

Лекция 6.

1. Индивидуальное и популяционное здоровье.

Выделяют две формы здоровья населения — индивидуальное и популяционное. **Индивидуальное здоровье** — это здоровье конкретного человека, сохранение и развитие его биологических, физиологических и психических функций, трудоспособности, социальной активности при наибольшей продолжительности активной жизни. **Популяционное здоровье** — это здоровье различных демографических групп, различных социально-профессиональных групп населения.

В настоящее время вся биота экосферы — микроорганизмы, растения, животные, люди, — в той или иной степени отравлены промышленными ядами. Установлено, например, что скелет современного американца содержит свинца в 1000 раз больше, чем кости аборигенов Мексики в середине первого тысячелетия. В молоке женщин многих стран могут быть обнаружены следы ДДТ. Волосы, ногти и молочные зубы детей в промышленных районах Земли содержат свинец, кадмий, а иногда и следы стронция-90. В большинстве случаев это так называемое «до-симптомное» отравление.

Характеризуя состояние здоровья, приводят данные об общей и детской заболеваемости, ожидаемой продолжительности жизни, общей и детской смертности; показатели по основным классам причин смерти; заболеваемость населения по основным классам болезней, первичной инвалидности (от всех причин) и ряд других. Показатели приводят в динамике, в абсолютном и относительном (на 100 тыс., на 10 тыс. и т.п.) выражении для всего населения в целом, по возрастным группам, для мужчин и женщин, для разных социально-профессиональных групп населения, для разных регионов и районов страны.

Медико-демографические статистические показатели за 1990-е гг. констатируют неблагоприятное состояние здоровья россиян, сокращение численности населения страны с 1993 г. Процесс депопуляции продолжается, в большинстве регионов России сохраняется превышение смертности над рождаемостью, что и в ближайшем будущем определит сокращение численности населения страны. Снижение уровня жизни и экологическое неблагополучие оказало и оказывает негативное влияние на заболеваемость россиян.

В городах люди испытывают большие нервные перенапряжения, и, как следствие, возникают неврозы.

На 1-м месте по числу заболеваний в городе сердечно-сосудистые заболевания, вызывающие более 2/3 всех смертей среди горожан. Люди здесь чаще болеют гипертонической болезнью, инфарктом миокарда, а 87-88% от всего числа умерших от сердечно-сосудистых заболеваний страдали ишемической болезнью сердца и сосудистыми поражениями мозга.

На 2-м месте стоят злокачественные опухоли (раковые заболевания). Особенно четко прослеживается возрастание случаев заболевания рака легких в крупных промышленных центрах. У детей из онкологических заболеваний все чаще встречается

рак крови. Результат промышленного прогресса - производство многих ядовитых для человека химических веществ, радиоактивных веществ оказывает сильное давление на нашу генетическую сферу огромным прессом различного рода мутагенов и канцерогенов.

В городах с мощной химической, машиностроительной и угольной промышленностью пороки внутриутробного развития занимают 3-е место в структуре заболеваемости и 2-е место в структуре смертности. Средняя частота пороков развития у новорожденных в таких городах равна 18,6% .

Установлена зависимость заболеваемости населения от загрязнения атмосферного воздуха для следующих болезней: бронхит, пневмония, эмфизема легких, острые респираторные заболевания, а также инфекционные заболевания, кроме того, увеличивается продолжительность заболеваний. Так, в городах с высоким уровнем загрязнения воздуха средние уровни заболеваемости выше на 41% для болезней органов дыхания, на 132% — для болезней сердечно-сосудистой системы, на 176% — для болезней кожи, на 35% — для злокачественных новообразований.

Дети, проживающие в загрязненных районах, не только чаще болеют респираторными заболеваниями, но и продолжительность этих заболеваний в 2—2,5 раза продолжительнее, чем в других районах. В районах с высоким загрязнением атмосферного воздуха дети имеют низкий уровень физического развития, у них биологическое развитие особенно часто отстает от паспортного возраста.

Люди разных возрастных групп по-разному реагируют на загрязнение атмосферного воздуха, и в связи с этим имеют разную частоту заболеваний. Наименее сильно загрязнение атмосферного воздуха влияет на население в возрасте 20—39 лет, а наиболее сильно — детей в возрасте от 3 до 6 лет, а также пожилых людей в возрасте старше 60 лет.

Наиболее изученная мутация, обуславливающая реакцию на загрязнение атмосферы, — *недостаточность α_1 -антитрипсина*. Этот белок сыворотки крови называют также ингибитором протеиназ. В норме его концентрация повышается при различных физиологических и патологических состояниях (беременность, воспаление и др.). Генетические варианты белка обнаружены во многих популяциях. Лица с наследственной недостаточностью ингибитора протеиназ, если они гомозиготны по данному признаку, чрезвычайно склонны к развитию хронических воспалительных заболеваний и эмфиземы лёгких. Эмфизема лёгких у таких людей развивается в 30 раз чаще, чем в популяции после 30—40 лет, и протекает очень тяжело. Основа этой предрасположенности к эмфиземе ещё неясна. При любых, даже незначительных, повреждениях лёгочной ткани (воспаление, нарушение микроциркуляции) протеолитические ферменты вскоре начинают разрушать изменённые участки. В норме включается синтез ингибитора протеиназ, который нейтрализует действие протеолитических ферментов и приостанавливает разрушение. При недостаточной продукции ингибитора протеиназ (мутантный генотип) протеолитические ферменты разрушают повреждённые участки, что и приводит к эмфиземе лёгких. Курение и запылённость воздуха существенно ускоряют развитие эмфиземы. Некоторые авторы

описывают и более тяжёлые случаи проявления недостаточности ингибитора протеиназ у детей — поражение печени.

Надежность здоровья людей во многом зависит от качества используемой воды. Половина населения России вынуждена использовать для питьевых целей воду, не соответствующую по ряду показателей гигиеническим требованиям. Не менее пятой части коммунальных и около десятой части ведомственных водопроводов в 1990-е гг. подавали населению воду без обеззараживания, так как они не имели необходимого комплекса очистных сооружений. Многие источники питьевого водоснабжения не имеют зон санитарной охраны. Но и централизованные системы водопровода, прежде всего — в городах, далеко не всегда обеспечивают горожан питьевой водой, отвечающей установленным гигиеническим требованиям. Обеспечение населения в достаточном количестве качественной водой является важным условием сохранения здоровья людей.

Рост объемов производства определил и рост выбросов вредных веществ в окружающую среду в глобальном масштабе. По экспертным оценкам известно, что до 80% всех химических соединений, поступающих во внешнюю среду, рано или поздно поступают в водные источники. По данным ВОЗ, порядка 80% всех инфекционных болезней в мире связано с неудовлетворительным качеством питьевой воды и нарушением санитарно-гигиенических норм водоснабжения. Как минимум треть жителей мира в той или иной степени не вполне здорова именно из-за использования загрязненной воды.

Сильное негативное воздействие могут оказывать на здоровье людей **пестициды и удобрения**, широко применяемые в сельском хозяйстве, при их не вполне умелом использовании. Так, хотя **нитраты** используют в качестве минеральных удобрений для повышения урожайности, их чрезмерное накопление в организме человека нежелательно, губительно для его здоровья. Самые высокие уровни нитратов встречаются в зеленых овощах — в салате, щавеле, шпинате и др., а также в свекле, моркови, капусте. **Нитриты**, или соли азотистой кислоты, используют в качестве консерванта при изготовлении колбас, ветчины, мясных консервов. Как показал выборочный контроль продукции растениеводства, во второй половине 1990-х гг. в 7—15% образцов продукции растениеводства содержание нитратов превышало установленные гигиенические нормативы.

Анализ состояния загрязненности продуктов питания и продовольственного сырья контаминантами химической природы, проведенный в 2001 г. санитарно-эпидемиологической службой Республики Татарстан, выявил загрязненность токсикантами химической природы в 1,4% проб пищевых продуктов (табл. 1.).

**Таблица 1 Загрязненность продуктов питания токсичными веществами в
Республике Татарстан**
(по данным Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора
Республики Татарстан)

<i>Токсичные вещества в продуктах питания</i>	<i>Удельный вес неудовлетворительных проб в %</i>					
	<i>Годы</i>					
	1993	1995	1997	1998	1999	2000
Нитраты	2,9	3,4	1,9	3,0	2,7	4,3
Пестициды	0,7	0,4	0,8	1,1	0,5	1,5
Микотоксины	0,5	0,0	0,1	0,0	0,2	0,1
Нитрозамины	5,4	0,0	1,9	0,0	0,0	0,0
Соли тяжелых металлов и мышьяк	0,5	0,4	0,5	0,3	0,3	0,2
Антибиотики	-	-	1,1	1,0	0,1	0,1
Гистамин	1,2	0,8	1,7	4,0	0,3	6,0
Пищевые добавки:						
нитрит натрия	-	1,5	2,7	1,7	1,5	1,9
фосфаты	-	0,4	3,7	7,1	5,8	3,0
Паразитологические показатели	50,0	8,9	2,4	1,2	2,0	1,3
Микробиологические показатели	6,1	6,3	4,3	5,8	5,3	4,8
в т.ч. патологическая микрофлора	-	0,2	0 0,6 ,	0,0	1,2	0,6

Чаще всего отмечалась загрязненность рыбы и рыбопродуктов (11,4%), мяса и мясопродуктов (6,3%), сахара и кондитерских изделий (6,1%). Из 64 наименований контролируемых остаточных количеств пестицидов в сельскохозяйственной продукции Республики Татарстан обнаруживались байтан, бетанал, хамецин, чисталан, ГМТД.

В последние десятилетия особую актуальность приобрели острые и хронические отравления, вызванные накоплением в окружающей среде огромного количества различных химических препаратов — более 10 млн. наименований. Около 60 тыс.

препаратов используется непосредственно в быту в виде пищевых добавок (5500 наименований), лекарственных средств (4000 наименований), пестицидов (1500 наименований), препаратов бытовой химии, косметических средств и др. (Голиков С. Н., 1981).

По данным ВОЗ, в 60-х годах в странах Западной Европы по поводу острого отравления госпитализировался в среднем 1 человек на 1 тыс. жителей, в 70-х годах это число почти удвоилось (Лужников, Костомарова, 2000), а в последующие годы сохраняется тенденция к увеличению.

Летальность при острых отравлениях обычно не превышает 2—3%, но в связи с большим числом умерших на догоспитальном этапе (например, при отравлении алкоголем и наркотиками — до 95%) общее число жертв достаточно велико и составило в России в 1997 г. 58 000. Велико и абсолютное число смертельных исходов при острых отравлениях в других странах мира, которое, по данным ВОЗ (1994), составляет 187,7 тыс.

Кроме того, в мире ежегодно получают укусы ядовитыми змеями около 1 млн человек, при этом смертельные исходы составляют 30—40 тыс. Только в США в год регистрируется 1—5 млн укусов членистоногими (пчелы, пауки, скорпионы и др.), и смертей от укусов пчелами в 3 раза больше, чем от укусов гремучих змей. От использования в пищу различных ядовитых рыб отравляется ежегодно около 20 тыс. человек, из которых более 300 - умирает.

В большинстве стран мира отмечается постоянное увеличение бытовых (случайных и суицидальных) отравлений (более 97%). Профессиональные отравления, непосредственно связанные с производством, преимущественно хронические; их число уменьшается благодаря успехам промышленной гигиены и врачебному контролю. Криминальные случаи острых отравлений вследствие использования токсичных веществ с целью убийства или приведения в беспомощное состояние в настоящее время увеличились, несмотря на строгий контроль за хранением высокотоксичных веществ.

Особое место среди острых отравлений отводится алкоголизму и токсикоманиям, которые считаются "факторами риска". В США в настоящее время около 4,5% населения страдают алкоголизмом и около 2,5% — наркоманией.

Многочисленные побочные токсические эффекты возникают при неправильной комбинации лекарственных препаратов. Отравления у детей обычно связаны с неправильным хранением медикаментов и химических препаратов в домашних условиях. По данным ВОЗ (1994), они составляют 17,3% смертельных отравлений.

В современной медицинской литературе постоянно публикуются данные, свидетельствующие о широком распространении острых отравлений различными химическими препаратами во всех странах мира.

В России острые отравления встречаются в медицинской практике довольно часто. По данным Московской станции скорой медицинской помощи, острые отравления составляют 3—5% всех больных, причем случайные отравления составляют около 72,5%, суицидальные — 25,5%, а профессиональные — 2% случаев. По данным МЗ РФ,

в 1997 г. в России были госпитализированы 265 295 человек с острыми отравлениями, летальность — 4,3%.

Среди больных, госпитализированных в специализированные токсикологические центры в 1995 г., острые отравления прижигающими жидкостями, в основном уксусной эссенцией, были у 4,6—21,8% пострадавших, отравились различными медикаментами, преимущественно психотропного действия — 19,7—63,1%, этиловым алкоголем и его суррогатами — 5,9—49,3%. Заметное место занимают отравления наркотиками (12—20%) и угарным газом (5—9%).

В Республике Татарстан только в 2001 г. зарегистрировано 54 случая острых пищевых отравлений. Пострадало 58 человек. Несмотря на общее снижение отравлений ядовитыми и условно-съедобными грибами до 47 случаев (2000г. — 78 человек), у одного из 49 пострадавших был летальный исход (табл. 2.). Этот случай зарегистрирован в г. Казани от отравления ядом бледной поганки.

В Республике Татарстан отмечено 7 случаев бытового ботулизма, пострадало 9 человек. В том числе случай ботулизма в г. Н.Челны у 3 членов семьи от употребления балыка домашнего изготовления, приобретенного у случайных лиц на автотрассе "Челны-Казань".

За многие годы впервые зарегистрирован случай ботулизма в г.Елабуга у мальчика 9 лет от употребления рыбных консервов "Килька балтийская неразделанная, обжаренная", произведенных в Калининградской области. Информация по данной партии консервов была доведена до всех регионов Российской Федерации.

Таблица 2. Пищевые отравления в Республике Татарстан
(по данным государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Татарстан в 2001 г.)

<i>Годы</i>	<i>Число пострадавших в результате пищевых отравлений</i>			
	<i>Всего (чел.)</i>	<i>Ботулизм</i>	<i>Не бактериального происхождения</i>	
			<i>Всего</i>	<i>их них ядовитыми грибами</i>
1995	250	21	229	229
1996	52	1	49	49
1997	116	7	109	74
1998	68	12	54	54
1999	338	5	313	119
2000	153	8	145	89
2001	71	9	62	49

В соответствии с совместным приказом Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Центра Госсанэпиднадзора в Республике Татарстан с апреля 2001 г. начат оперативный учет всех случаев острых отравлений алкоголем и его суррогатами. В течение только 2001 г. в республике зарегистрировано 386 случаев смертельных отравлений алкоголем и 50 случаев отравлений суррогатами алкоголя.

Среди различных видов отрицательного действия на здоровье людей особое место занимает воздействие химических токсикантов на организм женщины (особенно беременной) и лекарственных веществ на эмбрион и плод. Наиболее специфичным и опасным является **тератогенный эффект**. Тератогенное действие свидетельствует о прямом повреждающем действии фармакологического агента на формирующиеся органы и ткани зародыша и проявляется при относительно низких дозах вводимого препарата, в то время как **эмбриотоксический эффект**, как правило, имеет место при введении препарата в более высоких дозах.

В настоящее время в промышленном производстве занято около 50% женщин. Относительно высок процент женщин-работниц, занятых на таких предприятиях, как заводы синтетического каучука, синтетических волокон, пластических масс, в химико-фармацевтической промышленности и др. Именно в этих прогрессивно развивающихся отраслях промышленного производства женский организм широко контактирует с многочисленными химическими агентами, многие из которых при несоблюдении техники безопасности могут оказать эмбриотропное действие.

Исходным сырьем для получения мономеров при производстве синтетического каучука являются этиловый спирт, ацетилен, бутан, этилен, бензол, некоторые галогенпроизводные углеводороды и другие химические соединения, обладающие относительно высокой общей токсичностью. Различные виды синтетических каучуков получают при полимеризации мономеров — стирола, хлоропрена, хлористого винила и пр.

Удельный вес острых профотравлений в Республике Татарстан от общего числа профпоражений составил в 2001 году 6,53%. Значительная доля острых профотравлений приходится на долю женщин (табл. 3.).

Таблица 3. Показатели острых профессиональных отравлений по Республике Татарстан на 10000 работающих во вредных условиях труда

(по данным Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора Республики Татарстан)

ГОДЫ	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Всего отравлений	0,69	0,38	0,44	0,29	0,14	0,29	0,32
Среди женщин	0,45	0,1	0,2	0,33	0	0,09	0,18

Острые профессиональные отравления в Республике Татарстан были зарегистрированы на объектах г. Казани, Нижнекамского и Мензелинского районов. Они были вызваны воздействием оксидов углерода и цинка, аммиака, хлора, сероводорода. Зарегистрирован 1 случай со смертельным исходом (АО «Нэфис» - отравление сероводородом), причиной которого послужило грубое нарушение правил техники безопасности при проведении работ повышенной опасности.

Возникновение острых профессиональных отравлений в основном вызвано нарушением правил техники безопасности: аварийными ситуациями, обусловленными неудовлетворительной работой руководящего звена предприятий, организаций по обеспечению безопасного производства работ; низкой грамотностью работников в вопросах условий, охраны труда и техники безопасности; отсутствием или не применением средств индивидуальной защиты.

При производстве вискозного волокна отрицательное воздействие на организм беременных и плод могут оказать сероводород, сероуглерод, сернистый газ и аэрозоль серной кислоты. На заводах синтетического волокна в воздухе рабочих помещений в повышенных количествах могут быть такие токсические соединения, как капролактамы, гексаметилендиамин и многие другие. Ценным видом текстильного сырья являются полиакрилонитрильные синтетические волокна (нитрон и др.). Полимер в этом производстве получают на основе полимеризации акрилонитрила и некоторых других мономеров в растворителе, в качестве которого используется токсичное химическое соединение диметилформамид.

Разностороннему химическому воздействию подвергаются женщины-работницы, занятые на производствах пластических масс. Среди этих химических веществ наиболее опасными для плода являются хлорвинил, хлорфосген, перфторизобутилен, метилметакрилат, фенол, формальдегид и др.

Большую опасность для здоровья женщин и плода может представлять труд в химико-фармацевтической промышленности.

С точки зрения опасности для женского организма здесь в первую очередь следует указать на предприятия по изготовлению синтетических препаратов и заводы по производству антибиотиков. Для предприятий первой группы характерно широкое применение органического синтеза как основы получения большого количества фармацевтических препаратов или их полупродуктов. Здесь широкое распространение получили бензол и его производные, бензин, фенолы, пиридин и его основания, дихлорэтан, четыреххлористый углерод, метанол, формамид, ацетон, нитросоединения, окись углерода, цианистые соединения и некоторые другие токсические вещества.

На заводах по производству антибиотиков организм женщин-работниц имеет постоянный контакт с высокодисперсной пылью готовых препаратов, а также со спорами препарата, находящимися в воздухе рабочих помещений. При производстве антибиотиков используется также значительное количество разнообразных химических соединений, которые необходимы для химической очистки препаратов (бутилацетат, бутиловый, метиловый, изопропиловый спирты и др.).

Токсикологические и гигиенические исследования, проводившиеся на химических предприятиях, позволили установить, что в ряде случаев концентрации химических агентов превышают предельно допустимые величины (ПДК). Это может быть обусловлено применением устаревшего оборудования и нарушением техники безопасности.

Необходимо учитывать, что ПДК, разработанные в отношении большинства химических соединений, определены в отношении организма женщин вне беременности. В то же время данные литературы свидетельствуют о том, что беременность существенно изменяет реактивность женского организма и нередко способствует повышению его чувствительности к действию неблагоприятных факторов внешней среды, к числу которых в первую очередь следует отнести химические вещества. Поэтому **важнейшей задачей современной промышленной токсикологии** является научно обоснованный пересмотр ПДК, ранее установленных для небеременных женщин, с учетом реактивности организма во время беременности и эмбриотропного действия препаратов. Естественно, что решение этой сложной проблемы тесно связано с проведением многочисленных клинических и экспериментальных исследований, изучением отдаленных последствий воздействия химических веществ на потомство.

В отличие от фармакологии, где исследования обычно проводят при значительных уровнях воздействия химических веществ, гигиенические исследования должны быть направлены на выявление специфичности и порога действия минимальных количеств веществ, когда организм матери еще не страдает, а химический агент уже начинает оказывать эмбриотоксическое действие. В этом отношении особую научную и практическую ценность приобретают исследования, посвященные всестороннему изучению эмбриотропного эффекта минимальных концентраций производственных ядов в условиях хронического эксперимента или длительных клинических наблюдений. Чувствительность эмбриона и плода к действию химических агентов может при этом оказаться настолько высокой, что эмбриопатии возникают при отсутствии заметных патологических изменений со стороны материнского организма.

Для того чтобы химический агент мог вызвать токсические изменения со стороны эмбриона и плода, необходимо его проникновение через плацентарный барьер. Только в этих условиях возможно осуществление прямого (непосредственного) патогенного эффекта химического вещества. В настоящее время в литературе имеются данные более чем о 600 химических соединений, которые способны проникать от матери к плоду через плаценту и в той или иной степени отрицательно влиять на его развитие. В этом отношении значительно более полно исследованы лекарственные препараты и в меньшей степени производственные яды. Отсутствие сведений о трансплацентарном переходе многих химических соединений промышленного производства сдерживает эффективное изучение эмбриотропных свойств этих агентов.

Еще в ранее проведенных исследованиях, выполненных в первой половине XX столетия, был доказан трансплацентарный переход свинца, ртути, фосфора, бензола, окиси углерода, никотина и некоторых других химических веществ. Интенсивно изучался переход через плаценту химических соединений, наиболее широко

используемых в современных условиях промышленного и сельскохозяйственного производства (сероуглерод, бензин, стирол, диметилдиоксан, хлоропрен, диметилформамид, этиленимиин, пестициды и др.).

Обнаружение перехода химических веществ через плаценту ставит вопрос о возможности прямого эмбриотоксического действия этих агентов на развивающийся эмбрион и плод, которое считается наиболее специфичным и характерным. Однако химические вещества наряду с прямым действием могут оказывать и косвенное воздействие на эмбриогенез, обусловленное токсичностью метаболитов химического агента, образующихся в материнском организме. Таким образом, нарушения развития, которые приходится наблюдать клиницистам и экспериментаторам при изучении последствий эмбриотропного действия химических веществ, чаще всего являются выражением сложных изменений в организме плода, возникших как в результате прямого повреждения тканей, органов и систем, так и вследствие многочисленных изменений в организме матери.

Действие некоторых фармакологических агентов во время эмбрионального периода вызывает нарушения развития эндокринной системы, половых желез, мозга и других органов, которые обнаруживаются только в постнатальном периоде жизни. Поэтому понятие «тератогенез» включает в себя не только грубые анатомические пороки развития, но и непрепарируемые нарушения гистогенеза, а также функциональную неполноценность различных органов и систем организма. Поэтому для того, чтобы составить возможно более полное представление о возможных последствиях повреждающего действия фармакологических веществ во время эмбрионального периода, необходимо использовать различные морфологические, физиологические, биохимические и другие методы исследования. Чем больше критериев используется при тестировании тератогенной активности химического вещества, тем выше значение этих экспериментальных данных для клинической практики.

Проблема тератогенеза представляет очень большие сложности, в особенности это касается сопоставления данных эксперимента с клиникой.

Перенос результатов экспериментальных исследований с животных на человека является одной из наиболее сложных проблем профилактической токсикологии. Результаты опытов на животных бывает очень трудно, а подчас и просто невозможно экстраполировать на человека. Это связано со многими обстоятельствами.

Прежде всего, чувствительность эмбриона и плода человека к повреждающему действию химических агентов значительно отличается от таковой у экспериментальных животных, вследствие этого химические вещества, эмбриотоксичные или тератогенные у человека, могут оказаться относительно безопасными в отношении зародышей экспериментальных животных и наоборот.

Продолжительность периода внутриутробного развития у человека охватывает значительный промежуток времени, в среднем исчисляемый 280 днями, в то время как у большинства лабораторных животных (мыши, крысы, кролики), на которых проводят обычно соответствующие эксперименты, не превышает одного месяца. Это обуславливает значительные трудности при сравнении чувствительности плода различных периодов онтогенеза у человека и животных.

Различие видовых особенностей обмена веществ человека и животных часто столь велико, что прямой перенос результатов исследований может наряду с ложноположительными результатами привести к отрицательным эффектам, чреватым, порой, трагическими последствиями.

Наиболее драматическим примером может служить эксцесс с **талидомидом**, более высокая чувствительность человека к которому (по сравнению с мышью в 60 раз, крысой в 100 раз, собакой в 200 раз, золотистым хомячком в 700 раз) привела к появлению тяжелых уродств новорожденных, несмотря на отрицательные результаты лабораторных испытаний.

В 1959—1960 гг. в Западной Европе появились первые сообщения о вспышке уродств среди новорожденных. Первоначально причину этого явления пытались связать с вирусной инфекцией, ионизирующей радиацией и другими факторами внешней среды, обладающими способностью нарушать течение процессов эмбрионального развития. Однако вскоре ученым удалось доказать, что причина появления уродств у детей обусловлена приемом во время беременности нового снотворного препарата талидомида.

Прием этого препарата в ранние сроки беременности привел к тому, что у плодов развивались своеобразные уродства верхних и нижних конечностей, которые по внешнему виду очень напоминали лапы тюленя. Вследствие этого данную аномалию развития назвали фокомелией. Фокомелия, как правило, сопровождалась аномалиями развития внутренних органов и других систем организма. В течение короткого промежутка времени число таких аномальных детей в различных странах достигло нескольких тысяч.

Следует отметить, что сама по себе токсичность талидомида невелика. Экспериментальные животные без видимых побочных реакций переносят относительно высокие дозы этого препарата (свыше 1—2 г на 1 кг массы тела). У людей, принимавших талидомид в терапевтических дозах, обычно наступал спокойный и глубокий сон без всяких нежелательных реакций. Более того, при тщательной проверке этого препарата было установлено, что он оказывает на организм взрослого человека менее выраженное побочное действие, чем, например, широко распространенные снотворные препараты (нембутал, веронал, мединал и др.). В опытах на беременных животных талидомид не обладал тератогенной активностью. И в то же время, несмотря на свою небольшую общую токсичность, талидомид обладал избирательной способностью нарушать процесс эмбриогенеза у человека.

Выявление роли талидомида в нарушении развития плода явилось мощным стимулом для всестороннего изучения проблемы воздействия лекарственных препаратов на развитие плода. В течение последующих нескольких лет в научной литературе появились многие тысячи исследований, посвященных изучению тератогенных свойств лекарственных веществ. Клинически и экспериментально были изучены как давно применяемые на практике препараты, так и вновь синтезируемые фармакологические вещества.

Поток публикаций о тератогенном действии талидомида достиг своего апогея к 1963—1965 гг. В эти же годы было проведено много международных симпозиумов и

конференций, на которых были рассмотрены различные аспекты тератогенного действия этого фармакологического вещества. Талидомид был изъят из продажи сначала в ФРГ, а затем и в других странах; против фирмы «Грюненталь», впервые синтезировавшей этот препарат, было возбуждено судебное дело, закончившееся спустя 10 лет.

Несмотря на всестороннее изучение талидомида, механизм тератогенного действия этого вещества до настоящего времени полностью не раскрыт. Тем не менее, результаты многочисленных фармакологических, эмбриологических, биохимических, генетических, патоморфологических исследований воздействия талидомида позволили ученым изучить важнейшие процессы, лежащие в основе тератогенного действия лекарственных препаратов.

В литературе (Кирющенко, 1978) высказывается точка зрения, согласно которой тератогенное действие талидомида и некоторых других фармакологических веществ обусловлено их способностью блокировать обмен витаминов группы В. Талидомид может действовать как ингибитор рибофлавина (витамин В₂). В других исследованиях указывается на антагонизм между талидомидом и глутаминовой кислотой, а также на конкуренции между талидомидом и фолиевой кислотой. В условиях эксперимента было показано, что рибофлавин и фолиевая кислота снижают летальное и тератогенное действие талидомида, в то время как снижение содержания этих витаминов в организме повышает его чувствительность к действию талидомида, вследствие чего возникают аномалии развития.

Внимание ученых было направлено на объяснение возникновения специфичности уродств при введении талидомида (фокомелия). Полагают, что талидомид взаимодействует с биохимическими энзиматическими процессами, обуславливающими преморфологическую детерминацию мезенхимальной бластемы, из которой в процессе дальнейшего развития возникает аномальная конечность. Возможно, уже на этом молекулярном уровне дефицит витаминов группы В определяет динамику и характер последующего развития органов. Заслуживают внимания также гипотезы, пытающиеся объяснить тератогенный эффект талидомида его действием на наследственные структуры клеток и их митотическую активность.

Таким образом, изучение тератогенных свойств талидомида подвело ученых к решению важнейшей проблемы механизмов возникновения уродств у человека и животных под влиянием фармакологических веществ.

В литературе имеется большое количество данных о видовой чувствительности человека и животных к тем или иным токсикантам, в значительной мере направленных на поиск зависимости различий в видовой чувствительности от тех или иных параметров развития, физиологических или метаболических показателей.

Н. С. Правдин высказал предположение, что в случае одинаковой чувствительности к веществу разных видов животных, чувствительность к ним человека не должна существенно отличаться.

Г. Н. Красовским предложено использовать в экспериментах наиболее чувствительные виды животных, исходя из наибольшей вероятности безопасного переноса полученных экспериментальных данных на человека. Л. А. Тиунов предложил

выбирать экспериментальных животных, течение метаболических процессов у которых наиболее близко к человеку.

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, 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 предлагают в качестве критерия оценки различий видовой чувствительности величину "**коэффициента видовой чувствительности**" (**КВЧ**), являющегося отношением среднесмертельных доз (концентраций) для исследуемых видов (табл. 1.).

Таблица 1. Оценка различий видовой чувствительности по величине коэффициента КВЧ

КВЧ	<i>Оценка различий видовой чувствительности</i>
≥ 3	Не выражена
3,1—9	Выражена
> 9	Резко выражена

Величина КВЧ должна учитываться при выборе коэффициента запаса с целью обоснования ПДК, а также при планировании экспериментальных исследований. Это позволяет сделать оптимальный выбор вида подопытных животных и их количества.

Так, при использовании талидомида у человека тератогенный эффект имел место при минимальных дозах препарата, в то время как у животных эмбриогенез нарушался только при дозах, в 100—200 раз превышающих терапевтические, при этом не только разные виды животных (кролики, мыши, крысы, куры), но и даже животные генетически разных линий одного и того же вида по-разному реагировали на введение препарата.

Большое значение имеет состояние материнского организма в момент введения фармакологического препарата. Так, длительная иммобилизация беременных мышей усиливает тератогенный эффект салицилатов. Важно учитывать и возможность потенцирования тератогенного действия. Например, введение животным тироксина вместе с дезацетилтиоколхицином усиливает тератогенное действие обоих препаратов.

В настоящее время известно более 400 лекарственных препаратов, оказывающих тератогенное действие на животных, но классифицировать эти вещества по химической структуре и по характеру их действия пока не представляется возможным.

Большой интерес представляют данные об отрицательном влиянии стрептомицина на слуховой аппарат детей, матери которых во время беременности получали этот антибиотик по поводу различных форм туберкулеза. Возможность поражения слуха вследствие дегенеративных изменений слухового нерва наиболее вероятно при длительном введении высоких доз препарата (более 50 г) с III по V месяцы беременности.

Некоторые ученые считают, что почти любое лекарственное вещество при определенных условиях может вызывать аномалии развития у животных. Более того, многие из давно испытанных ценных препаратов, таких, как стрептомицин, пенициллин и даже аспирин, пришлось бы изъять из употребления, так как они вызывают аномалии у животных в значительно меньших дозах, чем талидомид.

Большие сложности проблемы тератогенеза делают весьма затруднительным перенесение данных эксперимента в клинику. Тератологи считают, что если фармакологическое вещество проявляет в эксперименте на одном виде млекопитающих слабую тератогенную активность, то это свидетельствует лишь о потенциальных тератогенных свойствах данного вещества, а не об опасностях его для эмбриогенеза человека. В этих случаях необходимы дополнительные исследования на различных видах подопытных животных в условиях как острого, так и хронического эксперимента. Для унификации тератологических исследований имеются специальные рекомендации ВОЗ.

Таким образом, эксперименты на животных позволяют лишь обнаружить потенциальные тератогенные или эмбриотоксические свойства лекарственных препаратов.

Перенос результатов экспериментальных исследований с животных на человека является одной из наиболее сложных проблем профилактической токсикологии. Результаты опытов на животных бывает очень трудно, а подчас и просто невозможно экстраполировать на человека. Это связано со многими обстоятельствами.

Прежде всего, чувствительность эмбриона и плода человека к повреждающему действию химических агентов значительно отличается от таковой у экспериментальных животных, вследствие этого химические вещества, эмбриотоксичные или тератогенные у человека, могут оказаться относительно безопасными в отношении зародышей экспериментальных животных и наоборот.

Продолжительность периода внутриутробного развития у человека охватывает значительный промежуток времени, в среднем исчисляемый 280 днями, в то время как у большинства лабораторных животных (мыши, крысы, кролики), на которых проводят обычно соответствующие эксперименты, не превышает одного месяца. Это обуславливает значительные трудности при сравнении чувствительности плода различных периодов онтогенеза у человека и животных.

Различие видовых особенностей обмена веществ человека и животных часто столь велико, что прямой перенос результатов исследований может наряду с

ложноположительными результатами привести к отрицательным эффектам, чреватым, порой, трагическими последствиями.

Наиболее драматическим примером может служить эксцесс с **талидомидом**, более высокая чувствительность человека к которому (по сравнению с мышью в 60 раз, крысой в 100 раз, собакой в 200 раз, золотистым хомячком в 700 раз) привела к появлению тяжелых уродств новорожденных, несмотря на отрицательные результаты лабораторных испытаний.

В 1959—1960 гг. в Западной Европе появились первые сообщения о вспышке уродств среди новорожденных. Первоначально причину этого явления пытались связать с вирусной инфекцией, ионизирующей радиацией и другими факторами внешней среды, обладающими способностью нарушать течение процессов эмбрионального развития. Однако вскоре ученым удалось доказать, что причина появления уродств у детей обусловлена приемом во время беременности нового снотворного препарата талидомида.

Прием этого препарата в ранние сроки беременности привел к тому, что у плодов развивались своеобразные уродства верхних и нижних конечностей, которые по внешнему виду очень напоминали лапы тюленя. Вследствие этого данную аномалию развития назвали фокомелией. Фокомелия, как правило, сопровождалась аномалиями развития внутренних органов и других систем организма. В течение короткого промежутка времени число таких аномальных детей в различных странах достигло нескольких тысяч.

Следует отметить, что сама по себе токсичность талидомида невелика. Экспериментальные животные без видимых побочных реакций переносят относительно высокие дозы этого препарата (свыше 1—2 г на 1 кг массы тела). У людей, принимавших талидомид в терапевтических дозах, обычно наступал спокойный и глубокий сон без всяких нежелательных реакций. Более того, при тщательной проверке этого препарата было установлено, что он оказывает на организм взрослого человека менее выраженное побочное действие, чем, например, широко распространенные снотворные препараты (нембутал, веронал, мединал и др.). В опытах на беременных животных талидомид не обладал тератогенной активностью. И в то же время, несмотря на свою небольшую общую токсичность, талидомид обладал избирательной способностью нарушать процесс эмбриогенеза у человека.

Выявление роли талидомида в нарушении развития плода явилось мощным стимулом для всестороннего изучения проблемы воздействия лекарственных препаратов на развитие плода. В течение последующих нескольких лет в научной литературе появились многие тысячи исследований, посвященных изучению тератогенных свойств лекарственных веществ. Клинически и экспериментально были изучены как давно применяемые на практике препараты, так и вновь синтезируемые фармакологические вещества.

Поток публикаций о тератогенном действии талидомида достиг своего апогея к 1963—1965 гг. В эти же годы было проведено много международных симпозиумов и конференций, на которых были рассмотрены различные аспекты тератогенного действия этого фармакологического вещества. Талидомид был изъят из продажи сначала в ФРГ, а

затем и в других странах; против фирмы «Грюненталь», впервые синтезировавшей этот препарат, было возбуждено судебное дело, закончившееся спустя 10 лет.

Несмотря на всестороннее изучение талидомида, механизм тератогенного действия этого вещества до настоящего времени полностью не раскрыт. Тем не менее, результаты многочисленных фармакологических, эмбриологических, биохимических, генетических, патоморфологических исследований воздействия талидомида позволили ученым изучить важнейшие процессы, лежащие в основе тератогенного действия лекарственных препаратов.

В литературе (Кирющенко, 1978) высказывается точка зрения, согласно которой тератогенное действие талидомида и некоторых других фармакологических веществ обусловлено их способностью блокировать обмен витаминов группы В. Талидомид может действовать как ингибитор рибофлавина (витамин В₂). В других исследованиях указывается на антагонизм между талидомидом и глутаминовой кислотой, а также на конкуренции между талидомидом и фолиевой кислотой. В условиях эксперимента было показано, что рибофлавин и фолиевая кислота снижают летальное и тератогенное действие талидомида, в то время как снижение содержания этих витаминов в организме повышает его чувствительность к действию талидомида, вследствие чего возникают аномалии развития.

Внимание ученых было направлено на объяснение возникновения специфичности уродств при введении талидомида (фокомелия). Полагают, что талидомид взаимодействует с биохимическими ферментативными процессами, обуславливающими преморфологическую детерминацию мезенхимальной бластемы, из которой в процессе дальнейшего развития возникает аномальная конечность. Возможно, уже на этом молекулярном уровне дефицит витаминов группы В определяет динамику и характер последующего развития органов. Заслуживают внимания также гипотезы, пытающиеся объяснить тератогенный эффект талидомида его действием на наследственные структуры клеток и их митотическую активность.

Таким образом, изучение тератогенных свойств талидомида подвело ученых к решению важнейшей проблемы механизмов возникновения уродств у человека и животных под влиянием фармакологических веществ.

В литературе имеется большое количество данных о видовой чувствительности человека и животных к тем или иным токсикантам, в значительной мере направленных на поиск зависимости различий в видовой чувствительности от тех или иных параметров развития, физиологических или метаболических показателей.

Н. С. Правдин высказал предположение, что в случае одинаковой чувствительности к веществу разных видов животных, чувствительность к ним человека не должна существенно отличаться.

Г. Н. Красовским предложено использовать в экспериментах наиболее чувствительные виды животных, исходя из наибольшей вероятности безопасного переноса полученных экспериментальных данных на человека. Л. А. Тиунов предложил выбирать экспериментальных животных, течение метаболических процессов у которых наиболее близко к человеку.

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, 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 предлагают в качестве критерия оценки различий видовой чувствительности величину "**коэффициента видовой чувствительности**" (КВЧ), являющегося отношением среднесмертельных доз (концентраций) для исследуемых видов (табл. 1.).

Таблица 1. Оценка различий видовой чувствительности по величине коэффициента КВЧ

КВЧ	<i>Оценка различий видовой чувствительности</i>
≥ 3	Не выражена
3,1—9	Выражена
> 9	Резко выражена

Величина КВЧ должна учитываться при выборе коэффициента запаса с целью обоснования ПДК, а также при планировании экспериментальных исследований. Это позволяет сделать оптимальный выбор вида подопытных животных и их количества.

При минимальных дозах препарата, в то время как у животных эмбриогенез нарушался только при дозах, в 100—200 раз превышающих терапевтические, при этом не только разные виды животных (кролики, мыши, крысы, куры), но и даже животные генетически разных линий одного и того же вида по-разному реагировали на введение препарата.

Большое значение имеет состояние материнского организма в момент введения фармакологического препарата. Так, длительная иммобилизация беременных мышей усиливает тератогенный эффект салицилатов. Важно учитывать и возможность потенцирования тератогенного действия. Например, введение животным тироксина вместе с дезацетилтиоколхицином усиливает тератогенное действие обоих препаратов.

В настоящее время известно более 400 лекарственных препаратов, оказывающих тератогенное действие на животных, но классифицировать эти вещества по химической структуре и по характеру их действия пока не представляется возможным.

Большой интерес представляют данные об отрицательном влиянии стрептомицина на слуховой аппарат детей, матери которых во время беременности получали этот антибиотик по поводу различных форм туберкулеза. Возможность поражения слуха вследствие дегенеративных изменений слухового нерва наиболее вероятна при длительном введении высоких доз препарата (более 50 г) с III по V месяцы беременности.

Некоторые ученые считают, что почти любое лекарственное вещество при определенных условиях может вызывать аномалии развития у животных. Более того, многие из давно испытанных ценных препаратов, таких, как стрептомицин, пенициллин и даже аспирин, пришлось бы изъять из употребления, так как они вызывают аномалии у животных в значительно меньших дозах, чем талидомид.

Большие сложности проблемы тератогенеза делают весьма затруднительным перенесение данных эксперимента в клинику. Тератологи считают, что если фармакологическое вещество проявляет в эксперименте на одном виде млекопитающих слабую тератогенную активность, то это свидетельствует лишь о потенциальных тератогенных свойствах данного вещества, а не об опасностях его для эмбриогенеза человека. В этих случаях необходимы дополнительные исследования на различных видах подопытных животных в условиях как острого, так и хронического эксперимента. Для унификации тератологических исследований имеются специальные рекомендации ВОЗ.

Таким образом, эксперименты на животных позволяют лишь обнаружить потенциальные тератогенные или эмбриотоксические свойства лекарственных препаратов.