

РОЗВИТОК ХАРЧОВОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

В.І. Смоляр, доктор мед. наук, професор

Харчова токсикологія як галузь знань існує з найдавніших часів. Першою зіткнулась з проблемою токсичності харчових продуктів, очевидно, первісна людина, яка на основі своїх спостережень дійшла висновку, що вживання певних рослин, плодів та фруктів викликає захворювання організму і навіть смерть. Отже, перші отрути були рослинного походження. Так, відомо, що неандертальці страждали не лише на авітамінози, сезонну недостатність харчування, а й від отруєнь, викликаних токсичними рослинами та харчовими продуктами, забрудненими патогенними мікроорганізмами (R. Tannahill, 1973).

Перші історичні повідомлення про випадки отруєнь токсичними речовинами відносяться до епохи давніх цивілізацій Месопотамії, Єгипту, Китаю та Індії.

У давньому Єгипті були відомі токсичні властивості багатьох рослин, такі як опій, блекота, стрихнін, морська цибуля та ін. Тоді ж з'явилась синильна кислота, яку використовували як засіб для покарання осіб, звинувачених у різних провинах. Синильну кислоту відгоняли з плодів кісточок, найчастіше з персикових. Звідси й поширений в ту пору спосіб отруєння – "покарання персиком".

Перші письмові згадки про отрути, які використовували як з медичними цілями, так і в злочинних намірах, ми одержали з Месопотамії. Давнім жерцям були добре відомі отруйні властивості синильної кислоти.

Давні жерці давали клятву мовчання, написану на листі з персикового дерева. Там же було написано, що одна кісточка персика містить мізерну долю синильної кислоти. Жерця, що порушив клятву, отруювали отрутою, одержаною з багатьох персикових кісточок.

Пізніше європейська медицина взяла на озброєння багато рецептів отрут. Знання про отрути прийшли до європейських лікарів через Візантію.

Археолог Вуллі виявив поховання в місті Ур, яке було найдавнішим містом Месопотамії (2900 р. до н.е.), де поховані поряд з царем його слуги, які добровільно випили отруту, щоб служити йому в потойбічному світі точно так, як вони робили це на Землі.

У східних країнах (Персія, Індія) використовували напій сому (хаому), який містив нейроорганічні речовини, що викликали екстаз, галюцинації і марення. Вважають, що вживання соми на Схід принес-

ли арії. З вимочених у воді стебел невідомої нам рослини жерці вичавлювали сік, проціджували через сито із овечої вовни, розводили водою, змішували з молоком або ячмінним соком і розливали у дерев'яний посуд.

Іранський цар Ксеркс запровадив при царському дворі посаду дегустатора, який куштував їжу перед тим, як її клали на блюдо повелителю. А вже в цю пору з'явилися хитрі індійські отрути, покуштувавши які, священні собаки Ахурамазди залишалися здоровими, а людина — помирала. Не зважаючи на перестороги, отрутами для досягнення своїх цілей широко користувались. Отруєними були Камбіз, син великого Кіра, Дарій і Статира, дружина царя Артаксеркса I (464–423 рр. до н.е.), Ох III (336 р. до н.е.). Статиру отруїла мати Артаксеркса I.

Отрути були поширені в Давній Греції. Власноруч грецький полководець Фемістокл. Геракл, здійснюючи свої подвиги, часто використовував отруйні стріли. Такою стрілою був убитий викрадач Олени — Паріс. Дочка колхідського царя Еета красуня Медея для свого смертоносного зілля використовувала аконіт — екстракт з вовчих ягід.

Токсичну дію рослинних отрут використовували шумери — мешканці найдавнішої цивілізації, що виникла в Месопотамії в III тисячолітті до н.е.

Греки накопичували знання про отрути і отруєння. В Давній Греції відома була отрута — аконіт — екстракт з вовчих ягід. Якщо випити з вином і медом, то її смак був абсолютно невідчутний. Існує версія, що Аристотель займався вивченням рослинних токсинів і доставляв наближеним свого учня Олександра Македонського отрути і, можливо, смерть Олександра — це наслідок отруєння, а не захворювання на малярію.

На той час найпоширенішими як отрути були цикута, боліголов плямистий та омег. Всі вони відносяться до сімейства зонтичних. Отруйним началом цих рослин є алкалоїд конїїн, який викликає параліч рухових нервів і як наслідок — судоми, ядуха. Цикуту часто використовували в Афінах, щоб покарати на смерть засуджених. Цією отрутою був позбавлений життя Сократ — найбільший мислитель Еллінської доби.

У римський період ацетат свинцю широко використовували як харчову добавку, якою здобрювали вино, тоді ж використовували свинцеві труби для будівництва водогонів та свинцевий посуд, що, як тепер вважають, стало однією з причин за-

гибелі Римської імперії.

В італійських отрутах Середньовіччя вже присутня хімічна речовина — арсен. Окис арсену, або білий арсен, при розчиненні у воді і звичайних рідинах не дає забарвлення і запаху. 60 мг — смертельна доза; симптоми отруєння подібні до проявів холери.

Вважають, що першими, хто знав білий арсен, були галли. Від них ці знання сприйняли в Італії і Франції, де білий арсен швидко витіснив рослинні отрути. Згодом білий арсен з'явився в усіх державах Західної Європи. В Середні віки казали: "якщо хтось з'їсть хоча б горошину цієї речовини або навіть менше — загине. Засобів лікування не існує".

Іншою отрутою хімічного походження, якою користувалися в XVIII ст. була ртуть та її препарати: сулема, хлориста ртуть. Від подібного лікування помер англійський король Карл II, син Марії Стюарт. У XX ст., використавши нейтронно-активаційний метод, виявили у волоссі Карла ртуть в кількості, що в десятки разів перевищувала норму. В 37 років пішов з життя поет Шотландії Роберт Бернс. Казали, що він помер від ревмокардиту. У 70-і роки XX ст. дослідили пасмо волосся Бернса. Воно містило ртуть. Випадок з Бернсом був непоодиноким. У ті часи лікарі масово призначали ліки на основі ртуті. У Венеції популярним був ртутний пластир, який накладали на груди хворого, і після такої процедури врятувати нещасного міг лише Господь Бог.

Великий середньоазійський вчений Абу Алі Ібн Сіна (Авіценна) в "Трактаті про гігієну" писав, що "коли вода за складом сіркова, купоросна, мідна або арсенова, чи містить забагато інших мінералів, то вона може спричинити різні захворювання". Авіценна вважав, що шкідливу дію води, яка містить сірку, можна значно зменшити гранатовим соком, змішаним з фіалковим напоєм. Корисні також і яблучні напої, трояндова вода, молоко, жирна їжа, яка містить коров'яче масло або оливкову олію, ячмінна вода. Від дії купоросної води він рекомендував сік огірків, слиз із насіння подорожника і айви з фіалковим варенням, солодковий сироп, сік кавуна.

В середньовічній Європі (XIII ст.) відомим було ім'я знаменитого лікаря і алхіміка Арнольда да Вілланови, автора "Салернського кодексу здоров'я", де описані отруйні рослини, соки з яких використовували як отруту.

Знаменитий середньовічний лікар і хімік Парацельс (1493–1541) ще в XVI ст. прозорливо стверджував: "Усі речовини є отрути, і ніщо не позбавлено отруйності; лише доза робить отруту непоміченою". Тобто немає отруйних речовин, а є отруйні їх кількості. Отрутою може стати і звичайна кухонна сіль, якщо в 10 разів збільшити її концентрацію в організмі. Основоположник ятрохімії, він

вважав, що будь-яке захворювання виникає внаслідок порушення співвідношення в організмі хімічних речовин і що, виходячи з цього, лікувати пацієнта потрібно хімічними засобами. Цей вислів середньовічного хіміка одержав назву "Принцип Парацельса". Він вважався незаперечним аж до XX ст. Відкриття канцерогенезу привело до формування першого винаятку із "Принципу Парацельса": це — непорогова токсичність, якою володіють генотоксичні канцерогени. Підвищена реакція на алергени при алергіях - другий винайток із "Принципу Парацельса".

Парацельс дослідив дію різних токсичних речовин на живий організм. З тих часів зберігся термін "поріг Парацельса" для характеристики величин токсичних речовин, вживання яких викликає появу перших ознак токсичності у найчутливіших видів тварин.

Відомий італійський вчений Б. Рамацціні у книзі "Про хвороби ремісників" (1700 р.) описав захворювання виноробів і пивоварів, пекарів і мельників, хвороби людей, які виготовляють крохмаль, які просяють зерно, видобувають сіль, виробляють тютюн.

З початком Великої промислової революції (близько 250 років тому) кількість проблем, пов'язаних з якістю і безпекою їжі, збільшилась в результаті зростання урбанізації, а також через поширення випадків псування і забруднення харчових продуктів. В цей час значно поширились випадки фальсифікації харчових продуктів різними токсичними речовинами (додаванням солей міді до маринадів, солей олова та міді — до кондитерських виробів, пікрофуксину — до пива, синильної кислоти — до вина). Ці види фальсифікації харчових продуктів, очевидно, і є історичною передумовою сучасного негативного відношення до харчових добавок будь-якого походження (W.C. Frazier, 1967).

Великим поштовхом у розвитку харчової токсикології було відкриття хроматографії у 1903 р. російським ботаніком М.С. Цветом. З другої половини XX ст. починається бурхливий розвиток хроматографії та широке використання її методів для оцінки хімічного складу харчових продуктів.

Наприкінці 1950-х років наука зробила значний крок вперед, у зв'язку з чим дозвільна здатність методів аналітичної хімії збільшилась від десятих частин відсотка до частин на мільярд, а в деяких випадках — навіть частин на трильйон. Таке збільшення чутливості методів дослідження призвело до виявлення в харчових продуктах слідів забруднень, про які до цього часу навіть не підозрювали. Постало питання про значення таких малих кількостей забруднень токсикантами для безпеки харчування. Група експертів з безпеки харчування (США) навіть висловила думку, що "здатність вчених перевищила їх можливість інтерпретувати ці

результати". Але такий стан речей існував не довго. В цей же час починає інтенсивно розвиватися токсикологія. У своїх дослідженнях токсикологи досягли значних успіхів у виявленні негативних ефектів у дослідних тварин при вживанні токсичних речовин різного походження. З'явилися нові галузі знань — генетична токсикологія та тератологія. За такого розвитку науки посилилась тривога відносно безпеки харчових продуктів.

З розвитком атомної енергетики з'явився новий, вкрай небезпечний і невидимий чинник — радіонукліди, які забруднюючи навколишнє середовище та харчові продукти, спричиняють виникнення гострої та хронічної променевої хвороби через утворення в організмі великої кількості вільних радикалів, які порушують мембрани клітин, викликають токсичні ураження внутрішніх органів, судин, зміни в ЦНС та в крові, ракові захворювання.

Потреби розвитку сільського господарства сприяли поширенню використання пестицидів та мінеральних добрив, які забруднюють час від часу харчові продукти, і є причиною масових отруєнь населення.

У другій половині XIX ст. успіхи експериментальної фізіології сприяли створенню експериментальної токсикології. У її становлення значний внесок зробили французький фізіолог К. Бернар (1813–1878) та судовий медик Є.В. Пелікана (1824–1884). В подальшому з розвитком промислового виробництва, особливо з розвитком хімічної індустрії, утворилась нова галузь токсикології — промислова або професійна токсикологія. Потім з неї виділились сільськогосподарська та харчова токсикології. Методичні основи харчової токсикології починають інтенсивно розвиватись із середини XX ст. Цьому сприяв бурхливий розвиток харчової промисловості та громадського харчування в країні.

Видатну роль в розвитку вітчизняної токсикології зіграли М.В. Лазарєв, М.С. Правдін, І.С. Титович, О.І. Черкес. У подальшому їхні ідеї, досвід дослідницької діяльності та традиції успішно продовжили токсикологи і гігієністи України — Л.І. Медвідь, В.К. Навроцький, Г.Х. Шахбазян, І.М. Трахтенберг, Ю.С. Каган, Ю.І. Кундієв, Є.Г. Гончарук, О.М. Буркацька, Є.І. Спину, Є.О. Антонович, Б.М. Штабський та ін., а в галузі харчової токсикології — А.А. Тостановська, С.Г. Серебряна, О.І. Циганенко.

Створення в Києві ВДІГНТОКСу в 1963 році на чолі з академіком Л.І. Медведем мало вирішальне значення для розвитку досліджень у галузі токсикології, зокрема токсикології пестицидів. У цей же час створюється науково-дослідна лабораторія з харчової токсикології при Київському інституті гігієни харчування, яка більше сорока років здійснювала науково-дослідну та консультативну роботу у розкритті харчових отруєнь різного походження в Україні.

Значні досягнення аналітичної хімії в другій половині XX ст. дозволили охарактеризувати їжу як надзвичайно складний хімічний комплекс, який містить тисячі основних і сотні тисяч мінорних компонентів, здатних справляти виразний і різноманітний вплив на організм людини.

Тепер, на початку XXI ст., токсикологія базується на більш широкому уявленні про токсичність харчових продуктів. Доведено, що всі харчові продукти можуть тією чи іншою мірою бути потенційно шкідливими для організму людини. З розвитком науково-технічного прогресу поступово зростає кількість потенційно небезпечних сполук в харчовому раціоні людини, що спричинило появу класу так званих "екологічних хвороб". В кінці XX ст. відкрито мутагенні ефекти багатьох продуктів рослинного походження, сформульовано поняття ризику і дана його оцінка, розроблено міжнародні та національні нормативи вмісту токсичних речовин у харчових продуктах, розроблено високочутливі методи їх дослідження.

До досліджень харчової токсикології в XX ст. слід віднести також краще розуміння механізмів цитотоксичності хімічних сполук як природного, так і антропогенного походження.

Розширення знань щодо існування взаємопов'язаної небезпеки дає поштовх до розробки більш точного визначення безпеки в нашому суспільстві. Тепер ми можемо стверджувати, що безпечність — не абсолютна відсутність ризику, а скоріше прийнятний рівень ризику. Американський вчений В. Лоуренс у своїй книзі "Прийнятний ризик" підкреслив, що "безпечність" — це висновок про прийнятний ризик, а ризик — це засіб визначення ймовірності і серйозності шкоди, яку наносить здоров'ю людини та чи інша токсична речовина.

Отже, концепція прийнятного ризику є природним висновком в обговоренні його оцінки. Висновок, що прийнятний ризик - це оціночне судження, яке повинно зробити суспільство.

Нещодавно розшифровано геном людини — встановлено послідовність нуклеотидів в ДНК понад 30 тисяч генів. Це стимулювало розвиток нового напрямку в токсикології — токсикогеноміки, яка вивчає токсичні властивості хімічних сполук та механізми їх дії на основі дослідження окремих змін експресії генів. Останнім часом розроблено технології, які дають можливість із винятковою швидкістю і точністю одночасно одержати інформацію щодо рівнів експресії тисяч генів. Вже відомі десятки схем експресії генів у відповідь на дію окремих токсичних речовин та розробляються відповідні бази даних.

Таким чином, отриманий новий чутливий та точний інструмент ідентифікації дії токсиканту. Оскільки генетичний рівень реакції є більш чутливим, ніж фізіологічний, і потребує менше часу, то впровад-

ження методів токсикогеноміки сприятиме внесенню корективів в існуючі методи класичної токсикології. Методи токсикогеноміки для оцінки безпечності харчових продуктів — це не тільки потужний механізм визначення індивідуальної чутливості до дій харчових речовин чи забруднювачів (адже однакова генно-експресивна відповідь на дію хімічної сполуки для різного генотипу буде мати різні наслідки), це — можливість дослідження субтоксичної дії подій, що призводять до розбалансування геному та зумовлюють зміни реактивності організму у відповідь на дію інших додаткових чинників. Все це дає можливість встановлення індивідуалізованих механізмів розвитку патологічних процесів (алергенних реакцій, канцерогенезу та ін.) на більш високому рівні чутливості.

Останнім часом одержано понад 500 генетично модифікованих продуктів. Для їх токсикологічної оцінки вчені використовують концепцію еквівалентності, згідно з якою оцінка ґрунтується на порівнянні генетично модифікованої рослини з своїм аналогом, виведеним звичайним шляхом.

У разі використання концепції еквівалентності

виникає кілька проблем: визначення токсичних властивостей модифікованих білків, їх біодоступність, можливість генної передачі до організмів іншого виду, наприклад, збільшення антибіотичної стійкості бактерій шлунково-кишкового тракту, можливість плейотропних незапланованих ефектів від дії нової генетичної конструкції. Так, не виключена можливість окремих генів-промоторів вірусного походження виступати індукторами канцерогенезу. Отже, першочерговим завданням є створення надійних засобів ідентифікації чужорідного генетичного матеріалу в трансгенній продукції. Одним з таких засобів є простий і водночас досконалий метод виявлення трансгенної ДНК за допомогою полімеризації ланцюгової реакції. Наявність наборів стандартних касет експресії, що застосовуються в світовій практиці для одержання трансгенних рослин, висока чутливість і швидкість отримання результатів, відносно невелика вартість роблять реальним впровадження цього методу для токсикологічної оцінки харчових продуктів.

Надійшла до редакції 16.03.2010