

EDN: <https://elibrary.ru/symqfh>

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-711-717>

УДК 613.632

Фесенко М.А., 2022

Фесенко М.А.

Изучение отдалённых эффектов промышленных веществ токсикологами школы И.В. Саноцкого

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, 105275

Одним из направлений научных исследований, глубоко интересовавших И.В. Саноцкого было изучение отдалённых последствий влияния химических соединений на организм, которое является актуальнейшей проблемой современной токсикологии.

Цель исследования — анализ и оценка результатов экспериментальных исследований химических веществ, обладающих отдалёнными эффектами, на основе которых была разработана методология гигиенического нормирования этих веществ в профилактической токсикологии.

Проведён поиск литературы за период 1975–2020 гг. по данным научной электронной библиотеки *elibrary.ru* и архива ФГБНУ «НИИ МТ» по ключевым словам: профилактическая токсикология, отдалённые эффекты, гигиеническая стандартизация.

Результаты экспериментальных исследований химических веществ, обладающих отдалёнными эффектами, позволили научно обосновать основные принципы установления ПДК при гигиеническом нормировании:

- выбор экспериментальной модели, вопросы переноса данных с животных на человека;
- зависимость изучаемых эффектов от дозы или концентрации химических веществ;
- пороговость эффектов;
- зависимость эффекта от времени воздействия и наблюдения;
- избирательность действия ядов на репродуктивную функцию;
- санитарная стандартизация содержания химических соединений, обладающих специфическим действием на репродуктивную функцию.

В результате многолетней работы отдела промышленной токсикологии были разработаны, апробированы, модернизированы методические подходы, созданы унифицированные методические указания для системы учреждений, задачей которых являлось получение данных при токсикологической оценке новых веществ, обладающих отдалёнными эффектами для определения порогов вредности.

Ключевые слова: отдалённые эффекты; гигиеническое нормирование; репродукция

Для цитирования: Фесенко М.А. Изучение отдалённых эффектов промышленных веществ токсикологами школы И.В. Саноцкого. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(11): 711–717. <https://elibrary.ru/symqfh> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-711-717>

Для корреспонденции: Фесенко Марина Александровна, заведующий лабораторией профилактики нарушений репродуктивного здоровья работников ФГБНУ «НИИ МТ», д-р мед. наук. E-mail: marnast@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 17.11.2022 / **Дата принятия к печати:** 23.11.2022 / **Дата публикации:** 12.12.2022

Marina A. Fesenko

The study of the long-term effects of industrial substances by toxicologists of the I.V. Sanotsky School

Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budyonnogo Ave., Moscow, 105275

One of the areas of scientific research that deeply interested I.V. Sanotsky was the study of the long-term effects of the influence of chemical compounds on the body, which is one of the most urgent problems of modern toxicology.

The study aims to analyze and evaluate the results of experimental studies of chemicals with long-term effects, on the basis of which a methodology for hygienic rationing of these substances in preventive toxicology.

The researchers have conducted a literature search for the period 1975–2020 according to the data of the scientific electronic library *elibrary.ru* and the archive of the Izmerov Research Institute of Occupational Health by keywords: preventive toxicology, long-term effects, hygienic standardization.

The results of experimental studies of chemicals with long-term effects allowed us to scientifically substantiate the basic principles of establishing MPC during hygienic rationing:

- selection of an experimental model, issues of data transfer from animals to humans;
- dependence of the studied effects on the dose or concentration of chemicals;
- threshold of effects;
- dependence of the effect on the time of exposure and observation;
- selectivity of the effect of poisons on reproductive function;
- sanitary standardization of the content of chemical compounds with a specific effect on reproductive function.

As a result of the long-term work of the Department of Industrial Toxicology, specialists have developed methodological approaches, and also have created tested, modernized, unified guidelines for the system of institutions whose task was to obtain data for the toxicological assessment of new substances with long-term effects to determine harm thresholds.

Keywords: long-term effects; hygienic rationing; reproduction

For citation: Fesenko M.A. The study of long-term effects of industrial substances by toxicologists of the I.V. Sanotsky School. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(11): 711–717. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-711-717> <https://elibrary.ru/symqfh> (in Russian)

For correspondence: Marina A. Fesenko, the Head of the Laboratory for the Prevention of Reproductive Health Disorders of employees, Izmerov Research Institute of Occupational Health, Dr. of Sci. (Med.). E-mail: marnast@mail.ru

Information about the author: Fesenko M.A. <https://orcid.org/0000-0001-7136-1442>

Contribution:

Fesenko M.A. — research concept and design, data analysis and interpretation.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Received: 17.11.2022 / Accepted: 23.11.2022 / Published: 12.12.2022

Введение. Одним из направлений научных исследований, глубоко интересовавших И.В. Саноцкого было изучение отдалённых последствий влияния химических соединений на организм, которое по-прежнему является актуальной проблемой современной токсикологии.

В 2022 году регистр *Chemical Abstracts Service (CAS) Registry* содержит сведения о 272 миллионах веществ, из них 202 миллиона органических и неорганических соединений, 70 миллионов белков и нуклеотидных последовательностей [1].

Более 150 тыс. химических соединений производится в промышленных масштабах, в токсикологическом плане изучено около 15% веществ, и только у 7% оценивалось действие на репродуктивную систему [2].

Указом Президента РФ от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» предусматривается «всестороннее изучение химических веществ и смесей, находящихся на территории Российской Федерации или поступающих в обращение, принятие программы исследований химических веществ и смесей, осуществления их оценки и регистрации» [3].

И.В. Саноцкий один из первых занялся экспериментальными исследованиями по выявлению опасности отдалённых последствий интоксикации промышленными химическими веществами. Им и его учениками было развернуто изучение мутагенного, гонадотропного, эмбриотропного, тератогенного и канцерогенного эффектов, а также процессов ускоренного старения. И.В. Саноцкий разработал методологию гигиенического регламентирования содержания в среде обитания человека ядов, обладающих указанными выше свойствами.

Эффекты воздействия химических загрязнений внешней среды на млекопитающих Effects Environmental Contaminants on Mammals

Вещество	Системы, поражаемые в отдаленные сроки					
	Нервная система	Сердце и сосуды	Лёгкие	Печень	Почки	Скелет
Нитрозодиметиламин				Цирроз, рак		
Уран					Склероз	
Сероуглерод	Полиневрит	Ускорение старения				
Бериллий			Рак			
Двуокись кремния			Фиброз			
Винилхлорид		Периферические сосуды				Остеодистрофия
Окись углерода	Психозы					
Марганец	Паркинсонизм					
Трикрезилфосфат	Парезы, параличи					

Таблица 1 / Table 1

По мнению И.В. Саноцкого, к отдалённым эффектам относится широкая группа эффектов: это и отдалённые поражения сосудов и сердца, канцерогенез бластомогенез, парезы и параличи, склероз органов — прежде всего лёгких, почек и печени, нарушения костной системы, нарушения репродуктивной функции-изменение гонад, влияние веществ на плод и потомство и др. [4].

Цель исследования — анализ и оценка результатов экспериментальных исследований химических веществ, обладающих отдалёнными эффектами, на основе которых была разработана методология гигиенического нормирования этих веществ в профилактической токсикологии.

Проведён поиск литературы за период 1975–2020 гг. по данным научной электронной библиотеки *elibrary.ru* и архива ФГБНУ «НИИ МТ» по ключевым словам: профилактическая токсикология, отдалённые эффекты, гигиеническая стандартизация.

Определение термина «отдалённый эффект», данное И.В. Саноцким, это развитие болезнестворных процессов и патологических состояний у индивидуумов, имевших контакт с химическими загрязнениями среды обитания, в отдалённые сроки их жизни, а также в течение жизни нескольких поколений их потомства [4].

В **табл. 1** приведены отдалённые эффекты воздействия химических веществ на различные системы млекопитающих [4].

Однако наибольший интерес вызывали вопросы, связанные с оценкой специфического (избирательного действия) веществ на репродуктивную систему, на скорость естественного старения сердечно-сосудистой системы, а также избирательного онкогенного действия.

Ещё в 1950 г. в кандидатской диссертации «Действие разных доз радиотория на размножение», выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессо-

ра Д.И. Закутинского И.В. Саноцким было показано, что реактивность потомства белых мышей, рожденного от матерей, затравленных разными дозами радиотоксина, была различной [5].

Так значительно увеличивалась чувствительность 3-месячного потомства весенней серии к половинной смертельной дозе рентгеновых лучей с уменьшением дозы вещества, вводимого матерям.

Местная реакция 3-месячного потомства осенней серии на стадийный токсин при больших дозах и малых дозах вещества, вводимого матерям, была меньше контроля, при средних дозах — выше контроля.

В дальнейшем исследования репродуктивной функции животных и человека были значительно расширены и углублены в отделе промышленной токсикологии Института гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР.

Были сформулированы основные принципы установления предельно допустимых концентраций (ПДК) при гигиеническом нормировании [4], которые включали в себя:

1. Принцип опережения разработки и внедрения профилактических мероприятий по сравнению с моментом поступления вещества в широкую практику

2. Примат медицинских и экологических показаний перед технической достижимостью сегодняшнего дня и экономическими критериями.

3. Пороговость всех форм вредного действия внешне-го фактора (в том числе мутагенного и канцерогенного) в противовес концепции «приемлемого риска».

4. Определение порога вредного действия не по выраженной патологии, а по нарушению адаптации.

5. Учёт явления «Возвращение действия» — с определением зоны оптимальной жизнедеятельности, а также отставленных эффектов. Применительно к исследованию репродуктивной функции в профилактической токсикологии были добавлены следующие принципы:

- Выбор экспериментальной модели;
- Вопросы переноса данных с животных на человека;
- Зависимость изучаемых эффектов от дозы или концентрации химических веществ;
- Пороговость эффектов;
- Зависимость эффекта от времени воздействия и наблюдения;
- Избирательность действия ядов на репродуктивную функцию;
- Санитарная стандартизация содержания химических соединений, обладающих специфическим действием на репродуктивную функцию [4].

Рассмотрим применение основных принципов при изучении отдаленных эффектов химических веществ.

Выбор экспериментальной модели. Вопросы переноса данных с животных на человека. Всем предшествующим опытом профилактической токсикологии показано, что решение проблемы видовой чувствительности возможно только при условии проведения экспериментальных исследований на нескольких видах при достаточном числе животных. Соблюдение этих условий возможно при работе с мелкими лабораторными животными-грызунами, как правило, мышами, крысами, кроликами, морскими свинками. Включение в опыт более крупных животных — собак, малых свиней, кошек, осуществляется по мере расширения задач исследования. Выявление видовой чувствительности проводится на самых ранних стадиях эксперимента начиная с острого опыта. Наличие различий

видовой чувствительности требует при дальнейших исследованиях использовать достаточное число видов, но не менее двух. И.В. Саноцкий, И.П. Уланова предлагали в качестве критерия оценки различий видовой чувствительности величину «коэффициента видовой чувствительности» (КВЧ), являющегося отношением среднесмертельных доз (концентраций) для исследуемых видов. Величина КВЧ учитывается при выборе коэффициента запаса с целью обоснования ПДК, а также при планировании экспериментальных исследований с точки зрения оптимального выбора вида подопытных животных и их количества [6].

Зависимость изучаемых эффектов от дозы или концентрации химических веществ. Прямая зависимость повреждения гонад от величины испытанной концентрации химического соединения показана в эксперименте при воздействии диметилдиоксана (Г.А. Пашкова, 1969), свинца (Г.М. Егорова и др., 1966; Е.Я. Голубович и др., 1968; Е.М. Чиркова, 1970), борной кислоты (О.М. Стронгина, 1971), этиленимина (В.Н. Фоменко и др., 1976), ртутьорганических и других пестицидов (В.И. Ващакидзе, 1966, 1970; М.Н. Рыбакова, 1964; Е.П. Жалбэ, 1968), хлоропрена (Р.М. Давтян, 1972) [6, 7].

При изучении эмбриотропного действия химических соединений многих промышленных веществ разных групп была установлена отчётливая зависимость эффекта от концентрации, например, при воздействии хлоропрена (Л.С. Сальникова, 1971), формальдегида и диметилформамида (Шевелева Г.А. 1971) [7, 8].

Такая же зависимость мутагенного эффекта от концентрации и дозы вещества была показана при повторном и хроническом воздействии морфолина (В.Н. Фоменко и др., 1973), окиси этилена (Э.Э. Стрекалова, 1973), этиленимина и хлоропрена (Л.Д. Катосова, 1973), гранозана, севина и каптана (В.И. Ващакидзе, 1973), уретана (Т.И. Сувалова, 1972), бензола и др. [7, 8].

Особый интерес представляет исследование зависимости эффекта от дозы (концентрации) на низких уровнях воздействия (близких к порогу действия). В отделе токсикологии Института гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР на примере хлоропрена (Л.Д. Катосова) в эксперименте было показано, что на отрезке испытанных уровней воздействия существует логарифмическая зависимость цитогенетического эффекта от концентрации. Зависимость указанного эффекта от концентрации показана и при обследовании рабочих.

Пороговость эффектов. Вопрос о возможности установления порога вредного действия для большинства типов действия химических соединений не вызывает сомнения. Однако для мутагенов и бластомогенов этот вопрос остаётся спорным, хотя законы взаимодействия вещества с биосубстратом при этом остаются теми же. И.В. Саноцкий критиковал и выступал против представления о беспороговости мутагенных, канцерогенных химических воздействий.

И.В. Саноцкий полагал, что в проблеме пороговости реакций организма на внешние воздействия большое значение имеет теория вредности действия: для защиты сре-ды важен не всякий порог реагирования биосубстрата, а только порог реакций, имеющих признак вредности. Подобные представления были сформулированы Н.С. Правдиным еще в 1934 г. [9]. Теория была развита его последователями. Указанная теория пороговости эффекта подразумевает не реагирование биосубстратов на воздействие

внешних факторов вообще, а реакции, имеющие биологическое, в том числе медицинское значение.

Согласно предложенной терминологии под порогом вредности следует считать достоверные отклонения от контроля, а также от исходных величин реакций комплекса наиболее чувствительных к тому или иному воздействию физиологических систем, находящихся на границе между физиологическими колебаниями, физиологической мерой защиты и патологическим процессом» (И.В. Сапонский и др., 1970).

Под порогом мутагенного действия изучаемого агента следует понимать его количество (дозу, концентрацию), при воздействии которого (с помощью используемых методов и необходимой статистической группой особей) отмечается минимальный эффект. При действии яда в концентрации (дозе) ниже этого уровня частота мутаций не отличается от установленной в параллельном и общем контроле (с учётом естественного мутационного фона).

Порог мутагенных эффектов был найден при хроническом воздействии хлоропрена (опыты Л.Д. Катосовой), окиси этилена (опыты Стрекаловой Э.Е.).

По данным, полученным в лаборатории, был выявлен порог бластомогенных эффектов.

Так, наблюдение за большой группой животных до их естественной гибели после ингаляции этиленимина выявило чёткую зависимость развития опухолей от концентрации яда. Определены концентрации, при которых опухолеобразование приближается к контрольному фону. (Г.Н. Заева, 1968) [7].

При ингаляционном воздействии изопропиламинодифениламина, который квалифицируется как слабый канцероген, в годовом опыте определены концентрации, не вызывающие рака у животных (Л.В. Мельникова, 1969) [7].

Зависимость эффекта от времени воздействия и наблюдения. Например, при ингаляции этиленимина в концентрации на уровне порога хронического действия количество нормальных сперматогоний у крыс снижалось на 2-е сутки. После 4-дневного воздействия их количество восстанавливалось, оставаясь на том же уровне и после 8-кратного действия. Подобный эффект установлен и при хроническом воздействии этиленимина (Голубович Е.Я.) [7].

При изучении эмбриотропного действия вещества в равных дозах (концентрациях) как на протяжении всей беременности, так и в отдельные сроки на примере хлоропрена Л.С. Сальниковой (1973) показано, что хлоропрен при ингаляции в течение всей беременности в концентрации на уровне $4 \pm 0,7 \text{ mg/m}^3$ не вызывал внешних дефектов развития. В то же время при действии хлоропрена в той же концентрации в отдельные периоды (последовательно по 2 дня) наблюдали тератогенный эффект — появление у плодов мозговых грыз. У животных в контроле такой патологии не отмечено. Микроанатомический анализ плодов выявил гидроцефалию при воздействии яда на 5–6-й, 7–8-й и 11–12-й дни беременности.

Установлено при ингаляции пиперидина в концентрации на уровне Lim_{ch} на протяжении всей беременности и в отдельные периоды (данные И.В. Силантьевой) увеличение эмбриональной смертности до 42% только при воздействии яда на 9-й день беременности. При ежедневном действии пиперидина на протяжении всей беременности и однократно в другие сроки гибель эмбрионов существенно не отличалась от таковой в контрольной группе [7].

Аналогичная, но менее выраженная зависимость эффекта от продолжительности воздействия обнаружена при ингаляции беременным животным этиленимина.

Приведённые данные свидетельствуют о возможности развития адаптации к действию токсических агентов во время беременности. Эта адаптация, по-видимому, обусловлена активированием механизмов обезвреживания организма во время беременности.

Выявленные и описанные факты были важны не только с точки зрения механизмов эмбриотропного действия ядов, но также и для практики гигиенического нормирования и в современных условиях. Приведённые данные могут свидетельствовать о том, что вывод женщин с производства на время беременности, как это рекомендуют многие авторы, не может обеспечить безопасность потомства, так как фактически беременность регистрируют с 8–12-й недели, когда плод мог уже подвергнуться неблагоприятным воздействиям, поэтому сейчас мы предлагаем планирование беременности и перенос части декретного отпуска на первые недели беременности. Установление санитарных стандартов с учётом возможного эмбриотропного действия веществ, строгое соблюдение установленных стандартов — единственный реальный путь охраны последующих поколений.

Избирательность действия ядов на репродуктивную функцию. В процессе проведения многочисленных исследований отдалённых эффектов действия химических агентов выкристаллизовался новый параметр токсикометрии: зона специфического действия Z_{sp} — показатель выраженности тех или иных специфических свойств яда.

Вычисление последнего проводится путём сравнения величины порогов острого и хронического действия, установленных по интегральным показателям и изучаемым специфическим показателям (действие па функцию репродукции, сосуды и др.):

$$Z_{sp} = \frac{Lim_{inter}}{Lim_{spec}}$$

При наличии избирательного (специфического) действия патологические изменения в гонадах, эмбриогенезе, процессах деления клеток и др. наступают при воздействии химического агента в дозах и концентрациях, которые ещё не оказывают влияния на общее состояние организма.

Избирательность действия яда на состояние гонад существенно проявляется на уровне порога однократного действия, при хроническом воздействии специфичность обычно утрачивается, что необходимо учитывать при постановке экспериментальных исследований при оценке влияния химических веществ на репродуктивную функцию ядов, обладающих специфическим действием на гонады (или непосредственный аппарат регуляции их функции), относительно мало (табл. 2) [4].

Как следует из таблицы 2, поражение гонад наиболее специфично для этиленимина, хлоропрена, третбутилпрацетата, бутилового эфира 2, 4, 5-Т, марганца, аминопиримидина, фенола, свинца.

Полученные экспериментальные данные позволили разработать классификацию потенциальной опасности влияния промышленных веществ на репродуктивную функцию в зависимости от величины зоны специфического действия яда (Z_{sp}) и коэффициента запаса (Q_s), который используется при переходе от порога хронического действия к ПДК.

Таблица 2 / Table 2

Зона специфического (Z_{sp}) (гонадотропного) действия некоторых химических соединений при ингаляции
Specific (gonadotropic Action Zone (Z_{sp}) for Some Chemical Compounds by Inhalation

Соединение	Lim_{int} мг/м ³	Lim_{sp} мг/м ³	Z_{sp}	Данные литературы
Этиленимин	10	0,8	12	Е.М. Чиркова, 1970
Третбутилперацетат	150	20	7	»
1,3-хлорбромпропан	410	410	1	»
Аминопиrimидин	61,9	22,4	3	»
Хлоропрен	1,69	0,15	11	Р.М. Давтян, 1974
Пирролидин	0,6	0,6	1	Е.М. Чиркова, 1972
ДМАА	24	24	1	М.В. Накорнякова, 1974
Фенол	5	0,5	10	Т.Н. Колесникова, 1973
Бензил	300	300	1	И. Феллер, 1973
Бром	50	100	1	Е.М. Чиркова, 1973
Свинец		40	1	»
Бутиловый эфир 2, 4, 5-Т*	50*	0,1*	500	Л.П. Ефименко, 1974
Марганец	40	1	4	Р.Н. Манджгаладзе, 1969
Борная кислота	9,6	9,6	1	О.М. Стронгина, 1971
Карбонат бария	1,15	1,15	1	А.А. Силаев, 1976
Бор**	1**	1**	1	А.И. Борисов, 1976
Тетраметилтиурамдисульфид	0,45	0,45	1	Т.Б. Давыдова, 1974
Трифтазин	0,66	0,66	1	Г.И. Паленко, 1973
Ацетат свинца	0,01	0,01	1	Е.М. Чиркова, 1978
Хлорид винила ацетат	0,3	0,3	1	В.И. Глущенко, 1978
Дегидропреднизолон	0,4	0,4	1	Л.Ф. Шашкина, 1976
Метилтестостерон	0,1	0,1	1	Л.Ф. Шашкина, 1976

Примечание: * — *per os*, мг/кг; ** — с питьевой водой, мг/л.

Note: * — *per os*, mg/kg; ** — with drinking water, mg/l

Чем выше зона специфического действия, тем опаснее вещество. Данная классификация была апробирована на большом количестве веществ при их гигиеническом нормировании.

Проведённые многолетние исследования позволили И.В. Саноцкому внести дополнение в определение ПДК в виде требований безопасности производственного контакта с ядами «в отдалённые сроки жизни настоящего и последующих поколений», что потребовало более тщательного изучения отдалённых и отставленных эффектов химических воздействий: мутагенного, гонадотропного, эмбриотропного, геронтогенного, иммунотропного и других.

Учёт состояния здоровья будущих поколений при определении ПДК породил каскад исследований в этом направлении. При этом необходимо было разрабатывать современные ускоренные методы гигиенического нормирования. Так, был научно обоснован оптимизированный комплекс критериев оценки состояния женской репродуктивной системы в эксперименте, заключающийся в выявлении типа нарушений эстрального цикла и изменений матки, качественно-количественной характеристике процессов атрезии и овуляции фолликулов, исследовании биологической полноценности ооцитов [10].

Путём минимизации и оптимизации тестов при определении порогов вредного действия химических веществ выявлены наиболее информативные показатели морфофункционального состояния яичников: продолжительность эстрального цикла, содержание лютропина в сыворотке периферической крови, количество вторичных фолликулов, агретических тел, жёлтых тел, площадь соединительной ткани, а также число и функциональное состояние тканевых базофилов. Была предложена модель изучения тучноклеточной популяции при оценке гонадотропного действия веществ [11].

Большое значение И.В. Саноцкий уделял комплексному воздействию производственных и внепроизводственных факторов (алкоголя, никотина). Так, Шеина Н.И., изучая комбинированное действие сероуглерода и никотина (фактора курения) на систему мать–плацента–плод с помощью линейной модели, показала, что в 38% случаев изменений выбранных показателей наблюдался аддитивный тип взаимодействия. Наибольшая частота аддитивности (50%) наблюдалась при изучении эмбриогенеза.

Двухфакторный дисперсионный анализ результатов комбинированного действия сероуглерода и никотина (модели курения) на систему мать–плацента–плод выявил аддитивную зависимость наиболее гигиенически значимых показателей эмбриогенеза (доимплантационная гибель) [12].

В 1972 г. И.В. Саноцким с соавторами был предложен оригинальный методический подход для изучения отдалённых последствий влияния химических соединений на сердечно-сосудистую систему и предпринят комплекс работ по созданию экспериментальной модели биологического старения, на примере изучения состояния сердца и сосудов, поскольку более половины смертей связано с патологией сердечно-сосудистой системы. Следующим весьма важным моментом явилась принципиальная возможность ускоренного старения систем и органов под действием химических соединений, в частности сердечно-сосудистой системы. Было выделено 7 групп информативных показателей, которые позволяли оценить состояние сердца и сосудов. В хроническом опыте (4–12 месяцев) и после 6–9 месяцев восстановительного периода (без воздействия) на низких уровнях воздействия Lim_{ch} и ПДК по общим показателям изучалось 19 соединений различной химической природы. Более половины из этих веществ увеличивали скорость старения организма.

Наиболее активными веществами, которые увеличивали скорость старения, оказались хлорид ртути (+72%), папаверин в отдалённом периоде (до +24%), ТМТД в отдалённые сроки (+40%), хлорид кадмия (+36%), хлорид бария (+24%), сероуглерод (+26% ~ отставленный эффект).

Вместе с тем некоторые вещества сразу после хронического воздействия замедляли старение или их действие не отличалось от контроля: папаверин, тетраметилтиурамдисульфид (ТМТД), сероуглерод, уксусная кислота, СО.

Были установлены новые факты — «отставленные эффекты», когда на уровне Lim_{ch} к концу экспозиции не выявлялось ускорения геронтогенеза и даже наблюдалось некоторое его замедление, а после скрытого периода (без воздействия) признаки геронтогенеза появлялись или усиливались (если были) — характерно для норборнена, ТМТД, хлорвинила, Ф-тиурама, папаверина и др.

Описанные выше материалы исследований геронтогенеза использованы при обосновании новых ПДК рабочей зоны для папаверина, норборнена, витамина PP, этилфенилтиурама, диметилсульфата, бромксилола и др. Материалы также использованы для обоснования ПДК и ПДУ ряда веществ для других сред (вода, пищевые резины). Поскольку увеличенную скорость старения на уровне ранее установленной ПДК показали CS2 и ТМТД, были даны рекомендации к снижению этих уровней [13, 14].

Заключение. В результате многолетней работы отдела промышленной токсикологии были разработаны, апробированы, модернизированы методические подходы, созданы унифицированные методические указания для системы учреждений, задачей которых являлось получение данных по токсикологической оценке гонадотропного, эмбриотропного и мутагенного действия новых веществ для определения порогов вредности.

Основные положения монографии «Отдалённые последствия воздействия промышленных веществ» (в соавторстве с В.Н. Фоменко, при участии Н.С. Гродецкой, написав-

шей главу о геронтогенезе), являются актуальными и в настоящее время.

Разработаны «Методические указания к проведению исследований воздействия химических соединений на репродуктивную функцию (мутагенное, гонадотропное, эмбриотропное действие) для установления порогов вредного действия с целью санитарной стандартизацией. (МЗ СССР № 318-77)».

В соавторстве с киевскими институтами были разработаны «Методические указания для исследования сердечно-сосудистой системы в эксперименте», в которые включены вопросы прогнозирования отдалённой патологии.

Противораковым комитетом Министерства здравоохранения СССР утверждены «Методические указания к проведению исследований бластомогенного действия химических соединений (№ 819-69)».

Эти методические документы содержали обязательный минимум исследований и имели цель получить в разных научных учреждениях сравнимые материалы, открывающие возможность создания не только гигиенических (санитарных) регламентов, но также теоретических обобщений.

Под руководством И.В. Саноцкого было проведено исследование нескольких десятков соединений, выявлены общие закономерности, получены материалы, в известной мере определяющие стратегию и тактику в области гигиены труда женщин и в области охраны здоровья будущих поколений.

Несмотря на то, что в настоящее время почти не проводятся экспериментальные исследования, направленные на изучение отдалённых эффектов химических веществ, созданная в Институте медицины труда РАМН деятельностью нескольких поколений учёных мощная идеяная и методическая база токсикологии обеспечивает возможность быстрого движения вперёд к новым открытиям и к новым практическим результатам в деле противохимической защиты работающих в промышленности и общего населения» И.В. Саноцкий «Некоторые итоги и перспективы развития общей и промышленной токсикологии в Институте медицины труда РАМН» 2008 г.

Список литературы

- Chemical Substances – CAS REGISTRY. <https://www.cas.org/content/chemical-substances> (дата обращения 02.11.2022 г.).
- Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения и изучения его влияния на качество жизни и здоровье населения. Сб.: *Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования химического загрязнения окружающей среды и его влияние на здоровье населения*. Материалы Пленума Научного совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды, под редакцией академика РАН Ю.А. Рахманина; 2015: 3–11.
- Указ Президента РФ от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу».
- Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. *Отдалённые последствия влияния химических соединений на организм*. М.: Медицина; 1979.
- Саноцкий И.В. Влияние разных доз радиотоксина на размножение. Диссертация канд. мед. наук. Москва; 1952.
- Саноцкий И.В., Уланова И.П. *Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений*. М.: Медицина; 1975.
- Московская школа промышленных токсикологов: в 2 т/под редакцией члена-корреспондента РАМН И.В. Саноцкого. Москва: Издательский дом «Новая линия», 2011; Т. 2.
- Правдин Н.С. *Руководство промышленной токсикологии*. Т.1. Москва; Биомедгиз; 1934.
- Касаткин А.Н. Экспериментальное исследование критериальной значимости состояния репродуктивной системы женских особей для оценки опасности новых промышленных веществ. Автореф. дисс. к.м.н., Горький; 1989.
- Фесенок М.А. Использование современных морфометрических методов для прогнозирования нарушений репродуктивной функции. Проблемы токсикологии и прикладной экологии. Сб. докл. междунар. симпозиума. Ленинград; 1991: 257-8.
- Шеина Н.И. Влияние табачного дыма на систему материнства и развитие потомства. *Акушерство и гинекология*. 1987; 1: 52–6.
- Саноцкий И.В., Гродецкая Н.С. Химическое загрязнение среды обитания и преждевременное старение. *Прикладная токсикология*. 2010; 1(2): 10–4.
- Саноцкий И.В. Некоторые итоги и перспективы развития общей и промышленной токсикологии в институте медицины труда РАМН. *Медицина труда и промышленная экология*. 2008; 6: 29–33.

References

1. Chemical Substances — CAS REGISTRY. <https://www.cas.org/content/chemical-substances> (Accessed 02.11.2022).
2. Rahmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of regulation of chemical pollution and study of its impact on the quality of life and health of the population. Collection: *Methodological problems of studying, evaluating and regulating chemical pollution of the environment and its impact on public health*. Proceedings of the Plenum of the Scientific Council of the Russian Federation on Human Ecology and Environmental Health, edited by Academician of the Russian Academy of Sciences Yu.A. Rakhmanin; 2015: 3–11.
3. Decree of the President of the Russian Federation of March 11, 2019 No. 97 "On the Fundamentals of the State Policy of the Russian Federation in the field of ensuring chemical and biological safety for the period up to 2025 and beyond."
4. Sanotsky I.V., Fomenko V.N. *Long term effects of chemicals on the organism*. M.: Meditsina; 1979: 232.
5. Sanotsky I.V. Influence of different doses of radiothorium on reproduction. Dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow; 1952.
6. Sanotsky I.V., Ulanova I.P. *Criteria of harmfulness in hygiene and toxicology in assessing the danger of chemical compounds*. M.: Meditsina; 1975.
7. Moscow School of Industrial Toxicologists: in 2 volumes, edited by Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences I.V. Sanotsky. Moscow: Novaya Liniya Publishing House, 2011; T.1.
8. Moscow School of Industrial Toxicologists: in 2 volumes, edited by Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences I.V. Sanotsky. Moscow: Novaya Liniya Publishing House, 2011; T.2.
9. Pravdin N.S. *Manual of industrial toxicology*. T.1 Moscow; Biomedgiz; 1934.
10. Kasatkin A.N. Experimental study of the criterion significance of the state of the female reproductive system for assessing the danger of new industrial substances. Abstract of the thesis of a candidate of medical sciences. Gorkiy; 1989.
11. Fesenko M.A. The use of modern morphometric methods for predicting reproductive disorders. Problems of toxicology and applied ecology. Collection of reports of the international symposium. Leningrad; 1991: 257-8.
12. Sheina N.I. The influence of tobacco smoke on the mother-fetus system and the development of offspring. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1987; 1: 52–6.
13. Sanotsky I.V., Grodetskaya N.S. Chemical pollution of the environment and premature aging. *Prikladnaya toksikologiya*. 2010; 1(2): 10–14.
14. Sanotsky I.V. Sanotsky I.V. Some results and prospects for the development of general and industrial toxicology at the Institute of Occupational Medicine of the Russian Academy of Medical Sciences. *Med. truda i prom. ekol.* 2008; 6: 29–33.