

УДК 577.15/17 : 577.3

## Феномен множественной химической чувствительности как следствие воздействия сверхмалых доз веществ

Кандидат химических наук **В. А. Голденков**,  
кандидат медицинских наук **В. В. Дикий**, **Г. В. Лизунова**

### Модификация чувствительности биообъектов к химическим факторам воздействия — синдром MCS

В последние годы заметно возросла активность исследователей в изучении эффектов малых доз химических соединений. Стало известно, что высокотоксичные вещества могут оказывать серьезное влияние на организм животных и человека в подпороговых дозах, не способных вызывать сиюминутные эффекты. Кроме того, появились сообщения о парадоксальном характере эффектов от воздействия сверхмалых доз (СМД). Помимо прочих особенностей дозовой зависимости эффекта, возникающего при взаимодействии биообъектов с биологически активными веществами в сверхмалых концентрациях, представляет интерес модификация чувствительности биообъектов к широкому спектру внешних факторов. Предполагают, что могут оказаться чрезвычайно высокими синергетические эффекты совокупного воздействия химических агентов на уровне сверхмалых доз.

В 1990 г. в США была создана корпорация фармакологов и химиков для проведения исследований биологически активных веществ в сверхмалых дозах. За прошедшие годы число научно-исследовательских учреждений, занимающихся этой проблемой, значительно возросло, существенно расширился и спектр изучаемых вопросов. В сентябре 1995 г. в Принстоне (США) состоялся международный семинар, на котором были детально рассмотрены различные аспекты проблемы воздействия на человека низких доз разнообразных химических веществ, находящихся в окружающей среде (в том числе и на производственных объектах), приводящих к таким последствиям, как утрата толерантности (переносимости) или даже сенсibilизация к последующим воздействиям химических веществ, в частности в сверхмалых дозах и концентрациях.

Полагают, что в результате воздействия сверхмалых доз веществ развивается состояние, обозначаемое в настоящее время как повышенная чувствительность к множеству химических веществ — «множественная химическая чувствительность» (*Multiple Chemical Sensitivity, MCS*), или «болезнь окружающей среды» (*Environmental illness*). Состояние MCS представляет собой приобретенное хроническое полисимптомное заболевание, проявляющееся в возникновении самых различных симптомов в ответ на воздействие широкого круга соединений, содержащихся в воздухе, воде, пищевых продуктах, лекарственных веществах, косметике в очень низких, ранее легко переносимых дозах [1].

Вопрос о существовании MCS вызвал множество споров. Возражения в отношении MCS обусловлены рядом причин. Во-первых, невозможно строго идентифицировать истинную чувствительность к химическим веществам из-за недостоверности сведений пациентов о заболеваниях, связанных с химическими воздействиями. Во-вторых, симптоматика MCS чрезвычайно многообразна и перекликается с симптомами других заболеваний, таких как некоторые соматические заболевания, фибромиалгия, синдром хронической усталости, посттравматическое стрессовое состояние. Наконец, неизвестен физиологический механизм, объясняющий развитие MCS, на сегодняшний день нет биомаркера, выявляющего данное заболевание [2].

Клинические наблюдения в странах Северной Америки и Европы показывают, что непрерывно возрастает количество больных, обнаруживающих чувствительность к чрезвычайно низким уровням химических веществ, попадающих в окружающую среду (пестициды, растворители, лекарственные препараты, пищевые добавки, промышленные химические продукты и др.), а также находящихся в атмосфере так называемых «патогенных зданий».

Приводятся данные, что до 15% американцев, не связанных с промышленным производством, имеют проявления синдрома MCS на субклиническом уровне. Речь идет о молодых людях и активной части населения пожилого возраста, из них 30% составляют служащие и сельские жители. Эти факты свидетельствуют об актуальности обозначенной проблемы и о необходимости проведения широких систематических исследований.

Установлено, что патология MCS развивается в две стадии. На первой стадии постепенно утрачивается толерантность вследствие острого или хронического воздействия загрязняющих веществ в окружающей среде (чаще всего это пестициды и промышленные химикаты). Вторая стадия характеризуется возникновением многочисленных симптомов в результате воздействия исключительно низких доз ранее хорошо переносимых веществ, содержащихся в воздухе, воде, пищевых продуктах, лекарствах, косметических препаратах и т.п.

Таким образом, гиперчувствительность, первоначально развившаяся к одному агенту или к одному классу веществ, постепенно переходит в неспецифическую гиперреактивность (рис. 1).

В силу структурного многообразия веществ, вызывающих эту патологию, аллергическая природа процесса маловероятна [3]. Кроме того, у пациентов, страдающих MCS, не отмечалось вовлечения в данный патологический процесс иммуноглобулинов, а также высвобождения гистамина и других химических веществ, сопровождающих развитие аллергии [4].

В качестве типичных инициаторов синдрома MCS называют пестициды и растворители. Особое внимание обращено на фосфорорганические вещества. Отмечено, что даже запах этих веществ способен вызывать симптомы острого поражения

у больных с данным синдромом. Поэтому необходимо проведение широких исследований по выявлению химических веществ, обладающих наибольшим потенциалом в отношении развития указанной патологии.

В связи с этим отметим, что, по мнению ряда исследователей, термин *Multiple Chemical Sensitivity* не передает сути данного процесса, так как не указывает на источник его происхождения и не обозначает потенциально инвалидизирующий характер болезни. Кроме того, большую, если не главную, роль в возникновении заболевания отводят индивидуальной чувствительности или физиологической восприимчивости. Предполагают, что в данном случае речь идет о принципиально новом виде токсического эффекта, когда токсичность зависит не столько от уровня дозы, сколько от особенностей взаимодействия «доза—биообъект».

В качестве альтернативного был предложен термин «потеря толерантности, вызванная токсичными веществами» (*toxicant-induced loss of tolerance, TILT*). Данный термин имеет ряд преимуществ перед MCS. Во-первых, он отражает суть патологического процесса так, каким он представляется врачам и пациентам. Во-вторых, он допускает возможность инициирования процесса различными токсичными веществами. Наконец, он заостряет внимание на химической чувствительности и соответственно на механизме возникновения болезни, который может быть предметом объективного исследования.

### О патогенезе MCS

Существует несколько гипотез патогенеза синдрома MCS. Согласно одной из них, MCS является следствием развития нейрогенного воспаления [3]. Авторы этой концепции полагают, что ключевую роль в данном процессе играют хемочувствительные нервы, их рецепторы и медиаторы. Находящиеся в воздухе вещества активируют сенсорные рецепторы, ответственные за восприятие раздражений. Активация осуществляется по двум механизмам. Согласно одному из них, рецепторы активируются вследствие адсорбции веществ, что считается справедливым в отношении алканов, алкилбензолов, спиртов, кетонов, простых эфиров.

По второму механизму вещества активируют рецепторы путем химических реакций. Они могут разрывать дисульфидные связи в рецепторных белках или взаимодействовать с нуклеофильными группами. Формальдегид, акролеин, хлорбензальмадонитрилы и подобные им вещества раздражающего действия реагируют с меркаптогруппами рецепторов. Окислители типа озона и хлора могут окислять меркаптогруппы. С



Рис. 1. Схема развития синдрома MCS

этим же группами взаимодействуют амины. Другие нуклеофильные группы рецепторов (ОН и NH<sub>2</sub>) могут участвовать в связывании изоцианатов и альдегидов.

Описаны предварительные результаты обследования больных с назальной патологией, а также пациентов со слизистой десквамацией, железистой гиперплазией, лимфоцитарными инфильтратами и периферической инфильтрацией нервных волокон. Считают, что воспаление нервных волокон представляет собой модель, в которой существует обратная связь между воспалительной реакцией на воздействие низких доз раздражающих веществ и эпителиальными изменениями, вызванными воспалением. В таком случае мультиорганные симптомы могут быть объяснены в рамках концепции нейрогенного запуска [5] (рис. 2).

Для понимания сущности патологических процессов, реализуемых в состоянии MCS, необходимо знание механизмов запуска симптомокомплекса, характерного для данного заболевания. Поскольку MCS развивается при воздействии широкого спектра химических веществ, вероятно, что эта болезнь есть результат скорее всего общего неврологического заболевания, чем проявление патологий, специфичных для каждого химического вещества. Лимбическая система интегрирует и преобразует стимулы из внешней среды в разнообразные ответы и тем самым она оказывается ответственной за широкий круг симптомов MCS. Считают, что симптомы MCS обу-

словлены развитием процесса сенсибилизации, протекающего в специфических областях лимбической системы головного мозга [6]. Исследователи установили, что для изучения MCS подходящей моделью может служить сенсибилизация этой системы у грызунов. Некоторые особенности сенсибилизации у грызунов сходны с таковыми в процессе MCS, включая возрастающее повышение чувствительности к лекарственным препаратам и химическим веществам, явное постоянство сверхчувствительности во времени, распространение сенсибилизации в ответ на иные стимулы, чем те, что ее вызвали.

К проявлениям сенсибилизации у грызунов относят постепенное и стойкое усиление выраженности поведенческих или нейрорхимических реакций в ответ на повторное воздействие стрессорных факторов и лекарственных веществ.

Согласно многочисленным сообщениям, симптомы MCS начинают проявляться по истечении значительного промежутка времени с момента химического воздействия (часто через несколько недель и даже месяцев). Это говорит о том, что в процесс вовлечены временные механизмы. Изучение поведенческой сенсибилизации показало четкое временное и анатомическое различия между событиями, составляющими начало и дальнейшее развитие сенсибилизации лимбической системы головного мозга. Установлено, что в начальной стадии этого процесса в среднем мозге происходит ряд переходных изменений, которые и запускают перманентные нарушения в диэнце-

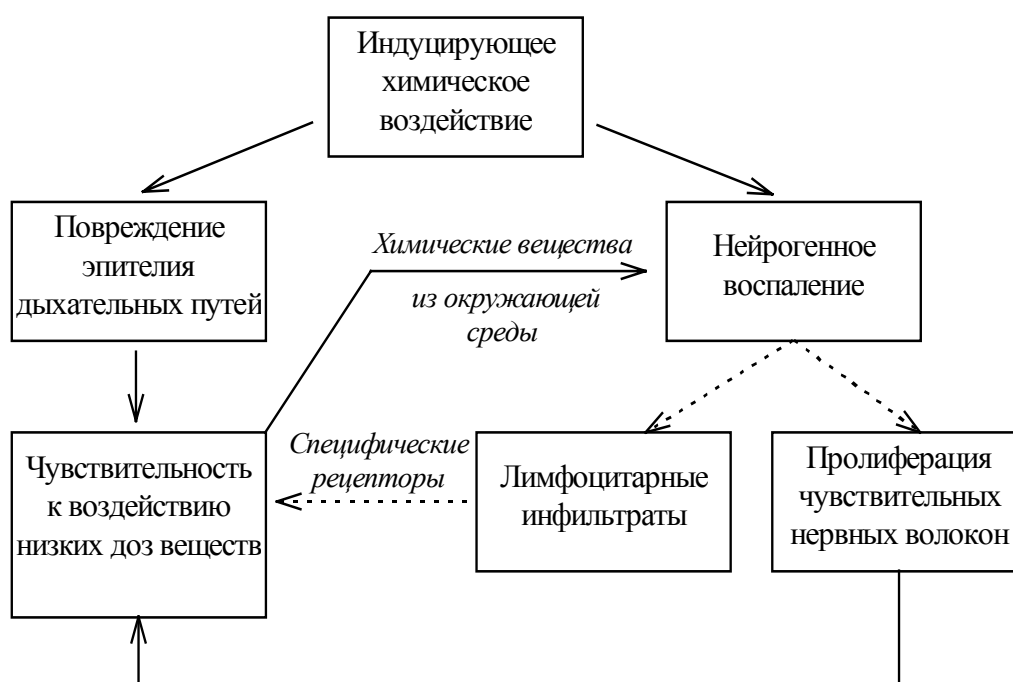


Рис. 2. Предполагаемый механизм развития нейрогенного воспаления и синдрома MCS

фальной области, ответственной за степень выраженности сенситизации. По мере прогрессирования процесса организм проходит разные стадии, представляющие собой последовательный ряд биохимических и молекулярных изменений, которые со временем усугубляются. Поэтому возникает задача определения конечных физиологических состояний, которые могли бы служить диагностическими критериями MCS.

Широкие клинические обследования показали, что лишь у части населения развивается MCS — патологический процесс как результат химического воздействия. У большей же части в ответ на воздействие возникают компенсаторные изменения, которые рассматриваются как адаптивные реакции, обеспечивающие поддержание гомеостаза.

Установлено, что ряд химических соединений, вызывающих симптомы MCS (включая пестициды и растворители), способен приводить к развитию судорожной активности в лимбических структурах. Известно, что сенситизация лимбических путей связана с такими состояниями у людей, как паническое расстройство и психоз. Оппоненты потенциального использования сенситизации в качестве модели MCS у людей основываются на том, что химическая стимуляция превышает те уровни воздействия факторов окружающей среды, которые оказывают влияние на организм человека.

Клиническая картина синдрома MCS чрезвычайно многообразна (рис. 3) [3]. У больных отмечаются воспалительные проявления различной выраженности на слизистых оболочках глаз,



Рис. 3. Основные состояния, присущие синдрому MCS

верхних и нижних дыхательных путях, в желудочно-кишечном тракте, в сосудистой системе, коже и суставах. Наблюдаются нарушения функций различных систем организма — нейромышечной, скелетной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной. Больные жалуются на головные боли и головокружения, нарушение сна, утомляемость, раздражительность. Отмечаются случаи нарушения памяти или концентрации внимания, ощущения утраты реальности, тревожность. Больных часто беспокоят суставные и мышечные боли. Установлено, что у больных с синдромом MCS развивается поражение печени, нервной и иммунной систем.

По характеру жалоб и расстройств больные с MCS часто не могут быть отличимы от больных с «синдромом хронической усталости» (*chronic fatigue syndrome, CFS*). Это синдром неясной этиологии, отмечаемый повсеместно и приводящий к значительным нарушениям трудоспособности.

Клинические обследования, проведенные в 1994 г., позволили выявить у 67% больных фибромиалгией, а также у страдающих от «синдрома хронической усталости» усиление симптомов при воздействии газов, красок, растворителей, у 64% больных обнаружена болезненная чувствительность к трем другим категориям обычных химических воздействий. Установлено, что больные с синдромами MCS и CFS имеют лимбическую энцефалопатию и нарушение порфиринового метаболизма [7].

#### **Роль сверхмалых доз высокотоксичных веществ в развитии MCS. «Синдром войны в Персидском заливе»**

Опираясь на существующие теории патогенеза и используя данные ряда исследований, можно сделать предположение о той роли, которую играют воздействия малых и сверхмалых доз и концентраций веществ в развитии MCS. Малые дозы токсичных соединений при хроническом воздействии представляют собой сенситизирующий фактор, действие которого протекает в форме химического киндинга, когда низкодозовые воздействия токсичного вещества, не вызывающие вначале каких-либо реакций, со временем приводят к значительному снижению порога чувствительности, и тогда не только те же уровни доз, но даже и сверхмалые количества этих и других веществ вызывают сильно выраженную реакцию организма.

Сенситизирующим фактором может быть как однократное высокодозовое, так и повторное низкодозовое воздействие. Последнее, по мнению авторов, наблюдается чаще. Этим объясняется тот факт, что больные с синдромом MCS часто не могут связать свое заболевание с какими-либо

явными травмирующими факторами окружающей среды.

Если низкодозовое воздействие является сенситизирующим фактором, то в основе эффектов сверхмалых доз, вероятно, лежит триггерный механизм.

Одним из примеров патологии MCS считают развитие «синдрома войны в Персидском заливе». Как известно, среди бывших военнослужащих после войны в Персидском заливе распространилось ранее неизвестное заболевание, получившее название «синдром войны в заливе». Свыше 100000 из 700000 ветеранов войны было задействовано в исследовательских программах. При этом 90% обследованных ветеранов предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, раздражительность, головные боли, на боли в мышцах и суставах, затрудненное дыхание, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, а также на расстройство сна, нарушение памяти и прочее.

В отчете Института медицины Национальной академии наук США за 1995 год были рассмотрены двенадцать гипотез возможного происхождения «синдрома войны в заливе». Одной из них, которой было отдано наибольшее предпочтение, являлась гипотеза формирования синдрома MCS среди участников войны в Персидском заливе.

По имеющимся данным, войска антииракской коалиции подвергались воздействию аэрозолей сильнодействующих ядовитых соединений и отравляющих веществ, в частности нервно-паралитического действия. Министерство обороны США сообщило, что в марте 1991 г. 98900 военнослужащих подверглись воздействию зарина в ходе операций по уничтожению объектов хранения химического оружия. Согласно официальным заявлениям представителей Министерства обороны США, сообщений от личного состава о каких-либо эффектах зарина не поступало. Считают, что уровни воздействия были столь низки, что не могли вызвать на тот момент ощутимых нарушений в состоянии здоровья.

Компьютерное моделирование возможных последствий от выбросов отравляющих веществ при уничтожении объектов хранения химического оружия показало, что некоторые формирования могли достаточно долго находиться в атмосфере с подпороговыми концентрациями веществ. При этом концентрации зарина, действию которых подвергались военнослужащие, превышали безопасные уровни для населения ( $0,0001 \text{ мг/м}^3$  за 1 ч), но оставались бессимптомными уровнями ( $0,5 \text{ мг}\cdot\text{мин/м}^3$  и менее). По результатам экспериментов, проводимых на людях, неизменным следствием и признаком бессимптомного уровня воздействия зарина является стойкое изменение электроэнцефалограммы.

Изучение этиологии феномена MCS показало, что среди веществ, инициирующих развитие данного состояния, ведущая роль принадлежит фосфорорганическим пестицидам. Как установлено, в ходе войны в Персидском заливе военнослужащие подвергались воздействию пестицидов, но никаких клинических проявлений на момент воздействия не отмечалось. Эти факты позволяют предположить, что низкодозовое воздействие пестицидов, по аналогии с низкодозовыми воздействиями нервно-паралитических отравляющих веществ (зарин, циклозарин), могло инициировать развитие патологии MCS, проявившейся у ветеранов войны спустя некоторое время. Контакт с отравляющими веществами протекал, по-видимому, в форме химического инцидента, представляя собой сенситизирующий фактор и не вызывая вначале каких-либо реакций. В дальнейшем же в результате значительного снижения порога чувствительности контакт бывших военнослужащих с очень низкими дозами и концентрациями как фосфорорганических, так и других веществ мог привести к выраженной полиорганной реакции — «синдрому войны в Персидском заливе».

Гипотеза, рассматривающая данный синдром как форму проявления феномена MCS, опирается на сильное сходство патологии, развившейся примерно у 11% ветеранов войны в Персидском заливе, с клинической картиной MCS, а также с синдромом хронической усталости: для всех трех патологий характерна разнообразная симптоматика и нарастание расстройств во времени (см. таблицу).

Тот факт, что из всего личного состава войск в районе Персидского залива пострадала лишь часть военнослужащих, также сопоставим с особенностью феномена MCS, а именно, большую роль в возникновении заболеваемости отводят индивидуальной чувствительности или физиологической восприимчивости.

Таким образом, подверженность низким дозам фосфорорганических веществ, наличие скрытого периода, частичная заболеваемость личного состава, а также сходство симптоматики и нарастания ее во времени говорят о том, что неопианное ранее заболевание («синдром войны в Персидском заливе») может быть проявлением феномена MCS.

*Таблица*

**Клинические симптомы, входящие в «синдром войны в Персидском заливе», MCS и синдром хронической усталости**

<b>«Синдром войны в Персидском заливе»</b>	<b>Синдром MCS</b>	<b>Синдром хронической усталости</b>
<i>Основные проявления</i>	<i>Основные проявления</i>	<i>Основные проявления</i>
Утомляемость, головные боли, суставные и мышечные боли, нарушение памяти, расстройство сна, депрессия, расстройства желудочно-кишечного тракта, боли в груди, затрудненное дыхание, различные сыпи	Утомляемость, головные боли, суставные и мышечные боли, нарушение памяти и концентрации внимания, расстройство сна, депрессия	Повторяющиеся приливы усталости с резким, до 40% снижением активности, длящиеся более 6 месяцев
	<i>Дополнительные симптомы</i>	<i>Дополнительные симптомы</i>
	Полиорганные нарушения (расстройства желудочно-кишечного тракта, воспалительные процессы в дыхательной системе, бронхиальная астма и пр.)	Повышенная температура, боли в горле, в лимфатических узлах, головные боли, суставные и мышечные боли, нарушение сна, нейropsychические расстройства (забывчивость, беспорядочное мышление, невозможность сосредоточиться, депрессия)

### Эффект сверхмалых доз и проблема уничтожения химического оружия

В связи с обнаружением эффектов сверхмалых доз и множественной химической чувствительности, а также выявлением «синдрома войны в Персидском заливе» в отечественных средствах массовой информации появился ряд публикаций, направленных на критику программы уничтожения химического оружия в России в отношении обеспечения надлежащей безопасности персонала, населения регионов, прилегающих к объектам уничтожения химического оружия, и окружающей среды. Ставится даже вопрос о пересмотре соответствующих стандартов безопасности.

Вряд ли можно считать такой подход к проблеме уничтожения химического оружия правомерным. Так, в 1995 году Министерство армии США завершило создание установки по сжиганию отравляющих веществ в Туэле, где хранится 42% запасов химического оружия, и в августе 1996 года были начаты операции по его уничтожению. В настоящее время на объекте проводятся эксплуатационные работы, которые планируется завершить в четвертом квартале 2003 года. При проведении работ руководствуются ранее утвержденными стандартами безопасности. Регламентируемые этими стандартами безопасные уровни ни в коем случае нельзя отнести к категории сверхмалых доз.

В настоящее время в зарубежной информации отсутствуют какие-либо сведения о переоценке проблемы обеспечения безопасности уничтожения химического оружия в связи с возможным влиянием эффектов СМД. Ведомства США, ответственные за осуществление программы, считают, что утвержденные стандарты достаточно надежно гарантируют безопасность персонала объектов, населения прилегающих регионов и окружающей среды при функционировании объектов в штатном режиме. Аварийные ситуации различного типа требуют другого подхода к обеспечению безопасности, но и в этом случае эффекты СМД не принимаются во внимание.

Отсутствуют и какие-либо сведения о намерениях США пересмотреть утвержденные стандарты безопасности применительно к отравляющим веществам, подлежащим уничтожению.

Принятые в России предельно допустимые концентрации отравляющих веществ, как правило, значительно ниже величин по стандартам безопасности США и отличаются на шесть или более порядков в меньшую сторону от действующих доз.

Что касается вклада эффектов СМД в состояния типа «синдрома войны в Персидском заливе», то это лишь одна из гипотез, требующих соответствующего экспериментального подтверждения.

\* \* \*

Исследования природы и механизмов эффектов сверхмалых доз смогут внести существенный вклад в выяснение этиологии ряда неописанных ранее заболеваний, способствовать разработке мероприятий, направленных на их профилактику и лечение, открыть новые направления нетрадиционного использования уже известных и создания новых физиологически активных веществ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Fiedler N., Kipen H.* Environmental Health Perspectives, March 1997, v. 105, Supp. 2, p. 409—415.
2. *Weiss B.* Neurotoxicology, 1998, v. 19, № 2, p. 259—268.
3. *Miller C.S.* Environmental Health Perspectives, March 1997, v. 105, Supp. 2, p. 445—453.
4. *Chapman T.* Chemistry and Industry, 1998, 3 August, p. 592.
5. *Bascon R., Meggs W.Y., Frampton M.* Environmental Health Perspectives, March 1997, v. 105, Supp. 2, p. 531—538.
6. *Lorg B.A., Prosd B.M.* Environmental Health Perspectives, March 1997, v. 105, Supp. 2, p. 467—471.
7. *Ziem G., Tamney Y.Mc.* Environmental Health Perspectives, March 1997, v. 105, Supp. 2, p. 417—431