

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ "ОЧЕРКИ ВОЗРАСТНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ" (ПОД ОБЩЕЙ РЕДАКЦИЕЙ АКАДЕМИКА АМН УКРАИНЫ И.М.ТРАХТЕНБЕРГА, КИЕВ, ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ "АВИЦЕННА", 2006, ИЗДАНИЕ ПЕРЕРЕБОТАНОЕ И ДОПОЛНЕННОЕ)

Наука о старении — геронтология, на протяжении нескольких последних десятилетий добила- лась несомненных успехов. Благодаря достижениям молекулярной биологии и генетики, стало очевидно, что, несмотря на бесспорное влияние целого ряда стохастических, случайных факторов, процесс старения клетки, органа, систем органов и организма в целом носит не случайный, целенаправленный характер. Он определяется наличием специфической "программы старения", записанной в геноме живой клетки. Реализация этой программы приводит к появлению коренных отличий старого организма от молодого не только по целому ряду визуальных признаков, но, что не менее важно — изменений основ и закономерностей протекания базисных метаболических процессов, определяющих функционирование как живой клетки, так и в целом организма человека.

Поэтому, просто отмежеваться от влияния возрастного фактора при разработке принципов не только сугубо прикладных основ клинических аспектов медицины, но также и стратегии, теории и практики медико-биологических наук, в настоящее время не так просто, как это было еще 50-30 лет назад. Влияние возраста сказывается в большей или меньшей степени на патогенезе и течении всех без исключения заболеваний человека, методах их профилактики и лечения.

С возрастом, наряду с естественным затуханием всех функций организма человека, происходит также адаптационная перестройка защитных сил и систем организма, вносящая целый ряд поправок в, казалось бы, последовательную схему целого процесса старения. Влияние этого фактора еще больше усложняет изменение чувствительности организма человека к экзо- и эндогенным повреждающим факторам.

Невзирая на очевидное внимание к влиянию возрастного фактора со стороны таких медицинских дисциплин, как общая патология, клиника ряда заболеваний эндо- и экзогенной этиологии, фармакология, в отношении развития теоретических и прикладных аспектов возрастной токсикологии существовал очевидный пробел.

В последние десятилетия его удалось восполнить благодаря творческой и чисто человеческой дружбе двух выдающихся ученых-медиков нашей страны — академиков В.В. Фролькиса и И.М. Трахтенберга. Первый из них был одним из корифеев, заложивший, в числе первых, фундамент современной геронтологии. Заслуги второго в такой же степени относятся к становлению и развитию общей, промышленной и профилактической токсикологии. Дружба этих двух, несомненно, творческих личностей послужила толчком к целому циклу работ, начатых еще при жизни академика В.В.Фролькиса, а затем, после его

смерти — продолженных под руководством академика И.М.Трахтенберга. В результате выполненных исследований были сформулированы и обобщены основные принципы, а также намечены перспективы дальнейшего развития возрастной токсикологии.

Плодом обобщения и анализа сформулированных выше проблем явилось первое издание рецензируемой монографии, вышедшей в свет в 2005 году под общей редакцией академика И.М.Трахтенберга: "Нариси вікової токсикології". В ее написании участвовал целый ряд известных ученых геронтологов и токсикологов нашей страны, среди которых — И.М.Трахтенберг, Н.Г.Проданчук, Х.К.Мурадян, М.М.Коршун, Л.И.Власик и др. Появление в научной печати первой монографии подобных направленности и содержания явилось значительным событием, и было позитивно оценено научной медицинской общественностью Украины. В ней впервые нашли свое решение целый ряд актуальных проблем и вопросов возрастной токсикологии.

Были сформулированы основные предпосылки, а также принципы становления и развития возрастной токсикологии, а также целый ряд ее наиболее важных, с точки зрения авторов, направлений. Среди них — экспериментальные доказательства влияния возрастного фактора на темпы старения, возрастные особенности изменения иммунного статуса организма при действии токсических факторов, механизмы и последствия токсического действия тяжелых металлов в условиях процесса старения и другие. Все это явилось стимулом и мощным толчком дальнейших исследований в области токсикологии. Однако, несмотря на то, что с момента выхода первого издания данной монографии прошло всего более года, стало ясно, что многие аспекты возрастной токсикологии остались неосвещенными, а те, которые были в ней представлены — необходимо пересмотреть и вновь проанализировать. В результате, учитывая необходимость проведения соответствующих обобщений данных дальнейших исследований, стало появление второго, переработанного и дополненного издания данной монографии: "Очерки возра-

стной токсикологии", Киев, Издательский дом Авиценна, 2006 (под общей редакцией И.М.Трахтенберга).

По сравнению с первым изданием, по многим аспектам вторая редакция данной монографии выгодно отличается. Не претендуя на полное изложение содержания монографии, тем не менее, необходимо остановиться на наиболее общих вопросах возрастной токсикологии, которые в ней обсуждаются.

Прежде всего, следует отметить то несомненное преимущество нового издания по сравнению со старым, которое касается включения в монографию Очерка 8 "Биохимической токсикологии", автором которого является профессор Л.Ф. Шафран. Выше уже упоминалось о важности биохимических реакций и их возрастных модификаций в реализации молекулярно-генетической программы старения. Измененный под влиянием действия этой программы "биохимический фон" метаболизма оказывает влияние на чувствительность организма к действию эндо- и экзогенных факторов, в том числе, а может быть, и в первую очередь, токсическим воздействиям ксенобиотиков. В разделе 8.1 "Биологическое время и возрастные особенности токсического действия ксенобиотиков" эти вопросы подробно рассмотрены. В первой части очерка, автор пытается обосновать возрастные особенности действия токсических факторов с точки зрения таких философских категорий, как "время" и "пространство". Можно соглашаться или не соглашаться с теми размышлениями и выводами, которые формулируются в ходе изложения теоретического и экспериментального материала, но оригинальность подобного анализа, вне сомнения, заслуживают внимания и одобрения.

Во второй части очерка — "Биохимические нарушения под влиянием тяжелых металлов", написанной В.А.Остроуховой, приведено обсуждение экспериментального материала, касающегося изменения под влиянием программы старения клеточного метаболизма, являющегося, в конечном счете, основой для изменения с возрастом чувствительности организма к токсическому действию ксенобиотиков. На основании имеющихся к настоящему времени данных, автор приходит к

закономерному выводу о том, что, как и в общем случае, так и в частном, а именно, изменении с возрастом чувствительности организма к тяжелым металлам, возрастная чувствительность определяется генетическими изменениями, то есть, реализацией генетической программы старения. Как и следовало ожидать, при старении, по сравнению с молодыми животными, резко искажается чувствительность организма к токсическому действию тяжелых металлов. Так, "степень глубины и динамики сдвигов более резко выражены у старых животных под действием свинца и ртути, но менее заметны при действии марганца". Далее: "соль марганца не вызывала особо резких изменений (не выше 20 %) от контроля, особенно у старых животных". То есть, в данном случае речь идет не о простом повышении чувствительности организма к действию токсикантов, а об увеличении чувствительности к действию одних тяжелых металлов и об уменьшении — к другим. Как здесь не вспомнить один из классических принципов геронтологии, сформулированных академиком В.В.Фролькисом о том, что при старении снижается чувствительность к нервным стимулам и повышается — к гуморальным (прежде всего — к гормональным — прим. авт.). То есть, в этом случае речь идет не о простом затухании функций с возрастом, а о своеобразной перестройке стареющего организма, его попытках приспособиться к возрастному, неблагоприятному изменению внутренней среды.

Иллюстрацией этих и других фундаментальных положений и аспектов возрастной токсикологии являются первые три очерка монографии, написанные академиком И.М.Трахтенбергом (очерки 1-3) при участии М.Н.Коршуна и А.А.Вербилова (очерки 2 и 3). В первой очерке "Токсичность и возраст: проблема старая и новая", обстоятельно рассматривается проблема возрастной токсикологии в целом. Несмотря на то, что последняя была поставлена давно (автор приводит соответствующие высказывания одного из основоположников отечественной фармакологии и токсикологии Н.В.Лазарева, а также материалы симпозиума по возрастной токсикологии, Москва, 1967), тем не

менее, полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные не получили надлежащей оценки и обоснования. В связи с этим, справедливо отмечается, что "предшествующие работы, которые касались возрастных аспектов в токсикологии, были проведены преимущественно специалистами промышленной токсикологии, гигиены труда, гигиены детей и подростков в связи с привлечением молодежи к обучению профессиям, связанным с опасностью воздействия промышленных химических веществ. Результаты этих исследований были представлены на симпозиуме, посвященном вопросам возрастной токсикологии и изучению влияния химических веществ на молодой организм еще в конце шестидесятых годов. В то же время, дальнейшего, более полного развития эти вопросы не получили, хотя за последние десятилетия стали не менее, а скорее значительно более актуальными.

Основными аспектами проблемы возрастной токсикологии являются: во-первых, с развитием при старении изменения чувствительности к действию токсинов, в основе которой лежат вполне конкретные механизмы; во-вторых — с необходимостью учитывать эти изменения при: анализе информации о токсичности вещества с учетом возрастных особенностей, выборе лабораторных животных разного возраста, аргументации адекватных путей введения вещества в организм, выборе адекватных методик, показателей и тестов, учитывая возрастные особенности реакций, проведении эксперимента, статистической обработке полученной информации, анализе конкретных результатов, экстраполяции данных с животных на человека и, наконец, обосновании токсиколого-гигиенических рекомендаций и нормативов.

В очерке 2 "Общие и частные предпосылки становления возрастной токсикологии" (авт. И.М.Трахтенберг, М.Н.Коршун) авторы приводят детальное историческое описание истории вопроса становления и развития возрастной токсикологии. Помимо уже упомянутого симпозиума, состоявшегося в 16-17 октября 1969 года, анализируются материалы ряда других симпозиумов, конференций, съездов, на которых

рассматривались вопросы, так или иначе связанные с этой наукой. Авторами упомянуто, что одними из первых на постановку вопросов возрастной токсикологии и их решение обратили внимание В.В.Фролькис, В.Н.Никитин, И.В.Саноцкий, В.И.Запднюк. Последний называет 5 особенностей ответных реакций старых животных на введение фармакологических веществ, названных им "своеобразиями". Это "количественно другая реакция той же направленности, качественно другая (атипичная или противоположная по направленности) реакция, разная по типу реакция на введение разных доз препаратов — пороговых, оптимальных, максимальных терапевтических и, в зависимости от начального состояния, организма, увеличение числа случаев неадекватных ответов за счет колебания индивидуальной чувствительности. Признав, что фармакологические препараты — частный случай химических веществ, можно распространить описанные выше особенности реакций старческого возраста на введение фармакологических препаратов на токсичные действия вообще". В заключение авторы указывают на то, что "среди приоритетных проблем токсикологии возрастные особенности реакции организма на экзогенные действия химических веществ разработаны еще недостаточно. Это относится, прежде всего, к методологическим, терминологическим и методическим аспектам. Среди последних из прикладных позиций чрезвычайно важно как обоснование общих критериев оценки возрастных особенностей реакций организма на токсические действия, так и выбор и использование наиболее адекватных и чувствительных методов, показателей и тестов, что позволяет определить эти особенности."

Не меньший интерес вызывает еще один фундаментальный очерк — 3: "Возрастные особенности развития адаптации к токсическим воздействиям", в котором приведен анализ проблемы "адаптация" применительно к возрастной токсикологии. Авторы используют целый ряд положений, разработанных рядом отечественных и зарубежных ученых, которые легли в основу учения об адаптации организма к неблагоприятным факторам внешней и

внутренней среды. Особый интерес в этом плане заслуживает учение академика В.В.Фролькиса о возникновении при старении целого ряда приспособительных механизмов, с помощью которых стареющий организм пытается бороться с возрастными повреждениями клеток, тканей, органов и систем органов. Эта теория, положения которой используются авторами данного очерка, явилась одним из фундаментальных положений, которые легли в основу современного понимания механизмов старения человека. В заключении к этому очерку авторы отмечают, что "возрастные особенности формирования адаптации к действию химических факторов и как научная проблема, и как ее преимущественно прикладные приложения, объединила усилия геронтологов, клиницистов и гигиенистов, что является залогом ее успешной разработки в интересах сохранения здоровья и поддержания на высоком уровне работоспособности лиц пожилого возраста."

В очерке "Влияние тяжелых металлов на темпы развития и старения" (Т.К.Короленко, Х.К.Мурадян) представлен оригинальный анализ данных литературы и собственных исследований авторов, касающихся эффектов тяжелых металлов на темпы старения разных видов холодно- и теплокровных животных, включая человека. Роль ионов тяжелых металлов в организме неоднозначна. С одной стороны, они входят в качестве структурных и регуляторных элементов в состав ряда важнейших биомолекул, включая металл-содержащие ферменты и ДНК, а с другой — некоторые их представители, в особенности, ртуть, свинец, стронций, цезий и др., вызывают токсические повреждения органов и тканей организма человека. К сожалению, исследования, в которых бы было проведено четкое разграничение этих двух эффектов тяжелых металлов в организме человека в зависимости от возраста, проведены не были. Как справедливо отмечают авторы обзора, "в последние годы исследования по изучению возрастного аспекта влияния тяжелых металлов у людей в основном сводились к выяснению их содержания в разных тканях при старении и сопутствующей патологии." В частности было обнаружено,

что "при старении происходило накопление Sr и Ba в большинстве изученных тканей, тогда как Cd накапливался в мозжечке, а Al — в почках." Были обнаружены и другие существенные различия накопления и перераспределения различных ионов тяжелых металлов в тканях организма человека в зависимости от возраста. В целом, авторы делают вывод о том, что "проведенный анализ литературного материала последних лет показывает, что изучение возрастного аспекта влияния тяжелых металлов на процессы жизнедеятельности и выживание изучается на различных моделях — от эволюционно низкоорганизованных видов, в частности, одноклеточных и насекомых, до лабораторных животных и человека. Хотя характер возрастных изменений содержания ионов металлов отличается высокой видо- и органоспецифичностью, и обобщения в данной области нуждаются в многочисленных оговорках, тем не менее, обращает на себя внимание тот факт, что в нормальных концентрациях металлов в условиях старения биологических объектов накопление ионов металлов в большинстве тканей становится заметной возрастной тенденцией. Отклонения содержания металлов выше или ниже от таких, видимо, оптимальных величин, как правило, сопровождается отрицательными эффектами. При умеренных отклонениях тяжелые металлы могут вызывать дозозависимое развитие стрессорных реакций, ускоренное старение и сокращение ПЖ". Конечно же, существование подобной неопределенности и неоднозначности полученных результатов еще больше запутывает и без того сложную ситуацию, касающуюся проблемы влияния тяжелых металлов на темпы старения человека и продолжительность его жизни.

Интересным с точки зрения общих вопросов возрастной токсикологии является очерк 9 "Изменения иммунологической реактивности организма под влиянием экзогенных факторов с учетом возраста" (Н.Н.Дмитруха, Л.М.Краснокутская). Известно, что изменение иммунного статуса организма в качестве ведущего механизма старения не раз обсуждалось в литературе. В ранних работах даже были постулированы различные иммунологические

кие теории старения. Однако в данном случае была поставлена проблема изменения возрастной чувствительности иммунной системы к действию токсических факторов с возможными последствиями подобного действия. На основании анализа современной литературы, посвященной этому вопросу, а также результатов собственных исследований, авторы приходят к выводу о том, что "...как у детей раннего возраста, отличающихся незрелостью и лабильностью иммунных реакций, так и у лиц пожилого возраста с характерной инволюцией лимфоидной системы, адаптация к факторам окружающей среды протекает с более выраженными изменениями иммунитета, сопровождающимися нарушениями компенсаторных механизмов и повышенной заболеваемостью". Увеличение стажа работы в неблагоприятных производственных условиях также способствует нарушению реактивности к формированию вторичных иммунодефицитных состояний, которые в дальнейшем могут стать причиной развития профессиональной патологии и преждевременного старения организма.

В ряде последующих очерков разбираются частные вопросы влияния тяжелых металлов на функции организма в зависимости от возраста (очерки 10–14). В них авторы приводят интересные данные литературы и своих собственных исследований, свидетельствующие как об изменении с возрастом чувстви-

тельности организма к токсическому действию тяжелых металлов, так и о их содержании в различных тканях и органах экспериментальных животных и человека. Хотя здесь один аспект остался за пределами более детального рассмотрения авторов, но, на наш взгляд, он весьма важен. Речь идет о том, что указанные два вопроса тесно взаимосвязаны. При этом остается открытым возможный ответ, что в данном случае первично и что вторично — либо изменение (чаще всего накопление) с возрастом тяжелых металлов в организме приводит к развивающемуся токсическому воздействию на клетки, что или индуцирует, или ускоряет темпы старения — либо наоборот, изменение общего метаболического фона и эволюция генетической программы старения вызывают повышение чувствительности клеток старого организма к токсическому действию тяжелых металлов вследствие уязвимости при старении процессов репарации биомолекул и элиминации токсинов. Скорее всего, истина находится посередине, то есть, присутствие ионов тяжелых металлов в концентрациях, измененных по сравнению с молодым организмом, ускоряет реализацию онтогенетической программы старения, по меньшей мере, темпы этой реализации, что, несомненно, влияет как на чувствительность организма к повреждающим факторам, в том числе и токсического генеза, так и, являясь дополнительным поврежда-

ющим фактором в организме, способствует более выраженному проявлению характерных признаков и симптомов старения.

Заключая анализ основных научных положений, изложенных в монографии, необходимо отметить значительное позитивное впечатление, которое остается после прочтения второго издания "Очерков возрастной токсикологии". Несомненно, монография является полезной с нескольких точек зрения. Во-первых, она является дельнейшим, очень важным шагом в развитии и решении проблем, связанных с возрастной спецификой токсического воздействия ксенобиотиков на организм. Наличие подобной специфики необходимо учитывать как при планировании экспериментальных исследований, так и при анализе и учете влияния токсических факторов на организм экспериментальных животных и человека. Во-вторых, эта книга предоставляет в распоряжение как токсикологов, так и геронтологов ряд интересных фактов, позволяющих глубже понять природу и механизмы старения, внося в "возрастную базу данных" в качестве одной из составляющих процесса старения "токсический фактор". Роль и значимость этой взаимосвязи необходимо учитывать как при исследовании механизмов старения, так и при учете влияния других факторов, изменяющих продолжительность жизни.

Доктор биологических наук Е.Л.Левицкий