумісному застосуванні з холінолітичними препаратами проявляє високу терапевтичну активність. Основні досягнення терапії отруєнь викладені в монографії „Лечение острых отравлений” (під ред. М.Л.Тараховського, 1982), патентах, публікаціях [20 — 24].

Дослідження віддалених ефектів дії пестицидів посідали особливе місце в науковій діяльності Ю.С.Кагана. Наукові роботи щодо канцерогенної, мутагенної і тератогенної активності, репродуктивної токсичності пестицидів, що проводились у відділі, завжди були під пильною його увагою. Спільно з керівником лабораторії мутагенезу М.А.Пілінською, доктором мед. наук А.Й.Курінним, керівником лабораторії канцерогенезу, тератогенезу та токсикології репродуктивної функції доктором Є.А.Баглеєм, науковими співробітниками О.Г.Петровською, Л.М.Марzonь, Н.Р.Шепельською постійно обговорювались нагальні питання віддалених ефектів дії пестицидів щодо їхньої пороговості та оцінки ризику для людини. На основі ретельного вивчення механізмів канцерогенезу та ендокринних порушень ряд пестицидів було заборонено або не зареєстровано в Україні.

Великий практичний внесок Юрій Соломонович також зробив у методологію токсикологічних досліджень. Разом із професором В.В.Станкевичем і професором Б.М.Штабським робота над проблемою щодо вивчення кумулятивних властивостей, механізмів і типу кумуляції ознаменувалась розробкою методу визначення і критеріїв оцінки кумулятивної дії



**Фото 2.** Ю.С. Каган (праворуч) поруч із академіком М.І. Кабачником, професорами А.П.Бресткіним і М.Я.Міхельсоном у Києві на схилах Дніпра після засідання Всесоюзної конференції з токсикології пестицидів у 1967 році.

хімічних речовин, які є базовими в сучасній токсикології. Ним були розроблені оригінальні способи оцінки комбінованої і селективної дії хімічних сполук, запропоновано імовірний підхід до визначення порогів токсичної дії. Юрій Соломонович разом з академіком Л. І. Медведем розробив першу у світі класифікацію пестицидів за ступенем небезпечності, яка лягла в основу класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я і якою зараз користуються в країнах близького та дальнього зарубіжжя. На основі цієї класифікації в Україні створена Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпеки (ДСанПіН 8.8.1.002-98), яка дозволяє інтегрально оцінити небезпечність пестицидів з урахуванням їхньої токсичності за різних шляхів надходження в організм, віддалених наслідків, стабільності і трансформації хімічних речовин у довкіллі. Вказана гігієнічна класифікація пестицидів є національним надбанням, а з позицій профілактичної токсикології має велике значення для гігієнічного регламентування пестицидів, державного нагляду за їх застосуванням в Україні та експертизи при вирішенні питань щодо реєстрації нових препаратів.

Ю.С.Каганом обґрунтовані принципи і експрес-методи гігієнічного нормування пестицидів. На основі математичних розробок по визначенню залежності між фізико-хімічними властивостями, структурою та токсичністю під його керівництвом, разом з докторами мед. наук Л.М.Сасінович, О.П.Мінцером та ін. розроблені унікальні формули для різних груп пестицидів, за якими встановлюються орієнтовні безпечні рівні для людини в різних об'єктах навколошнього середовища.

Ю.С.Каган опублікував 400 наукових праць, в тому числі 8 монографій, 10 керівництв і довідників, виданих українською, російською, англійською, німецькою, італійською, угорською, болгарською, китайською мовами. Його наукові роботи цитуються, вивчаються і використовуються токсикологами та гігієністами в нашій країні та за кордоном.

Ю.С. Каган створив наукову школу токсикологів і є одним із фундаторів токсикології пестицидів в Україні, підготував 14 докторів і 47 кандидатів наук, які є активними його послідовниками. Серед них науковці із близького зарубіжжя — академік Болгарської АМН Х.Дішовськи, професор Т.А.Попов, професор В.Д. Златев, республік СНД — Т. Зейналова, К.М. Астанакулов, Р.С.Астанакулов та інші.

Наукові ідеї видатного вченого-токсиколога Ю.С.Кагана повсякденно розвиваються і втілюються в життя. Одна з них — створення у 1999 році Товариства токсикологів України, про що довгий час мріяв Ю.С.Каган. Сьогодні Товариство токсикологів України включає 31 осередок, загальна кількість членів товариства (науковців та практичних лікарів), що займаються проблемами токсикології у різних сферах медицини і біології — 405. У жовтні 2001 року відбувся I з'їзд токсикологів України, участь в якому взяли 300 науковців (150 делегатів, 100 учасників з'їзду і 50 гостей), що займаються проблемами, які вирішує сучасна токсикологічна наука. Делегати і учасники з'їзду представляли 95 наукових і практичних установ та відомств України. 20 учасників були представниками токсикологічних товариств та наукових установ зарубіжних країн — Болгарії, Македонії, Польщі, Данії, Росії, Білорусі, Литви. Інтерес до наукових токсикологічних форумів України весь час зростає. На сьогодні вже пройшло три з'їзди токсикологів України і близько 50 науково-практичних конференцій за участю міжнародних спеціалістів США, Німеччини, Франції, Італії, Греції, Туреччини, Польщі, Угорщини, Болгарії, Румунії, Македонії, Латвії, Китаю, Білорусі, Молдови, Росії та ін. Доповіді відображали основні проблеми сучасної токсикології та основних її напрямків: промислового, сільськогосподарського, військового, ветеринарного, екологічного, фармакологічного, харчового, клінічного.

Підсумки наукових токсикологічних форумів свідчать, що за останні п'ять десятиріч токсикологія як наука пройшла в Україні значний шлях. Відбулося її становлення, утвердження як самостійної біологічної і медичної дисципліни. Нині вона здобула світове визнання як унікальна токсикологічна школа. Видатними токсикологами України остаточно були сформульовані



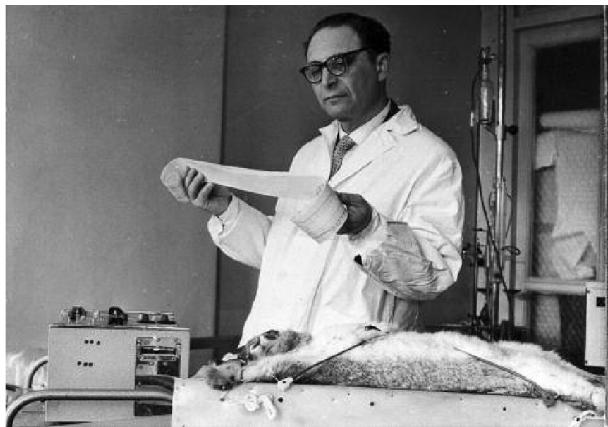
**Фото 3.** На знімку (зліва направо) П.Г.Жмінько, Н.В.Кокшарева, В.В.Малигін, Ю.С.Каган, Г.А.Махаєва біля стендової доповіді на конгресі з токсикології (Іспанія, Аліканте, 1994 рік).

завдання та методи токсикології, узагальнено напрацьований досвід щодо кількісних критеріїв і оцінки небезпеки хімічних речовин, їх потрапляння, розподілу, метаболізму й виведення з організму, уявлення про біохімічні механізми їх дії, кумуляцію, комбіновану дію та віддалені наслідки впливу на здоров'я населення, розроблені питання терапії отруєнь основними групами ксенобіотиків та попередження їх шкідливого впливу на організм людини.

Сьогодні в Україні токсикологія пестицидів має важомі фундаментальні розробки, які постійно втілюються в практику. Саме в Україні вперше в світі завдяки зусиллям видатних діячів науки академіка Л.І.Медведя, професора Ю.С.Кагана та їх учнів разом з колегами інших наукових установ, серед яких провідні українські вчені академіки Ю.І.Кундієв та Є.Г.Гончарук, вдалося вперше в світі здійснити ряд науково-практичних заходів, що визначають вітчизняні пріоритети в науковому напрямку гігієни і токсикології пестицидів і агрохімікатів: наукове обґрунтuvання заборони застосування в сільському господарстві ДДТ, алдрину, дельдрину, ГХЦГ та інших стійких пестицидів, наукове обґрунтuvання концепції допустимої добової дози (ДДД), наукове обґрунтuvання визначальної ролі ґрунту у гігієнічній регламентації пестицидів, створення першої токсикологічної класифікації пестицидів.

Внесок токсикології у розвиток охорони здоров'я, значною мірою завдячуєчи Ю.С.Кагану та його послідовникам, характеризується основними рівнями впровадження наукових розробок, зокрема за напрямком “Гігієна і токсикологія агрохімікатів”:

— прийняттям Закону України “Про пестициди і агрохімікати” (2 березня 1995 р.) в одній з перших серед країн СНД, як найвищий рівень впровадження розробок з проблеми “Гігієна і токсикологія агрохімікатів”. Закон



**Фото 4.** Ю.С.Каган проводить дослідження стану серце-во-судинної системи за впливу хлорорганічних пестицидів на моделі експериментального атеросклерозу.

- наголошує на тому, що одним з головних принципів державної політики в даній царині є пріоритетність збереження здоров'я людини і охорони навколошнього середовища по відношенню до економічного ефекту;
- офіційним затвердженням “Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності” (ДСанПін 8.8.1.002-98, постанова №2 від 28.08.1998 р.);
  - офіційним затвердженням ДСанПіНу 8.8.1.2.3.4.-000-2001 “Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітря робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті”;
  - розробкою проекту Закону України “Про захист рослин”.

У різних галузях токсикології поступово відбувається інтеграція зі світовою науковою як в плані методології токсикологічних досліджень, оцінки небезпечності токсичних факторів (на рівні науково-дослідних установ), так і законодавчих актів (на рівні держави). Токсикологи інституту плідно співпрацюють з різних проблем токсикології з провідними токсикологічними центрами Німеччини, США, Франції, Болгарії, Італії, Нідерландів, Туреччини, Росії, є активними учасниками міжнародних конгресів з токсикології, активно працюють над впровадженням та дотриманням Лондонських керівних принципів обміну інформацією про хімічні речовини в міжнародній торгівлі та пов'язаних з ними документами, основних програмних напрямків, сформульованих Всесвітнім форумом з хімічної безпеки (Стокгольм, 1994).

- Міжнародне співробітництво відбувається:
- за процедурою РІС “Попереднього повідомлення про потенційно небезпечні речовини”, в тому числі пестициди;
  - за міжнародною Конвенцією щодо заборони

- стійких органічних забруднювачів;
- по проблемі гігієні і токсикології пестицидів у продуктах харчування інститут активно співпрацює в Програмі ЄС “Безпечні харчові продукти та харчування”.

В останні роки провідними вченими інституту сформульовані основні перспективні напрямки наукових досліджень у галузі сучасної токсикології хімічних речовин, зокрема вирішення як фундаментальних, так і прикладних проблем сьогодення. Так, впровадження в сільськогосподарську практику препаратів нового покоління, біологічна активність яких проявляється під час застосування наднізьких норм витрат (на рівні грамів на гектар), потребує нових підходів. Оцінка потенційної небезпеки таких препаратів ускладнюється тим, що потрібно враховувати не тільки дію самого пестициду, а й дію зміненого ним навколошнього середовища. Пестициди нової генерації найнебезпечніше можуть впливати саме на популяційному рівні.

Проведення досліджень з метою встановлення популяційних і біосферних критеріїв шкідливої дії є одним з головних напрямків розвитку сучасної токсикології. Ряд нових критеріїв щодо системи гігієнічного регламентування вже визначено. Серед них – оцінка небезпеки пестицидів за впливом на найчутливіші особини популяції. Насамперед йдеється про дітей, оскільки дитячий організм більш вразливий до токсичної дії через анатомо-фізіологічні особливості, а саме: нестабільність процесу обміну речовин, незрілість ферментних систем, підвищену проникливість біологічних бар’єрів тощо.

Крім того, допустима добова доза (ДДД) – найважливіший показник, який інтегрально відображає небезпеку пестицидів, не враховує очевидного сьогодні факту: реакція організму на дію хімічних речовин має вікові особливості. Тобто ДДД, яка є базовою величиною для розробки допустимих нормативів вмісту пестицидів у харчових продуктах і об'єктах довкілля, для обґруntування гігієнічних регламентів, оцінки ризику тощо, не передбачає оцінки ризику щодо дітей, особливо ранніх вікових груп.

Упродовж останніх років виник закономірний інтерес до ендокринної системи як мішені впливу хімічних забруднювачів довкілля. Широке розповсюдження сполук, здатних чинити гормоноподібну дію на рівні наднізьких доз, призвело до таких феноменів, як “гіперестрогенізація” та “фемінізація” навколошнього середовища.

Саме з гормоноподібною дією хімічних речовин пов'язують той факт, що за останні 50 років у промислово розвинутих регіонах має

місце погіршення кількісних і якісних показників сперми людини, зростання кількості злоякісних пухлин статевих органів у чоловіків, пухлин молочних залоз як у жінок, так і у чоловіків, раку ендометрію у жінок, факти порушень статевого розвитку у рептилій і птахів, фемінізація поведінки риб-самців тощо. Основними типами пошкоджуючої дії на ендокринну систему таких сполук є імітація ефекту ендогенних гормонів, порушення синтезу і метаболізму гормонів та рецепторних механізмів. Для вирішення цієї проблеми на підставі міжурядової угоди та декларації про захист здоров'я дітей була створена міжнародна програма досліджень. Координація цих досліджень здійснюється OECD у Європі та EDRI у США і Канаді. Ale ще недостатньо визначена методологія оцінки небезпечності хімічних речовин, в тому числі пестицидів і агротехніків, за критерієм ендокринних порушень, і це потребує подальших досліджень. Проблема ендокринопатій гостро стоїть і в Україні. Її вирішення є одним із пріоритетних завдань профілактичної токсикології.

Ендокринопатії, викликані хімічним фактором, нерідко супроводжуються порушенням функції імунної системи або розвиваються на фоні імунодефіциту. Це обумовлено як функціональними взаємозв'язками цих життєвоважливих систем, так і попереднім впливом на них радіонуклідів, які поширені в деяких регіонах України внаслідок аварії на ЧАЕС. Сьогодні імунологічні критерії шкідливої дії пестицидів є недостатньо розробленими і в гігієнічному регламентуванні майже не використовуються. Разом з тим, в експериментах на тваринах встановлено, що багато речовин, незалежно від їх хімічної будови, спроможні пригнічувати неспецифічну реактивність організму, викликати імунодефіцит переважно Т-системи імунітету, знижувати антитілогенез і порушувати формування специфічного імунітету, підвищувати чутливість організму до збудників інфекційних хвороб. Така ж закономірність існує і для людей, які зайняті на виробництві та застосуванні цих речовин у народному господарстві. Тому одним із актуальних напрямків токсикології є дослідження імунотоксичної дії ксенобіотиків, яке включає:

- вивчення імунотоксичної дії хімічних речовин та оцінку небезпеки виникнення імунної патології в умовах реально діючих доз і концентрацій;
- вивчення механізмів імунотоксичної дії ксенобіотиків;
- обґрунтування критеріїв шкідливої дії для гігієнічного регламентування і впровадження в практику безпечного асортименту ксенобіотиків (за впливом на імунну систему).

Експериментальні роботи, що з'явилися впродовж останніх років, свідчать про загострення проблеми поєднаного впливу на здоров'я населення комплексу агротехніків та іонізуючої радіації. Однак на значній частині території України, що зазнала забруднення радіоактивними опадами, триває широке застосування хімічних засобів захисту рослин. Разом з тим, серед пестицидів є низка препаратів, механізм біологічної дії яких дозволяє припустити потенціювання їх мутагенних, канцерогенних, тератогенних, ембріо- та гонадотоксичних властивостей. Проте системних досліджень, які б спростували або підтвердили такі припущення, ще недостатньо.

Крім того, багаторічне застосування в усіх сферах господарської діяльності хімічних речовин, які мають мутагенні властивості, призвело до формування, по суті, нового фактору добору антропогенного походження. Подальше його ігнорування може привести до негативних і навіть непередбачуваних наслідків. На сьогодні єдиним реальним підходом до зменшення мутагенного пресингу від внесення в довкілля генетично-активних речовин є їхнє регіональне регламентування з урахуванням сумарного мутагенного фону та даних щодо рівня онкологічних і спадкових захворювань у регіонах застосування.

Широке практичне застосування регуляторів росту рослин (PPP) з метою стимуляції фізіологічних процесів у рослинах свідчить про багатогранність біохімічних механізмів їхньої дії, але основа їх високої біологічної активності остаточно не з'ясована. Вимоги особливих підходів до їх токсикологічної оцінки пояснюються тим, що регулятори росту рослин мають свою, притаманну лише їм специфіку, яка обумовлює поведінку в навколоїншому середовищі та характер взаємодії з живими організмами.

Аналіз хімічної будови PPP показує їхню структурну подібність із сполуками, які є в організмі тварин. Це може привести до порушення нормальних метаболічних процесів, коли речовина, що вводиться, буде відігравати роль антиметаболіту (наприклад, амінокислоти та їх похідні) чи чинити вибірковий вплив на окремі ланки обміну (наприклад, на білковий чи вуглеводний обмін). Крім того, для PPP характерним є відсутність залежності “доза-ефект”, зміна направленості ефектів, поява повторної токсичної дії на рівні низьких і наднизьких доз, а в деяких випадках – відсутність селективної дії. У зв'язку з цим вивчення механізмів “парадоксальних ефектів” повинно бути одним із пріоритетних досліджень сучасної сільськогосподарської токсикології, а для обґрунтування ДДД і гігієнічних регламентів

таких речовин необхідно розробити відповідні методичні підходи, які б враховували вказані особливості їхньої біологічної дії.

Вплив факторів малої інтенсивності, коли на тлі видимого благополуччя нерідко можна виявити приховані зміни — функціональні, метаболічні, гематологічні, імунологічні, ендокринні, зниження опору організму супутнім екзогенним та ендогенним впливам, порушує фундаментальну проблему токсикології — дифініцію норми. Досвід токсикологічних досліджень вказує, що надійність обґрунтування гігієнічних нормативів значно залежить від характеру та чутливості вибраних показників. Які спостереження взяті за основу — дані виражених порушень чи пристосувально-компенсаторні зрушенні — обумовлює факт відмінності нормативних величин. Саме межа можливого напруження захисної функції повинна стати основним критерієм у гігієнічному нормуванні пестицидів. Слід пам'ятати, що не кожна зміна реакції на вплив екзогенних хімічних речовин є шкідливою для організму. Має значення лише та межа реагування, яку можна розглядати як ознаку несприятливого ефекту.

Приоритетною залишається проблема безпечності харчових продуктів. Основним критерієм тут було забруднення їжі залишками полютантів. Сьогодні з'явився новий аспект цієї проблеми, пов'язаний з появою генетично модифікованих об'єктів. Нині генетично модифіковані рослини мають тенденцію до розповсюдження. На світовому ринку і в Україні з'являються все нові і нові продукти харчування із модифікованих рослин. Тому з'ясування питань щодо біодоступності генетично модифікованих частин рослин, визначення небезпечності для людини виготовлених із них харчових продуктів має надзвичайно важливе значення.

Невирішеною залишається проблема знешкодження та утилізації непридатних для використання та заборонених пестицидів, а також промислових відходів, кількість яких збільшується, що може привести до надзвичайних ситуацій при відсутності системи швидкого реагування на хімічні катастрофи. Тому назріла необхідність створення при Міністерстві охорони здоров'я України медико-екологічного центру надзвичайних ситуацій хімічного походження.

Надзвичайно важливі такі проблеми токсикології (деякі з них вже знайшли часткове вирішення):

- вивчення механізмів комплексної та комбінованої дії пестицидів та їх метabolітів, поєднаної дії хімічного та радіаційного фактору, кумулятивних ефектів накопичення ксенобіотиків у біосфері;

- розробка методології інтегральної оцінки ризику для здоров'я людини, регіональних екосистем і біосфери в цілому, обґрунтування диференційованих регіональних регламентів застосування пестицидів і агрехімікатів;
- часово-просторова ідентифікація (моніторинг) та управління динамікою хімічного навантаження на довкілля і через нього на організм людини;
- розробка науково-методичних підходів до обґрунтування екологічно безпечного балансу застосування пестицидів і агрехімікатів за асортиментом та обсягами використання;
- наукове обґрунтування методології гігієнічного регламентування агрехімікатів у ґрунті (розвиток ідей вітчизняної школи гігієністів);
- вдосконалення методології оцінки канцерогенних та мутагенних ефектів хімічних речовин;
- оцінка індикаторної ролі метаболітів канцерогенів і мутагенів в біосередовищах людини;
- вдосконалення нормативно-правової бази санітарного контролю за використанням пестицидів.

На сучасному етапі гострі отруєння не є винятком. Аналіз виникнення гострих отруєнь свідчить, що технологія виробництва і застосування хімічних речовин у народному господарстві, умови транспортування і безпечність їх зберігання ще далекі від ідеальних. Крім того, значно поширились порушення існуючих вимог до ввозу пестицидів у країну, інструкцій їхнього застосування та продажу населенню незареєстрованих препаратів, що є основною причиною випадків гострих отруєнь. Тому однією із актуальних проблем клінічної токсикології залишається діагностика гострих отруєнь, вивчення їх причин, дослідження патогенезу, розробка ефективних методів та схем лікування.

Інша, не менш важлива проблема, — дослідження патогенезу, вдосконалення діагностики та лікування професійних захворювань хімічної етіології, проведення комплексних досліджень на виробництві, розробка профілактичних заходів та способів корекції патології.

Також важливим напрямком клінічної токсикології має бути проведення моніторингу здоров'я населення, яке тривалий час може піддаватись впливу хімічних речовин, з'ясування патогенезу патології хімічної етіології, розробка профілактичних заходів і способів корекції патології та реабілітації. Цей напрямок є надзвичайно важливим, оскільки розробка нормативів не виключає негативного впливу на населення деяких промислових та сільськогосподарських шкідливих речовин, а принципи

моніторингу та критерії оцінки їхньої дії на людину ще недостатньо розроблені.

Для вирішення поставлених завдань дуже важливо зберегти традиції та наукову спадщину, яку надбано вітчизняною профілактичною токсикологією.

У зв'язку з цим для забезпечення потреб токсикологічної науки кваліфікованими кадрами при ДП «Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя» у листопаді 2007 року було відкрито Спеціалізовану вчену раду Д26.630.01 за спеціальністю „токсикологія” (медичні та біологічні науки) з правом прийняття до розгляду та проведення захистів дисертацій на здобуття ступеня доктора (кандидата) наук. Голова Спеціалізованої вченої ради — доктор біол. наук П.Г.Жмінько. В 1998 р. засновано перший фаховий журнал — «Сучасні проблеми токсикології» (з 2014 року — «Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки») та в 2003 році відновлено видання журналу «Проблеми харчування», які визнані Вищою атестаційною комісією України.

У 2011 році в ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України» на базі відділу токсикології створено Центр превентивної і регуляторної токсикології (керівник центру — член-кореспондент, доктор мед. наук, проф. М.Г.Проданчук), до якого входять 2 відділи токсикології — відділ токсикології і медико-біологічних досліджень (завідувач відділу П.Г.Жмінько — доктор біол. наук, с.н.с., токсиколог), а також відділ експериментальної токсикології та віддалених наслідків дії (завідувачка відділом Н.М.Недопитанска — кандидат біол. наук, с.н.с., токсиколог).

Центр превентивної і регуляторної токсикології акредитований Міжнародним агентством на право доклінічних токсикологічних досліджень хімічних речовин у відповідності з Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council Of 11 February 2004 та згідно з принципами належної лабораторної практики GLP (Сертифікат соответствия требованиям GLP "Statement of GLP compliance No. G-042" issued by SNAS 11.08.2011 г.) та Національним агентством з акредитації України на право ток-

сикологічних та медико-біологічних досліджень хімічних і біологічних речовин різного призначення (Атестат про акредитацію №2Н375 від 03 вересня 2014 року). Високий рівень наукової і експериментальної діяльності Центру превентивної та регуляторної токсикології забезпечується кваліфікованими науковими кадрами, новітнім лабораторним обладнанням, функціонуванням SPF віварію.

Основними напрямками наукової діяльності Центру превентивної і регуляторної токсикології є дослідження механізмів токсичної і селективної дії пестицидів і регуляторів росту рослин, механізмів віддаленої нейротоксичної дії фосфорорганічних речовин, загальних механізмів регуляції хімічного гомеостазу, мембрano- та імуностимулюючих ефектів ксенобіотиків, вивчення „парадоксальних” нелінійних ефектів хімічних речовин на рівні низьких і наднизьких доз, дослідження токсикодинаміки нових пестицидів та токсичних властивостей діючих речовин пестицидів-генериків на відповідність оригінальним молекулам, мутагенної, канцерогенної, тератогенної активності, ембріо- та репродуктивної токсичноності хімічних речовин, з'ясування ролі ендокринних порушень у формуванні віддалених ефектів дії, оцінка потенційного ризику для людини та токсикологічної гігієнічна регламентація пестицидів в об'єктах навколошнього середовища, визначення вмісту генетично модифікованих організмів у продуктах харчування та оцінка їх безпечності для людини.

Висвітлені напрямки сучасної профілактичної токсикології ретельно розробляються, а здобутки науковців Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України, які, перш за все, базуються на підвалинах, закладених вченими-корифеями вітчизняної токсикології, повсякденно втілюються в життя. Слід зазначити, що ідеї, на які був багатий і щедрий Ю.С.Каган, ще довгі роки будуть невичерпним джерелом наукових звершень для його послідовників, а світла пам'ять про надзвичайно талановитого вченого назавжди залишиться у серці кожного, хто працював з ним і мав нагоду спілкуватись.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов / Ю.С. Каган — М.: Медицина, 1977. — 293 с.
2. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов / Ю.С. Каган — Киев: Здоров'я, 1981. — 176 с.
3. Kagan Yu.S. Principles of pesticide toxicology. Centre of international projects. GKNT / Yu. S. Kagan — Moskow. — 1985. — 176 p.
4. Каган Ю.С. Блокаторы холинэстеразы / Ю.С. Каган, Н.В. Кокшарева, П.Г. Жмінько // Общая токсикология / под ред. проф. Б.А.Курляндского, проф. В.А.Филова. — М.: Медицина, 2002. — С.176–236.
5. Каган Ю.С. О ранних проявлениях и механизме нейротоксического действия фосфорорганических пестицидов / Ю.С. Каган, Н.В. Кокшарева, И.И. Ткаченко // Бюл. эксп. бiol. и мед. — 1986. — № 9. — С. 310–312.
6. Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов // Гигиена прим. пестицидов / Ю.С. Каган. Сб. учебно-метод. материалов под ред. Ю. И. Кундиева. — М.: Центр

- международных проектов Госкомприроды СССР. – 1991. – С. 153–167.
7. Воздействие фосфорорганических соединений, обладающих отдаленной нейротоксичностью/ Н.В. Кокшарева, И.И. Ткаченко, Ю.С. Каган // Гиг. и сан. – 1988. – № 10. – С. 83–84.
  8. A study of the delayed neurotoxic effect of a new organophosphorous fungicide 0,0-diphenyl-1-acetoxy-2,2,2-trichlorethylphosphonate (aphos). Communication 1. Clinical manifestations and neurotoxic esterase inhibition/ I.I.Tkachenko, N.V.Kokshareva, Yu.S. Kagan [et al.] // Fresenius Env. Bul. – 1992. – N 1. – P. 571–576.
  9. A study of the delayed neurotoxic effect of a new organophosphorous fungicide 0,0-diphenyl-1-acetoxy-2,2,2-trichlorethylphosphonate (aphos). Communication 2. Electrophysiological and morphological investigations / I.I.Tkachenko, N.V.Kokshareva, Yu.S. Kagan [et al.]// Fresenius Env. Bul. – 1993. – N 2. – P. 131–136.
  10. Zhminko P.G. Delayed Neurotoxicity Induced by Organophosphates: Experimental Correction of Neuropathy / P.G.Zhminko, N.V.Kokshareva // Toxicological Problems. Edited by major-general prof. Stoian Tonev, prof. Kamen Kanev, prof. Christophor Dishovsky, assoc. prof. Eugenia Stankova, Sofia, Bulgaria, Publishing Hous Irita. – 2011. – P.175–183.
  11. Кокшарева Н.В. Структурно-функциональные изменения в центральной нервной системе при действии диоксикарба / Н.В. Кокшарева, Л.Н.Бадаева // Физиол. журнал. – 1988. – Т. 34, №3. – С. 27–32.
  12. Голиков С.Н. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества / С.Н.Голиков, В.И.Розенгард. – Л.: Медицина. – 1964. – С. 140.
  13. Kovtun S.D. Электрофизиологический анализ действия ряда антихолинэстеразных веществ на функцию периферического нерва и нервно-мышечную передачу теплопроводных животных / С.Д.Ковтун, Н.В.Кокшарева // Физиол. журнал. – 1980. – Т. XXVI, № 4. – С. 541–545.
  14. Роль монооксигеназной системы в метаболизме и механизме действия некоторых пестицидов / Ю.С.Каган, Е.А.Ершова, О.Б.Леоненко [та ін.]// Ж.Вестник АМН СССР, 1988. – №1. – С.70–76.
  15. Selective delayed neurotoxic effects of certain organophosphorous pesticides / Yu. S.Kagan, N.V.Kokshareva, I.I.Tkachenko [et al.] // The 6th Intern. congress of pesticides chemistry IUPAC, Aug., 1986. – Ottawa, Canada. – P.34.
  16. Ершова Е.А. Влияние фосфорорганических пестицидов на содержание парамагнитных центров в ткани печени крыс / Е.А.Ершова, Л.М.Овсянникова // Сб. Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов. – Вып.14.– Киев, 1984.– С.36–38.
  17. Патент на винахід №38876 А. Україна, 7A61M1/38. Способ профілактики ускладнень віддалених нейропатій, викликаних нейропаралітичними фосфорорганічними речовинами / П.Г.Жмінько, В.М.Король, В.Г.Коляденко, М.Г. Проданчук.; заявник і патентвласник Національний медичний університет ім..О.О.Богомольця; Інститут екогігієні і токсикології ім.Л.І.Медведя. – №2000116329; заявл.09.11.2000; опубл. 15.05.2001, Бюл. №4.
  18. Жмінько П.Г. Деякі гігієнічні задачі імунотоксикології / П.Г Жмінько, Каган Ю.С. // Приоритетні проблеми гігієнічної науки, медичної екології, санітарної практики та охорони здоров'я. – К. – 1995. – Ч.1. – С.91–92.
  19. Каган Ю.С. Проблема изучения и оценки комбинированного действия ксенобиотиков / Ю.С.Каган, Б.М.Штабский // Токсикологический вестник. – 1996. – №5. – С. 2–9.
  20. Кокшарева Н.В. Действие нового реактиватора холинэстеразы диэтиксима на центральную нервную систему/ Н.В.Кокшарева, С.Д.Ковтун, Ю.С.Каган // Бюлл. экспер. биол. и медицины. – Т. LXXXIII. – 1977. – №1. – С.29 – 32.
  21. Ершова Л.К. Реакция центральной нервной системы на диэтиксим и фенобарбитал после воздействия триорто-крезил-фосфата / Л.К.Ершова, Н.В.Кокшарева // Физиол. журнал. – 1985. – Т. 31. – № 4. – С.439– 444.
  22. Кокшарева Н.В. Терапевтическая эффективность диэтиксима при отравлении карбаминовыми пестицидами антихолинэстеразного типа действия / Н.В. Кокшарева // Фармакол. и токсикол. – 1982. – № 4. – С.81–85.
  23. Кокшарева Н.В. Оценка терапевтического действия хлоргидрата S-диэтил-аминоэтилового эфира  $\sqrt{-}$ -бромбензтиогидроксимовой кислоты при отравлении фосфорорганическим инсектицидом ДДВФ / Н.В. Кокшарева // Фармакол. и токсикол., Киев: Здоров'я, 1975.– Вып. 10. –С.129–131.
  24. Использование индукции цитохрома Р-450 как один из новых принципов терапии отравлений фосфорорганическими инсектицидами /Ю.С.Каган, Н.В.Кокшарева, Л.М.Овсянникова [и др.]// Вестник АМН СССР. – 1980. – № 8. – С. 55–58.

**ЛЮДИ, ГОДЫ, ЖИЗНЬ. ПАМЯТИ ВЫДАЮЩЕГОСЯ УКРАИНСКОГО ТОКСИКОЛОГА Ю.С.КАГАНА.**  
Н.Г. Проданчук, П.Г. Жмінько

**РЕЗЮМЕ.** В статье представлена короткая биографическая справка, освещены научная деятельность, основные достижения научного творчества выдающегося ученого Украины, токсиколога, члена-корреспондента НАН и НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Юрия Соломоновича Кагана, а также развитие его идей последователями.

**YEARS, PEOPLE, LIFE. DEVOTED TO A PROMINENT  
UKRAINIAN TOXICOLOGIST, PROFESSOR Y. KAHAN**  
N. Prodanchuk, P. Zhminko

**RESUME.** The article presents a brief biography, describes scientific activity, the main achievements of scientific work of the outstanding scientist of Ukraine, toxicologist, corresponding member of the National Academy of Sciences and Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor Yuriy Solomonovich Kagan, the development of his ideas followers.

Надійшла до редакції 1.12.2014 р.