

## WAR EXPOSOME, ЕНДОКРИННІ ДИЗРУПТОРИ ТА ВАЖКІ МЕТАЛИ У СТРУКТУРІ СУЧАСНОЇ ЕКОТОКСИКОЛОГІЇ ВІЙНИ

### THE WAR EXPOSOME, ENDOCRINE DISRUPTORS, AND HEAVY METALS IN THE FRAMEWORK OF MODERN WAR ECOTOXICOLOGY

**Сергієнко Вікторія Олександрівна**, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, проректор з наукової роботи, ДНТ “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”, serhiyenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

**Чемерис Орест Мирославович**, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії №1, ректор, ДНТ “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”, serhiyenko@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-8550-6980>

**Іванченко Наталія Олександрівна**, генеральний директор ДУ "Львівський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України", <https://orcid.org/0000-0002-0112-6962>

**Сергієнко Олександр Олексійович**, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, ДНТ “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”, serhiyenkoa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

<https://doi.org/10.32447/bcet.2026.18>

**Анотація.** Сучасні воєнні конфлікти формують принципово новий тип глобального медико-екологічного навантаження, наслідки якого виходять далеко за межі безпосередніх бойових втрат і гострих травматичних ушкоджень. У розділі узагальнено сучасні наукові уявлення про концепцію war exposome як інтегральну модель кумулятивної експозиції, що поєднує вплив токсичних хімічних агентів, продуктів горіння, дрібнодисперсних частинок, важких металів, ендокринних дизрупторів, психоемоційного стресу та інших чинників довкілля, характерних для територій активних бойових дій. Розглянуто місце концепції експосому в сучасній екологічній медицині та її значення для розуміння довгострокових наслідків війни для громадського здоров'я. Проаналізовано основні джерела токсичного навантаження в умовах війни, зокрема руйнування промислової інфраструктури, пожежі, детонацію боєприпасів, контамінацію атмосферного повітря, водних систем і ґрунтів. Особливу увагу приділено ендокринним дизрупторам та важким металам як ключовим компонентам war exposome, здатним порушувати гормональну регуляцію, індукувати оксидативний стрес, мітохондріальну дисфункцію, системне запалення та епігенетичні зміни. Узагальнено сучасні дані щодо молекулярних механізмів токсичної дії свинцю, кадмію, ртуті та інших металів, а також ролі дрібнодисперсних частинок PM2.5 і продуктів горіння у формуванні нейроендокринних, кардіометаболічних та нейроімунних порушень. Окремо висвітлено значення епігенетичного програмування та концепції Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) у контексті потенційних міжпоколінних наслідків воєнно-асоційованої токсичної експозиції. Розглянуто особливості впливу war exposome на найбільш вразливі групи населення, включаючи вагітних жінок, дітей та військовослужбовців. Обґрунтовано необхідність впровадження сучасних систем біомоніторингу, експосоміки та прецизійних підходів до оцінки кумулятивного екологічного навантаження як важливих інструментів забезпечення екологічної безпеки та збереження громадського здоров'я в умовах війни та післявоєнного відновлення.

**Ключові слова:** war exposome, ендокринні дизруптори, важкі метали, PM2.5, продукти горіння, оксидативний стрес, нейроендокринна дизрегуляція, епігенетика, токсикологія війни, експосоміка, громадське здоров'я, біомоніторинг.

**Abstract.** Modern armed conflicts create a fundamentally new form of global environmental health burden whose consequences extend far beyond direct combat injuries and acute traumatic events. This chapter summarizes contemporary scientific perspectives on the concept of the war exposome as an integrated model of cumulative exposure encompassing toxic chemicals, combustion products, fine particulate matter, heavy metals, endocrine-disrupting chemicals, psychosocial stressors, and other environmental factors characteristic of active conflict zones. The role of the exposome framework in modern environmental medicine and its importance for understanding the long-term health consequences of war are discussed. The major sources of toxic exposure associated with armed conflicts are analyzed, including the destruction of industrial infrastructure, large-scale fires, ammunition detonation, and contamination of air, water, and soil ecosystems. Particular attention is devoted to endocrine-disrupting chemicals and heavy metals as key components of the war exposome capable of impairing hormonal regulation, inducing oxidative stress, mitochondrial dysfunction, chronic inflammation, and epigenetic alterations. Current evidence regarding the molecular mechanisms of toxicity of lead, cadmium, mercury, and other metals is reviewed, together with the role of PM2.5 and combustion-derived pollutants in the development of neuroendocrine, cardiometabolic, and neuroimmune disturbances. Special emphasis is placed on epigenetic programming and the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) concept as potential mechanisms underlying the transgenerational consequences of war-related toxic exposure. The chapter also addresses the vulnerability of specific population groups, including pregnant women, children, and military personnel. Finally, the importance of biomonitoring, exposomics, and precision environmental health approaches is highlighted as a scientific basis for assessing cumulative environmental burden and developing effective public health strategies aimed at mitigating the long-term consequences of war and supporting post-conflict recovery.

**Keywords:** war exposome, endocrine-disrupting chemicals, heavy metals, PM2.5, combustion products, oxidative stress, neuroendocrine dysregulation, epigenetics, war toxicology, exposomics, public health, biomonitoring.

## **1. WAR EXPOSOME ЯК НОВА МЕДИКО-ЕКОЛОГІЧНА ПАРАДИГМА**

### **1.1. Трансформація екологічної медицини в умовах сучасних воєнних конфліктів**

Сучасні збройні конфлікти формують принципово нову модель глобального медико-екологічного навантаження, у межах якої наслідки війни виходять далеко за межі гострої бойової травми та безпосередніх втрат серед населення. Якщо у XX столітті військова медицина концентрувалася переважно на лікуванні механічних ушкоджень, інфекційних ускладнень і гострих психічних травм, то у XXI столітті дедалі більшого значення набувають довготривалі екотоксикологічні та нейроендокринні наслідки війни, пов'язані з масштабним руйнуванням

довкілля та інфраструктури, тривалою контамінацією екосистем і формуванням хронічного мультитоксичного навантаження на населення<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Сучасна війна є не лише гуманітарною чи військово-політичною кризою, але й складним екологічним феноменом, здатним визначати структуру громадського здоров'я протягом десятиліть після завершення активної фази бойових дій. Руйнування металургійних комбінатів, нафтобаз, хімічних підприємств, електростанцій, транспортної інфраструктури та систем водоочищення супроводжується вивільненням значної кількості токсичних речовин у навколишнє середовище. Унаслідок цього формується масштабне техногенне навантаження на атмосферне повітря, водні системи та ґрунтовий покрив, що характеризується високою тривалістю екологічної персистенції та складною багатокомпонентною токсичною дією<sup>6,7,8,9</sup>.

Особливого значення набувають концепції «здоров'я навколишнього середовища», які розглядають здоров'я людини у нерозривному взаємозв'язку зі станом екосистеми. Сучасна екологічна медицина дедалі більше відходить від ізольованого аналізу окремих токсикантів і переходить до інтегральних моделей кумулятивного навантаження та змішаної токсикології, що дозволяють оцінювати комбінований вплив численних хімічних, фізичних, біологічних та психосоціальних стресорів<sup>10,11,12,13</sup>.

Однією з ключових міждисциплінарних концепцій сучасної екологічної медицини стала модель експозому (exposome), запропонована Christopher Wild у 2005 році<sup>14</sup>. Відповідно до сучасних уявлень, експозом охоплює сукупність усіх зовнішніх впливів, які діють на організм людини протягом життя, включаючи хімічні токсиканти, фізичні фактори, нутритивні особливості, психоемоційні стресори, урбанізаційні впливи та соціальні детермінанти здоров'я<sup>15,16,17,18</sup>. На відміну від класичної токсикології, яка традиційно аналізує вплив окремих агентів, концепція експозому розглядає людину як частину динамічної системи взаємодії з навколишнім середовищем.

<sup>1</sup> C.P. Wild, 'Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 14, no. 8, 2005, pp. 1847-1850.

<sup>2</sup> G.W. Miller and D.P. Jones, 'The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome', *Toxicological Sciences*, vol. 137, no. 1, 2014, pp. 1-2.

<sup>3</sup> S.M. Rappaport, 'Implications of the Exposome for Exposure Science', *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, vol. 21, no. 1, 2011, pp. 5-9.

<sup>4</sup> M. Vrijheid et al., 'The Exposome: A New Paradigm to Study the Impact of Environment on Health', *Thorax*, vol. 69, no. 9, 2014, pp. 876-878.

<sup>5</sup> A.C. Gore et al., 'EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals', *Endocrine Reviews*, vol. 36, no. 6, 2015, pp. E1-E150.

<sup>6</sup> L.N. Vandenberg et al., 'Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses', *Endocrine Reviews*, vol. 33, no. 3, 2012, pp. 378-455.

<sup>7</sup> E. Diamanti-Kandarakis et al., 'Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement', *Endocrine Reviews*, vol. 30, no. 4, 2009, pp. 293-342.

<sup>8</sup> J.J. Heindel et al., 'Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders', *Reproductive Toxicology*, vol. 68, 2017, pp. 3-33.

<sup>9</sup> D.J.P. Barker, 'The Developmental Origins of Adult Disease', *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 23, no. 6, 2004, pp. 588S-595S.

<sup>10</sup> P.D. Gluckman and M.A. Hanson, 'Developmental Origins of Disease Paradigm: A Mechanistic and Evolutionary Perspective', *Pediatric Research*, vol. 56, no. 3, 2004, pp. 311-317.

<sup>11</sup> R.D. Brook et al., 'Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease', *Circulation*, vol. 121, no. 21, 2010, pp. 2331-2378.

<sup>12</sup> C.A. Pope and D.W. Dockery, 'Health Effects of Fine Particulate Air Pollution: Lines That Connect', *Journal of the Air & Waste Management Association*, vol. 56, no. 6, 2006, pp. 709-742.

<sup>13</sup> D.E. Schraufnagel, 'The Health Effects of Ultrafine Particles', *Experimental & Molecular Medicine*, vol. 52, no. 3, 2020, pp. 311-317.

<sup>14</sup> P.J. Landrigan et al., 'The Lancet Commission on Pollution and Health', *The Lancet*, vol. 391, no. 10119, 2018, pp. 462-512.

<sup>15</sup> WHO, *Environmental Health in Emergencies and Disasters: A Practical Guide*, Geneva, World Health Organization, 2021.

<sup>16</sup> UNEP, *Environmental Consequences of the War in Ukraine: Preliminary Assessment*, Nairobi, United Nations Environment Programme, 2022.

<sup>17</sup> M.L. Block and L. Calderón-Garcidueñas, 'Air Pollution: Mechanisms of Neuroinflammation and CNS Disease', *Trends in Neurosciences*, vol. 32, no. 9, 2009, pp. 506-516.

<sup>18</sup> L.G. Costa et al., 'Neurotoxicity of Traffic-Related Air Pollution', *NeuroToxicology*, vol. 59, 2017, pp. 133-139.

Подальший розвиток цієї концепції в умовах сучасних збройних конфліктів привів до формування поняття war exposome - специфічного різновиду експозому, характерного для територій активних бойових дій. War exposome являє собою комплексну систему взаємопов'язаних токсичних і стресових впливів, які виникають унаслідок вибухових процесів, масштабних пожеж, руйнування промислових об'єктів, деградації санітарної інфраструктури, вимушеної міграції населення та хронічного психоемоційного стресу та їхній сумарний довгостроковий вплив на здоров'я людини<sup>19,20,21,22</sup>.

На відміну від локальних техногенних катастроф, war exposome характеризується винятковою тривалістю, багатокомпонентністю та невизначеністю експозиції. Населення одночасно піддається впливу великої кількості токсичних агентів у поєднанні з нутритивним дефіцитом, інфекційними ризиками, порушенням доступу до медичної допомоги та хронічним стресом. Саме тому сучасні війни розглядаються не лише як військово-політичні події, а як масштабні екотоксикологічні процеси, здатні формувати довготривалі нейроендокринні, метаболічні, імунологічні та епігенетичні наслідки<sup>23,24,25,26</sup>.

### **1.2. Хімічне навантаження у структурі war exposome**

Одним із центральних компонентів war exposome є хімічне забруднення навколишнього середовища. Вибухи боєприпасів, руйнування промислових об'єктів, горіння паливно-мастильних матеріалів, детонація вибухових речовин і масштабні пожежі супроводжуються утворенням складних токсичних аерозолів та вивільненням значної кількості небезпечних хімічних сполук<sup>27,28,29,30</sup>.

У навколишнє середовище потрапляють важкі метали, поліциклічні ароматичні вуглеводні, діоксини, фурани, легкі органічні сполуки, продукти неповного горіння, мікропластик, а також дрібнодисперсні частинки PM<sub>2.5</sub> і PM<sub>10</sub> – ключові екологічні показники, які визначають рівень забруднення повітря дрібнодисперсними частинками. Особливу небезпеку становлять ультрадисперсні частинки, які завдяки малому аеродинамічному діаметру здатні проникати у

<sup>19</sup> P. Grandjean and P.J. Landrigan, 'Neurobehavioural Effects of Developmental Toxicity', *The Lancet Neurology*, vol. 13, no. 3, 2014, pp. 330-338.

<sup>20</sup> ATSDR, *Toxicological Profile for Lead*, Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2020.

<sup>21</sup> ATSDR, *Toxicological Profile for Cadmium*, Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012.

<sup>22</sup> ATSDR, *Toxicological Profile for Mercury*, Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2022.

<sup>23</sup> G. Flora, D. Gupta and A. Tiwari, 'Toxicity of Lead: A Review with Recent Updates', *Interdisciplinary Toxicology*, vol. 5, no. 2, 2012, pp. 47-58.

<sup>24</sup> G. Genchi et al., 'The Effects of Cadmium Toxicity', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, no. 11, 2020, 3782.

<sup>25</sup> G. Bjørklund et al., 'The Toxicology of Mercury: Current Research and Emerging Trends', *Environmental Research*, vol. 159, 2017, pp. 545-554.

<sup>26</sup> P.B. Tchounwou et al., 'Heavy Metal Toxicity and the Environment', *EXS*, vol. 101, 2012, pp. 133-164.

<sup>27</sup> M. Valko, H. Morri, and M.T.D. Cronin, 'Metals, Toxicity and Oxidative Stress', *Current Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 10, 2005, pp. 1161-1208.

<sup>28</sup> J. Liu, R.A. Goyer and M.P. Waalkes, 'Toxic Effects of Metals', in *Casarett and Doull's Toxicology*, 9th ed., New York, McGraw-Hill, 2019.

<sup>29</sup> C. Gundacker, and M. Hengstschläger, 'The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Heavy Metals', *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 162, no. 9-10, 2012, pp. 201-206.

<sup>30</sup> L. Hou et al., 'Environmental Chemical Exposures and Human Epigenetics', *International Journal of Epidemiology*, vol. 41, no. 1, 2012, pp. 79-105.

дистальні відділи легень, потрапляти у системний кровотік і долати гематоенцефалічний бар'єр<sup>31,32,33,34</sup>.

Суттєвою особливістю забруднення внаслідок військових дій є мультиметалевий та мультикомпонентний характер токсичного навантаження. У реальних умовах населення піддається не ізольованому впливу окремих токсикантів, а комплексній дії сумішей, токсичність яких може значно перевищувати ефекти індивідуальних компонентів. Саме тому сучасна токсикологія дедалі більше орієнтується на концепції вивчення кумулятивного ризику, які враховує адитивні, потенціюючі та синергічні ефекти комбінованої експозиції<sup>35,36,37</sup>.

Важливе місце у структурі war exposome займають ендокринні дизруптори (ЕД) – екзогенні речовини або суміші, здатні порушувати функціонування ендокринної системи та індукувати несприятливі біологічні ефекти на рівні організму, потомства або популяції<sup>38, 39,40</sup>. Принциповою особливістю ЕД є здатність діяти у надзвичайно низьких концентраціях, демонструвати нелінійні дозо-ефектні залежності та формувати довготривалі епігенетичні зміни.

На відміну від класичних цитотоксичних агентів, дія EDCs реалізується переважно через порушення тонких механізмів гормональної сигналізації. Встановлено, що багато ендокринних дизрупторів здатні взаємодіяти з естрогеновими, андрогеновими та тиреоїдними рецепторами, модифікувати активність ферментів стероїдогенезу, впливати на експресію генів та змінювати міжклітинний сигналінг<sup>41,42,43,44</sup>.

### 1.3. Важкі метали як ключовий компонент war exposome

Серед численних токсикантів особливе значення мають важкі метали, які належать до найбільш персистентних і біоаккумулятивних забруднювачів сучасного довкілля. На відміну від більшості органічних сполук, метали практично не піддаються біологічній деградації, здатні тривалий час циркулювати у біосфері та накопичуватися у ґрунтах, водних системах, рослинах, тваринах і тканинах людини<sup>45, 46, 47,48</sup>.

<sup>31</sup> F. Perera and J. Herbstman, 'Prenatal Environmental Exposures, Epigenetics, and Disease', *Reproductive Toxicology*, vol. 31, no. 3, 2011, pp. 363-373.

<sup>32</sup> R. Barouki et al., 'Developmental Origins of Non-Communicable Disease: Implications for Research and Public Health', *Environmental Health*, vol. 11, 2012, 42.

<sup>33</sup> J.J. Heindel et al., 'Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences', *Endocrinology*, vol. 156, no. 10, 2015, pp. 3416-3421.

<sup>34</sup> D.C. Bellinger, 'Very Low Lead Exposures and Children's Neurodevelopment', *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 20, no. 2, 2008, pp. 172-177.

<sup>35</sup> B.P. Lanphear et al., 'Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function', *Environmental Health Perspectives*, vol. 113, no. 7, 2005, pp. 894-899.

<sup>36</sup> L. Trasand, et al., 'Burden of Disease and Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union', *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 100, no. 4, 2015, pp. 1245-1255.

<sup>37</sup> A. Bergman et al., *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*, Geneva, WHO/UNEP, 2013.

<sup>38</sup> H. Selye, 'Stress and the General Adaptation Syndrome', *British Medical Journal*, vol. 1, no. 4667, 1950, pp. 1383-1392.

<sup>39</sup> B.S. McEwen, 'Protective and Damaging Effects of Stress Mediators', *New England Journal of Medicine*, vol. 338, no. 3, 1998, pp. 171-179.

<sup>40</sup> B.S. McEwen and P. Tucker, 'Critical Biological Pathways for Chronic Psychosocial Stress and Research Opportunities to Advance the Consideration of Stress in Chemical Risk Assessment', *American Journal of Public Health*, vol. 101, suppl. 1, 2011, pp. S131-S139.

<sup>41</sup> G.M. Slavich, 'Psychoneuroimmunology of Stress and Mental Health', *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*, 2020.

<sup>42</sup> L. Calderón-Garcidueñas et al., 'Brain Inflammation and Alzheimer's-Like Pathology in Individuals Exposed to Severe Air Pollution', *Toxicologic Pathology*, vol. 32, no. 6, 2004, pp. 650-658.

<sup>43</sup> P.J. Landrigan and R.A. Etzel, *Textbook of Children's Environmental Health*, Oxford University Press, 2014.

<sup>44</sup> P. Grandjean, *Only One Chance: How Environmental Pollution Impairs Brain Development and How to Protect the Brains of Next Generation*, Oxford University Press, 2013.

<sup>45</sup> WHO, *Air Pollution and Child Health: Prescribing Clean Air*, Geneva, World Health Organization, 2018.

<sup>46</sup> World Bank, *The Toll of War: The Economic and Social Consequences of the Conflict in Ukraine*, Washington DC, 2023.

<sup>47</sup> UNEP, *Addressing Environmental Consequences of Armed Conflicts*, Nairobi, 2020.

<sup>48</sup> L. S. Birnbau, and S.E. Fenton, 'Cancer and Developmental Exposure to Endocrine Disruptors', *Environmental Health Perspectives*, vol. 111, no. 4, 2003, pp. 389-394.

У сучасній екотоксикології важкі метали розглядаються не лише як класичні цитотоксичні агенти, але і як активні ендокринні дизруптори та мультитаргетні токсиканти, здатні одночасно впливати на нервову систему, ендокринні осі, імунну регуляцію, енергетичний метаболізм та функціонування мітохондрій<sup>49, 50, 51, 52</sup>. Особливої актуальності ця проблема набуває в умовах війни, коли руйнування промислової інфраструктури та застосування боєприпасів супроводжуються масовим вивільненням металовмісних аерозолів.

У навколишнє середовище потрапляють свинець, кадмій, ртуть, нікель, хром, сурма, мідь, барій та інші метали, що входять до складу боєприпасів, бронетехніки, вибухових сумішей, акумуляторів і промислового обладнання<sup>53,54,55</sup>. Після осідання вони включаються у харчові ланцюги, накопичуються у ґрунтах та водних системах і формують тривале токсичне навантаження навіть після завершення активної фази бойових дій.

Особливу небезпеку становить хронічний вплив малих доз – тривалий вплив низьких концентрацій токсикантів. На відміну від гострих інтоксикацій, така експозиція часто не супроводжується вираженою клінічною симптоматикою на ранніх етапах, однак здатна роками підтримувати системне запалення, оксидативний стрес (ОС), нейроендокринну дизрегуляцію та епігенетичні порушення<sup>56,57,58,59</sup>.

#### **1.4. Оксидативний стрес і нейроендокринна дизрегуляція**

Незалежно від природи токсиканта, одним із центральних патогенетичних механізмів war exposome є ОС. Комбінований вплив важких металів, PM2.5, продуктів горіння, поліциклічних ароматичних вуглеводнів і хронічного психоемоційного стресу супроводжується надмірною генерацією реактивних форм кисню (ROS), виснаженням антиоксидантних систем та порушенням мітохондріального метаболізму<sup>60</sup>.

Хронічний ОС ушкоджує клітинні мембрани, білки, мітохондрії та ДНК, створюючи передумови для розвитку нейродегенерації, ендотеліальної дисфункції, метаболічного синдрому (МС), серцево-судинної патології та канцерогенезу<sup>61, 62</sup>. Важливе значення має також активація NF-

<sup>49</sup> R.T. Zoeller, et al., 'Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society', *Endocrinology*, vol. 153, no. 9, 2012, pp. 4097-4110.

<sup>50</sup> J.J. Heindel, R. Newbold, and T.T. Schug, 'Endocrine Disruptors and Obesity', *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 11, no. 11, 2015, pp. 653-661.

<sup>51</sup> K.P. Phillips and W.G. Foster, 'Key Developments in Endocrine Disrupter Research and Human Health', *Journal of Toxicology and Environmental Health B*, vol. 11, no. 5-6, 2008, pp. 322-344.

<sup>52</sup> D.B. Miller and J.P. O'Callaghan, 'Do Early-Life Insults Contribute to the Late-Life Development of Parkinson and Alzheimer Diseases?', *Metabolism*, vol. 57, suppl. 2, 2008, pp. S44-S49.

<sup>53</sup> L. Calderón-Garcidueñas and R. Torres-Jardón, 'Air Pollution, Socioeconomic Status, and Children's Cognition in Megacities', *Frontiers in Psychology*, vol. 3, 2012, p. 217.

<sup>54</sup> M. Guxens and J. Sunyer, 'A Review of Epidemiological Studies on Neuropsychological Effects of Air Pollution', *Swiss Medical Weekly*, vol. 141, 2012, p. w13322.

<sup>55</sup> M. Jaishankar et al., 'Toxicity, Mechanism and Health Effects of Some Heavy Metals', *Interdisciplinary Toxicology*, vol. 7, no. 2, 2014, pp. 60-72.

<sup>56</sup> K. Vrijens, V. Bollati and T.S. Nawrot, 'MicroRNAs as Potential Signatures of Environmental Exposure or Effect: A Systematic Review', *Environmental Health Perspectives*, vol. 123, no. 5, 2015, pp. 399-411.

<sup>57</sup> M.C. Senut et al., 'Lead Exposure Disrupts Global DNA Methylation in Human Embryonic Stem Cells and Alters Their Neuronal Differentiation', *Toxicological Sciences*, vol. 139, no. 1, 2014, pp. 142-161.

<sup>58</sup> WHO, *Chemical Safety and Health*, Geneva, World Health Organization, 2020.

<sup>59</sup> UNEP, *Frontiers 2022: Noise, Blazes and Mismatches*, Nairobi, United Nations Environment Programme, 2022.

<sup>60</sup> P.J. Landrigan and R. Fuller, 'Pollution, Health and Development: The Need for a New Paradigm', *Reviews on Environmental Health*, vol. 30, no. 4, 2015, pp. 251-255.

<sup>61</sup> M.C. Senut et al., 'Lead Exposure Disrupts Global DNA Methylation in Human Embryonic Stem Cells and Alters Their Neuronal Differentiation', *Toxicological Sciences*, vol. 139, no. 1, 2014, pp. 142-161.

<sup>62</sup> P.J. Landrigan and R. Fuller, 'Pollution, Health and Development: The Need for a New Paradigm', *Reviews on Environmental Health*, vol. 30, no. 4, 2015, pp. 251-255.

кВ-залежних сигнальних шляхів, що супроводжується розвитком системного запалення та порушенням нейроімунної регуляції.

Окрему роль у структурі war exposome відіграє хронічний психоемоційний стрес. Тривала активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової (ГН)-осі супроводжується гіперсекрецією кортизолу, порушенням циркадних ритмів, розвитком аллостатичного перевантаження та змінами автономної нервової регуляції. Сучасні дослідження демонструють, що психологічний стрес здатний потенціювати токсичність ксенобіотиків, посилюючи ОС, змінюючи проникність гематоенцефалічного бар'єра та порушуючи функціонування антиоксидантних систем<sup>63,64</sup>.

Таким чином, war exposome є складною інтегральною моделлю кумулятивного навантаження, у межах якої одночасно реалізуються механізми токсикологічного, нейроендокринного, імунологічного та психосоціального навантаження. Сучасна війна формує принципово новий тип екологічного навантаження, здатний визначати структуру громадського здоров'я протягом багатьох десятиліть.

## 2. КОНЦЕПЦІЯ ЕНДОКРИННИХ ДИЗРУПТОРІВ У СУЧАСНІЙ ТОКСИКОЛОГІЇ

### 2.1. Формування концепції ендокринних дизрупторів

Концепція ендокринних дизрупторів є однією з ключових парадигм сучасної екологічної медицини, молекулярної ендокринології та екологічної токсикології. Упродовж останніх десятиліть накопичено значний обсяг експериментальних, клінічних та епідеміологічних даних, які свідчать про здатність численних антропогенних хімічних речовин порушувати функціонування ендокринної системи навіть у надзвичайно низьких концентраціях<sup>65, 66, 67</sup>.

Ендокринна система є складною інтегрованою мережею регуляції, що забезпечує координацію росту, розвитку, репродуктивної функції, енергетичного метаболізму, поведінкових реакцій та адаптації до стресу. Порушення гормональної сигналізації супроводжується системними патологічними ефектами, які можуть реалізовуватися як на рівні окремих органів і систем, так і на популяційному рівні<sup>68,69,70,71</sup>.

Перші переконливі докази ендокринних дизрупторів були отримані після застосування діетилстильбестролу у вагітних жінок у середині ХХ століття. Надалі було продемонстровано, що внутрішньоутробний вплив цієї сполуки асоціюється з аномаліями розвитку репродуктивної системи, підвищеним ризиком аденокарциноми, безпліддям та порушенням статевого розвитку у потомства<sup>72,73</sup>. Саме ці спостереження стали одним із фундаментальних підґрунть для формування сучасної концепції ендокринної дизрупції.

---

<sup>63</sup> M. Jaishankar et al., 'Toxicity, Mechanism and Health Effects of Some Heavy Metals', *Interdisciplinary Toxicology*, vol. 7, no. 2, 2014, pp. 60-72.

<sup>64</sup> M.C. Senut et al., 'Lead Exposure Disrupts Global DNA Methylation in Human Embryonic Stem Cells and Alters Their Neuronal Differentiation', *Toxicological Sciences*, vol. 139, no. 1, 2014, pp. 142-161.

<sup>65</sup> A.C. Gore et al., 'EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals', *Endocrine Reviews*, vol. 36, no. 6, 2015, pp. E1-E150.

<sup>66</sup> L.N. Vandenberg et al., 'Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses', *Endocrine Reviews*, vol. 33, no. 3, 2012, pp. 378-455.

<sup>67</sup> E. Diamanti-Kandarakis et al., 'Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement', *Endocrine Reviews*, vol. 30, no. 4, 2009, pp. 293-342.

<sup>68</sup> Ibid 65.

<sup>69</sup> Ibid 66.

<sup>70</sup> Ibid 67.

<sup>71</sup> J.J. Heindel et al., 'Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders', *Reproductive Toxicology*, vol. 68, 2017, pp. 3-33.

<sup>72</sup> Ibid 65.

<sup>73</sup> Ibid 66.

Дальший розвиток токсикології продемонстрував, що гормонально активні токсиканти можуть впливати не лише на репродуктивну систему, але й на нейроендокринну регуляцію, метаболічний гомеостаз, імунну відповідь та процеси клітинної диференціації. У 1991 році було офіційно запропоновано термін ЕД, що фактично започаткувало новий напрям сучасної токсикології та науки про екологічне здоров'я<sup>74</sup>.

## **2.2. Основні класи ендокринних дизрупторів**

До основних груп ЕД належать поліхлоровані біфеніли, діоксини, фурани, фталати, бісфенол А, PFAS, органохлорні пестициди, бромовані антипірени, поліциклічні ароматичні вуглеводні та важкі метали<sup>75,76</sup>. Значна частина цих сполук належить до стійких органічних забруднювачів, які характеризуються високою ліпофільністю, тривалим періодом напіввиведення, біоаккумуляцією та здатністю до глобальної атмосферної міграції.

Особливу небезпеку становить те, що сучасна людина практично ніколи не контактує лише з одним токсикантом. У навколишньому середовищі одночасно присутні десятки або сотні хімічних агентів, здатних взаємодіяти між собою та формувати складні адитивні, потенційні або синергічні ефекти<sup>77, 78, 79</sup>. У зв'язку з цим сучасна токсикологія поступово відходить від концепції «одна речовина – один ефект» і дедалі більше орієнтується на вивчення кумулятивного навантаження.

В умовах війни ця проблема набуває особливої актуальності. Горіння пластмас, руйнування полімерних матеріалів, детонація боєприпасів і пожежі промислових об'єктів супроводжуються масовим утворенням хімічних ЕД, які потрапляють у повітря, воду та харчові ланцюги<sup>80,81,82</sup>.

## **2.3. Молекулярні механізми дії ЕД**

Механізми дії ендокринних дизрупторів є надзвичайно складними та багаторівневими. На відміну від класичних токсикантів, їх дія реалізується переважно не через пряме цитотоксичне ушкодження, а через порушення гормональної сигналізації, клітинного метаболізму та регуляції експресії генів<sup>83,84,85</sup>.

Встановлено, що багато ЕД здатні взаємодіяти з естрогеновими, андрогеновими, тиреоїдними та глюкокортикоїдними рецепторами, а також з рецепторами PPAR $\gamma$  і арил-гідрокарбонними рецепторами (AhR). Частина токсикантів імітує дію ендогенних гормонів, інші – блокують рецепторне зв'язування або змінюють функціонування сигнальних каскадів<sup>86</sup>.

---

<sup>74</sup> A.C. Gore et al., 'EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals', *Endocrine Reviews*, vol. 36, no. 6, 2015, pp. E1-E150

<sup>75</sup> Ibid 74.

<sup>76</sup> L.N. Vandenberg et al., 'Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses', *Endocrine Reviews*, vol. 33, no. 3, 2012, pp. 378-455.

<sup>77</sup> Ibid 74.

<sup>78</sup> Ibid 75.

<sup>79</sup> E. Diamanti-Kandarakis et al., 'Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement', *Endocrine Reviews*, vol. 30, no. 4, 2009, pp. 293-342.

<sup>80</sup> R.T. Zoeller, et al., 'Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society', *Endocrinology*, vol. 153, no. 9, 2012, pp. 4097-4110.

<sup>81</sup> J.J. Heindel, R. Newbold, and T.T. Schug, 'Endocrine Disruptors and Obesity', *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 11, no. 11, 2015, pp. 653-661.

<sup>82</sup> K.P. Phillips and W.G. Foster, 'Key Developments in Endocrine Disrupter Research and Human Health', *Journal of Toxicology and Environmental Health B*, vol. 11, no. 5-6, 2008, pp. 322-344.

<sup>83</sup> L. S. Birnbau, and S.E. Fenton, 'Cancer and Developmental Exposure to Endocrine Disruptors', *Environmental Health Perspectives*, vol. 111, no. 4, 2003, pp. 389-394.

<sup>84</sup> Ibid 80.

<sup>85</sup> Ibid 81.

<sup>86</sup> Ibid 82.

Особливе значення має AhR-опосередкована токсичність діоксинів та поліциклічних ароматичних вуглеводнів. Активація AhR-рецептора супроводжується індукцією ферментів CYP450, генерацією ROS, розвитком ОС та системного запалення<sup>87,88</sup>.

Крім рецепторно-опосередкованих механізмів, ЕД здатні впливати на стероїдогенез, тиреоїдний гомеостаз, транспорт гормонів та функціонування ферментних систем. Значна частина цих ефектів реалізується через мітохондріальну дисфункцію, порушення кальцієвого сигналіngu та зміни енергетичного метаболізму клітини.

#### 2.4. Низькодозова токсичність та non-monotonic dose-response relationship

Однією з ключових особливостей ендокринних дизрупторів є їхня здатність спричиняти виражені біологічні ефекти у надзвичайно низьких концентраціях. На відміну від класичної токсикології, де домінує концепція лінійної дозозалежності, для ЕД характерною є нелінійна крива – немонотонна залежність доза-відповідь, за якої низькі концентрації можуть мати суттєві біологічні наслідки<sup>89,90</sup>.

Саме ця особливість значно ускладнює оцінку токсикологічного ризику, оскільки традиційні підходи до визначення безпечних доз не завжди адекватно відображають реальні біологічні ефекти низьких доз. У сучасній літературі активно дискутуються методологічні обмеження оцінки ЕД, включаючи труднощі екстраполяції експериментальних даних на популяційний рівень, вплив експозиції суміші та варіабельність індивідуальної чутливості<sup>91,92,93</sup>.

Особливо вразливими до впливу хімічних речовин, що порушують роботу ендокринної системи є критичні періоди розвитку, включаючи ембріогенез, внутрішньоутробний розвиток, раннє дитинство та пубертатний період. Саме у ці часові вікна гормональна регуляція відіграє визначальну роль у формуванні органів і систем, тому навіть мінімальні порушення ендокринного гомеостазу можуть мати довготривалі наслідки<sup>94,95</sup>.

#### 2.5. Епігенетичні механізми та концепція DOHaD

Сучасні дослідження демонструють, що значна частина віддалених ефектів ЕД реалізується через епігенетичні механізми. Встановлено, що багато токсикантів здатні індукувати зміни метилювання ДНК, модифікації гістонів та дерегуляції мікроРНК, що супроводжується довготривалими змінами експресії генів<sup>96,97</sup>.

Такі епігенетичні порушення можуть мати трансгенераційний характер і розглядаються як один із центральних механізмів фетального програмування у межах онкогенетичної концепції

<sup>87</sup> Ibid 83.

<sup>88</sup> Ibid 80.

<sup>89</sup> LN. Vandenberg et al., 'Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses', *Endocrine Reviews*, vol. 33, no. 3, 2012, pp. 378-455.

<sup>90</sup> E. Diamanti-Kandarakis et al., 'Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement', *Endocrine Reviews*, vol. 30, no. 4, 2009, pp. 293-342.

<sup>91</sup> L. S. Birnbau, and S.E. Fenton, 'Cancer and Developmental Exposure to Endocrine Disruptors', *Environmental Health Perspectives*, vol. 111, no. 4, 2003, pp. 389-394.

<sup>92</sup> R.T. Zoeller, et al., 'Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society', *Endocrinology*, vol. 153, no. 9, 2012, pp. 4097-4110.

<sup>93</sup> J.J. Heindel, R. Newbold, and T.T. Schug, 'Endocrine Disruptors and Obesity', *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 11, no. 11, 2015, pp. 653-661.

<sup>94</sup> J.J. Heindel et al., 'Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders', *Reproductive Toxicology*, vol. 68, 2017, pp. 3-33.

<sup>95</sup> C. Gundacke, and M. Hengstschläger, 'The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Heavy Metals', *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 162, no. 9-10, 2012, pp. 201-206.

<sup>96</sup> K. Vrijens, V. Bollati and T.S. Nawrot, 'MicroRNAs as Potential Signatures of Environmental Exposure or Effect: A Systematic Review', *Environmental Health Perspectives*, vol. 123, no. 5, 2015, pp. 399-411.

<sup>97</sup> M.C. Senut et al., 'Lead Exposure Disrupts Global DNA Methylation in Human Embryonic Stem Cells and Alters Their Neuronal Differentiation', *Toxicological Sciences*, vol. 139, no. 1, 2014, pp. 142-161.

ініціації здоров'я та хвороб. Відповідно до сучасних уявлень, патологічне програмування організму може формуватися ще у внутрішньоутробному періоді під впливом токсичних, нутритивних або психоемоційних факторів<sup>98,99</sup>.

Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція до ЕД асоціюється з підвищеним ризиком МС, ожиріння, інсулінорезистентності (ІР), репродуктивних порушень, нейрокогнітивної патології та ендокринних захворювань у подальшому житті<sup>100,101,102</sup>. Особливе занепокоєння викликає можливість міжпоколінної передачі епігенетичних змін, що потенційно здатне формувати довготривалі популяційні наслідки токсичної експозиції, пов'язаної з війною.

Таким чином, концепція ЕД є одним із фундаментальних напрямів сучасної екологічної медицини та токсикології. В умовах сучасних воєнних конфліктів значення ЕД суттєво зростає, оскільки війна створює умови для масштабного та тривалого поширення гормонально активних токсикантів у навколишньому середовищі. Це формує принципово новий тип медико-екологічного навантаження, який поєднує токсикологічні, епігенетичні, нейроендокринні та популяційні механізми впливу.

### **3. ВАЖКІ МЕТАЛИ ЯК ЕНДОКРИННО-АКТИВНІ ТОКСИКАНТИ**

#### **3.1. Важкі метали у структурі сучасного екологічного навантаження**

Важкі метали належать до найбільш небезпечних, персистентних і біоаккумулятивних забруднювачів сучасного довкілля. На відміну від більшості органічних токсикантів, вони практично не піддаються біологічній деградації, характеризуються тривалою циркуляцією у біосфері та здатністю накопичуватися у ґрунтах, водних екосистемах, рослинах, тваринах і тканинах людини<sup>103</sup>. Упродовж останніх десятиліть накопичено значний обсяг токсикологічних, клінічних та епідеміологічних доказів того, що багато металів здатні функціонувати не лише як класичні цитотоксичні агенти, але й як активні ендокринні дизруптори.

Сучасна екотоксикологія розглядає важкі метали як один із ключових компонентів глобального екологічного навантаження, здатний формувати довготривалі нейроендокринні, метаболічні, репродуктивні та епігенетичні порушення<sup>104,105,106</sup>. Їхня токсичність не обмежується гострими інтоксикаціями або локальним ушкодженням тканин. Найбільшу небезпеку становить саме хронічна низькодозова експозиція, здатна роками підтримувати системне запалення, ОС, нейроімунну дисрегуляцію та мітохондріальну дисфункцію.

Особливої актуальності проблема металотоксичності набуває в умовах сучасних воєнних конфліктів. Руйнування промислових підприємств, металургійних комбінатів, транспортної інфраструктури, електростанцій та складів боєприпасів супроводжується масовим вивільненням

---

<sup>98</sup> Ibid 94.

<sup>99</sup> Ibid 95.

<sup>100</sup> J.J. Heindel et al., 'Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders', *Reproductive Toxicology*, vol. 68, 2017, pp. 3-33.

<sup>101</sup> C. Gundacke, and M. Hengstschläger, 'The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Heavy Metals', *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 162, no. 9-10, 2012, pp. 201-206.

<sup>102</sup> WHO, *Chemical Safety and Health*, Geneva, World Health Organization, 2020.

<sup>103</sup> P.J. Landrigan and R. Fuller, 'Pollution, Health and Development: The Need for a New Paradigm', *Reviews on Environmental Health*, vol. 30, no. 4, 2015, pp. 251-255.

<sup>104</sup> Ibid 100.

<sup>105</sup> Ibid 101.

<sup>106</sup> Ibid 102.

металовмісних аерозолів у навколишнє середовище<sup>107,108,109</sup>. Унаслідок цього формується специфічний тип забруднення важкими металами забруднення, який характеризується високою персистентністю, комбінованою токсичною дією та тривалим включенням токсикантів у харчові ланцюги.

У контексті war exposure важкі метали є не лише локальними забруднювачами, але й компонентами транскордонного токсичного навантаження. Дрібнодисперсні частинки, що утворюються внаслідок вибухів, горіння техніки та руйнування промислових конструкцій, здатні переноситися на значні відстані, формуючи масштабне регіональне забруднення атмосферного повітря<sup>110,111,112</sup>. Особливо небезпечними є PM<sub>2.5</sub>-асоційовані метали та ультрадисперсні частинки, які легко проникають у дистальні відділи легень, потрапляють у системний кровотік і здатні долати гематоенцефалічний бар'єр.

### 3.2. Біологічна роль металів та межа між фізіологією і токсичністю

Метали та мікроелементи є фундаментальними компонентами біологічних систем і відіграють критично важливу роль у підтриманні структурної та функціональної цілісності організму. Есенціальні мікроелементи забезпечують функціонування ферментних систем, транспорт кисню, синтез гормонів, підтримання редокс-гомеостазу, імунну регуляцію, нейротрансмісію та енергетичний метаболізм<sup>113,114,115</sup>.

Значна частина ферментів людини є металозалежними. Метали входять до складу цитохромів, оксидаз, супероксиддисмутази, пероксидаз, дейодиназ тиреоїдних гормонів та численних транскрипційних факторів. Водночас межа між фізіологічною необхідністю та токсичністю для багатьох мікроелементів є надзвичайно вузькою. За умов надлишкової експозиції навіть есенціальні елементи можуть набувати властивостей токсикантів та ендокринних дизрупторів<sup>116,117,118</sup>.

У клінічній токсикології найбільше значення мають свинець, кадмій, ртуть, арсен, нікель та хром. Частина металів, зокрема мідь, марганець, цинк і залізо, є фізіологічно необхідними, однак за умов надлишкового накопичення здатні індукувати ОС і нейротоксичні ефекти<sup>119,120</sup>. Натомість свинець, кадмій та ртуть не мають жодної відомої біологічної функції в організмі людини і розглядаються виключно як токсичні агенти.

<sup>107</sup> L. Calderón-Garcidueñas and R. Torres-Jardón, 'Air Pollution, Socioeconomic Status, and Children's Cognition in Megacities', *Frontiers in Psychology*, vol. 3, 2012, p. 217.

<sup>108</sup> M. Guxens and J. Sunyer, 'A Review of Epidemiological Studies on Neuropsychological Effects of Air Pollution', *Swiss Medical Weekly*, vol. 141, 2012, p. w13322.

<sup>109</sup> M. Jaishankar et al., 'Toxicity, Mechanism and Health Effects of Some Heavy Metals', *Interdisciplinary Toxicology*, vol. 7, no. 2, 2014, pp. 60-72.

<sup>110</sup> L. Calderón-Garcidueñas and R. Torres-Jardón, 'Air Pollution, Socioeconomic Status, and Children's Cognition in Megacities', *Frontiers in Psychology*, vol. 3, 2012, p. 217.

<sup>111</sup> M. Guxens and J. Sunyer, 'A Review of Epidemiological Studies on Neuropsychological Effects of Air Pollution', *Swiss Medical Weekly*, vol. 141, 2012, p. w13322.

<sup>112</sup> M. Jaishankar et al., 'Toxicity, Mechanism and Health Effects of Some Heavy Metals', *Interdisciplinary Toxicology*, vol. 7, no. 2, 2014, pp. 60-72.

<sup>113</sup> A.C. Gore et al., 'EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals', *Endocrine Reviews*, vol. 36, no. 6, 2015, pp. E1-E150.

<sup>114</sup> L.N. Vandenberg et al., 'Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses', *Endocrine Reviews*, vol. 33, no. 3, 2012, pp. 378-455.

<sup>115</sup> WHO, *Chemical Safety and Health*, Geneva, World Health Organization, 2020.

<sup>116</sup> Ibid 113.

<sup>117</sup> Ibid 114.

<sup>118</sup> E. Diamanti-Kandarakis et al., 'Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement', *Endocrine Reviews*, vol. 30, no. 4, 2009, pp. 293-342.

<sup>119</sup> M. Valko, H. Morri, and M.T.D. Cronin, 'Metals, Toxicity and Oxidative Stress', *Current Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 10, 2005, pp. 1161-1208.

<sup>120</sup> J. Liu, R.A. Goyer and M.P. Waalkes, 'Toxic Effects of Metals', in *Casarett and Doull's Toxicology*, 9th ed., New York, McGraw-Hill, 2019.

### **3.3. Молекулярні механізми токсичності важких металів**

На відміну від багатьох класичних хімічних ЕД, більшість металів не мають прямої структурної подібності до стероїдних гормонів. Їхня ендокринна активність реалізується через складні багаторівневі механізми, які включають рецепторну мімікрію, взаємодію із сульфгідрильними групами білків, інгібування ферментних систем, порушення кальцієвого сигналіngu, генерацію ROS та епігенетичні зміни<sup>121,122,123</sup>.

Одним із центральних механізмів металотоксичності є ОС. Значна частина металів здатна індукувати надмірну генерацію вільних радикалів, порушувати функціонування антиоксидантних систем та виснажувати клітинні резерви глутатіону<sup>124,125,126</sup>. Унаслідок цього відбувається ушкодження клітинних мембран, білків, мітохондрій та ДНК, що створює підґрунтя для розвитку системного запалення та прогресування хронічної патології.

Особливе значення має мітохондріальна токсичність металів. Встановлено, що свинець, кадмій, ртуть та арсен здатні порушувати електронно-транспортний ланцюг, знижувати синтез АТФ та індукувати різке підвищення проникності внутрішньої мітохондріальної мембрани<sup>0,0,0</sup>. Це супроводжується активацією апоптозу, енергетичним дефіцитом клітини та прогресуванням тканинної дисфункції.

Особливо чутливими до мітохондріального ушкодження є нейрони, кардіоміоцити та β-клітини підшлункової залози, що частково пояснює зв'язок металотоксичності з нейродегенеративними захворюваннями, серцево-судинною патологією та порушеннями вуглеводного обміну<sup>127,128,129,130</sup>.

### **3.4. Свинець як нейроендокринний токсикант**

Свинець є одним із найбільш поширених та небезпечних токсичних речовин довкілля. Попри значне обмеження використання свинцю у промисловості, він і надалі залишається важливим компонентом техногенного забруднення, особливо в умовах військових конфліктів<sup>131,132</sup>.

Основними джерелами свинцевої експозиції під час війни є вибухові процеси, детонація боеприпасів, горіння техніки, руйнування промислових конструкцій та контамінація ґрунтів. Після потрапляння в організм свинець здатний накопичуватися у кістковій тканині, де може депонуватися протягом десятиліть<sup>133,134</sup>.

Нейротоксичність свинцю пов'язана з його здатністю порушувати кальцієвий сигналінг, змінювати вивільнення нейромедіаторів та індукувати нейрозапалення. Особливо вразливими є діти

---

<sup>121</sup> A.C. Gore et al., 'EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals', *Endocrine Reviews*, vol. 36, no. 6, 2015, pp. E1-E150.

<sup>122</sup> L.N. Vandenberg et al., 'Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses', *Endocrine Reviews*, vol. 33, no. 3, 2012, pp. 378-455.

<sup>123</sup> M. Jaishankar et al., 'Toxicity, Mechanism and Health Effects of Some Heavy Metals', *Interdisciplinary Toxicology*, vol. 7, no. 2, 2014, pp. 60-72.

<sup>124</sup> Ibid 121.

<sup>125</sup> Ibid 122.

<sup>126</sup> E. Diamanti-Kandarakis et al., 'Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement', *Endocrine Reviews*, vol. 30, no. 4, 2009, pp. 293-342.

<sup>127</sup> Ibid 121.

<sup>128</sup> Ibid 122.

<sup>129</sup> Ibid 126.

<sup>130</sup> J.J. Heindel et al., 'Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders', *Reproductive Toxicology*, vol. 68, 2017, pp. 3-33.

<sup>131</sup> P.B. Tchounwou et al., 'Heavy Metal Toxicity and the Environment', *EXS*, vol. 101, 2012, pp. 133-164.

<sup>132</sup> M. Valko, H. Morri, and M.T.D. Cronin, 'Metals, Toxicity and Oxidative Stress', *Current Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 10, 2005, pp. 1161-1208.

<sup>133</sup> Ibid 131.

<sup>134</sup> Ibid 132.

та плід, оскільки навіть низькі концентрації свинцю асоціюються зі зниженням когнітивних функцій, порушеннями поведінки та нейропсихічного розвитку<sup>135, 136</sup>.

Крім нейротоксичних ефектів, свинець здатний порушувати функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, впливати на сперматогенез, тиреоїдний гомеостаз та метаболізм вітаміну D<sup>137, 138</sup>. Хронічна свинцева експозиція також асоціюється з артеріальною гіпертензією, ендотеліальною дисфункцією та підвищеним ризиком серцево-судинної патології.

### 3.5. Кадмій та ендокринна дизрегуляція

Кадмій є одним із найбільш токсичних і персистентних металів сучасного довкілля. Його період напіввиведення з організму може перевищувати 20-30 років, що зумовлює виражений кумулятивний характер токсичності<sup>139,140,141</sup>.

У сучасній токсикології кадмій розглядається як металоестроген – метал, здатний взаємодіяти з естрогеновими рецепторами та модифікувати гормональний сигналінг<sup>142,143</sup>. Встановлено, що кадмій асоціюється з порушеннями репродуктивної функції, безпліддям, тиреоїдною патологією та підвищеним ризиком гормонозалежних пухлин.

Особливе значення має конкурентна взаємодія між кадмієм і цинком. Кадмій здатний витіснити цинк із металозалежних ферментів, порушуючи їхню функцію та посилюючи ОС<sup>144,145,146</sup>. Значна частина токсичних ефектів кадмію реалізується саме через мітохондріальну дисфункцію, генерацію ROS та порушення функціонування антиоксидантних систем.

### 3.6. Ртуть, нейротоксичність та епігенетичні ефекти

Ртуть належить до найбільш небезпечних нейротоксикантів сучасного довкілля. Особливу токсичність мають органічні форми ртуті, зокрема метилртуть, яка легко проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри<sup>147,148</sup>.

Основними механізмами токсичності ртуті є генерація ОС, порушення функціонування мітохондрій, зміни кальцієвого гомеостазу та активація нейрозапалення. Встановлено, що ртуть здатна індукувати ушкодження нейронів, порушення нейротрансмісії та когнітивні розлади<sup>149,150</sup>.

Особливу небезпеку становить взаємодія ртуті та селену. Ртуть утворює стабільні комплекси Hg-Se, що призводить до функціонального дефіциту селену та виснаження антиоксидантного

<sup>135</sup> Ibid 131.

<sup>136</sup> Ibid 132.

<sup>137</sup> P.B. Tchounwou et al., 'Heavy Metal Toxicity and the Environment', *EXS*, vol. 101, 2012, pp. 133-164.

<sup>138</sup> M. Valko, H. Morri, and M.T.D. Cronin, 'Metals, Toxicity and Oxidative Stress', *Current Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 10, 2005, pp. 1161-1208.

<sup>139</sup> ATSDR, *Toxicological Profile for Cadmium*, Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012.

<sup>140</sup> G. Genchi et al., 'The Effects of Cadmium Toxicity', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, no. 11, 2020, 3782.

<sup>141</sup> Ibid 137.

<sup>142</sup> Ibid 139.

<sup>143</sup> Ibid 140.

<sup>144</sup> Ibid 139.

<sup>145</sup> Ibid 140.

<sup>146</sup> Ibid 138.

<sup>147</sup> ATSDR, *Toxicological Profile for Mercury*, Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2022.

<sup>148</sup> G. Bjørklund et al., 'The Toxicology of Mercury: Current Research and Emerging Trends', *Environmental Research*, vol. 159, 2017, pp. 545-554.

<sup>149</sup> G. Bjørklund et al., 'The Toxicology of Mercury: Current Research and Emerging Trends', *Environmental Research*, vol. 159, 2017, pp. 545-554.

<sup>150</sup> J. Liu, R.A. Goyer and M.P. Waalkes, 'Toxic Effects of Metals', in *Casarett and Doull's Toxicology*, 9th ed., New York, McGraw-Hill, 2019.

захисту<sup>151,152</sup>. Наявні дані також свідчать про здатність ртуті індукувати епігенетичні зміни, включаючи модифікації метилювання ДНК та дерегуляція мікроРНК.

### **3.7. Епігенетичні та трансгенераційні ефекти металотоксичності**

Сучасні дослідження демонструють, що важкі метали здатні індукувати довготривалі епігенетичні порушення, які можуть реалізовуватися навіть через десятиліття після первинної експозиції<sup>153, 154, 155</sup>. Встановлено, що свинець, кадмій, ртуть та арсен здатні змінювати патерни метилювання ДНК, модифікувати структуру хроматину та впливати на регуляцію експресії генів.

Особливо важливими є пренатальної експозиції та ранні періоди розвитку, коли епігенетичні механізми відіграють ключову роль у формуванні органів і систем. Відповідно до онтогенетичної концепції ініціації здоров'я та хвороб, токсичне навантаження у критичні періоди розвитку може програмувати ризик метаболічних, нейроендокринних та серцево-судинних захворювань у подальшому житті<sup>156,157,158</sup>.

Таким чином, важкі метали є одним із центральних компонентів сучасного war exposome та формують складний мультирівневий токсикологічний вплив, який охоплює ОС, нейроендокринну дизрегуляцію, мітохондріальну дисфункцію, системне запалення та епігенетичне програмування. Умови сучасної війни значно посилюють ризики мультиметалевої експозиції, що створює довготривалі виклики для системи громадського здоров'я та екологічної безпеки.

## **4. PM2.5 ТА ТОКСИКОЛОГІЯ ГОРІННЯ У СТРУКТУРІ WAR EXPOSOME**

### **4.1. Combustion toxicology як новий напрям сучасної екоотоксикології**

Одним із ключових компонентів сучасного war exposome є інтенсивне вдихання диму та продуктів горіння, що формується внаслідок масштабних пожеж промислових підприємств, нафтобаз, житлових кварталів, транспортної інфраструктури та складів боєприпасів<sup>159,160,161</sup>. У процесі горіння утворюється складна суміш токсичних аерозолів, яка включає дрібнодисперсні частинки PM2.5, ультрадисперсні частинки, поліциклічні ароматичні вуглеводні, діоксини, фурани, чорний вуглець та численні леткі органічні сполуки.

Упродовж останніх десятиліть токсикологія горіння сформувалася як окремий напрям сучасної екологічної медицини, що вивчає системні біологічні ефекти продуктів горіння. Якщо раніше PM2.5 розглядалися переважно як респіраторний фактор ризику, то сучасні дослідження

---

<sup>151</sup> G.W. Miller and D.P. Jones, 'The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome', *Toxicological Sciences*, vol. 137, no. 1, 2014, pp. 1-2.

<sup>152</sup> Ibid 147.

<sup>153</sup> L. Hou et al., 'Environmental Chemical Exposures and Human Epigenetics', *International Journal of Epidemiology*, vol. 41, no. 1, 2012, pp. 79-105.

<sup>154</sup> F. Perera and J. Herbstman, 'Prenatal Environmental Exposures, Epigenetics, and Disease', *Reproductive Toxicology*, vol. 31, no. 3, 2011, pp. 363-373.

<sup>155</sup> K. Vrijens, V. Bollati and T.S. Nawrot, 'MicroRNAs as Potential Signatures of Environmental Exposure or Effect: A Systematic Review', *Environmental Health Perspectives*, vol. 123, no. 5, 2015, pp. 399-411.

<sup>156</sup> D.J.P. Barker, 'The Developmental Origins of Adult Disease', *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 23, no. 6, 2004, pp. 588S-595S.

<sup>157</sup> P.D. Gluckman and M.A. Hanson, 'Developmental Origins of Disease Paradigm: A Mechanistic and Evolutionary Perspective', *Pediatric Research*, vol. 56, no. 3, 2004, pp. 311-317.

<sup>158</sup> R. Barouki et al., 'Developmental Origins of Non-Communicable Disease: Implications for Research and Public Health', *Environmental Health*, vol. 11, 2012, 42.

<sup>159</sup> P.J. Landrigan et al., 'The Lancet Commission on Pollution and Health', *The Lancet*, vol. 391, no. 10119, 2018, pp. 462-512

<sup>160</sup> WHO, *Environmental Health in Emergencies and Disasters: A Practical Guide*, Geneva, World Health Organization, 2021.

<sup>161</sup> UNEP, *Environmental Consequences of the War in Ukraine: Preliminary Assessment*, Nairobi, United Nations Environment Programme, 2022.

демонструють їхній системний вплив на серцево-судинну систему, ендокринну регуляцію, нейроімунні механізми та метаболічний гомеостаз<sup>162,163,164</sup>.

Особливу небезпеку становлять ультрадисперсні частинки, діаметр яких становить менше 0,1 мкм. Завдяки малим розмірам вони здатні проникати через альвеолярно-капілярний бар'єр, потрапляти у системний кровотік та досягати центральної нервової системи<sup>165,166,167</sup>. Крім того, поверхня таких частинок часто адсорбує важкі метали та органічні канцерогени, що суттєво підвищує їхню токсичність.

#### 4.2. PM2.5 як системний токсикант

PM2.5 характеризуються здатністю індукувати системне запалення, ендотеліальну дисфункцію та ОС. Потрапляючи у дистальні відділи легень, дрібнодисперсні частинки активують альвеолярні макрофаги та стимулюють вивільнення прозапальних цитокінів<sup>168,169,170</sup>. Це супроводжується активацією NF-κB-залежних сигнальних шляхів, генерацією ROS та розвитком хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ).

Сучасні епідеміологічні дослідження демонструють, що тривалий вплив PM2.5 асоціюється зі зростанням ризику артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інсульту, ЦД 2 типу та нейродегенеративних захворювань<sup>171,172,173</sup>. Особливе значення має здатність дрібнодисперсних частинок порушувати функціонування судинного ендотелію та змінювати мікроциркуляцію.

У контексті war exposure PM2.5 є не лише компонентом атмосферного забруднення, але й універсальним переносником токсикантів. На поверхні дрібнодисперсних частинок можуть адсорбуватися важкі метали, поліциклічні ароматичні вуглеводні, діоксини та інші хімічні ЕД, що створює умови для комбінованої мультитоксичної експозиції<sup>174,175,176</sup>.

#### 4.3. Нейрозапалення та кардіометаболічні наслідки particulate exposure

Одним із найбільш значущих системних ефектів PM2.5 є здатність індукувати нейрозапалення та порушення функціонування центральної нервової системи. Сучасні дослідження демонструють, що ультрадисперсні частинки можуть проникати до мозку як через системний кровотік, так і через дихальну систему, мінаючи гематоенцефалічний бар'єр<sup>177,178,179</sup>.

Накопичення частинок у нервовій тканині супроводжується активацією мікроглії, генерацією ROS та розвитком хронічного нейрозапалення. Встановлено асоціацію між тривалим впливом

<sup>162</sup> R.D. Brook et al., 'Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease', *Circulation*, vol. 121, no. 21, 2010, pp. 2331-2378.

<sup>163</sup> C.A. Pope and D.W. Dockery, 'Health Effects of Fine Particulate Air Pollution: Lines That Connect', *Journal of the Air & Waste Management Association*, vol. 56, no. 6, 2006, pp. 709-742.

<sup>164</sup> D.E. Schraufnagel, 'The Health Effects of Ultrafine Particles', *Experimental & Molecular Medicine*, vol. 52, no. 3, 2020, pp. 311-317.

<sup>165</sup> Ibid 164.

<sup>166</sup> M.L. Block and L. Calderón-Garcidueñas, 'Air Pollution: Mechanisms of Neuroinflammation and CNS Disease', *Trends in Neurosciences*, vol. 32, no. 9, 2009, pp. 506-516.

<sup>167</sup> L.G. Costa et al., 'Neurotoxicity of Traffic-Related Air Pollution', *NeuroToxicology*, vol. 59, 2017, pp. 133-139.

<sup>168</sup> Ibid 162.

<sup>169</sup> Ibid 163.

<sup>170</sup> Ibid 166.

<sup>171</sup> Ibid 162.

<sup>172</sup> P.J. Landrigan et al., 'The Lancet Commission on Pollution and Health', *The Lancet*, vol. 391, no. 10119, 2018, pp. 462-512.

<sup>173</sup> L.G. Costa et al., 'Neurotoxicity of Traffic-Related Air Pollution', *NeuroToxicology*, vol. 59, 2017, pp. 133-139.

<sup>174</sup> Ibid 172.

<sup>175</sup> UNEP, *Environmental Consequences of the War in Ukraine: Preliminary Assessment*, Nairobi, United Nations Environment Programme, 2022.

<sup>176</sup> UNEP, *Frontiers 2022: Noise, Blazes and Mismatches*, Nairobi, United Nations Environment Programme, 2022.

<sup>177</sup> M.L. Block and L. Calderón-Garcidueñas, 'Air Pollution: Mechanisms of Neuroinflammation and CNS Disease', *Trends in Neurosciences*, vol. 32, no. 9, 2009, pp. 506-516.

<sup>178</sup> L.G. Costa et al., 'Neurotoxicity of Traffic-Related Air Pollution', *NeuroToxicology*, vol. 59, 2017, pp. 133-139.

<sup>179</sup> P. Grandjean and P.J. Landrigan, 'Neurobehavioural Effects of Developmental Toxicity', *The Lancet Neurology*, vol. 13, no. 3, 2014, pp. 330-338.

PM2.5 та підвищеним ризиком когнітивних порушень, депресії, тривожних розладів, хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних процесів<sup>180,181,182</sup>.

У структурі war exposome ці механізми мають особливе значення, оскільки токсичне навантаження поєднується з тяжким психоемоційним стресом, порушенням сну, посттравматичними розладами та хронічною активацією ГН-осі. Комбінована дія психологічного стресу та впливу ультрадисперсних частинок створює умови для взаємного потенціювання нейроімунних порушень.

Крім нейротоксичних ефектів, PM2.5 суттєво впливають на кардіометаболічний гомеостаз. Хронічне запалення, ендотеліальна дисфункція та активація симпатичної нервової системи сприяють розвитку артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та IP<sup>183,184,185</sup>. Встановлено, що тривала експозиція ультрадисперсними частинками асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинної смертності та передчасного старіння організму.

#### **4.4. PM2.5 та ендокринна дизрегуляція**

Упродовж останніх років дедалі більше уваги приділяється ролі PM2.5 у розвитку ендокринної патології. Доведено, що дрібнодисперсні частинки здатні порушувати функціонування ГН-осі, впливати на тиреоїдний гомеостаз та модифікувати метаболізм стероїдних гормонів<sup>186,187,188</sup>.

Значна частина цих ефектів реалізується через системне запалення та ОС. Хронічна активація прозапальних сигнальних шляхів супроводжується змінами чутливості тканин до інсуліну, порушенням секреції адипокінів та розвитком метаболічної дисфункції. Саме тому PM2.5 дедалі частіше розглядаються як важливий компонент обзогенного середовища.

Особливу небезпеку ультрадисперсне забруднення становить для вагітних жінок та дітей. Наявні дані свідчать про зв'язок пренатальної експозиції до PM2.5 з низькою масою тіла при народженні, порушенням нейропсихічного розвитку, бронхолегеневою патологією та змінами епігенетичного профілю потомства<sup>189,190,191</sup>. У контексті війни ці ризики додатково посилюються через поєднання токсичного навантаження, хронічного стресу, нутритивного дефіциту та обмеженого доступу до медичної допомоги.

Таким чином, PM2.5 та продукти горіння є одним із центральних компонентів сучасного war exposome та формують системний мультирівневий токсичний вплив, який охоплює респіраторні, нейроендокринні, кардіометаболічні та епігенетичні механізми.

---

<sup>180</sup> Ibid 178.

<sup>181</sup> Ibid 179.

<sup>182</sup> L. Calderón-Garcidueñas et al., 'Brain Inflammation and Alzheimer's-Like Pathology in Individuals Exposed to Severe Air Pollution', *Toxicologic Pathology*, vol. 32, no. 6, 2004, pp. 650-658.

<sup>183</sup> R.D. Brook et al., 'Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease', *Circulation*, vol. 121, no. 21, 2010, pp. 2331-2378.

<sup>184</sup> C.A. Pope and D.W. Dockery, 'Health Effects of Fine Particulate Air Pollution: Lines That Connect', *Journal of the Air & Waste Management Association*, vol. 56, no. 6, 2006, pp. 709-742.

<sup>185</sup> P.J. Landrigan et al., 'The Lancet Commission on Pollution and Health', *The Lancet*, vol. 391, no. 10119, 2018, pp. 462-512.

<sup>186</sup> A.C. Gore et al., 'EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals', *Endocrine Reviews*, vol. 36, no. 6, 2015, pp. E1-E150.

<sup>187</sup> J.J. Heindel et al., 'Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders', *Reproductive Toxicology*, vol. 68, 2017, pp. 3-33.

<sup>188</sup> L. Trasand, et al., 'Burden of Disease and Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union', *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 100, no. 4, 2015, pp. 1245-1255.

<sup>189</sup> F. Perera and J. Herbstman, 'Prenatal Environmental Exposures, Epigenetics, and Disease', *Reproductive Toxicology*, vol. 31, no. 3, 2011, pp. 363-373.

<sup>190</sup> R. Barouki et al., 'Developmental Origins of Non-Communicable Disease: Implications for Research and Public Health', *Environmental Health*, vol. 11, 2012, 42.

<sup>191</sup> J.J. Heindel et al., 'Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences', *Endocrinology*, vol. 156, no. 10, 2015, pp. 3416-3421.

## 5. WAR EXPOSOME ЯК ІНТЕГРАЛЬНА МОДЕЛЬ КУМУЛЯТИВНОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ

### 5.1. Концепція кумулятивної експозиції у сучасній екологічній медицині

Традиційна токсикологія тривалий час ґрунтувалася на аналізі ізольованого впливу окремих токсикантів. Проте реальні умови навколишнього середовища характеризуються одночасною дією великої кількості хімічних, фізичних, біологічних та психосоціальних факторів<sup>192,193,194,195</sup>. Саме тому сучасна екологічна медицина та гігієна доквілля дедалі більше орієнтуються на концепцію кумулятивної експозиції, яка розглядає сукупне навантаження усіх стресорів, що впливають на організм людини.

У межах цієї парадигми war exposome можна розглядати як одну з найбільш складних моделей кумулятивної експозиції. Війна створює унікальні умови, за яких населення одночасно піддається впливу токсичних аерозолів, важких металів, хімічних ЕД, інфекційних ризиків, хронічного психоемоційного стресу, нутритивного дефіциту та порушення соціальної інфраструктури<sup>196,197,198,199</sup>.

Принциповою особливістю war exposome є взаємне потенціювання різних типів навантаження. Наприклад, психологічний стрес здатний посилювати токсичність ксенобіотиків через активацію ГН-осі, порушення бар'єрних функцій та виснаження антиоксидантних систем. Водночас хронічна токсична експозиція може посилювати психоневрологічні розлади через нейрозапалення та мітохондріальну дисфункцію.

### 5.2. Аллостатичне навантаження та хронічна дезадаптація

Однією з ключових концепцій сучасної фізіології стресу є поняття аллостатичного навантаження, яке описує кумулятивне фізіологічне навантаження, що виникає внаслідок тривалої активації адаптаційних механізмів<sup>200,201,202</sup>. У нормальних умовах системи реагування на стресовий чинник забезпечують короточасну адаптацію організму до зовнішніх викликів. Проте за умов хронічного стресу відбувається поступове виснаження регуляторних систем та формування аллостатичного навантаження.

У контексті війни аллостатичне навантаження формується внаслідок постійного поєднання психоемоційного стресу, токсичного навантаження, порушення сну, соціальної нестабільності та

<sup>192</sup> C.P. Wild, 'Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 14, no. 8, 2005, pp. 1847-1850.

<sup>193</sup> G.W. Miller and D.P. Jones, 'The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome', *Toxicological Sciences*, vol. 137, no. 1, 2014, pp. 1-2.

<sup>194</sup> S.M. Rappaport, 'Implications of the Exposome for Exposure Science', *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, vol. 21, no. 1, 2011, pp. 5-9.

<sup>195</sup> M. Vrijheid, 'The Exposome: A New Paradigm to Study the Impact of Environment on Health', *Thorax*, vol. 69, no. 9, 2014, pp. 876-878.

<sup>196</sup> P.J. Landrigan et al., 'The Lancet Commission on Pollution and Health', *The Lancet*, vol. 391, no. 10119, 2018, pp. 462-512.

<sup>197</sup> WHO, *Environmental Health in Emergencies and Disasters: A Practical Guide*, Geneva, World Health Organization, 2021.

<sup>198</sup> UNEP, *Environmental Consequences of the War in Ukraine: Preliminary Assessment*, Nairobi, United Nations Environment Programme, 2022.

<sup>199</sup> World Bank, *The Toll of War: The Economic and Social Consequences of the Conflict in Ukraine*, Washington DC, 2023.

<sup>200</sup> H. Selye, 'Stress and the General Adaptation Syndrome', *British Medical Journal*, vol. 1, no. 4667, 1950, pp. 1383-1392.

<sup>201</sup> B.S. McEwen, 'Protective and Damaging Effects of Stress Mediators', *New England Journal of Medicine*, vol. 338, no. 3, 1998, pp. 171-179.

<sup>202</sup> B.S. McEwen and P. Tucker, 'Critical Biological Pathways for Chronic Psychosocial Stress and Research Opportunities to Advance the Consideration of Stress in Chemical Risk Assessment', *American Journal of Public Health*, vol. 101, suppl. 1, 2011, pp. S131-S139.

хронічної невизначеності. Це супроводжується гіперактивацією симпатичної нервової системи, порушенням секреції кортизолу, змінами циркадного ритму та розвитком системного ХЗНІ<sup>203, 204, 205</sup>.

Сучасні дослідження демонструють, що високий рівень аллостатичного навантаження асоціюється зі зростанням ризику серцево-судинної патології, депресії, МС, імунної дисфункції та передчасного старіння<sup>206, 207, 208</sup>. Таким чином, war exposome формує не лише токсикологічне, але й глибоке системне нейроендокринне навантаження.

### **5.3. Нейроімунні взаємодії у структурі war exposome**

Одним із центральних напрямів сучасної екологічної медицини є вивчення нейроімунних взаємодій – складних взаємозв'язків між нервовою, імунною та ендокринною системами<sup>209, 210, 211</sup>. У межах war exposome ці механізми набувають особливого значення, оскільки хронічний стрес та токсичне навантаження одночасно впливають на всі регуляторні системи організму.

Тривала активація шляху стрес-відповідь супроводжується змінами продукції цитокінів, порушенням функції мікроглії та дерегуляції нейро-ендокринних сигналів. Водночас хімічні ЕД та важкі метали здатні модифікувати імунну відповідь та підтримувати хронічне системне запалення<sup>212, 213, 214</sup>.

Саме ХЗНІ сьогодні розглядається як один із ключових патогенетичних механізмів хронічних захворювань. Воно бере участь у розвитку атеросклерозу, нейродегенерації, ІР, депресії та канцерогенезу. Умови війни створюють передумови для формування довготривалого запального ушкодження на популяційному рівні.

### **5.4. Епігенетичне програмування та міжпоколінні наслідки війни**

Однією з найбільш тривожних особливостей war exposome є потенційна здатність війни формувати довготривалі міжпоколінні наслідки. Сучасні дані свідчать про те, що хронічний стрес, токсична експозиція та нутритивний дефіцит здатні індукувати стійкі епігенетичні зміни<sup>215, 216, 217, 218</sup>.

Епігенетичне програмування охоплює зміни метилювання ДНК, модифікації гістонів та дерегуляції мікроRNA, що може супроводжуватися тривалими змінами експресії генів. Особливо вразливими є критичні періоди розвитку, включаючи ембріогенез та раннє дитинство.

Відповідно до концепції теорії програмування здоров'я і хвороб у ранньому розвитку, токсичне та психоемоційне навантаження у пренатальному періоді може визначати ризик

<sup>203</sup> Ibid 201.

<sup>204</sup> Ibid 202.

<sup>205</sup> G.M. Slavich, 'Psychoneuroimmunology of Stress and Mental Health', *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*, 2020.

<sup>206</sup> Ibid 202.

<sup>207</sup> Ibid 205.

<sup>208</sup> World Bank, *The Toll of War: The Economic and Social Consequences of the Conflict in Ukraine*, Washington DC, 2023.

<sup>209</sup> M.L. Block and L. Calderón-Garcidueñas, 'Air Pollution: Mechanisms of Neuroinflammation and CNS Disease', *Trends in Neurosciences*, vol. 32, no. 9, 2009, pp. 506-516.

<sup>210</sup> Ibid 201.

<sup>211</sup> Ibid 206.

<sup>212</sup> A.C. Gore et al., 'EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals', *Endocrine Reviews*, vol. 36, no. 6, 2015, pp. E1-E150.

<sup>213</sup> P.B. Tchounwou et al., 'Heavy Metal Toxicity and the Environment', *EXS*, vol. 101, 2012, pp. 133-164.

<sup>214</sup> B.S. McEwen and P. Tucker, 'Critical Biological Pathways for Chronic Psychosocial Stress and Research Opportunities to Advance the Consideration of Stress in Chemical Risk Assessment', *American Journal of Public Health*, vol. 101, suppl. 1, 2011, pp. S131-S139.

<sup>215</sup> L. Hou et al., 'Environmental Chemical Exposures and Human Epigenetics', *International Journal of Epidemiology*, vol. 41, no. 1, 2012, pp. 79-105.

<sup>216</sup> F. Perera and J. Herbstman, 'Prenatal Environmental Exposures, Epigenetics, and Disease', *Reproductive Toxicology*, vol. 31, no. 3, 2011, pp. 363-373.

<sup>217</sup> R. Barouki et al., 'Developmental Origins of Non-Communicable Disease: Implications for Research and Public Health', *Environmental Health*, vol. 11, 2012, 42.

<sup>218</sup> K. Vrijens, V. Bollati and T.S. Nawrot, 'MicroRNAs as Potential Signatures of Environmental Exposure or Effect: A Systematic Review', *Environmental Health Perspectives*, vol. 123, no. 5, 2015, pp. 399-411.

метаболических, нейropsychических та эндокринных захворювань упродовж усього життя<sup>219,220,221</sup>. Таким чином, war exposome здатний впливати не лише на поточний стан громадського здоров'я, але й на майбутні покоління.

## 6. ВРАЗЛИВІ ГРУПИ НАСЕЛЕННЯ В УМОВАХ WAR EXPOSOME

### 6.1. Вагітні жінки та пренатальна вразливість

Вагітні жінки належать до найбільш вразливих категорій населення в умовах war exposome. Під час вагітності відбуваються масштабні гормональні, імунологічні та метаболічні зміни, які забезпечують розвиток плода, але водночас підвищують чутливість організму до токсичних впливів<sup>222,223,224</sup>.

Особливу небезпеку становить здатність багатьох хімічних ЕД, важких металів та ультрадисперсних частинок проникати через плацентарний бар'єр. Встановлено, що пренатальна експозиція до свинцю, кадмію, PM2.5 та поліциклічних ароматичних вуглеводнів асоціюється з порушенням внутрішньоутробного розвитку, низькою масою тіла при народженні, передчасними пологома та змінами нейropsychического розвитку дитини<sup>225,226,227</sup>.

Хронічний стрес, характерний для умов війни, додатково посилює ризики через гіперактивацію ГГН-осі та порушення плацентарної регуляції кортизолу. Сучасні дослідження демонструють, що стрес матері здатний впливати на фетальне програмування та формувати довготривалі нейроендокринні наслідки у потомства.

### 6.2. Діти як найбільш чутлива популяція

Дитячий організм характеризується підвищеною чутливістю до токсичних речовин навколишнього середовища через незрілість систем детоксикації, високу інтенсивність метаболізму та активні процеси росту й диференціації тканин<sup>228,229,230</sup>. У дітей спостерігається вища абсорбція багатьох токсикантів, а гематоенцефалічний бар'єр є більш проникним порівняно з дорослими.

Особливу небезпеку для дітей становлять нейротоксичні ефекти свинцю, ртуті та PM2.5. Навіть низькі концентрації цих токсикантів асоціюються зі зниженням когнітивних функцій, порушенням поведінки, дефіцитом уваги та нейropsychическими розладами<sup>231,232,233</sup>.

Крім токсичного навантаження, діти в умовах війни піддаються тяжкому психоемоційному стресу, вимушеній міграції, порушенню доступу до освіти та медичної допомоги. Комбінована дія

<sup>219</sup> D.J.P. Barker, 'The Developmental Origins of Adult Disease', *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 23, no. 6, 2004, pp. 588S-595S.

<sup>220</sup> P.D. Gluckman and M.A. Hanson, 'Developmental Origins of Disease Paradigm: A Mechanistic and Evolutionary Perspective', *Pediatric Research*, vol. 56, no. 3, 2004, pp. 311-317.

<sup>221</sup> J.J. Heindel et al., 'Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences', *Endocrinology*, vol. 156, no. 10, 2015, pp. 3416-3421.

<sup>222</sup> C. Gundacke, and M. Hengstschläger, 'The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Heavy Metals', *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 162, no. 9-10, 2012, pp. 201-206.

<sup>223</sup> Ibid 216.

<sup>224</sup> Ibid 217.

<sup>225</sup> ATSDR, *Toxicological Profile for Lead*, Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2020.

<sup>226</sup> ATSDR, *Toxicological Profile for Cadmium*, Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012.

<sup>227</sup> Ibid 216.

<sup>228</sup> P.J. Landrigan and R.A. Etzel, *Textbook of Children's Environmental Health*, Oxford University Press, 2014.

<sup>229</sup> P. Grandjean, *Only One Chance: How Environmental Pollution Impairs Brain Development and How to Protect the Brains of Next Generation*, Oxford University Press, 2013.

<sup>230</sup> WHO, *Air Pollution and Child Health: Prescribing Clean Air*, Geneva, World Health Organization, 2018.

<sup>231</sup> P. Grandjean and P.J. Landrigan, 'Neurobehavioural Effects of Developmental Toxicity', *The Lancet Neurology*, vol. 13, no. 3, 2014, pp. 330-338.

<sup>232</sup> D.C. Bellinger, 'Very Low Lead Exposures and Children's Neurodevelopment', *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 20, no. 2, 2008, pp. 172-177.

<sup>233</sup> B.P. Lanphear et al., 'Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function', *Environmental Health Perspectives*, vol. 113, no. 7, 2005, pp. 894-899.

токсичних і психосоціальних факторів створює ризик довготривалих порушень фізичного та психічного розвитку.

### 6.3. Військовослужбовці та професійна токсична експозиція

Окрему групу високого ризику становлять військовослужбовці, які безпосередньо контактують із продуктами детонації боєприпасів, горіння техніки, металовмісними аерозолями та забруднювачами, похідними від процесів горіння<sup>234,235,236</sup>.

У сучасній військовій токсикології дедалі більше уваги приділяється хронічній експозиції низькими дозами, яка може тривалий час залишатися субклінічною, але поступово призводить до розвитку респіраторної дисфункції, нейрокогнітивного ушкодження, дизрегуляції ендокринної системи та розвитку хронічних запальних захворювань.

Особливе значення має поєднання токсичного навантаження з тяжким психологічним стресом, порушенням сну та надмірним фізичним виснаженням. Таке комбіноване навантаження здатне формувати складні нейроендокринні та нейроімунні ушкодження, що можуть зберігатися навіть після завершення бойових дій.

## 7. ПЕРСПЕКТИВИ БІОМОНІТОРИНГУ ТА ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я У СИСТЕМІ WAR EXPOSOME

### 7.1. Біомоніторинг як основа сучасної екологічної медицини

Умови сучасних воєнних конфліктів створюють необхідність формування нових підходів до оцінки експозиції до токсичних чинників і кумулятивного впливу довкілля. Одним із ключових напрямів сучасної екологічної медицини є біомоніторинг - система виявлення токсикантів, їхніх метаболітів або біомаркерів ефекту у біологічних середовищах людини<sup>237,238,239,240</sup>.

Сучасний біомоніторинг включає визначення важких металів у крові, сечі, волоссі та нігтях, аналіз хімічних ЕД, дослідження маркерів ОС, системного запалення та епігенетичних змін. В умовах war exposome особливого значення набуває формування довготривалих систем популяційного епіднадзора.

Перспективним напрямом є розвиток експосоміки – інтегрального підходу, що об'єднує високопродуктивні аналітичні технології, омїкс-платформи та комп'ютерне моделювання для комплексної оцінки накопиченої експозиції<sup>241,242,243,244</sup>. Такий підхід дозволяє аналізувати не окремі токсиканти, а повний спектр зовнішніх впливів, що діють на організм людини.

---

<sup>234</sup> WHO, *Environmental Health in Emergencies and Disasters: A Practical Guide*, Geneva, World Health Organization, 2021.

<sup>235</sup> UNEP, *Environmental Consequences of the War in Ukraine: Preliminary Assessment*, Nairobi, United Nations Environment Programme, 2022.

<sup>236</sup> UNEP, *Addressing Environmental Consequences of Armed Conflicts*, Nairobi, 2020.

<sup>237</sup> C.P. Wild, 'Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 14, no. 8, 2005, pp. 1847-1850.

<sup>238</sup> G.W. Miller and D.P. Jones, 'The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome', *Toxicological Sciences*, vol. 137, no. 1, 2014, pp. 1-2.

<sup>239</sup> S.M. Rappaport, 'Implications of the Exposome for Exposure Science', *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, vol. 21, no. 1, 2011, pp. 5-9.

<sup>240</sup> WHO, *Chemical Safety and Health*, Geneva, World Health Organization, 2020.

<sup>241</sup> C.P. Wild, 'Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 14, no. 8, 2005, pp. 1847-1850.

<sup>242</sup> G.W. Miller and D.P. Jones, 'The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome', *Toxicological Sciences*, vol. 137, no. 1, 2014, pp. 1-2.

<sup>243</sup> S.M. Rappaport, 'Implications of the Exposome for Exposure Science', *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, vol. 21, no. 1, 2011, pp. 5-9.

<sup>244</sup> M. Vrijheid, 'The Exposome: A New Paradigm to Study the Impact of Environment on Health', *Thorax*, vol. 69, no. 9, 2014, pp. 876-878.

## 7.2. Епіднагляд за стічними водами та моніторинг довкілля

Важливим компонентом сучасного екологічного епіднагляду є епідеміологія, що базується на аналізі стічних вод, яка дає змогу оцінювати рівень забруднення токсикантами на популяційному рівні<sup>245,246,247</sup>. Аналіз стічних вод може застосовуватися для моніторингу важких металів, залишків лікарських засобів, PFAS, ЕД та інших забруднювачів довкілля.

У післявоєнний період особливого значення набуває комплексний екологічний моніторинг ґрунтів, водних систем та атмосферного повітря. Саме тривала персистенція токсикантів може підтримувати хронічний вплив факторів довкілля навіть через роки після завершення активної фази бойових дій.

## 7.3. Прецизійний підхід до охорони здоров'я довкілля та персоналізована профілактика

Сучасна наука про екологічне здоров'я дедалі більше спирається на концепцію прецизійного екологічного здоров'я, що передбачає індивідуалізовану оцінку ризиків і персоналізовані профілактичні стратегії<sup>248,249,250</sup>. Встановлено, що чутливість до екологічних токсикантів детермінується комплексом генетичних, епігенетичних, метаболічних і соціальних чинників. У перспективі інтеграція експосоміки, системної біології, методів штучного інтелекту та біомаркер-орієнтованої діагностики може забезпечити розробку персоналізованих моделей оцінки кумулятивної експозиції та прогнозування ризику формування хронічного тягаря захворюваності. Для країн, що зазнали впливу масштабних воєнних конфліктів, імплементація подібних систем є критично значущою з позицій довготривалого забезпечення громадського здоров'я.

## ВИСНОВКИ

Сучасні воєнні конфлікти формують принципово новий тип глобального медико-екологічного навантаження, який виходить далеко за межі традиційних уявлень про бойову травму та гострі наслідки війни. Руйнування промислової інфраструктури, масштабні пожежі, детонація боєприпасів, контамінація ґрунтів і водних систем створюють умови для формування складного мультитоксичного середовища, здатного впливати на здоров'я населення протягом багатьох десятиліть.

Концепція war exposome дозволяє розглядати сучасну війну як інтегральну модель кумулятивної експозиції, у межах якої одночасно реалізуються токсикологічні, нейроендокринні, імунологічні, метаболічні та психосоціальні механізми впливу. Особливе значення у структурі war exposome мають ЕД, важкі метали, РМ2.5 та продукти горіння, які здатні формувати довготривале системне запалення, ОС, мітохондріальну дисфункцію та епігенетичні порушення.

Найбільш вразливими до токсичної експозиції є вагітні жінки, діти, військовослужбовці та населення територій активних бойових дій. Особливе занепокоєння становлять потенційні трансгенераційні ефекти, пов'язані з епігенетичним програмуванням та концепцією внутрішньоутробного походження хронічних захворювань. Сучасна екологічна медицина потребує переходу від аналізу ізольованих токсикантів до інтегральних моделей оцінки кумулятивного екологічного навантаження. У цьому контексті особливого значення набувають біомоніторинг, експосоміка, епіднагляд за стічними водами та прецизійна екологічна медицина.

Таким чином, war exposome слід розглядати не лише як екологічний або токсикологічний феномен, а й як один із ключових глобальних викликів сучасному громадському здоров'ю, що потребує міждисциплінарної інтеграції токсикології, ендокринології, екологічної медицини, епідеміології та наук про громадське здоров'я.

<sup>245</sup> P.J. Landrigan et al., 'The Lancet Commission on Pollution and Health', *The Lancet*, vol. 391, no. 10119, 2018, pp. 462-512.

<sup>246</sup> WHO, *Environmental Health in Emergencies and Disasters: A Practical Guide*, Geneva, World Health Organization, 2021.

<sup>247</sup> WHO, *Chemical Safety and Health*, Geneva, World Health Organization, 2020.

<sup>248</sup> Ibid 241.

<sup>249</sup> Ibid 242.

<sup>250</sup> P.J. Landrigan et al., 'The Lancet Commission on Pollution and Health', *The Lancet*, vol. 391, no. 10119, 2018, pp. 462-512.