

© МАКСИМОВ Г.Г., 2022

Максимов Г.Г.

Промышленная токсикология как важный раздел медицины труда: ретроспектива, реальность и перспективы развития (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450000, г. Уфа, Российская Федерация

Введение. Рассмотрены этапы развития промышленной токсикологии и вклад основных научных школ в теорию и практику гигиенического регламентирования промышленных веществ в воздухе рабочей зоны, определены основные задачи на ближайшую перспективу.

Материал и методы. Проведён анализ отечественной литературы, материалов научных конференций и 25-летний опыт работы в секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профессиональных заболеваний» АМН СССР.

Результаты. На рубеже XX–XXI веков произошло значительное сокращение лабораторий промышленной токсикологии в профильных институтах, что привело к многократному снижению количества ежегодного обоснования ПДК и ОБУВ химических веществ в воздухе рабочей зоны при сохранившейся большой потребности в этой работе. Отсутствие гигиенических регламентов на используемые в технологических процессах химических веществ снижает качество специальной оценки условий труда работающих. На этом фоне в связи с интенсивным развитием nanoиндустрии, в которой известные вещества в наноразмерности приобретают новые свойства, стратегия химической безопасности приобретает ещё большую актуальность. Отсутствие врачебной специальности «профилактическая токсикология» осложняет качественную подготовку соответствующих специалистов.

Ограничения исследования. Исследование выполнено по материалам отечественных публикаций в открытой печати.

Заключение. Экспериментальная база промышленной токсикологии нуждается в существенном расширении, а система гигиенического регламентирования химических веществ в воздухе рабочей зоны в оптимизации и переходе с инициативных исследований на планово-распределительный процесс.

Ключевые слова: научные школы; промышленная токсикология; обзор

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике и иных документов.

Для цитирования: Максимов Г.Г. Промышленная токсикология как важный раздел медицины труда: ретроспектива, реальность и перспективы развития (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2022; 30(4): 206-216. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-4-206-216>

Для корреспонденции: Максимов Геннадий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор медико-профилактического факультета с отделением биологии ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, 450000, г. Уфа. E-mail: maksimov.40@list.ru

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках личной инициативы.

Поступила в редакцию: 25.04.2021 / Принята в печать: 21.07.2022 / Опубликовано: 30.08.2022

Maksimov G.G.

Industrial toxicology as an important part of occupational medicine: retrospective, reality and development prospects (literature review)

Bashkir State Medical University, 450000, Ufa, Russian Federation

Introduction. The stages of development of industrial toxicology and the contribution of the main scientific schools to the theory and practice of hygienic regulation of industrial substances in the air of the working area are considered, the main tasks for the near future are identified.

Material and methods. The analysis of domestic literature, materials of scientific conferences and 25 years of experience in the section “Industrial toxicology” of the Commission “Scientific foundations of occupational health and occupational diseases” of the USSR Academy of Medical Sciences was carried out.

Results. On the edge of the XX–XXI centuries, there was a significant reduction in industrial toxicology laboratories in specialized institutes, which led to a multiple decrease in the number of annual substantiation of maximum allowable concentration and indicative limit values for chemicals in the air of the working area, while maintaining a great need for this work. The lack of hygienic regulations for chemicals used in technological processes reduces the quality of a special assessment of the working conditions of workers. Against this background, due to the intensive development of the nanoindustry, in which known substances in the nanoscale acquire new properties, the chemical safety strategy becomes even more relevant. The absence of a medical specialty “preventive toxicology” complicates the quality training of relevant specialists.

Limitations. The study was based on the materials of domestic publications in the open press.

Conclusion. The experimental base of industrial toxicology needs to be significantly expanded, and the system of hygienic regulation of chemicals in the air of the working area needs to be optimized and transferred from initiative research to a planned distribution process.

Keywords: *scientific schools; industrial toxicology; review*

Compliance with ethical standards. The study does not require submission of the opinion of the biomedical ethics committee and other documents.

For citation: Maksimov G.G. Industrial toxicology as an important part of occupational medicine: retrospective, reality and development prospects (literature review). *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(4): 206-216. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-4-206-216> (In Russian)

For correspondence: *Gennady G. Maksimov*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Faculty of Preventive Medicine with the Department of Biology, Bashkir State Medical University, 450000, Ufa. E-mail: maksimov.40@list.ru

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

Financing. The study was carried out as part of a personal initiative.

Received: April 25, 2021 / Accepted: July 21, 2022 / Published: August 30, 2022

Введение

Профилактическая токсикология как один из основных разделов профилактической медицины обеспечивает решение многих вопросов химической безопасности населения, включая работающих во вредных условиях труда [1, 2]. При этом из трёх ее основных направлений научной и практической деятельности (промышленной, коммунальной и пищевой) промышленная токсикология имеет более длительную историю, соизмеримую с периодом интенсивного развития промышлен-

ленного производства. Однако формирование её как научной дисциплины стало реализовываться в первой половине XX века. У её истоков стояли Н.С. Правдин и Н.В. Лазарев, которые заложили основы разработки системы количественной оценки токсичности и опасности промышленных ядов и механизмов их действия.

Цель работы — исследовать этапы развития промышленной токсикологии, вклад в её становление научных школ, динамику гигиенического регламентирования и определить возможные перспективы его оптимизации.

Материал и методы

Проведён анализ отечественной литературы, материалов научных конференций и 25-летнего опыта работы в секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профессиональных заболеваний» АМН СССР.

Результаты и обсуждение

В тридцатые годы XX столетия основатель московской школы промышленных токсикологов Н.С. Правдин считал, что обслуживание работающих должно базироваться на основе триады — клиника, гигиена, эксперимент [3]. Согласно этой концепции клиницистам следовало выявлять отклонения в состоянии здоровья работающих, врачам по гигиене труда определять вредные факторы в условиях труда, а другим специалистам в экспериментальных условиях моделировать и разрабатывать безопасные уровни их воздействия: промышленным токсикологам, в частности в экспериментах на животных предстояло обосновывать предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воздухе рабочей зоны. Однако алгоритм реализации этой триады был справедлив только для действующих предприятий, но он был совершенно не пригоден для внедрения на новых производствах, поскольку содержал временной интервал «производственного эксперимента на людях», что недопустимо, исходя из принципов гуманности и охраны здоровья работающих.

Поэтому в период строительства, уже на этапе планирования новых производств или внедрения новых технологий, предусматривалась опережающая разработка гигиенических регламентов на соответствующие вредные факторы, а реализация триады Н.С. Правдина предполагала зеркально обратный алгоритм внедрения — «эксперимент, гигиена, клиника». При этом следует отметить, что из всех вредных производственных факторов самым представительным по своему разнообразию и опасным в плане развития острых и хронических заболеваний, а также наиболее сложным, трудоёмким и затратным в процессе его изучения является химический фактор. Оптимальные сроки разработки основного гигиенического регламента — ПДК веществ в воздухе рабочей зоны, включая процедуру их утверждения, 1,5–2 года, временного — ОБУВ (ориентировочно безопасный уровень воздействия, срок действия норматива 3 года) около 6 мес. В советский период, в годы максимальной химизации промышленного производства, ежегодно планировалось к внедрению на новых объектах химической и нефтехимической промышленности по 1 тыс. новых химических веществ — исходных, промежуточных и конечных продуктов технологического процесса. Однако в реальности промышленные токсикологи страны в разные периоды обосновывали в год не более 160–220 ПДК и ОБУВ (критерии отбора веществ, подлежащих гигиеническому нормированию, изложены в ГН 1.1.701-98).

Правомерность использования результатов моделирования производственных условий в эксперименте на животных при обосновании ПДК химических веществ [4, 5] обосновывается адекватностью условий эксперимента реальным производственным условиям. Физиологами труда подсчитано, что объём воздуха, вдыхаемый крысами в течение 4-месячного хронического эксперимента (4 ч в день, 5 дней в 1 нед) адекватен объёму вдыхаемого воздуха человеком в течение 40-летнего трудового стажа (8 ч в день, 5 дней в 1 нед) в пересчёте на массу тела. Морфофункциональные характеристики внутренних органов и их биохимические показатели у подопытных животных и человека вполне сопоставимы, а их видовая чувствительность различается примерно в три раза. Поэтому при использовании результатов экспериментальных исследований для обоснования величины ПДК безопасный уровень для животных уменьшается в несколько раз на величину коэффициента запаса, но не менее чем в 3 раза. И важно подчеркнуть, что соблюдение уровня ПДК гарантирует безопасность в случае, если работник из всех вредных факторов подвергается ингаляционному воздействию только одного вещества, для которого она обоснована.

Для большей уверенности в безопасности обоснованных регламентов на этапе внедрения новых химических веществ планировалось проведение клинико-гигиенической апробации их ПДК (МУ № 3138-84). Эта процедура предполагала комплексную клинико-гигиеническую оценку условий труда не менее чем на двух сопоставимых предприятиях с разными уровнями содержания химического вещества в воздухе рабочей зоны в динамике первых 3–4 лет после их внедрения. К сожалению, сложность подбора предприятий с аналогичными условиями труда, трудоёмкий процесс исследования и значительная финансовая составляющая не позволили широко внедрить этот гуманный этап проверки безопасности новых гигиенических регламентов. Известны лишь три примера: корректировка ПДК бензина-растворителя БР-1 с 300 мг/м³ до 100 мг/м³ (по материалам Г.А. Пашковой), эффективность которой была апробирована на Уфимском заводе резинотехнических изделий [6], и снижение ПДК акроле-

ина и формальдегида, поскольку величины ПДК этих ядов превышали пороги их раздражающего действия для человека. Здесь уместно напомнить крылатую фразу Н.В. Лазарева (1940): рецепторы дыхательных путей могут «быть своевременными сигнализаторами опасности» в случаях, когда ПДК находятся ниже концентраций, вызывающих раздражение слизистых оболочек. И впервые была проведена корректировка ПДК этилендиамина только по результатам экспериментального исследования на животных, установившего его гистаминоподобный эффект [7], объясняющий причину выявляемых случаев профессиональной бронхиальной астмы у работающих на предприятии по его производству. В новом тысячелетии пересмотрена ПДК терефталевой кислоты [8].

В семидесятые годы XX века по инициативе секции промышленных токсикологов зародилась идея объединения специалистов всех служб (гигиенической, клинической, лабораторной, инженерной и правовой), участвующих в охране труда и здоровья работающих, в рамках единого медицинского объединения – прообраза нового научного и научно-практического направления – «медицина труда». Опытная модель в течение нескольких лет отработывалась на базе гиганта автомобильной промышленности – ВАЗ в г. Тольятти. Результаты комплексного обслуживания работающих были заслушаны, одобрены и рекомендованы к широкому внедрению весной 1987 г. на выездном заседании Ученого медицинского совета МЗ РСФСР на базе заводской медсанчасти. Однако «перестройка» в переломные девяностые годы помешала дальнейшему распространению и внедрению передового опыта охраны здоровья работающих страны. Новация надежно зафиксировалась лишь на научном поприще – появилась новая научная специальность «медицина труда».

Во второй половине XX века, в период активного развития теоретических и прикладных аспектов промышленной токсикологии, наряду с лидирующими позициями старейших базовых Московской и Ленинградской научных школ были созданы и региональные научные школы – Киевская, Свердловская, Уфимская, Пермская и др., внесшие значительный вклад в теоретические и методические основы профилактической токсикологии в соответствии со спецификой курируемых ими отраслей промышленности. Наибольший вклад в теорию и практику промышленной токсикологии внесла Московская школа промышленных токсикологов [9] под руководством члена-корреспондента АМН СССР и РАМН профессора И.В. Санюцкого. В этой

научной школе разработаны: основные принципы и методы гигиенического регламентирования химических веществ в воздухе рабочей зоны: методические указания (МУ) и гигиенические нормативы (ГН), создана система токсикометрии [10–13]; научно обоснован принцип пороговости действия токсикантов с различными специфическими свойствами (МУ 1744-77, МУ 2196-80), что позволило разработать методические рекомендации по гигиеническому регламентированию химических канцерогенов [14] и обосновать ПДК 3,4-бензапирена в воздухе рабочей зоны; классифицировать стадии хронической интоксикации [15]; разработать гигиеническая классификация химических соединений по классам опасности в зависимости от токсикометрических характеристик (ГОСТ 12.1.007-76) и обосновать выделение в этой классификации суперэкоксикантов [16]; исследовать биологическая активность структурных фрагментов химических соединений, на основе которой разработан метод прогноза ряда параметров токсикометрии (Г.Н. Заева [5]) и др.

В плане инструментального обеспечения экспериментальных исследований разработаны различные затравочные устройства. Наряду с 100-литровыми камерами, используемыми на ранних этапах для острых опытов с парогазовой смесью, и пылевыми камерами В.Б. Латушкиной внедрены для однократных и повторных затравок мелких лабораторных животных паро-газо-воздушной смесью 200-литровые четырехгранные затравочные камеры конструкции Б.А. Курляндского из нержавеющей стали с нижним диффузором. Из организационных достижений особо следует отметить многолетнюю работу секции ПДК Проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профпатологии» АМН СССР и РАМН и создание Регистра потенциально опасных веществ, имеющего большое практическое значение в широком диапазоне применения. Несомненно, Московской школе принадлежит ведущая роль и в подготовке научных кадров (141 кандидат и 30 докторов наук) [9], пропаганде научной информации по токсичности и опасности химических веществ (издано 130 научных обзоров, 15 выпусков в серии «Токсикология новых промышленных химических веществ») [10] и в развитии международного сотрудничества (Программа ООН по окружающей среде, Международный регистр потенциально токсичных химических веществ – МРПТХВ, Центр международных проектов ГКНТ и др.), в рамках которого издано 10 совместных проектов, включая англо-русский глоссарий избранных терминов по профилактической токсикологии [9, 12, 13].

Ленинградская школа заслуженного деятеля науки, профессора Н.В. Лазарева также внесла достойный вклад в теорию и практику становления и развития промышленной токсикологии [17, 18]. Наряду с общими вопросами промышленной токсикологии основной акцент уделялся механизмам развития острой и хронической интоксикации, что позволило выявить стадию адаптации и привыкания к химическим веществам, имеющую большую клинико-гигиеническую значимость в оценке условий труда и состояния здоровья работающих, особенно на этапе клинических и реабилитационных мероприятий профессиональных больных. Сравнительный анализ зависимости токсичности веществ от их физико-химических свойств позволил решить ряд важных теоретических и прикладных вопросов: разработать основы прогноза расчётных значений ПДК (Е.И. Люблина), классифицировать токсиканты на основе соотношения «октанол/вода», описать механизмы наркотического действия углеводородов [19] и раздражающего действия электролитов с выраженными раздражающими свойствами, особенность распределения токсикантов в организме и депонирования жирорастворимых химических веществ, впервые разработать способы прогноза параметров токсикометрии в гомологических рядах. Внесен вклад и в совершенствование затравочной техники [20, 21]. Широко известны многотомные справочные руководства «Вредные вещества в промышленности», ставшие настольными книгами специалистов разных профессий в течение многих десятилетий – токсикологов профилактической и клинической специализации, профпатологов, промышленно-санитарных химиков и инженерно-технических работников.

Особенно следует отметить вклад выдающегося учёного-токсиколога и гигиениста Н.В. Лазарева в формирование нового научного направления – геогигиены, который на стадии становления промышленной токсикологии мыслил более масштабно – с позиции гигиены всей планеты. Если его коллеги заботились о поддержании гомеостаза организма человека и территориально ограниченного региона проживания (производственной и селитебной зон), то он этот «мифический забор», искусственно возводимый человеком, считал задачей второстепенного плана и призвал человечество мыслить на глобальном уровне, написав уникальную книгу «Введение в геогигиену». И только спустя многие годы стал понятен и общепринят термин «глобальные экотоксиканты», в перечень которых входят диоксины, окись углерода, 3,4-бенз(а)пирен и др. На современном этапе развития человече-

ства возникают новые проблемы «геогигиены». Не решив проблемы гигиены химического окружения и электромагнитного поля, в начале XXI века авангард человечества уже понимает необходимость познания, освоения и защиты от воздействия нового фактора – энергоинформационного поля (ЭИП). Энергоинформационные технологии (ЭНИТ) постепенно внедряются, например в производство лекарственных препаратов и устройств медицинского назначения или непосредственно используются в традиционной медицине, что является своеобразным сигналом или мотивацией для разработки эколого-гигиенических проблем эниологии и внедрения соответствующих способов безопасности ЭНИТ. Что касается контактов между личностями в виде речевого, фиксированного на носителях или мысленного общения, называемых энергоинформационным обменом (ЭНИО), то в этом случае соблюдение гигиены ЭНИО нужно практиковать уже сегодня и не на уровне отдельных сознательных элементов общества, а всем миром в целом. И только таким путём – через личную гигиену общения, что, несомненно, является частью духовного воспитания, – можно восстановить и поддерживать на соответствующем уровне экологический гомеостаз ЭНИО в общепланетарном масштабе.

Киевская школа известна специализацией в области гигиенического нормирования пестицидов (МУ 4263-87), исследованием кумулятивных свойств химических веществ, в результате которого разработаны система количественной оценки выраженности кумулятивных свойств веществ и их классификация [22]. Этой школе принадлежит приоритет в обосновании принципов и методов токсикологической оценки летучих веществ, выделяющихся из полимерных материалов, включая конструкторскую разработку затравочной камеры для моделирования соответствующих условий в эксперименте на животных [23, 24], а также в исследовании особенностей ртутной интоксикации (И.М. Трахтенберг) и в гигиенической оценке опасности кожного пути поступления токсикантов (Ю.И. Кундиев), что послужило основанием для разработки методологии обоснования предельно допустимого уровня (ПДУ) загрязнений кожи [25] под руководством представителя московской школы Ю.Л. Егорова.

Свердловская школа (Б.А. Кацнельсон, Б.Т. Величковский и др.) традиционно занимается гигиенической регламентацией промышленных твёрдых аэрозолей [26], патогенезом различных форм пневмокониозов (силикоз, асбестоз, антракоз) и пылевых бронхитов

Утверждение ПДК и ОБУВ химических веществ в воздухе рабочей зоны за период 1989–2010 гг.
Approval of maximum allowable concentration and indicative limit values for chemicals in the air
of the working area for the period 1989–2010

Показатель	Годы													
	1989	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
ПДК	154	72	–	22	23	–	45	–	–	7	7	2	2	1
ОБУВ	49	41	–	12	17	–	39	–	–	8	6	3	3	4

(Б.Т. Величковский и др.), токсикокинетикой металлов и особенностями комбинированного действия химических веществ [27].

В *Пермской школе* (Н.В. Зайцева и др.) наряду с решением ряда вопросов экологической токсикологии впервые предложено использовать квантово-химические показатели для прогноза параметров токсикометрии (А.В. Любимов), что в последующей совместной работе с уфимскими коллегами при моделировании этих зависимостей сплайнами показали их высокую результативность.

Уфимская школа (Г.Г. Максимов и др.) самая молодая, её основание и развитие связано с непосредственным влиянием ленинградской и московской научных школ [28, 29]. Она также активно включилась в научно-исследовательскую работу и регламентирование продуктов нефтехимии и нефтепереработки (71 ПДК, 2 ОБУВ, 625 санитарно-эпидемиологических экспертных заключений, 712 токсикологических паспортов, 69 методов определения химических веществ в воздухе рабочей зоны [28]). Обоснован принцип количественной оценки выраженности избирательных свойств химических веществ [30], и на примере раздражающих ядов впервые введены новые параметры в систему токсикометрии – порог специфического действия и зона специфического действия, определяющая меру выраженности избирательных свойств химических соединений, и на этой основе разработана классификация раздражающих ядов по степени выраженности их специфических свойств [31, 32]. В токсикокинетике жирорастворимых ядов выявлена стадия физической детоксикации [33], которую следует учитывать на этапе диагностики отравлений и клинико-реабилитационных мероприятий пострадавших. Разработан оригинальный метод с высокой точностью прогноза ПДК новых веществ различной структуры на основе сплайн-моделей [34], который утвержден Минздравом СССР [5], одобрен на совместной научной сессии отделений профилактической медицины и медико-биологических наук РАМН с рекомендацией к широкому применению, представлен к публикации в Вестнике РАМН (решение № 10-7/29

от 07.06.1994) [35]. При сравнении вклада в точность прогноза физико-химических констант (молекулярная масса, t кип., t плав., коэффициенты преломления и поверхностного натяжения и др.) и ряда расчетных значений квантово-химических показателей (КХП) на примере контрольной выборки из 53 производных бензола выявлена наибольшая удельная весомость КХП [36], что определяет большую перспективу их использования для прогноза ОБУВ новых веществ [37].

По результатам экспериментальных исследований на животных и материалам обследования клейщиц на заводе резинотехнических изделий выявлена высокая удельная весомость локальных загрязнений кистей рук в оценке комплексного действия растворителей на организм работающих [38]. Для оптимального моделирования в эксперименте производственных условий разработана серия затравочных устройств, позволяющих в процессе затравки регистрировать частоту дыхания, ЭКГ и оценить опасность кожного и ингаляционного путей поступления промышленных ядов [39–41]. Экспериментально обоснована величина ПДК сероводорода в комбинации с углеводородами на уровне 3 мг/м^3 – единственный вариант в перечне ПДК (З.Х. Филиппова). Исследована бластомогенная активность диметилсульфоксида [42], по результатам которой Фармкомитетом МЗ СССР было разрешено применение универсального растворителя и транспортёра в медицинской практике под названием «димексид». По материалам экспериментальных исследований защищено 8 докторских и 17 кандидатских диссертаций [28].

К концу XX столетия промышленная токсикология сформировалась как базовое научно-практическое направление профилактической токсикологии, но в перестроечный период, к сожалению, наметилась тенденция к снижению темпов разработки ПДК на новые химические вещества, повысилась удельная весомость временных нормативов (ОБУВ) и снизилась активность разработки теоретических проблем промышленной токсикологии. Результаты мониторинга за гигиеническим регламентированием новых веществ (таблица) представлены председателем секции

«Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «Научные основы медицины труда» Научного Совета РАМН членом-корреспондентом РАМН, профессором И.В. Саноцким на заседании Ученого совета ФГБУ НИИ медицины труда РАМН в 2011 г. [43].

При анализе результатов мониторинга может создаться впечатление о снижении потребности в гигиеническом регламентировании промышленных ядов, используемых в действующих технологиях. Однако это не соответствует действительности. По запросу Уфимского НИИ гигиены и профзаболеваний МЗ РСФСР Миннефтехимпромом СССР была собрана соответствующая информация с подведомственных предприятий, из которой следует, что по состоянию на 01.01.1989 г. более 60 предприятий отрасли нуждались в токсикологической оценке и регламентировании 788 веществ.

По информации директора ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, члена-корреспондента РАМН, профессора Б.А. Курляндского по состоянию на 2010 г.: «Из 9 отраслевых институтов, имевших токсикологические лаборатории, сохранились 3, но и тем запрещено работать в области регламентирования... Отдел токсикологии НИИ медицины труда РАМН сократился с 72 человек до 6.» [1]. По достоверной информации – в 2020 г. в одном из 3 оставшихся НИИ гигиенического профиля демонтирована уникальная затравочная техника. И это происходит на фоне отсутствия серийного производства устройств для ингаляционных затравок. Наряду с ликвидацией экспериментальной базы прослеживается и утрата навыков грамотного моделирования различных условий в хроническом эксперименте на животных. Так, при рецензировании научных статей, направленных в одно из сетевых изданий, встретились работы, выполненные с несоблюдением критериев чистоты экспериментальных исследований. Например, при формировании подопытных и контрольной групп животных для хронического эксперимента допускается разброс массы тела животных до 50%, при этом не снимаются фоновые и промежуточные в динамике показатели. Естественно, что при такой организации исследований не может быть и речи об использовании результатов восстановительного периода, которые могут существенно повлиять на обоснование пороговой дозы или концентрации, а в последующем и на конечный результат – гигиенический регламент. Эти единичные примеры свидетельствуют о необходимости подготовки

высококвалифицированных токсикологов профилактического направления. При этом следует помнить, что если ошибка врача лечебного профиля может повлиять на здоровье одного-двух пациентов, то некачественная работа промышленного токсиколога может отразиться на здоровье сотен и тысяч работающих, причем в отсроченном варианте, выявляемом через многие годы.

Вполне очевидно, что давно перезрела нерешаемая многие десятилетия проблема включения в перечень врачебных специальностей профилактической токсикологии [2, 44]. Ради исторической справедливости следует отметить, что «профилактическая токсикология» была включена в перечень врачебных специальностей в 1986 г. приказом Заместителя министра здравоохранения СССР, Главным санитарным врачом СССР Г. Хлябичем. Однако просуществовала она всего лишь около года и вскоре была преобразована в специальность «токсикология» с подтекстом «клиническая», поскольку входит в перечень лечебных специальностей. Без токсикологов профилактического направления сложно решать проблемы химической безопасности населения страны.

Отрадно, что в сложившейся ситуации надежда на возрождение былой активности еще не угасла: к исходу второго десятилетия текущего столетия появляются единичные работы по обоснованию ПДК и ОБУВ новых веществ в воздухе рабочей зоны [45, 46].

На этом фоне в связи с интенсивным развитием в России nanoиндустрии выстраивается новая стратегия химической безопасности [47–49], приказом Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 12.10.2007 № 280 утверждены методические рекомендации «Оценка безопасности наноматериалов», постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 31 октября 2007 г. № 79 утверждена «Концепция токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов», которая определяет порядок организации надзора и проведения токсикологических исследований наноматериалов. Активируются токсикологические исследования наноматериалов: выявляются новые свойства известных соединений в наноразмерности [50], определяются биомаркеры ингаляционного воздействия наноразмерных аэрозолей [51] и проводятся исследования по обоснованию ПДК для оценки риска здоровью работающих [52, 53].

Наноразмерность химических веществ внесла в токсикологию новизну, соизмеримую с периодом первых исследований в этой области знаний. Опыт, накопленный в исследовании химических веществ обычной размерности будет полезен, а принципы гигиенического регламентирования останутся незыблемыми. Однако полиорганность поражения внутренних органов и систем организма в связи с высокой проницаемостью наночастиц через клеточные мембраны [50, 54, 55] и непредсказуемость механизмов действия наночастиц и результатов зависимости «доза-эффект» [54, 56] значительно увеличивают многоплановость и объем экспериментальных исследований, необходимых для обоснования величин их безопасных уровней. Ряд исследователей универсальной основой повреждающего действия наночастиц считают разрушительный оксидативный стресс, провоцируемый их прооксидантной активностью. Однако ряд наночастиц обладает и антиоксидантной активностью, а некоторые даже сочетают оба эти свойства. Например, наноксид церия обладает выраженным дозозависимым свойством прооксидантной и антиоксидантной модальности [56]. При этом его антиоксидантная активность уже находит медико-биологическое применение в качестве средства защиты от окислительного стресса. При сравнительной оценке воздействия на организм микро и наноразмерных частиц оксида алюминия выявлено, что наночастицы незначительно увеличивают размер нейронов зернистого слоя коры мозжечка у крыс и более чем в 4 раза оказывают повреждающее действие на ядра гепатоцитов [57]. Удивительно, что инертный металл золото в наноразмерном состоянии обладает не только специфическим действием на гонады, но и избирательно «половым» — нарушает генеративную функцию только самцов белых крыс [58]. Большой интерес представляют попытки авторов использовать различные тест-объекты для оценки токсичности и механизмов действия наночастиц. Например, модельные биомембраны использованы для обоснования способа определения диапазона безопасных концентраций, не вызывающих деструкцию липидных мембран и белковых структур [59], клеточные культуры [60, 61] и водоросли [62] — для оценки токсичности. При оценке сравнительной токсичности наночастиц оксидов алюминия, титана, кремния и их комбинаций выявлен защитный эффект при пероральном введении комплекса безвредных биопротекторов, про-

явившийся в значительном ослаблении различных неблагоприятных эффектов, включая генотоксичность [63]. Разработана многокамерная модель [64], описывающая механизмы задержки в легких наночастиц разного химического состава с учетом физиологических механизмов их элиминации и растворимости в биологических средах. Лидерство в исследовании наночастиц, несомненно, принадлежит свердловской школе промышленных токсикологов под руководством заслуженного деятеля науки РФ, доктора мед. наук, профессора Б.А. Кацнельсона [53–55, 60, 61, 63, 64].

Заключение

Завершая краткий обзор особенностей действия наночастиц следует отметить, что известные вещества в наноразмерности, кроме повышенной проницаемости через клеточные мембраны и прооксидантной активности, приобретают совершенно новые специфические свойства — дозозависимую [54, 56] и гендерно-избирательную активность [58]. Кроме того наноразмерность делает возможным внести дополнение в многовековой постулат Парацельса «Всё есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза и условия её применения делают яд незаметным». На фоне стремительного развития nanoиндустрии принцип опережающего нормирования наноматериалов должен незыблемо соблюдаться, чтобы не допустить ситуации, имеющей место с веществами обычной размерности.

В 2022 г. промышленные токсикологи отмечают 100-летие первого гигиенического регламента в воздухе рабочей зоны на хлористый водород на уровне 5 мг/м³. Печально, что за 100 лет не смогли разработать гигиенические регламенты на промышленные яды на всех действующих производствах. Одна из основных причин заключается в том, что в XX веке гигиеническое нормирование промышленных веществ носило неуправляемый характер и зависело от инициативы исполнителей и руководства предприятий. Поэтому в XXI веке в сложившейся ситуации с экспериментальной базой и кадровым потенциалом целесообразно перейти к управляемой централизованной системе нормирования веществ на основе использования богатого накопленного опыта и новых возможностей. При этом важно понимать, что отсутствие ПДК и ОБУВ не позволяет гигиенистам труда реально оценить фактические условия труда на конкретном рабочем месте, а профпатологам — объективно оценить состояние здоровья

работающих и, как следствие, связать выявленные отклонения здоровья с условиями труда, что не способствует реализации основных принципов охраны труда работающих.

В этой связи представляется целесообразным создать на базе Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ особую группу специалистов для прогноза ОБУВ химических веществ в составе токсиколога и программиста для решения и реализации следующих задач:

1. Создать банк промышленных веществ, не имеющих ПДК и ОБУВ в воздухе рабочей зоны, с указанием ведомства, предприятия и условий для их обоснования, включая физико-химические константы и другую информацию.

2. Определить по сплайн-моделям расчетные значения ПДК.

3. Распределить среди исследовательских центров эту информацию для обоснования ОБУВ на основе дополнительно полученных в острых опытах параметров токсикометрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курляндский Б.А. Профилактическая токсикология: проблемы, задачи, перспективы. *Токсикологический вестник*. 2010; 3: 11–3.
2. Хамидулина Х.Х., Филин А.С., Андрусов В.Э. Актуальные вопросы преподавания основ профилактической токсикологии при подготовке специалистов медико-профилактического профиля. *Токсикологический вестник*. 2017; 1: 2–4.
3. Правдин Н.С. *Руководство по промышленной токсикологии*. М.-Л.: Биомедгиз; 1934; 247.
4. *Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны* № 2163-80. М.; 1980; 20.
5. *Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны* № 4000-85. М.; 1985; 17.
6. Терегулова З.С., Максимов Г.Г. *Интоксикация органическими растворителями на предприятиях резинотехнических изделий*. Уфа: Издательство «Гилем»; 1999; 228.
7. Дубинина О.Н., Фукалова Л.А., Кузнецова Т.Н. Аллергенная активность этилендиамина при ингаляционном воздействии. *Гигиена производственной и окружающей среды, охрана здоровья работающих в нефтегазодобывающей и нефтехимической промышленности: Сборник научных трудов Московского НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана*. М., 1983; 13: 85–9.
8. Хамидулина Х.Х., Радилев А.С., Дулов С.А. и др. Пересмотр ПДК в воздухе рабочей зоны терфталевой кислоты. *Токсикологический вестник*. 2020; 6: 21–37.
9. *Московская школа промышленных токсикологов*. М.: Издательский дом «Новая линия»; 2011; 1: 153. 2: 139.
10. *Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия)*. М.: «Медицина»; 1970; 344.
11. Саноцкий И.В., Уланова И.П. *Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений*. М.: Медицина; 1975; 328.
12. *Принципы и методы оценки токсичности химических веществ, ч. 1. Совместное издание Программы ООН по окружающей среде и Всемирной организации здравоохранения*. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 1981; 312.
13. *Профилактическая токсикология*. М.: Центр международных проектов ГНТ; 1984; Т. 1: 380.
14. *Методические рекомендации по экспериментальному обоснованию гигиенических регламентов химических канцерогенных веществ*. N 3864-85, утв. Минздравом СССР 08.05.85.
15. Курляндский Б.А. *О некоторых закономерностях развития хронических интоксикаций промышленными органическими веществами: Автореферат дисс. док. М.; 1970; 35.*
16. Саноцкий И.В., Максимов Г.Г., Халепо А.И. Проблема защиты населения от сверхопасных веществ. *Диоксины: экологические проблемы и методы анализа: материалы конференции от 13-17 февраля 1995 года*. Уфа: 1995: 12–8.
17. Лазарев Н.В. *Основы промышленной токсикологии*. М.: 1938.
18. *Общая токсикология*. Руководство для врачей. Под редакцией А.О. Лойт. С.Пб.: «ЭЛБИ-С.Пб»; 2006; 224.
19. Лазарев Н.В. *Наркотики*. Л.: 1940; 400.
20. Вольберг Н.Ш., Голубев А.А. Затрабочная камера и установка для создания постоянных концентраций паров в динамических условиях. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1966; 12: 49–50.
21. Сидорин Г.И., Михеев М.И., Крупкин Г.Я. и др. Камера для ингаляционной затравки мелких лабораторных животных. Автор. свид. 1183102, кл. А61. 10/02.
22. Каган Ю.С. Кумуляция. Критерии и методы ее оценки. Прогнозирование хронических интоксикаций. *Принципы и методы установления предельно допустимых концентраций вредных веществ в воздухе производственных помещений*. М.: 1970: 49–65.
23. Трахтенберг И.М., Бартенев В.Д., Савицкий И.В., Балашов В.Е. К обоснованию принципов и методов токсикологической оценки летучих веществ, выделяющихся из полимерных материалов. *Гигиена и санитария*. 1968; 1: 97–101.
24. Балашов В.Е., Бартенев В.Д., Савицкий И.В., Трахтенберг И.М. *Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов*. Киев: «Здоровья»; 1968; 182.
25. *Методические указания «Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнений кожи»*. МУ 2102-79.
26. *Методические рекомендации «Обоснование предельно допустимых концентраций – ПДК аэрозолей в рабочей зоне»*. МР 2673-83.
27. *Методические рекомендации «Постановка экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий»*. МР 4050-85. М.: 1987; 47.
28. *Уфимская школа промышленных токсикологов*: Под редакцией Г.Г. Максимова, А.Б. Бакирова. Уфа: 2013; 186.
29. Максимов Г.Г. Уфимская школа промышленных токсикологов. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2020; 1: 60–8.
30. Максимов Г.Г. О значении соотношения величин интегрального порога острого действия и порога раздражающего действия при гигиеническом нормировании раздражающих веществ. *Актуальные вопросы гигиены труда и профессиональной патологии: Материалы конф.* Рига: 1968; 57–60.
31. Максимов Г.Г. *Обоснование гигиенического ограничения содержания промышленных ядов в воздухе производственных помещений по раздражающим свойствам (на примере хлоранидрида трихлоруксусной кислоты): Автореферат дисс. канд. мед. наук*. М.: 1969; 17.
32. Максимов Г.Г. Первичные реакции организма как основа прогнозирования опасности отравления промышленными ядами в окружающей среде. *Применение математических методов для оценки и прогнозирования реальной опасности накопления пестицидов во внешней среде и организме: Материалы I Всесоюзного симпозиума*. Киев: 1971; 81–5.
33. Максимов Г.Г. Прикладные аспекты концепции о фазе физической детоксикации. *Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: Научная конференция с международным участием 12–18 ноября 2002 г.* Новосибирск: 2002: 79–80.
34. Максимов Г.Г. *Система поэтапного прогнозирования опасности химических веществ в воздухе рабочей зоны на разных стадиях их разработки: Автореф. дисс., докт. мед. наук*. М.; 1990; 47.
35. Максимов Г.Г. Концепция прогноза опасности токсикантов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1996; 5: 60–3.
36. Максимов Г.Г., Любимов А.В., Хакимов Б.В., Айнбиндер Н.Е. Сплайн-модель зависимости ПДК производных бензола в воздухе рабочей зоны от их квантово-химических показателей. *Учредительная конференция пермского областного общества токсикологов: Тезисы докладов, 13-15 октября 1987*. Пермь: 1987: 42–4.
37. Максимов Г.Г. Математические модели в токсикологии. *Научная сессия РАМН по проблеме «Химия и здоровье»: Механизмы токсического действия веществ, загрязняющих окружающую среду*. М.: 1994; 16–7.
38. Максимов Г.Г. Значение локальных загрязнений кожи в оценке комплексного действия растворителей на организм и методические особенности их гигиенического регламентирования. *Всесоюзная учредительная конференция по токсикологии, 25-27 ноября 1980 г., Москва*. М.: 1980; 62–3.
39. Максимов Г.Г. Затрабочная камера с одновременной регистрацией дыхания и ЭКГ у мелких животных. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1969; 6: 47–8.
40. Максимов Г.Г. Устройство для затравки мелких лабораторных животных гидролизующимися соединениями. *Гигиена и санитария*. 1971; 6: 65–7.
41. Максимов Г.Г. Устройство для моделирования в эксперименте изолированного и комплексного воздействия на организм промышленных ядов через кожу и органы дыхания. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1984; 4: 54–6.
42. Максимов Г.Г., Терегулова О.В., Пылев Л.Н., Гилев В.Г., Губайдуллин Р.М. Исследование blastomогенных свойств диметилсульфоксида. *Гигиена труда и профзаболевания*. 1984; 5: 39–40.
43. Саноцкий И.В. Промышленная токсикология: вчера, сегодня, завтра (Доклад на заседании Ученого совета ФГБУ НИИ мендицины труда РАМН, 2011). *Первые научные чтения памяти И.В. Саноцкого*. М.: 2014; ФГБУ «НИИ МТ» РАМН; 4–18.
44. Максимов Г.Г. Профилактическая токсикология и ее роль в подготовке врачей профилактической и клинической медицины. *Современные проблемы экологического образования и нравственного воспитания в Вузе*. Уфа, Башкирский государственный медицинский университет; 1996; 136–7.
45. Радилев А.С., Солнцева С.А., Шкаева И.Е. и др. Экспериментальное обоснование предельно допустимой концентрации (ПДК) диоктилтерфталата в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2020; 1: 34–8.
46. Сычик С.И., Василькевич В.М., Богданов Р.В. и др. Изучение токсических свойств 3-хлорпропил и 6-хлоргексилакрилатов с обоснованием ОБУВ в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2019; 5: 26–32.

<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-4-206-216>
Обзорная статья

47. Онищенко Г.Г. Стратегия безопасности в наноиндустрии. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011; 5: 4–8.
48. Тутельян В.А., Хотимченко С.А., Гмошинский И.В. и др. Комплексная медико-биологическая оценка безопасности наноматериалов: информационно-аналитическая и экспериментальная составляющие. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011; 5: 15–8.
49. Потапов А.И., Ракитский В.Н., Тулакин А.В. и др. Безопасность наночастиц и наноматериалов для окружающей и производственной среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 3: 8–14.
50. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Звездин В.Н., Довбыш А.А. Токсиколого-гигиеническая характеристика некоторых металлоосодержащих наночастиц при различных способах экспозиции: бионакопление и морфофункциональные особенности воздействия. *Токсикологический вестник*. 2017; 1: 27–33.
51. Зибарев Е.В., Чащин М.В., Кузмин А.В. и др. Биомаркеры ингаляционного воздействия наноразмерных аэрозолей. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011; 5: 21–3.
52. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Злобина Т.С. и др. Исследования наноразмерных частиц в составе промышленных аэрозолей и взвешенных веществ в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2017; 1: 20–6.
53. Сутункова М.П. Экспериментальные данные и методические соображения к обоснованию предельно допустимой концентрации железооксидных наночастиц в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2016; 3: 17–26.
54. Сутункова М.П., Соловьёва С.Н., Кацнельсон Б.А. и др. Некоторые особенности реакции организма на хроническую ингаляцию SiO₂ – содержащих субмикронных (преимущественно наноразмерных) частиц реального промышленного аэрозоля. *Токсикологический вестник*. 2017; 3: 17–26.
55. Сутункова М.П., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Экспериментальное и математическое моделирование кинетики задержки наночастиц оксида железа в легких при хронической низкоуровневой ингаляционной экспозиции. *Токсикологический вестник*. 2017; 2: 12–20.
56. Ходыкина Н.В., Точилкина Л.П., Новикова О.Н., Срослов М.С. и др. Острая токсичность наночастиц диоксида церия. *Токсикологический вестник*. 2019; 3: 55–62.
57. Игнатова А.М., Землянова М.А. Биологическая оценка воздействия микро и наноразмерных частиц оксида алюминия на организм лабораторных животных в условиях острой токсичности. *Токсикологический вестник*. 2020; 3: 33–40.
58. Филатов Б.Н., Точилкина Л.П., Бочарова Л.Ю. и др. Токсиколого-гигиенические аспекты проблемы безопасности производства продукции на основе наночастиц золота. *Токсикологический вестник*. 2010; 3: 30–3.
59. Алексеева О.М., Кременцова А.В., Кривандин А.В. и др. Модельные биомембраны как тест-объекты для определения концентрационного диапазона химических веществ, не вызывающего деструкцию в биологических объектах. *Токсикологический вестник*. 2019; 6: 10–27.
60. Минигалиева И.А., Бушуева Т.В., Фрелих Э. и др. Некоторые аспекты оценки токсичности металлооксидных наночастиц на клеточных культурах (на примере NiO и Mn₂O₃). *Токсикологический вестник*. 2017; 5: 35–43.
61. Бушуева Т.В., Минигалиева И.А., Панов В.Г., Кузнецова А.Н. и др. Новые данные к вопросу об информативности экспериментов на клеточных культурах для оценки сравнительной и комбинированной токсичности металлооксидных наночастиц. *Токсикологический вестник*. 2019; 4: 16–22.
62. Асанова А.А., Полонский В.И., Григорьев Ю.С. Оценка токсичности техногенных наночастиц с использованием водоросли *Chlorella vulgaris*. *Токсикологический вестник*. 2017; 4: 50–3.
63. Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П. и др. Сравнительная и комбинированная токсичность наночастиц оксидов алюминия, титана и кремния и её ослабление комплексом биопротекторов. *Токсикологический вестник*. 2018; 2: 18–27.
64. Кацнельсон Б.А., Сутункова М.П., Конышева Л.К., Соловьёва С.Н. и др. Многокамерная модель как инструмент анализа токсикокинетической роли растворения элементооксидных наночастиц и фагоцитарной реакции на их отложение в легких при хронической ингаляционной экспозиции. *Токсикологический вестник*. 2019; 5: 12–20.
1. Kurlandskiy B.A. Preventive toxicology: problems, tasks, prospects. *Toksikologicheskij vestnik*. 2010; 3: 11–3.
2. Khamidullina Kh.Kh., Filin A.S., Andrusov V.E. Topical issues of teaching the basics of preventive toxicology in the training of specialists in the medical and preventive profile. *Toksikologicheskij vestnik*. 2017; 1: 2–4. (in Russian)
3. Pravdin N.S. *Manual of Industrial Toxicology [Rukovodstvo po promy'shlennoj toksikologii]*. Moscow-L.: Biomedgiz; 1934; 247. (in Russian)
4. Methodological guidelines for the formulation of studies to substantiate sanitary standards of harmful substances in the air of the working area No. 2163-80. Moscow: 1980; 20. (in Russian)
5. Methodological guidelines for establishing approximate safe levels of exposure to harmful substances in the air of the working area No. 4000–85. Moscow: 1985; 17. (in Russian)
6. Teregulova Z.S., Maksimov G.G. *Intoxication with organic solvents at enterprises of rubber products [Intoksikatsiya organicheskimi rastvoritelnyami na predpriyatiyax rezinotekhnicheskix izdelij]*. Ufa: Gilem Publishing House; 1999; 228. (in Russian)
7. Dubinina O.N., Fukalova L.A., Kuznetsova T.N. Allergenic activity of ethylenediamine during inhalation exposure. *Hygiene of the industrial and environmental environment, health protection of workers in the oil and gas and petrochemical industries: Collection of scientific papers of the Moscow Research Institute of Hygiene named after F.F. E'risman [Gigiena proizvodstvennoj i okruzhayushhej sredy, oxrana zdorov'ya rabotayushhix v neftegazodoby'vayushhej i nefteximicheskoy promy'shlenosti: Sbornik nauchny'x trudov Moskovskogo NIi gigieny' im. F.F. E'rismana]*. Moscow: 1983; 13: 85–9. (in Russian)
8. Khamidullina H.H., Radilov A.S., Dulov S.A. et al. Revision of the MPC in the air of the working area of terephthalic acid. *Toksikologicheskij vestnik*. 2020; 6: 21–37. (in Russian)
9. Moscow School of Industrial Toxicologists [Moskovskaya shkola promy'shlenny'x toksikologov]. Moscow: Publishing House «New Line»; 2011; 1: 153. 2: 139. (in Russian)
10. Methods for determining the toxicity and danger of chemicals (toxicometry). Moscow: «Medicine»; 1970; 344. (in Russian)
11. Sanotsky I.V., Ulanova I.P. *Criteria of harmfulness in hygiene and toxicology in assessing the danger of chemical compounds [Kriterii vrednosti v gigiene i toksikologii pri ocenke opasnosti khimicheskix soedinenij]*. Moscow: Medicine; 1975; 328. (in Russian)
12. Principles and methods of assessing the toxicity of chemical compounds Substances, Part 1 [Principy i metody' ochenki toksichnosti khimicheskix veshhestv, ch. 1]. Joint publication of the United Nations Environment Programme and the World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 1981; 312.
13. Preventive toxicology [Profilakticheskaya toksikologiya]. Moscow: Center for International Projects GKNT; 1984; 1: 380. (in Russian)
14. Methodological recommendations for the experimental substantiation of hygienic regulations of chemical carcinogenic substances. N 3864-85, approved. Ministry of Health of the USSR 08.05.85. (in Russian)
15. Kurlandskiy B.A. On some patterns of development of chronic intoxication with industrial organic substances: Abstract diss. doc. Moscow: 1970; 35. (in Russian)
16. Sanotsky I.V., Maximov G.G., Halepo A.I. The problem of protecting the population from super-hazardous substances. *Dioxins: Environmental problems and methods of analysis: Conference proceedings from February 13-17, 1995 [Dioksiny: e'kologicheskie problemy i metody' analiza: materialy' konferencii ot 13-17 fevralya 1995 goda]*. Ufa: 1995: 12–8. (in Russian)
17. Lazarev N.V. *Fundamentals of industrial toxicology [Osnovy' promy'shlennoj toksikologii]*. Moscow: 1938. (in Russian)
18. *General toxicology. A guide for doctors [Obshchaya toksikologiya. Rukovodstvo dlya vrachej]*. Ed. A.O. Loit. S.Pb.: «ALBI-S.Pb»; 2006; 224.
19. Lazarev N.V. *Drugs [Narkotiki]*. L.: 1940; 400. (in Russian)
20. Volberg N.S., Golubev A.A. Seed chamber and installation for creating constant vapor concentrations under dynamic conditions. *Gigiena truda i professional'ny'e zabolovaniya*. 1966; 12: 49–50. (in Russian)
21. Sidorin G.I., Mikheev M.I., Krupin G.Ya. et al. *Chamber for inhalation priming of small laboratory animals [Kamera dlya ingalyatsionnoj zatravki melkix laboratorny'x zhivotny'x]*. Author. svid. 1183102, cl. A61. 10/02. (in Russian)
22. Kagan Yu.S. Cumulation. Criteria and methods of its evaluation. Prediction of chronic intoxication. In. *Principles and methods of establishing the maximum permissible concentrations of harmful substances in the air of industrial premises [Principy i metody' ustanovleniya predel'no dopustimy'x koncentracij vredny'x veshhestv v vozduxe proizvodstvenny'x pomeshhenij]*. Moscow: 1970: 49–65. (in Russian)
23. Trakhtenberg I.M., Bartenev V.D., Savitsky I.V., Balashov V.E. To substantiate the principles and methods of toxicological assessment of volatile substances released from polymer materials. *Hygiene i sanitariya*. 1968; 1: 97–101. (in Russian)
24. Balashov E.V., Bartenev V.D., Savitsky I.V., Trakhtenberg I.M. *Toxicological assessment of volatile substances released from synthetic materials [Toksikologicheskaya oценка letuchix veshhestv, vy' delayayushhixsya iz sinteticheskix materialov]*. Kiev: «Health»; 1968; 182. (in Russian)
25. Methodological guidelines "Assessment of the effects of harmful chemical compounds on the skin and justification of the remote control of skin contamination". MU 2102-79. (in Russian)
26. Methodological recommendations "Justification of maximum permissible concentrations – MPC of aerosols in the working area". MR 2673-83. (in Russian)
27. Methodological recommendations "Setting up experimental studies to study the nature of the combined action of chemicals in order to develop preventive measures". MR 4050-85. Moscow: 1987; 47. (in Russian)
28. *Ufa School of Industrial Toxicologists [Ufmskaya shkola promy'shlenny'x toksikologov]*. Ed. G.G. Maksimov, A.B. Bakirov. Ufa: 2013; 186. (in Russian)
29. Maximov G.G. Ufa School of Industrial Toxicologists. *Dnevnik Kazanskoy medicinskoy shkoly'*. 2020; 1: 60–8. (in Russian)
30. Maksimov G.G. On the significance of the ratio of the values of the integral threshold of acute action and the threshold of irritating action in the hygienic rationing of irritating substances. *Topical issues of occupational hygiene and occupational pathology: Materials of the conference [Aktual'ny'e voprosy' gigieny' truda i professional'noj patologii: Materialy' konferencii]*. Riga: 1968; 57–60. (in Russian)
31. Maksimov G.G. Justification of hygienic restriction of the content of industrial poisons in the air of industrial premises by irritating properties (by the example of trichloroacetic acid chlorohydrate). Abstract diss. Candidate of Medical Sciences. Moscow: 1969; 17.
32. Maksimov G.G. Primary reactions of the body as a basis for predicting the danger of poisoning by industrial poisons in the environment. Application of mathematical methods to assess and predict the real danger of accumulation of pesticides in the external environment and the body: Materials of the 1st All-Union Symposium [Primeneniye matematicheskix metodov dlya ochenki i prognozirovaniya real'noj opasnosti nakopleniya pesticidov vo vneshnej srede i organizme: Materialy' 1 Vsesoyuznogo simpoziuma]. Kiev: 1971; 81–5. (in Russian)
33. Maksimov G.G. Applied aspects of the concept of the phase of physical detoxification. *Problems of experimental, clinical and preventive lymphology: Scientific conference with international participation November 12-18, 2002 [Problemy' e'ksperimental'noj, klinicheskoy i profilakticheskoy limfologii: Nauchnaya konferenciya s mezhdunarodny'm uchastiem 12 - 18 noyabrya 2002 g.]*. Novosibirsk: 2002: 79–80. (in Russian)
34. Maksimov G.G. System of step-by-step forecasting of the hazard of chemicals in the air of the working area at different stages of their development: Autoref. diss. Doctor of Medical Sciences. Moscow; 1990; 47. (in Russian)

35. Maksimov G.G. The concept of predicting the danger of toxicants. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 1996; 5: 60–3. (in Russian)
36. Maksimov G.G., Lyubimov A.V., Khakimov B.V., Einbinder N.E. Spline model of dependence of MPC of benzene derivatives in the air of the working area on their quantum chemical parameters. *Founding Conference of the Perm Regional Society of Toxicologists: Abstracts, October 13-15, 1987 [Uchreditel' naya konferenciya permskogo oblastnogo obshhestva toksikologov: Tezisy' dokladov, 13-15 oktyabrya 1987. Perm']*. Perm: 1987; 42–4. (in Russian)
37. Maksimov G.G. Mathematical models in toxicology. Scientific session of the Russian Academy of Medical Sciences on the problem of "Chemistry and health": *Mechanisms of toxic action of substances polluting the environment [Nauchnaya sessiya RAMN po probleme «Ximiya i zdorov'e»: Mexanizmy' toksicheskogo dejstviya veshhestv, zagryaznyayushhih okruzhayushchuyu sredy]*. Moscow: 1994; 16–7. (in Russian)
38. Maksimov G.G. The importance of local skin contamination in assessing the complex effect of solvents on the body and methodological features of their hygienic regulation. *All-Union Constituent Conference on Toxicology, November 25-27, 1980, Moscow [Vsesoyuznaya uchreditel' naya konferenciya po toksikologii, 25-27 noyabrya 1980 g., Moskva]*, Moscow: 1980; 62–3. (in Russian)
39. Maksimov G.G. Seed chamber with simultaneous registration of respiration and ECG in small animals. *Gigiena truda i professional' ny'e zabolovaniya*. 1969; 6: 47–8. (in Russian)
40. Maksimov G.G. Device for priming small laboratory animals with hydrolyzable compounds. *Gigiena i sanitariya*. 1971; 6: 65–7. (in Russian)
41. Maksimov G.G. Device for experimental modeling of isolated and complex effects of industrial poisons on the body through the skin and respiratory organs. *Gigiena truda i professional' ny'e zabolovaniya*. 1984; 4: 54–6. (in Russian)
42. Maksimov G.G., Teregulova O.V., Pylev L.N., Gilev V.G., Gubaidullin R.M. Investigation of blastomogenic properties of dimethyl sulfoxide. *Gigiena truda i professional' ny'e zabolovaniya*. 1984; 5: 39–40. (in Russian)
43. Sanotsky I.V. Industrial toxicology: yesterday, today, tomorrow (Report at the meeting of the Scientific Council of the FSBI Research Institute of Medicina of Labor of the Russian Academy of Medical Sciences, 2011). *The first scientific readings in memory of I.V. Sanotsky [Pervye nauchnye chteniya pamyati I.V. Sanoczkogo]*. Moscow: 2014; FSBI "Research Institute of MT" RAMS; 4–18. (in Russian)
44. Maksimov G.G. Preventive toxicology and its role in the training of doctors of preventive and clinical medicine. *Modern problems of environmental education and moral education at the University Sovremennye problemy' e kologicheskogo obrazovaniya i nravstvennogo vospitaniya v Vuze*. Ufa, Bashkir State Medical University; 1996; 136–7. (in Russian)
45. Radilov A.S., Solntseva S.A., Shkaeva I.E. et al. Experimental substantiation of the maximum permissible concentration (MPC) of dioctyl terephthalate in the air of the working area. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2020; 1: 34-8. (in Russian)
46. Sychik S.I., Vasilkevich V.M., Bogdanov R.V. et al. The study of the toxic properties of 3-chloropropyl and 6-chlorohexylacrylates with the justification of contamination in the air of the working area. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2019; 5: 26-32. (in Russian)
47. Onishchenko G.G. Security strategy in the nanoindustry. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2011; 5: 4-8. (in Russian)
48. Tutelyan V.A., Khotimchenko S.A., Gmoshinsky I.V. et al. Comprehensive biomedical safety assessment of nanomaterials: information-analytical and experimental components. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2011; 5: 15–8. (in Russian)
49. Potapov A.I., Rakitskiy V.N., Tulakin A.V. et al. Safety of nanoparticles and nanomaterials for the environment and production environment. *Gigiena i sanitariya*. 2013; 3: 8–14. (in Russian)
50. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A. Toxicological and hygienic characteristics of some metal-containing nanoparticles at various exposure methods: bioaccumulation and morphofunctional features of exposure. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2017; 1: 27–33. (in Russian)
51. Zibarev E.V., Chashchin M.V., Kuzmin A.V. et al. Biomarkers of inhalation effects of nanoscale aerosols. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2011; 5: 21–3. (in Russian)
52. Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Zlobina T.S., etc. Studies of nanoscale particles in the composition of industrial aerosols and suspended solids in the air of the working area. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2017; 1: 20–6. (in Russian)
53. Sutunkova M.P. Experimental data and methodological considerations to substantiate the maximum permissible concentration of iron oxide nanoparticles in the air of the working area. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2016; 3: 17–26. (in Russian)
54. Sutunkova M.P., Solovyova S.N., Katsnelson B.A. et al. Some features of the body's response to chronic inhalation of SiO₂-containing submicron (mainly nanoscale) particles of real industrial aerosol. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2017; 3: 17–26. (in Russian)
55. Sutunkova M.P., Katsnelson B.A., Privalova L.I. et al. Experimental and mathematical modeling of the kinetics of the retention of iron oxide nanoparticles in the lungs during chronic low-level inhalation exposure. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2017; 2: 12-20. (in Russian)
56. Khodykina N.V., Tochilkina L.P., Novikova O.N., Sroslov M.S., etc. Acute toxicity of cerium dioxide nanoparticles. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2019; 3: 55-62. (in Russian)
57. Ignatova A.M., Zemlyanova M.A. Biological assessment of the effects of micro and nanoscale aluminum oxide particles on the body of laboratory animals in conditions of acute toxicity. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2020; 3: 33-40. (in Russian)
58. Filatov B.N., Tochilkina L.P., Bocharova L.Yu., etc. Toxicological and hygienic aspects of the problem of safety of production of products based on gold nanoparticles. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2010; 3: 30-3. (in Russian)
59. Alekseeva O.M., Kremntsova A.V., Krivandin A.V. et al. Model biomembranes as test objects for determining the concentration range of chemicals that do not cause destruction in biological objects. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2019; 6: 10-27. (in Russian)
60. Minigalieva I.A., Bushueva T.V., Frelkh E. et al. Some aspects of assessing the toxicity of metal oxide nanoparticles in cell cultures (for example, NiO and Mn₂O₃). *Toxicologicheskii Vestnik*. 2017; 5: 35–43. (in Russian)
61. Bushueva T.V., Minigalieva I.A., Panov V.G., Kuznetsova A.N. et al. New data on the informative value of experiments on cell cultures to assess the comparative and combined toxicity of metal oxide nanoparticles. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2019; 4: 16–22. (in Russian)
62. Asanova A.A., Polonsky V.I., Grigoriev Yu.S. Assessment of the toxicity of technogenic nanoparticles using *Chlorella vulgaris* algae. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2017; 4: 50–3. (in Russian)
63. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., etc. Comparative and combined toxicity of aluminum, titanium and silicon oxide nanoparticles and its weakening by a complex of bioprotectors. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2018; 2: 18–27. (in Russian)
64. Katsnelson B.A., Sutunkova M.P., Konyshva L.K., Solovyova S.N., etc. A multi-chamber model as a tool for analyzing the toxicokinetic role of the dissolution of elemental oxide nanoparticles and the phagocytic reaction to their deposition in the lungs during chronic inhalation exposure. *Toxicologicheskii Vestnik*. 2019; 5: 12–20. (in Russian)

ОБ АВТОРЕ:

Максимов Геннадий Григорьевич (Maksim Gennady Grigorievich), доктор медицинских наук, профессор, профессор медико-профилактического факультета с отделением биологии ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, 450000, г. Уфа. E-mail: maksimov.40@list.ru

