

УДК 615.91

УЧЕНИЕ О КУМУЛЯЦИИ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ (ЧАСТЬ 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Штабский Б.М.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого
Министерства здравоохранения Украины*

Статья является продолжением очерка существенно обновленной автором собственной концепции кумулятивного действия ядов как наиболее общей основы химической патологии. Вторая часть посвящена методологии научного исследования по проблеме. В историческом аспекте изложены понятия об основных токсикометрических показателях, рассмотрена их информативность для характеристики кумулятивных свойств веществ и описаны методы установления этих параметров. Представлены количественные критерии, позволяющие дифференцировать вещества по степени кумуляции, исходя из результатов острых и подострых опытов.

Автор указывает, что полная квалитетическая оценка кумулятивных свойств веществ предполагает их комплексное изучение по качественным особенностям и по совокупности количественных критериев – от индекса кумуляции и среднего времени гибели животных в острых опытах до возможных характеристик скорости старения организма в геронтолого-токсикологических исследованиях.

Ключевые слова: ксенобиотик, кумуляция, токсикокинетика, адаптация.

8

В развитии токсикологии, как и всякого научного знания, важным аспектом является методология исследования, которая в традиционном понимании представляет собой учение о методах и процедурах научной деятельности, а также раздел общей теории познания, в особенности теории научного познания (эпистемологии) и философии науки. В прикладном смысле методология – это система принципов и подходов, включающих в себя эксперимент, наблюдение и другие методические приемы, на которые опирается исследователь в ходе получения знаний, их разработки и создания достоверной теории, как в рамках конкретной дисциплины, так и других научных дисциплин [1]. Методология профилактической токсикологии и, в частности, учения о кумуляции базируется

на широком круге медико-биологических дисциплин, позволяющих понимать природу интоксикации, ее симптомы, выявлять преимущественно реагирующие системы, оценивать влияние вещества на взаимодействие организма с окружающей средой.

В настоящее время, как уже отмечалось в 1-й части данной работы (Актуальные проблемы транспортной медицины, 2013. — № 2 (32) – С. 8-20), задачи профилактической токсикологии по выявлению и оценке кумулятивных свойств вредных веществ решаются обычно путем определения либо токсикокинетических констант (в частности $t_{0,5}$), либо коэффициентов кумуляции (K_k) как токсикокинетических критериев на смертельном уровне, либо – значительно реже – путем их сопоставления. Возможности и значи-

мость результатов токсикокинетического анализа подробно описаны В.А. Филовым [2, 3]. При этом, однако, нельзя не согласиться с его же утверждением, что учитывать только кинетику вещества – недостаточно и что необходимо учитывать кинетику вызванного им эффекта (заметим в скобках: первичного, сопряженного, лимитирующего). Но именно поэтому трудно принять другое утверждение автора, что в случае материальной кумуляции проблема является чисто токсикокинетической [2].

Даже в традиционной клинико-фармакологической трактовке под материальной кумуляцией понимается все же не само по себе накопление вещества, а участие все возрастающего количества яда в развитии токсического процесса (в отличие от бессимптомного ядоносительства). К тому же ни по количеству накопленного вещества, ни по длительности его пребывания в различных тканях невозможно идентифицировать орган, ответственный за развитие регистрируемого производного эффекта [4]. Например, на высоте ингаляционного наркоза содержание хлороформа в сальнике выше, чем в крови и головном мозге, причем наибольшее значение $t_{0,5}$ отмечено именно в сальнике, а наименьшее – в крови [5].

Таким образом, токсикокинетичес-

кий анализ – это, разумеется, одна из необходимых составных частей полномасштабного изучения явления кумуляции, и ни недооценивать, ни переоценивать ее, очевидно, не следует. Но, то же самое (разве что с еще большей определенностью) относится, естественно, и к определению коэффициента кумуляции (K_k) в рутинных токсикологических исследованиях. Детальнее, однако, к вопросу о месте и смысле K_k в системе критериев кумулятивного действия ксенобиотиков вернемся уже в ходе обсуждения минимальной реалистической программы комплексной оценки явлений кумуляции.

Названная программа включает показатели, приведенные в табл. 1. Они позволяют дифференцировать вещества по степени кумуляции, исходя из результатов острых и подострых опытов [4, 6-12].

Определению в острых опытах подлежат:

а) индекс кумуляции $I_k = 1 - D_2/D_1$, или $I_k = 1 - C_2/C_1$,

где D_2 или C_2 – обычная оральная LD_{50} (мг/кг) или ингаляционная LK_{50} (мг/м³) при регистрации гибели животных за период не менее 14 суток после воздействия, D_1 или C_1 – доза или концентрация, приводящая к гибели 50 % животных в течение 1-х суток после воздействия;

б) ET_{50} – среднее время гибели

Таблица 1

Количественные критерии кумулятивного действия ксенобиотиков

Показатели	Степень кумуляции			
	чрезвычайная	сильная	средняя	слабая
I_k	> 0,5	0,1 < I_k < 0,5	< 0,1	0
ET_{50} , сутки	> 2	1 – 2	0,5 < ET_{50} < 1	≤ 0,5
T, T _c , сутки	> 3	1 < T _c ≤ 3	0,5 – 1	< 0,5
Z _{ac}	> 54	18 < Z _{ac} < 54	6 – 18	< 6
$ET_{50(n)}$, сутки	< 5	< 5	5 – 15	> 15
K_k (K_k^{CT}) по схеме				
а) Ю.С.Кагана (1964) [13]	< 1	1 – 3	3 – 5	> 5
б) R. Lim et al. (1961) [14]	< 1	1,0 – 5,3	5,3 – 12,8	> 12,8
Z _{cum} (Z _{biol}) по протоколам обоснования				
а) ДСД, ПДК _в , ПДК _с	≥ 10 ⁵	10 ⁴ ≤ Z _{cum} < 10 ⁵	10 ³ ≤ Z _{cum} < 10 ⁴	< 10 ³
б) ПДК _р	≥ 10 ⁴	10 ³ ≤ Z _{biol} < 10 ⁴	10 ² ≤ Z _{biol} < 10 ³	< 10 ²

Примечание. Здесь и далее I_k – индекс кумуляции, T – период полуубыли эффекта, T_c – суммарное время, ET_{50} – среднее время гибели животных, K_k^{CT} – стандартизированный коэффициент кумуляции, Z_{ac} – зона острого действия, Z_{cum} – зона кумуляции, Z_{biol} – зона биологического действия, ДСД – допустимая суточная доза (мг/кг массы тела); ПДК – предельно допустимые концентрации в воде по токсикологическим критериям (ПДК_в = 20ДСД, мг/л), атмосферном воздухе (ПДК_с – среднесуточная, мг/м³) и воздухе рабочей зоны (ПДК_р, мг/м³).

животных, погибших за весь период наблюдения в опыте по определению D_2 или C_2 ;

в) период T полуубыли лимитирующего градированного эффекта или суммарное время $T_c = t_{max} + T$, где t_{max} – время достижения максимума эффекта (T и t_{max} определяются на основе анализа кинетики эффекта, например, при введении $0,5D_2$);

г) зона острого действия $Z_{ac} = ЛК_{50}/Lim_{ac}$ или $Z_{ac} = ЛD_{50}/Lim_{ac}$, где Lim_{ac} – порог острого действия по лимитирующему эффекту в момент t_{max} .

В подострых опытах определяются:

а) среднее время $ET_{50(n)}$ гибели животных при ежедневном введении внутрь $0,5D_1$;

б) обычный K_k , но в случае $I_k > 0$ – стандартизованный коэффициент кумуляции $K_k^{cr} = (D_2/D_1)K_k$ при повторном введении внутрь вещества по схеме Ю.С.Кагана (равными разовыми дозами $0,1D_2$) или же по схеме R.K.S.Lim et al. (нарастающими дозами, начиная с $0,1D_2$ и увеличивая ее в 1,5 раза каждые 4 дня);

в) зона кумуляции (или подострого действия) $Z_{cum} = ЛD_{50}/Lim_{cum}$ (resp. $ЛК_{50}/Lim_{cum}$) или зона биологического действия $Z_{biol} = ЛК_{50}/Lim_{ch}$ (resp. $ЛD_{50}/Lim_{ch}$), где Lim_{cum} и Lim_{ch} – соответственно пороги подострого (не менее 30 суток) и хронического действия веществ.

Из критериев, приведенных в табл. 1, согласно официальным методическим указаниям более или менее обязательным является лишь определение K_k . Понятие о K_k введено впервые Ю.С. Каганом [13] и независимо от него и в несколько иной конструкции – Г.Н. Красовским [15]. Последний позднее ввел также понятие о Z_{cum} [16] и предложил оригинальный метод определения ET_{50} [4]. В ряде методических документов* упоминаются, правда, еще и такие критерии, как I_k и

ET_{50} , но фактически результаты их определения приводятся лишь в отдельных публикациях и не всегда правильно интерпретируются (см. ниже).

Понятия о Z_{ac} и Z_{biol} , а также о зоне хронического действия $Z_{ch} = Lim_{ac}/Lim_{ch}$ введены И.В. Саноцким [17, 18] применительно к ингаляционному воздействию в условиях опытов, принятых в промышленной токсикологии, причем зона Z_{biol} выступает как итоговая характеристика кумуляции по показателям общетоксического действия в условиях 4-месячного хронического опыта. Группировка веществ по Z_{ac} также заимствована из промышленной токсикологии, где зоны Z_{ac} и Z_{ch} характеризуют соответственно опасность острого и хронического отравления [19]. Однако обе эти зоны, по условию, образуют зону $Z_{biol} = (Z_{ac})(Z_{ch})$, и чем шире зона Z_{ac} , тем – при прочих равных условиях – шире и зона Z_{biol} . Этим, однако, не исключается возможность широкой Z_{biol} (за счет Z_{ch}) при узкой Z_{ac} , чем и ограничивается информативность Z_{ac} как критерия кумуляции. В отличие от этого существенно, что в силу фазовости развития хронической интоксикации практически в общем случае $Z_{biol} = Z_{cum}$, как это было показано в 6-10-месячных хронических опытах при энтеральном поступлении веществ в исследованиях нашей группы и для 75-80 % веществ, вообще нормированных в воде водоемов, подтверждено З.И. Жолдаковой и Г.Н. Красовским [20] при ретроспективном анализе материалов по обоснованию ПДК в воде водоемов.

Все перечисленные критерии так или иначе коррелируют с временными особенностями первичного действия веществ на основном рецепторном поле. Вместе с тем только T (или T_c) является прямой кинетической характеристикой кумулятивного эффекта либо на уровне первичной, либо – чаще – на уровне со-

*В том числе (хотя и без ссылок на автора) в официальных российских методических указаниях 2.1.5.720-98 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» (М., 1999)

пряженной реакции, смотря по тому, насколько ясен (и методически доступен) механизм действия вещества. I_k и ET_{50} служат прямыми характеристиками хрониконцентрационного эффекта (гибель животных наиболее вероятна в течение времени, равного T , но мало вероятна по истечении $2T$), а Z_{ac} отражает меру реализации «валового» (первичного и хрониконцентрационного) кумулятивного действия вещества в условиях острого опыта. Однако как составная часть Z_{biol} зона Z_{ac} остается лишь вспомогательным критерием.

$ET_{50(n)}$ является дополнительной характеристикой, необходимой для оценки T , в особенности – в целях дифференциации средне- и слабокумулятивных веществ (см. табл. 1). Когда $T = 1$ суткам, практически после 5-ти ежедневных введений половины D_1 первичная реакция стабилизируется на уровне, соответствующем воздействию половины однократной смертельной дозы, а за счет каждой последующей разовой дозы добавляется и к моменту очередного введения вновь исчезает еще 50 % дозы D_1 . Наконец, K_k (K_k^{CT}) и Z_{cum} (Z_{biol}) выступают как «валовые» характеристики кумуляции, соответственно на смертельном и пороговом уровнях в условиях повторного поступления вещества. При этом необходимость в стандартизации K_k обусловлена тем, что в качестве знаменателя в нем фигурирует доза D_2 , тогда как для одних веществ (например, многих органофосфатов) $D_2 = D_1$ и $I_k = 0$, а для других (многих хлорорганических соединений) $D_2 < D_1$ и $I_k > 0$.

В этой связи стандартизация K_k позволяет избежать явной недооценки кумулятивных свойств сильнокумулятивных веществ [9]. Кроме того, известно, что режим нарастающих доз сильнее способствует развитию резистентности, чем монотонный режим повторного воздействия [21]. Соответственно при $K_k > 1$ (или $K_k^{CT} > 1$) «по Лиму» требуется расширение границ группировки веществ по степени кумуляции.

В принципе, обращаясь к табл. 1, следует иметь в виду три обстоятельства:

1) любой количественный критерий кумуляции одновременно является «зеркальным» (обратным) количественным критерием адаптации: при прочих равных условиях, например, чем численно больше K_k , тем менее выражены кумулятивные свойства вещества, но, следовательно, тем сильнее выражены его адаптогенные свойства;

2) никакая классификация, построенная на основе количественной градации медико-биологических признаков, в том числе и проявлений кумуляции, не может считаться свободной от определенной условности;

3) точность и воспроизводимость количественных результатов токсикологических исследований всегда по необходимости остаются относительными. Весомость этих аргументов особенно велика в плане интерпретации экспериментальных данных, получаемых по программе комплексной оценки явлений кумуляции. Качество самих результатов опытов во многом зависит от целевой установки экспериментатора и избранных им условий постановки опытов и учета их результатов.

Техника определения I_k , K_k и K_k^{CT} дополнительных объяснений, очевидно, не требует. Значения ET_{50} и $ET_{50(n)}$ находим в виде средних арифметических, учитывая индивидуальное время гибели всех погибших животных. Определение Lim_{ac} и Lim_{cum} проводим соответственно после установления времени t_{max} в остром опыте и на максимуме развития лимитирующего эффекта в условиях подострого опыта путем выявления и формализации зависимостей доза (D)-эффект (E) в широких диапазонах доз. Набор доз для проведения адекватных задаче подострых опытов (с 5-10-кратным «шагом» между смежными дозами) планируем, исходя из предварительной оценки степени кумуляции вещества по всем критериям, кроме Z_{cum} , и прогностических оценок Lim_{ch} или же гигиенических нор-

мативов вещества. Теория системного регламентирования ксенобиотиков [11, 12, 22, 23] позволяет использовать в этих целях уравнения, приведенные в табл. 2 (включая примечания к ней). Если предполагается проведение хронического опыта, указанный план остается в силе, и подострый опыт выступает как этап хронического.

В качестве Lim_{ac} и Lim_{cum} (Lim_{ch}) принимаем верхние доверительные границы максимальных неэффективных величин (DE_0^{50} , CE_0^{50}) по лимитирующему эффекту. Вероятностные оценки DE_0^{50} (CE_0^{50}) находим на основе аппроксимации зависимостей Д – Е (в подостром опыте – установленных, как минимум, в три различных срока в течение 30 суток) линейной функцией общего вида:

$$y = ax + b, (1)$$

или кусочно-линейной функцией (ломаной, состоящей из двух или более прямых) в координатах $x = \lg D$, $y = E$. Угловой коэффициент (a) и свободный член (b) равенства (1) находим из нормальной системы Гаусса:

$$a = \frac{\sum x \cdot \sum y - n \sum xy}{(\sum x)^2 - n \sum x^2},$$

$$b = \frac{\sum y - a \sum x}{n}, (2)$$

где n – число независимых переменных (в данном случае – доз). Если, однако, соответствующая вероятностная оценка Lim_{cum} (Lim_{ch}) не проводится, то для определения степени кумуляции вещества

обычно принимаются значения Z_{cum} (Z_{biol}) на порядок выше указанных в табл. 1

Описание кинетических зависимостей время (t) – эффект (E) в острых опытах проводим известными методами кинетики ферментативного катализа в присутствии ингибиторов [24], – аналогичные методы используются в фармако- и токсикокинетике [2]. Часто изменение эффекта во времени (например, ингибирование ферментов) можно моделировать уравнениями кинетики 1-го порядка. Это позволяет найти константы скоростей нарастания (α) и убыли (β) эффекта и соответствующие периоды полунарастания (T') и полуубыли (T) из условий:

$$T' = \ln 2 / \alpha; T = \ln 2 / \beta (3)$$

Если процессы нарастания и убыли эффектов тесно сопряжены между собой, аппроксимируем их биэкспоненциальной моделью:

$$E = E_{lim} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}), (4)$$

где E_{lim} – предел, к которому стремится нарастающий эффект в отсутствие его убыли. Тогда время

$$t_{max} = \frac{2,3}{\alpha - \beta} \lg \frac{\alpha}{\beta} (5)$$

В случае слабой взаимосвязи процессов нарастания и убыли E используем соответственно два уравнения:

$$E = E_{lim} (1 - e^{-\alpha t}); E = E_{lim} (1 - e^{-\beta t}) (6)$$

с «перекрестом» в момент

$$t_{max} = 0,5 (T' + T). (7)$$

Более сложные кинетические кривые аппроксимируем суммой нескольких

Таблица 2

Условия системной корректности ПДК_p и приемлемости ПДК_c и ДСД [12, 22]

Степень кумуляции вещества	$\lg ПДК_p$	$\lg ПДК_c$	$\lg ДСД$
Слабая	$\lg ЛК_{50} - (2,44 \pm 0,35)$	$\lg ЛК_{50} - (4,09 \pm 0,35)$	$\lg ЛД_{50} - (3,79 \pm 0,35)$
Средняя	$\lg ЛК_{50} - (3,14 \pm 0,35)$	$\lg ЛК_{50} - (4,79 \pm 0,35)$	$\lg ЛД_{50} - (4,49 \pm 0,35)$
Сильная	$\lg ЛК_{50} - (3,84 \pm 0,35)$	$\lg ЛК_{50} - (5,49 \pm 0,35)$	$\lg ЛД_{50} - (5,19 \pm 0,35)$
Чрезвычайная	$\lg ЛК_{50} - (4,54 \pm 0,35)$	$\lg ЛК_{50} - (6,19 \pm 0,35)$	$\lg ЛД_{50} - (5,89 \pm 0,35)$

Примечание. При известной системно корректной ПДК_p теоретически разрешенные по токсикологическим критериям диапазоны нормативов для населения находят из условий: $\lg ПДК_c = \lg ПДК_p - (1,65 \pm 0,35)$; $\lg ДСД = \lg ПДК_p - (2,125 \pm 0,35) - \lg K_{i/o}$; $\lg ПДК_b = \lg ПДК_p - (0,825 \pm 0,35) - \lg K_{i/o}$, где $\lg K_{i/o} = 0,17 ЛК_{50} / ЛД_{50}$ – ингаляционно-оральный коэффициент (концентрации – в мг/м³, дозы – в мг/кг).

экспонент. В любом случае сначала анализируем кривую убыли эффекта после ее линеаризации в координатах $\lg E$, t . Таким путем переходим к прямой (2), полагая $a = \beta$, $b = E_{lim}$. Далее подобно этому линеаризуем другие элементы моделей и определяем необходимые параметры.

Заключение

Наличие достоверных связей между основными токсикометрическими показателями, гигиеническими нормативами и классами опасности химических веществ указывают на необходимость комплексного подхода к изучению кумулятивных свойств ксенобиотиков, выбору адекватных методов исследования и интерпретации данных, которые должны представлять собой инструмент для оперативных процедур и стать предпосылкой нового подхода в нормировании ксенобиотиков. Таковым (адекватным в токсикологическом плане, а в значительной мере и альтернативным решением) является системный подход, базирующийся на идеологии, критериях и методологии экспериментальной оценки токсичности химических веществ, построении прогностических моделей, проверке надежности системы нормативов и коррекции ее недостаточно валидных элементов [11, 25].

Токсикологическая сущность рассматриваемых соотношений определяется тем, что все известные формы химической агрессии зависят не только от дозы (концентрации) вещества, но и от времени воздействия. В триединой зависимости «доза – время – эффект» дозовая составляющая отражает токсичность, временная, в значительной мере, кумулятивные свойства веществ уже в процессе первичной токсигенной реакции. Через количество одномоментно экспонированных рецепторов (доза) реализуется токсичность, через длительность связывания (время) – первичный кумулятивный эффект. Его измеримая характеристика — период полусуществования биообъекта, который может совпадать

или по-разному не совпадать с полупериодом нахождения самого вещества на рецепторном поле клетки (в биообъекте). Речь фактически идет о биологическом времени, в масштабах которого и развиваются все метаболические и физиологические процессы в клетке, органах и системах, организме в целом [26].

Чем дольше период протекания первичной реакции, тем мощнее производные эффекты, сильнее химический прессинг на организм в целом и, в том числе, проявления кумуляции на организменном уровне. В ходе острого и хронического отравления, в развитии отдаленных последствий феномены кумуляции проявляются по-разному и в разной мере поддаются учету. Поэтому развернутую характеристику явлений кумуляции невозможно получить по какому-либо одному количественному показателю, например, хорошо известному в токсикометрии коэффициенту кумуляции на смертельном уровне, установленному по одной из наиболее распространенных схем подострого опыта [13, 14]. Для полной квалитетической оценки необходимо специально проводить комплексное изучение кумулятивных свойств веществ по их качественным особенностям и по совокупности количественных критериев – от индекса кумуляции и среднего времени гибели животных в острых опытах до возможных характеристик скорости старения в геронтолого-токсикологических исследованиях (о чем, к сожалению, все еще приходится говорить преимущественно в сослагательном наклонении).

Литература

1. Куликов С.Б. Основы философского анализа науки: методология, смысл и цель / С.Б. Куликов – Томск, 2005. – 184 с.
2. Соловьев В.Н. Фармакокинетика / В.Н. Соловьев, А.А. Фирсов, В.А. Филлов – М.: Медицина, 1980. – 423 с.
3. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

4. Каган Ю.С. Кумулятивные свойства химических соединений. Их изучение и оценка / Ю.С. Каган, Г.Н. Красовский, Б.М. Штабский // Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под ред. А.А. Каспарова и И.В. Саноцкого. – М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. – С. 104-133.
5. Гадаскина И.Д. Превращения и определение органических ядов в организме / И.Д. Гадаскина, В.А. Филов – Л.: Медицина, 1971. – 304 с.
6. Штабский Б.М. Количественная оценка явлений кумуляции / Б.М. Штабский // Гигиена и санитария. — 1973. — № 8. — С. 24 — 28.
7. Штабский Б.М. О методике определения токсичности и кумулятивности веществ в остром опыте / Штабский Б.М. // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1974.- № 2. – С. 26 — 28.
8. Штабский Б.М. Квалиметрическая оценка кумуляции ксенобиотиков в токсикологических исследованиях / Б.М. Штабский // Гигиена и санитария. – 1993. — № 3. – С. 77 — 79.
9. Штабский Б.М. К оценке кумулятивных свойств химических веществ по индексу и стандартизованному коэффициенту кумуляции / Б.М.Штабский, Ю.С.Каган // Гигиена и санитария. — 1974. — №3. — С.65-67.
10. Каган Ю.С. К проблеме молекулярных механизмов кумуляции (о 3 типах кумулятивного действия токсических веществ) / Ю.С. Каган, Б.М. Штабский // Гигиена и санитария. – 1974. — № 11. – С. 63-73.
11. Штабський Б.М. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини / Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький – Львів: «Наутилус», 1999. – 308 с.
12. Штабский Б.М. Профилактическая токсикология и прикладная физиология: общность проблем и пути решения / Б.М. Штабский, М.Р. Гжегоцкий – Львов: «Наутилус», 2003. – 344 с.
13. Каган Ю.С. Коэффициент кумуляции как количественный показатель кумулятивного действия ядов / Ю.С. Каган // Фармакология и токсикология. Сб. науч. работ. Т. 1. – К.: Здоров'я, 1964. – С. 231 — 237.
14. Lim R.K.S. A method for the evaluation of commutation and tolerance by the determination of acute and subchronic medial effective doses / R.K.S. Lim, K.G. Rink, H.G. Glass [et al.] // Arch. intern. pharmacodyn. – 1961. — Vol. 130. — № 3 – 4. – P. 336 – 353.
15. Черкинский С.Н. Методические вопросы санитарно-токсикологических исследований по гигиеническому нормированию вредных веществ в воде водоемов / С.Н. Черкинский, Г.Н. Красовский, В.Н. Тугаринова // Санитарная охрана водоемов от загрязнения промышленными сточными водами. – 6. – М., 1964. – С. 290-300.
16. Красовский Г.Н. О методах изучения кумулятивных свойств токсических веществ / Г.Н. Красовский, А.А. Королев, С.А. Шиган // Гигиена и санитария. – 1970. – № 3. – С. 83 – 87.
17. Саноцкий И.В. Расчет коэффициента запаса при экспериментальном обосновании ПДК промышленных ядов / / Промышленная токсикология и клиника профзаболеваний химической этиологии / И.В. Саноцкий – М., 1962. – С. 34 — 40.
18. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / Под ред. И.В. Саноцкого. – М., Медицина, 1970. – 343 с.
19. Саноцкий И.В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И.В. Саноцкий, И.П. Уланова. – М., Медицина, 1975. – 328 с.
20. Жолдакова З.И. Прогноз пороговой дозы хронического действия веществ по результатам подострых опытов / З.И. Жолдакова, Г.Н. Красовский // Гигиена и санитария. — 1993. — № 3. — С.47 — 50.
21. Люблина Е.И. Адаптация к промыш-

- ленним ядам як фаза інтоксикації / Е.И. Люблина, Н.А. Минкина, М.Р. Рылова. – Л.: Медицина, 1971. – 207 с.
22. Гжегоцький М.Р. Моделі розвитку нормативної бази хімічної безпеки людини в екстремальних умовах / М.Р. Гжегоцький // Актуальні проблеми екогігієни і токсикології. – Ч. 2. – К., 1998. – С. 71 — 75.
23. Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих хімічних речовин у різних середовищах на основі системного підходу: Методичні вказівки МВ 1.1.5-088-02. – К., 2002. – 55 с.
24. Уэбб Л. Ингибиторы ферментов и метаболизма / Л. Уэбб; пер. с англ. – М.: Мир, 1966. – 814 с.
25. Гжегоцький М.Р. Нариси профілактичної медицини / М.Р. Гжегоцький, В.І. Федоренко, Б.М. Штабський // За ред. Б.М. Штабського. – Львів: Медицина і право, 2008. – 400 с.
26. Шафран Л.М. Биологическое время и возрастные особенности токсического действия ксенобиотиков // Очерки возрастной токсикологии / Под ред. И.М. Трахтенберга. – К.: Авиценна, 2006. – С. 115 — 135.

Резюме

ВЧЕННЯ ПРО КУМУЛЯЦІЯ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ПРОФІЛАКТИЧНІЙ ТОКСИКОЛОГІЇ (ЧАСТИНА 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Штабський Б.М.

Стаття є продовженням нарису істотно оновленої автором власної концепції кумулятивного дії отрут як найбільш загальної основи хімічної патології. Друга частина присвячена методології наукового дослідження з проблеми. В історичному аспекті викладено поняття про основні токсикометричні показники, розглянуто їх інформативність для характеристики кумулятивних властивостей речовин і описані методи встановлення цих параметрів. Представлені кількісні критерії, що дозволяють диференціювати речовини за ступенем куму-

ляції, виходячи з результатів гострих і підгострих дослідів.

Автор вказує, що повна кваліметрична оцінка кумулятивних властивостей речовин передбачає їх комплексне вивчення за якісними особливостям і за сукупністю кількісних критеріїв — від індексу кумуляції і середнього часу загибелі тварин у гострих дослідах до можливих характеристик швидкості старіння організму в геронтолого-токсикологічних дослідженнях.

Summary

THE DOCTRINE OF CUMULATION AND ITS APPLICATION IN PREVENTIVE TOXICOLOGY (PART 2. METHODS)

Shtabsky B.M.

The article is a continuation of the essay of the author's own conception of cumulative effect of poisons as the most general basis of chemical pathology, considerably renewed by the author. The second part is devoted to methodology of the scientific research on the problem. The notions of the main toxicometric indices are exposed under historical angle, their informative value for characterizing of cumulative properties of substances is considered and the methods of laying down these parameters are described. Quantitative criteria, which allow to differentiate substances with respect to the degree of their cumulation on the basis of the results of acute and subacute experiments are presented.

The author points out that the full qualimetric evaluation of cumulative properties of substances presupposes their complex study according to qualitative peculiarities and the combination of quantitative criteria - from the index of cumulation and the average time of animals death in acute experiments to the possible characteristics of the speed of age progress in gerontological and toxicological researches.

Впервые поступила в редакцию 20.09.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования