

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования

«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МАШИНОСТРОИТЕЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ (МАМИ)»

Сотникова Е.В., Калпина Н.Ю., Пиункова С.А.

Токсикология в вопросах и ответах

Под редакцией проф. Сотникова В.С.

Учебное пособие по курсу «Основы токсикологии»
для студентов, обучающихся по специальности 280202.65
«Инженерная защита окружающей среды» и направлению 280700.62
«Техносферная безопасность» по очной и заочной формам обучения
(Часть I)

Одобрено методической комиссией по направлению
«Техносферная безопасность»

Москва, 2012

Разработано в соответствии с Государственным образовательным стандартом ВПО 2000 г. для подготовки студентов по специальности 280202.65 «Инженерная защита окружающей среды» на основе рабочей программы дисциплины «Основы токсикологии»

Рецензенты: Профессор кафедры «Экологическая безопасность автомобильного транспорта» Б.Н. Нюнин

Профессор кафедры «Экологическая безопасность автомобильного транспорта» В.И. Ерохов

Работа подготовлена на кафедре «Экологическая безопасность автомобильного транспорта»

Токсикология в вопросах и ответах: учебное пособие / Е.В.Сотникова, Н.Ю.Калпина, Пиункова С.А.– М.: МГМУ Университет машиностроения, 2012. – 162с.

В учебном пособии в форме экзаменационных вопросов и ответов изложены основные положения дисциплины «Основы токсикологии». Рассмотрены основные химические загрязнители атмосферного воздуха, воды, почв и продуктов питания; механизмы их действия на организм человека и источники их образования. Детально описаны последствия воздействия ксенобиотиков на организм человека и методы детоксикации при острых и хронических отравлениях. Особое внимание уделено вопросам нормирования вредных химических факторов.

© Е.В.Сотникова, Н.Ю.Калпина,
Пиункова С.А. 2012
© Университет машиностроения, 2012

Предисловие

В настоящее время известными учеными и педагогами ряда вузов в различных регионах России осуществляется подготовка и издание учебников по изучению различных аспектов экологии и безопасности жизнедеятельности. Одним из наиболее важных аспектов является изучение последствий для человека загрязнения окружающей среды ксенобиотиками. И хотя проблема воздействия на организм человека ксенобиотиков чрезвычайно актуальна, учебная литература по ней малочисленна. В основном сведения по токсикологии ксенобиотиков можно получить в учебных пособиях и руководствах, предназначенных для медиков. Большинство вопросов в таких изданиях изложены в трудно усваиваемой форме для студентов экологических специальностей. В связи с этим издание данного учебного пособия имеет глубокий смысл. Наиболее быстрого и высокого обучающего эффекта можно достигнуть путем издания учебных пособий в виде вопросов и ответов. Основное внимание авторы уделяют тем вопросам, которые не представлены в учебной литературе экологического направления или изложены в трудно усваиваемой форме для студентов экологических специальностей.

Учебное пособие состоит из 12 глав. Первая глава посвящена собственно предмету токсикологии, основным понятиям и определениям; приведена классификация токсичных веществ. В двух последующих главах рассмотрены вопросы взаимоотношений человека и окружающей среды и механизмы адаптации человека к ее условиям. Авторы пытаются сформировать у студента экологическое мировоззрение, акцентируя внимание на том, что приспособление человека к изменяющимся условиям среды обитания не беспредельно и приведет к повышению уровня заболеваемости. Четвертая глава пособия посвящена вопросам токсикометрии, пятая – вопросам токсикокинетики, а шестая –

токсикодинамики. Эти вопросы рассмотрены под тем углом зрения и в том объеме, которые позволяют представить основные токсические свойства рассматриваемых вредных для организма веществ.

Очень важны последующие главы, в которых с позиции токсикологии рассматриваются проблемы загрязнения атмосферного воздуха, воздушной среды помещений, питьевой воды и продуктов питания. Здесь же рассмотрены весьма актуальные вопросы такие как: опасны ли пищевые добавки и генетически измененная пищевая продукция и др. Рассмотрены также меры повышения устойчивости организма к воздействию ксенобиотиков и способы детоксикации организма.

При работе над учебным пособием «Токсикология в вопросах и ответах» студенты смогут проверить свои знания, систематизировать их, а затем использовать при подготовке к экзаменам и в дальнейшей практической работе.

ВВЕДЕНИЕ

1. Что изучает наука токсикология и каковы ее основные задачи?

Токсикология (от греч. «toxicon» — яд и «logos» — учение) — это область науки, изучающая законы взаимодействия живого организма и вредного вещества (яда).

Вредное вещество – вещество, которое при контакте с организмом человека может вызвать профессиональные заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами как в процессе работы, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений.

Основным понятием современной токсикологии является токсичность.

Токсичность - свойство (способность) химических веществ, действуя на биологические системы вызывать их повреждение или гибель.

Вещества существенно различаются по токсичности. Чем в меньшем количестве химическое вещество способно вызвать повреждение биосистемы, тем оно токсичнее.

Цель токсикологии – непрерывное совершенствование системы мероприятий, средств и методов, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья и профессиональной работоспособности отдельного человека, коллективов и населения в целом в условиях повседневного контакта с химическими веществами и при чрезвычайных ситуациях.

Задачи токсикологии:

1. Установление количественных характеристик токсичности и определение разрыва (зоны) между дозами, вызывающими начальные признаки отравления и дозами, вызывающими гибель организмов. Раздел токсикологии, в рамках которого осуществляется оценка токсичности химических веществ называется *токсикометрией*. Полученные результаты используются для оценки риска действия ксенобиотиков в

условиях производства, экологических и бытовых контактов с токсикантами; сравнительной оценки эффективности средств и методов обеспечения химической безопасности населения и т.д.

2. Изучение механизмов влияния вредного вещества на организм. Эта задача решается в рамках раздела токсикологии – *токсикодинамики*. Токсикодинамические характеристики необходимы прежде всего для разработки средств профилактики и терапии интоксикаций.

3. Выяснение механизмов проникновения токсикантов в организм, закономерностей их распределения, метаболизма и выведения. Этими вопросами занимается раздел токсикологии – *токсикокинетика*. Знания токсикокинетики ксенобиотиков необходимы для выявления профессиональной патологии, создания новых противоядий и усовершенствования методов детоксикации организма.

4. Установление факторов, влияющих на токсичность веществ: свойств токсикантов, особенностей биологических объектов, условий их взаимодействия, состояния окружающей среды и т.д.

2. Какова структура современной токсикологии как науки?

В настоящее время в токсикологии определились следующие направления: теоретическое (экспериментальное), профилактическое (гигиеническое) и клиническое.

Теоретическая токсикология изучает:

- общие закономерности в токсикологии и методические подходы к оценке токсичности веществ (*токсикометрия*);
- механизмы токсичности, распределение и метаболизм веществ в организме (*токсикокинетика и биохимическая токсикология*);
- общие закономерности в развитии патологических процессов интоксикации (*токсикодинамика и патофизиологическая токсикология*);
- вопросы видовой чувствительности и переноса данных с лабораторных животных на человека (*сравнительная и видовая токсикология*);

- разработку принципов антидотной терапии и профилактики, исходя из механизмов действия веществ и другие вопросы, имеющие общетеоретическое значение.

Профилактическая токсикология изучает проблемы определения степени опасности и разрабатывает меры и способы предотвращения и защиты от токсического воздействия химических веществ в окружающей человека среде. Поэтому она носит экологический характер и включает следующие разделы: коммунальный, пищевой, промышленный, сельскохозяйственный и бытовой.

Промышленная токсикология изучает действие на организм токсичных веществ, используемых в промышленности, устанавливает ПДК, санитарно-гигиенические нормы на предприятиях и решает ряд других вопросов.

Пищевая токсикология обеспечивает токсикологический контроль на предприятиях пищевой промышленности.

Клиническая токсикология изучает химические болезни человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений окружающей его среды. Основными разделами клинической токсикологии являются:

- токсикология острых химических болезней (отравлений), развивающихся вследствие одномоментного воздействия токсической дозы химических соединений;

- токсикология хронических химических болезней (отравлений), возникающих при длительном и многократном воздействии токсических веществ;

- наркологическая токсикология, предметом изучения которой являются механизмы болезненного пристрастия человека к наркотикам и меры борьбы с ними;

- лекарственная токсикология, задача которой — определение широты терапевтического эффекта лекарственных средств, их побочного и вредного

действия на организм (лекарственная болезнь), разработка способов предупреждения и лечения лекарственных отравлений.

Кроме того выделяют **специальные виды токсикологии** – военная, авиационная, космическая, подводная, судебная и др., которые изучают отравления людей и животных в особых условиях или обстоятельствах при воздействии определенного вида токсических веществ. Это виды токсикологии, которые обычно включают в себя элементы всех основных направлений — теоретического, гигиенического и клинического.

Судебная токсикология изучает методы определения токсичных веществ, которые могут быть причиной отравлений и смерти в судебной практике.

Ветеринарная токсикология (зоотоксикология) изучает действие токсичных веществ на животных и вопросы защиты сельскохозяйственных животных от ядовитых веществ.

Фитотоксикология изучает воздействие ядовитых веществ на растения.

Военная токсикология изучает воздействие на организм человека отравляющих веществ (ОВ) и разрабатывает методы защиты от них.

Экотоксикология изучает развитие неблагоприятных эффектов, проявляющихся при действии загрязнителей на самые разнообразные виды живых организмов (от микроорганизмов до человека), как правило, на уровне популяций или экосистемы в целом, а также судьбу химических веществ в системе биогеоценоза.

Глава 1. Классификация токсичных веществ и отравлений

3. Какие синонимы термина «яд» используют в экологической литературе?

Яд – принятое в медицине обозначение вредного вещества, вызывающего отравление или смерть при попадании в организм в малом количестве.

Токсическое вещество (токсикант) - вещество, способное при

взаимодействии с организмом вызывать его интоксикацию или отравление.

Токсины – ядовитые белковые вещества, продукты обмена веществ ряда микроорганизмов (например, палочки тетануса, ботулизма), а также некоторых животных и ядовитых растений, способные вызывать заболевание или гибель животных или человека.

В экологической литературе избегают термина «яд» и используют нижеследующие термины.

Ксенобиотики - (от греч. «xenos» – чужой, «bios» – жизнь) -чужеродное живому организму химическое вещество, искусственно получаемые человеком синтетическим путем и отсутствующие в природной среде.

Поллютанты (от лат. «поллюцио» –марание) – химические вещества, загрязняющие среду обитания; синоним – загрязнители.

Экзогенные вещества (от греч. «экзо» – снаружи, «генезис» – происхождение) – вещества, появление которых связано с деятельностью человека (термин подчеркивает неприродное происхождение соединения).

Экотоксиканты (от греч. «ойкос» – дом, «токсикон» – яд) - ядовитые вещества антропогенного происхождения, вызывающие серьезные нарушения в структуре экосистем.

Суперэкотоксиканты (от лат. «супер» – сверху, над) – вещества, обладающие в малых дозах мощным токсичным действием полифункционального характера. Для них фактически теряет смысл понятие предельно допустимой концентрации. Кроме того, они резко повышают чувствительность организмов к другим менее токсичным ксенобиотикам. К суперэкотоксикантам относятся диоксины, дибензофураны, бензантрацены, микотоксины, нитрозамины, нафтиламины и др.

4. В чем заключается практическая классификация токсичных веществ?

Практическая классификация токсичных веществ разделяет их по цели применения на 6 групп.

1. *Промышленные вещества* представляют наиболее разнообразную группу. Это неорганические вещества, содержащие практически все элементы периодической системы и все классы органических соединений, начиная с простейших алифатических углеводородов и кончая синтетическими высокомолекулярными соединениями, а также веществами, сравнимыми по степени токсичности с боевыми отравляющими веществами.
2. *Пестициды* - ядохимикаты, применяемые для борьбы с сорняками и вредителями сельскохозяйственных культур: хлорорганические пестициды — гексахлоран, полихлорпинен и т.д.; фосфорорганические инсектициды — карбофос, хлорофос, фосфамид, трихлорметафос-3, метилмеркаптофос и т.д.; ртутьорганические вещества — гранозан; производные карбаминовой кислоты — севин и др.

В зависимости от назначения пестицидов различают: инсектициды — уничтожающие насекомых; акарициды — уничтожающие клещей; зооциды — уничтожающие грызунов; фунгициды — уничтожающие грибковые микроорганизмы; бактерициды — уничтожающие бактерии; гербициды — губительно действующие на растения, к которым относятся также дефолианты (для удаления листьев растений) и десиканты (для их высушивания); репелленты — отпугивающие насекомых и т. д.;

3. *Лекарственные средства*, имеющие свою фармакологическую классификацию.
4. *Бытовые химикалии*: пищевые добавки, средства санитарии, личной гигиены и косметики; средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилем и т. д..
5. *Растительные и животные яды*, которые содержатся в различных растениях и грибах (аконит, цикута и др.), животных и насекомых (змеи, пчелы, скорпионы и др.) и вызывают отравления при попадании в организм человека.

6. *Боевые отравляющие вещества* (БОВ), которые применяются в качестве токсического оружия для массового уничтожения людей (зарин, иприт, фосген и др.).

5. В чем заключается гигиеническая классификация токсичных веществ?

В основу гигиенической классификации положена количественная оценка токсической опасности химических веществ.

Мерой токсичности является *доза* - количество вещества, способное вызывать отравление или смерть. Устанавливают ее в эксперименте на лабораторных животных.

Все химические вещества по токсичности делят на четыре класса (табл. 1):

1. *чрезвычайно токсичные вещества* (боевые отравляющие вещества, некоторые наиболее опасные промышленные вредные вещества (яды) и инсектициды, многие производные синильной кислоты, мышьяковистый ангидрид, мышьяковистый водород, органические и неорганические соединения ртути, стрихнин, бруцин, цинхонин и др.);
2. *высокотоксичные вещества* (многие промышленные и сельскохозяйственные яды - метиловый спирт, четыреххлористый углерод, гексахлорбутадиен, дихлорэтан и др.);
3. *умеренно токсичные вещества* (промышленные яды - бензол, фенол, инсектициды - хлорофос, карбофос, метилнитрофос, севин, гербициды - производные 2, 4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и др.);
4. *малотоксичные вещества* (многие углеводороды ряда метана, некоторые простые эфиры (диэтиловый эфир), гербициды - производные мочевины и др.).

Таблица 1
Гигиеническая классификация вредных веществ (ядов)

Степень (разряд) токсичности	Поступление через дыхательные пути		Поступление перорально или через кожу
	ЛК ₅₀ , мг/л	ПДК, мг/м ³	ЛД ₅₀ , мг/кг
I - Чрезвычайно токсичные	< 1	< 1	< 15
II -Высокотоксичные.	1-10	< 10	15-150
III- Умеренно токсичные	11-40	< 100	151-1500
IV - Малотоксичные	> 40	> 100	> 1500

Критерием токсичности по этой классификации служит величина средней смертельной дозы или концентрации вещества (ЛД₅₀ и ЛК₅₀) при поступлении его в организм через дыхательные пути, кожу, или желудочно-кишечный тракт (перорально). При отнесении к тому или иному классу принимается во внимание тот путь введения, при котором вещество оказывается наиболее токсичным.

6. В чем заключается токсикологическая классификация токсичных веществ?

Токсикологическая классификация разделяет химические вещества по характеру их токсического действия на организм (табл. 2).

Таблица 2

Токсикологическая классификация ядов

Общее токсическое воздействие	Токсичные вещества
Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи)	Фосфорорганические инсектициды (хлорофос, карбофос), никотин, анабазин, боевые отравляющие вещества
Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими резорбтивными явлениями)	Дихлорэтан, гексахлоран, боевые отравляющие вещества (иприт, лизоит), уксусная эссенция, мышьяк и его соединения, ртуть (сулема)

Общетоксическое действие (гипоксические судороги, кома, отек мозга, параличи)	Синильная кислота и ее производные, угарный газ, алкоголь и его суррогаты, боевые отравляющие вещества
Удушающее действие (токсический отек легких)	Оксиды азота, боевые отравляющие вещества (фосген, дифосген)
Психотропное действие (нарушение психической активности, сознания)	Наркотики (кокаин, опий), атропин, боевые отравляющие вещества (BZ, LSD, диэтиламид- лизергиновой кислоты)
Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение наруж-ных слизистых оболочек)	Хлорпикрин, пары крепких кислот и щелочей

7. Какова классификация ядов по их «избирательной токсичности»?

Токсикологическая классификация ядов имеет очень общий характер и обычно детализируется за счет дополнительной информации об их *«избирательной токсичности»* (табл. 3)

Таблица 3

Классификация ядов по «избирательной токсичности»

Характер «избирательной токсичности»	Характерные яды
«Сердечные» яды Кардиотоксическое действие – нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда	Сердечные гликозиды (дигиталис, дигоксин, лантозид и т.д.); трициклические антидепрессанты (имипрамин, amitриптилин); растительные яды (аконит, чемерица, заманиха, хинин и т.д.); животные яды (тетродотоксин); соли бария, калия
«Нервные» яды Нейротоксическое действие- нарушение психической активности, токсическая кома, токсические гиперкинезы и параличи	Психофармакологические средства (наркотические анальгетики, транквилизаторы, снотворные средства); фосфорорганические соединения; угарный газ; производные изониазида (тубазид, фтивазид); алкоголь и его суррогаты
«Печеночные» яды Гепатотоксическое действие- токсическая дистрофия печени	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан и т.д.); ядовитые грибы (бледная поганка и др.); фенолы и альдегиды

«Почечные» яды Нефротоксическое действие- токсическая нефропатия	Соединения тяжелых металлов; этиленгликоль; щавелевая кислота
«Кровяные» яды Гематотоксическое действие- гемолиз, метгемоглобинемия	Анилин и его производные; нитриты; мышьяковистый водород
«Желудочно-кишечные» яды Гастеротоксическое действие -токсический гастроэнтерит	Крепкие кислоты и щелочи; соединения тяжелых металлов и мышьяка

Следует иметь в виду, что «избирательное» токсическое действие яда не исчерпывает всего многообразия клинических проявлений данной интоксикации, а лишь указывает на непосредственную опасность, которая грозит определенному органу или системе организма как основному месту токсического поражения.

8. Какие группы токсичных веществ выделяют по специфике биологических последствий отравления?

По специфике биологического последствия отравления выделяют следующие группы веществ.

1. *Сенсибилизирующие вещества* (органические азокрасители, диметиламиноазобензол и другие антибиотики) повышают чувствительность организма к химическим веществам и приводят к аллергическим заболеваниям.
2. *Канцерогенные вещества* (бенз(а)пирен, асбест, нитроазосоединения , ароматические амины и др.) вызывают развитие всех видов раковых заболеваний.
3. *Мутагенные вещества* (этиленамин, окись этилена, хлорированные углеводороды, соединения свинца и ртути и др.)

оказывают воздействие на неполовые (соматические) клетки, входящие в состав всех органов и тканей человека, а также на половые клетки (гаметы). Воздействие мутагенных веществ на соматические клетки вызывают изменения в генотипе человека, контактирующего с этими веществами. Они обнаруживаются в отдаленном периоде жизни и проявляются в преждевременном старении, повышении общей заболеваемости, злокачественных новообразований. При воздействии на половые клетки мутагенное влияние сказывается на последующее поколение.

4. Химические вещества, влияющие на *репродуктивную функцию* человека (борная кислота, аммиак, многие химические вещества в больших количествах), вызывают возникновение врожденных пороков развития и отклонений от нормальной структуры у потомства.

9. Какие факторы влияют на токсичность химических веществ?

Токсичность химических соединений обусловлена взаимодействием организма, токсичного вещества и окружающей среды. Факторы, влияющие на токсичность могут быть обусловлены природой токсиканта, особенностями организма или свойствами окружающей среды (рис. 1)



Рис. 1. Факторы, влияющие на токсичность химических веществ

10. Какие физико-химические свойства веществ влияют на их токсичность?

Среди физико-химических свойств наибольшее влияние на токсичность веществ имеют *молекулярная масса*, связанная с размером молекул веществ, *структура молекул*, определяющая химическую активность вещества и пространственное расположение в молекулах замещающих групп (галогенов, нитро-, нитрозогрупп и др.), а также *растворимость* веществ в воде и липидах.

Чем больше *размер молекулы и молекулярная масса* вещества, тем выше его биологическая активность. Это правило, установленное в 1869 г. Ричардсоном многократно подтвердилось в гомологических рядах. Так, наркотические свойства и токсичность углеводов возрастают с увеличением их молекулярной массы. Это же можно

видеть и у спиртов, у которых наркотическое действие нарастает от низших гомологов к высшим (исключение составляет лишь метанол).

Правило Ричардсона справедливо для метанового, этиленового, диэтиленового, ацетиленового, циклопарафинового и других гомологических рядов, кроме углеводородов ароматического ряда.

Биологическая активность химических веществ в значительной степени зависит от *химической структуры молекул*. Так, в соответствии с правилом разветвленных цепей соединения с линейной углеродной цепочкой более токсичны по сравнению со своими разветвленными изомерами (пропиловый и бутиловый спирты – более наркотические вещества, чем изопропиловый и изобутиловый, пропилбензол токсичнее изопрпиленбензола).

При замыкании цепи углеродных атомов в кольцо токсичность углеводородов при ингаляционном воздействии возрастает (пары циклопропана, циклопентана, циклогексана оказывают более выраженное наркотическое действие, чем соответствующие алифатические аналоги – пропан, пентан, гексан).

Наркотическое действие нарастает при введении в молекулу кратных (ненасыщенных) связей. Ацетилен ($\text{CH} \equiv \text{CH}$) токсичнее этилена ($\text{C}_2\text{H}_2 = \text{CH}_2$) и в большей степени – этана ($\text{CH}_3 - \text{CH}_3$). С увеличением числа кратных связей в молекулах химических веществ наряду с наркотическим усиливается раздражающее действие.

Очень часто биологическая активность (токсичность) вещества определяется наличием в его молекулах тех или иных *функциональных групп радикалов*. Введение в молекулу органического соединения атома *галогена* почти всегда сопровождается усилением токсичности.

Так, раздражающий эффект нарастает в ряду бензол – хлорбензол – дихлорбензол.

Введение в молекулу органического соединения *нитрогрупп* ($-\text{NO}_2$) и *нитрозогрупп* ($-\text{NO}$) обычно придает ему токсичные свойства.

Введение в молекулу *гидроксильной группы* приводит, как правило, к ослаблению токсичности химических веществ, что объясняется увеличением их растворимости в биологических средах. Спирты, например, менее токсичны, чем соответствующие углеводороды.

Наличие *карбоксильной и ацетатной групп*, обуславливающих увеличение полярности и гидрофильности, уменьшает токсичность веществ за счет более быстрой их детоксикации в организме.

Что касается *неорганических соединений*, то их токсичность зависит в первую очередь от окислительно-восстановительных свойств катионов и анионов, входящих в их состав. По мере увеличения потенциала ($Pb^{2+} \rightarrow Cd^{2+} \rightarrow Hg^{2+}$) токсичность катионов возрастает. Среди анионов наибольшей токсичностью обладают NO_2^- , F^- , AsO_4^{3-} , CN^- , AsO_2^- , хотя в некоторых солях (ртути, свинца и др.) анионы не играют существенной роли в формировании токсичности.

Другим физико-химическим фактором, влияющим на токсичность химических соединений является их *растворимость в воде и липидах*. Жирорастворимые вещества легко проникают через кожу и также легко попадают из крови в клетки через мембраны. Токсичность водорастворимых веществ зависит от их диссоциации.

Растворимые в воде соли тяжелых металлов также более токсичны, чем их оксиды. Нерастворимый в воде хлорид одновалентной ртути менее токсичен, чем растворимый в воде хлорид двухвалентной ртути, а металлическая ртуть, поступившая в пищеварительный канал вообще не оказывает токсического действия до тех пор, пока не начнет подвергаться химическим превращениям в желудке под действием желудочного сока, растворяться и всасываться. Некоторые малорастворимые вещества ($BaSO_4$) при пероральном приеме выводятся из организма в неизменном виде.

На токсичность химических веществ влияют также *агрегатное состояние и дисперсность*. Газообразные вещества и пары летучих

жидкостей, поступившие в организм через дыхательные пути, проявляют токсическое действие значительно быстрее, чем твердые или жидкие вещества, попавшие на кожу или поступившие в пищеварительный канал.

Токсичность твердых веществ зависит от размера их частиц. Порошкообразные твердые вещества являются более токсичными, чем те же вещества, имеющие крупные частицы. Это объясняется различной растворимостью мелких и крупных частиц вещества, а, следовательно, и неодинаковой скоростью поступления их в кровь.

11. Какие биологические особенности организма влияют на токсический процесс?

Различия в протекании токсического процесса обусловлены особенностями пола, возраста и индивидуальной чувствительностью к ксенобиотикам. Существуют также *межвидовые различия чувствительности* к ядам, связанные с особенностями биотрансформации чужеродных веществ. К большинству химических веществ человек более чувствителен, чем животные. Например, героин, атропин, морфин действуют преимущественно на нервную систему и чем выше животное в эволюционном ряду, тем оно чувствительнее к ним. Поэтому не всегда можно использовать данные экспериментов на животных по воздействию чужеродных веществ для переноса на человека.

Существуют также *внутривидовые различия* чувствительности к ксенобиотикам. Токсичность ксенобиотиков для различных людей колеблется в достаточно широких пределах. Эти колебания обусловлены внутривидовой изменчивостью, в основе которой лежат *генетические особенности организмов* одного и того же вида. Иногда генетические особенности людей и даже целых семей проявляются в необычайно высокой чувствительности к тем или иным токсикантам. Как правило, повышенная чувствительность обусловлена мутацией генов, отвечающих

за синтез некоторых ферментов. Среди них дефекты алкогольдегидрогеназы, параоксоназы, каталазы, моноаминоксидазы, глутатионсинтетазы и др.

Отличия токсичности веществ, связанные с *полом* у человека выражены слабо и лишь по некоторым веществам. Различия объясняются спецификой мужских и женских половых гормонов, что доказано в опытах на животных. Самки животных более устойчивы к воздействию оксида углерода, ртути, свинца, наркотическим и снотворным веществам, а самцы устойчивее самок к ФОС, никотину, стрихнину, соединениям мышьяка.

Отличия токсичности веществ, связанные с *возрастом* наиболее отчетливо проявляются у новорожденных и лиц пожилого возраста.

Дети более чувствительны к ядам, чем взрослые, что связано с низкой активностью биотрансформационных печеночных ферментов организма ребенка, из-за чего он хуже переносит такие яды как никотин, алкоголь, свинец, сильнодействующие лекарства и другие вещества, которые обезвреживаются в основном в печени. Дети обычно лишены приобретенной взрослыми толерантности к ядам наркотического действия (барбитураты, алкоголь, наркотики и др.), в связи с чем токсическое действие проявляется значительно быстрее.

В старческом возрасте метаболизм ксенобиотиков печенью нарушен вследствие уменьшения интенсивности печеночного кровотока, хронических патологических процессов в печени и, связанного с возрастом, снижения активности ферментов. Все это приводит к снижению в пожилом и старческом возрасте толерантности к различным токсичным веществам. Кроме того, на фоне отравлений часто обостряются хронические заболевания.

Состояние здоровья имеет большое значение при воздействии токсичных веществ. Например, лица с заболеваниями крови более

чувствительны к действию «кровяных» ядов, с заболеваниями легких – к действию раздражающих веществ и пылей.

Снижению сопротивляемости организма способствуют хронические инфекции, беременность, климакс.

12. Какие условия окружающей среды влияют на токсичность веществ?

На восприимчивость организма к вредным веществам в первую очередь влияют *метеорологические условия* окружающей среды, что связано с зависимостью от них терморегуляции организма. Так, увеличение *температуры* воздуха ведет к усиленному потоотделению, изменению веществ и ускорению многих биохимических процессов. Учащение дыхания и усиление кровообращения ведут к увеличению поступления веществ в организм через органы дыхания. Расширение сосудов кожи и слизистых оболочек повышает скорость всасывания токсичных веществ через кожу и дыхательные пути. Высокая температура увеличивает летучесть многих веществ и повышает их концентрации в воздухе. Усиление токсического действия при повышенных температурах отмечено, например, в отношении таких веществ: паров бензина, оксидов азота, паров ртути, хлорофоса и др.

Влажность воздуха также может увеличивать опасность отравления, особенно раздражающими газами. Это объясняется усилением процессов растворения газов и образованию туманов кислот и щелочей, что ведет к усилению раздражающего действия на слизистую оболочку дыхательных путей.

На чувствительность человека и животных к токсикантам существенное влияние оказывает *питание* - количество и качество потребляемой пищи. Дефицит в пище белков и липидов приводит к снижению интенсивности метаболизма ксенобиотиков печенью. Содержание углеводов в потребляемой пище мало сказывается на

интенсивности процесса метаболизма ксенобиотиков и на их токсичности.

Хроническое недоедание понижает резорбцию веществ в желудочно-кишечном тракте и скорость их метаболизма. В итоге, выведение из организма токсикантов путем биотрансформации угнетается.

13. Какова классификация отравлений по месту возникновения и причине развития?

Патологическое состояние, развивающееся вследствие взаимодействия токсичного вещества с организмом, называется *интоксикацией* или *отравлением*.

По месту возникновения отравления разделяют на производственные, бытовые и ятрогенные

Производственные отравления развиваются вследствие воздействия промышленных ядов, непосредственно используемых на данном предприятии, при авариях или грубом нарушении техники безопасности при работе с вредными веществами

Бытовые отравления связаны с повседневной жизнью человека и встречаются в быту при неправильном использовании или хранении лекарственных средств, домашних химикалий, при неумеренном приеме алкоголя и его суррогатов. Они наиболее многочисленны.

Ятрогенные отравления возникают в медицинских учреждениях при ошибке медицинского персонала в дозировке, виде или способе введения лекарственных средств.

По причине развития отравления разделяют на случайные и преднамеренные.

Случайные отравления развиваются независимо от воли пострадавшего: при несчастных случаях (взрыв или утечка ядовитого вещества), вследствие самолечения или передозировки лекарственных средств.

Преднамеренные отравления бывают связаны с осознанным применением токсичного вещества с целью самоубийства (*суицидальные* отравления) или убийства (*криминальные* отравления).

«*Полицейские*» отравления связаны с применением ядов (например, слезоточивого газа) для разгона демонстраций, а *боевые* – с применением отравляющих веществ (БОВ) в качестве химического оружия.

14. Какова классификация отравлений по пути поступления яда в организм?

По пути поступления яда в организм отравления разделяют на пероральные, ингаляционные, перкутанные, инъекционные, полостные, экзогенные, эндогенные.

Пероральные отравления связаны с поступлением ядов в организм через рот, они наиболее часто встречаются в быту и известны как *пищевые* отравления.

Ингаляционные отравления наступают при вдыхании токсичных веществ, находящихся в окружающем воздухе, они наиболее часто встречаются на производстве.

Перкутанные (накожные) отравления связаны с проникновением токсичных веществ через незащищенные кожные покровы.

Инъекционные отравления наблюдаются при укусах змей и насекомых, а *полостные* – при попадании яда в различные полости организма (слуховой проход, прямую кишку).

Отравления, вызванные поступлением яда из окружающей человека среды называются *экзогенными*.

Эндогенные интоксикации вызываются токсинами, которые образуются и накапливаются в организме при различных заболеваниях, связанных чаще всего с нарушением функции выделительных органов (почки, печень и т.д.).

15. Какова классификация отравлений по клиническому принципу и степени тяжести?

По клиническому принципу различают отравления острые, хронические и подострые.

Острые отравления развиваются при одномоментном поступлении в организм токсической дозы вещества и характеризуются острым началом и выраженными специфическими симптомами.

Большинство острых отравлений возникает в результате действия нескольких основных групп веществ. Часто регистрируются отравления кислотами и щелочами, снотворными препаратами, этиловым спиртом, инсектицидами (преимущественно фосфорорганическими), оксидом углерода.

Хронические отравления обусловлены длительным, часто прерывистым поступлением ядов в малых дозах. Заболевание начинается с появления симптомов, отражающих первичное нарушение функций нервной и эндокринной систем.

Подострые отравления возникают при однократном введении яда в организм. Клиническое развитие отравления очень замедленно и вызывает продолжительное расстройство здоровья. Этот вид отравлений по признакам более близок к острым отравлениям. Встречаются подострые отравления редко.

По степени тяжести отравления разделяют на легкие, средней тяжести, тяжелые, крайне тяжелые и смертельные отравления.

Эта классификация прямо зависит от выраженности клинической симптоматики и в меньшей степени — от величины принятой дозы. Известно, что развитие осложнений

(пневмония, острая почечная или печеночная недостаточность и др.) значительно ухудшает прогноз любого заболевания, поэтому осложненные отравления обычно относятся к категории тяжелых.

Глава 2. Взаимосвязь человека с окружающей средой

16. Что такое здоровье и какие факторы его определяют?

Здоровье - это процесс сохранения и развития биологических, физиологических, психологических функций, оптимальной трудоспособности и социальной активности человека при максимальной продолжительности его жизни.

Долгое время считалось, что на здоровье населения в первую очередь влияет образ жизни, затем биология (генетика) человека, а уже потом окружающая среда и здравоохранение (табл. 4).

Таблица 4

Факторы, определяющие уровень здоровья

Сферы	Значение для здоровья. Примерный удельный вес, %	Группы факторов риска
Образ жизни и социально-экономические условия	49 - 53	Курение, несбалансированное неправильное питание; употребление алкоголя, наркотиков; злоупотребление лекарствами; вредные условия труда, стрессовые ситуации; гиподинамия; плохие материально-бытовые условия; непрочность семей; одиночество; низкие образовательный и культурный уровни; чрезмерная урбанизация.
Генетика, биология человека	18 – 22	Предрасположенность к наследственным болезням, к дегенеративным болезням, онкологическим заболеваниям
Качество внешней среды	17 – 20	Загрязнение воздуха, воды и почвы; загрязнение жилища и продуктов питания; вредные производственные условия; резкие смены погоды; повышенные гелиокосмические, магнитные и другие излучения

Здравоохранение	8 - 10	Низкая эффективность профилактических мероприятий; низкое качество медицинской помощи
-----------------	--------	---

Влияние техногенных факторов на здоровье населения вызывает следующие последствия:

1. снижение работоспособности и социальной активности у условно здоровых людей;
2. появление генетических нарушений, приводящих к возникновению наследственных болезней и угрожающих не только ныне живущему, но и будущим поколениям;
3. возникновение онкологических заболеваний (их число во всем мире постоянно растет);
4. ухудшение здоровья детей, живущих в загрязненных районах;
5. увеличение числа острых и хронических заболеваний у трудоспособного населения;
6. сокращение продолжительности жизни людей на территориях с высоким уровнем загрязнения среды обитания.

По оценкам ученых в случае сохранения существующих тенденций загрязнения окружающей среды здоровье человека на 50 – 70% будет зависеть от ее качества.

17. Какие эффекты регистрируют при установлении зависимости между состоянием окружающей среды и здоровьем человека?

При установлении зависимости между состоянием окружающей среды и здоровьем человека регистрируют следующие эффекты:

смерть - необратимый исход;

болезнь – нарушение нормальной жизнедеятельности организма, которое характеризуется ограничением приспособляемости и понижением трудоспособности;

нетрудоспособность – ограничение привычной деятельности с точки зрения способности человека быть независимым от других и

самостоятельно выполнять свои функции в быту, во время работы или на отдыхе;

преморбидные (бессимптомные) *состояния* - временно компенсированные, скрытые изменения, выявляемые только с использованием комплекса чувствительных методов;

дискомфорт - симптомы, причиняющие неудобства (усталость, тошнота, неприятный запах, головокружение и др.);

неудовлетворенность жизнью – нарушение эмоционального и психического состояния (возбуждение, депрессия).

18. Что понимают под риском здоровью?

Риск здоровью по рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определяется как ожидаемая частота нежелательных эффектов, возникающих от воздействия загрязнителей. Они могут быть в воздухе, воде, почве, продуктах питания, различных материалах – строительных, упаковочных изделиях, например, полимерных материалах.

Риск определяется обычно как потенциальный (возможный), а не неизбежный и, как правило, устранимый. Поэтому его можно рассматривать как вероятность повреждения здоровья в виде недомогания, заболевания, инвалидности, смертности, которые могут наступить при определенных обстоятельствах.

Фактор риска - это фактор любой природы (наследственный, экологический фактор образа жизни и др.), который при определенных условиях может провоцировать или увеличивать риск развития нарушений состояния здоровья.

Выявление экологических факторов риска здоровью – весьма сложная задача. Это связано с тем, что далеко не все болезни экологически обусловлены, а экологически опасные факторы, как правило, лишь

увеличивают вероятность возникновения определенной болезни, а не являются ее непосредственной причиной.

19. Какие заболевания экологически обусловлены и в чем заключаются сложности их выявления?

ВОЗ предложила реестр, в котором представлены заболевания в порядке убывания их зависимости от экологических условий:

- онкология;
- врожденные пороки развития;
- заболевания верхних дыхательных путей;
- болезни кожи;
- заболевания желчно-выводящих протоков;
- заболевания эндокринной, нервной и сердечно-сосудистых систем.



Рис. 2 . Заболевания, которые большинством специалистов (а) и отдельными исследователями (б) рассматриваются как экологически обусловленные

Выявление экологически обусловленных заболеваний представляет определенные сложности, что связано, *во-первых*, с отсутствием клинических признаков заболеваний, по которым можно подозревать химическую этиологию и исключить другие причины и *во-вторых*, с

тем обстоятельством, что разные по природе вещества могут вызвать похожую клиническую картину интоксикации.

Так, для определения причин возникновения «болезни Минамата» (интоксикация метилртутью) японским ученым потребовалось более трех лет. Первый случай болезни был обнаружен в 1958 г. в заливе Минамата, куда поступали стоки с ртутью, которую использовали как катализатор при производстве хлорвинила. Под действием ферментов микроорганизмов и рыбы неорганические соединения ртути превращались в метилртуть, которая накапливалась в рыбе, а затем с пищей попадала в организм человека. Соединения ртути относятся к «нервным» ядам, поэтому при сильных отравлениях повреждается центральная нервная система (ЦНС), что приводит к судорогам, нарушениям речи, слепоте, потере слуха и даже к смерти. Многие заболевшие в результате гибели. При вскрытии было обнаружено, что концентрация ртути в органах погибших от 50 до 30000 раз превышала обычные концентрации ртути.

20. Химическая этиология каких болезней до сих пор не установлена?

Химическая этиология некоторых болезней до сих пор не установлена. Это случаи аллопеции у детей, «желтые дети», «синдром войны в заливе» и др.

Черновицкая аллопеция детей (Украина) возникла летом 1989 г.

Были выдвинуты различные версии заболевания, в том числе связанная с воздействием таллия, т.к. для токсического действия этого элемента характерно выпадение волос и отложение черного пигмента в луковице корня волоса. Однако в окружающей среде и в диагностическом биоматериале (волосах, слюне, моче) таллий не был обнаружен, но определялось повышенное содержание бора. Это позволило выдвинуть гипотезу о том, что причиной аллопеции явился

фторид бора, образующийся при сжигании отходов промышленных предприятий.

Аллопеция в Силумяэ возникла в промышленном городе Эстонии, где развита промышленная добыча и переработка горючих сланцев. В течение нескольких месяцев заболело несколько детей и эстонские исследователи считали, что одной из причин явился пожар на шахте с залповым выбросом продуктов горения сланцев. По другой гипотезе, облысение детей в Эстонии и ряде населенных пунктов Ленинградской области является результатом воздействия тяжелых металлов, содержащихся в местных продуктах питания и образовавшихся в результате сжигания сланцев на протяжении 30 лет.

«*Желтые дети*». В Алтайском крае в 1989 г. в некоторых районах края резко увеличилось число новорожденных детей с поражением ЦНС и чрезвычайно высоким уровнем билирубина. Первоначально причину заболевания связывали с пожаром на руднике, где добывается руда с высоким содержанием свинца, кадмия и цинка. На заседании Межведомственной комиссии по экологической безопасности Совета безопасности России в 1995 г. были выдвинуты четыре гипотезы о причинах появления феномена «желтых детей», в том числе: плохое состояние здоровья предыдущих поколений; загрязнение почв тяжелыми металлами из-за неправильного применения пестицидов, гербицидов и удобрений; влияние существующих природных и техногенных геохимических провинций и влияние искусственного «химического реактора» вследствие тушения пожара на шахте.

Синдром «войны в заливе». Свыше 700 тысяч военнослужащих - участников войны в Персидском заливе (август 1990г. – март 1991 г.) подверглись воздействию широкого спектра вредных веществ различного назначения. Около 100 тысяч из них были обследованы в период с 1992 г. по настоящее время в программах оценки здоровья, осуществляемых

в США различными ведомствами и организациями. У 90% обследованных выявлены различные нарушения здоровья, связанные с пребыванием в зоне конфликта, и известные как синдром «войны в заливе». По данным зарубежных исследований – экспериментальных, эпидемиологических и клинических – получены убедительные доказательства того, что существенная часть симптоматики, наблюдаемой у участников войны, тождественна с проявлениями отдаленных и хронических последствий интоксикации низкими дозами фосфорорганических соединений различного назначения, в том числе и отравляющими веществами нервно-паралитического действия, а также их комбинаций.

«Висячая стопа» или *«утиная походка»*. В 1989 – 1990 годах в нескольких совхозах Свердловской области произошли случаи массовых заболеваний студентов во время сельскохозяйственных работ с явлениями поражений периферической нервной системы (по типу «токсические полиневриты» и др.). Заболевание проявилось в частичных парезах и параличах конечностей («висячая стопа», «падающая рука», «утиная походка» и т.д.). Было высказано предположение, что в этиологии этой болезни важную роль играет комбинированное действие неблагоприятных факторов. К ним относятся: воздействие низких концентраций пестицидов различных типов (фосфорсодержащих, карбаматов, пиретроидов и др.), неблагоприятные погодные условия и наличие «токсичных туманов» в воздухе и «токсичной росы» на почве и листе растений, необычная рабочая поза (на корточках и на коленях) и большая физическая нагрузка; ослабленное состояние организма студентов и др.

21. Какие инфекционные заболевания экологически обусловлены?

К группе инфекционных экологически обусловленных заболеваний кроме таких традиционных болезней , как дизентерия, брюшной тиф, холера и других, связанных с водным фактором, можно отнести и возникшие в последние годы заболевания – болезнь легионеров, астраханская лихорадка.

«Болезнь легионеров» или *легионеллез* . В 1976 году в городе Филадельфия(США) после ежегодного конгресса организации «Американский легион» из 4400 участников 221 человек заболели неизвестной гриппоподобной болезнью, из них 34 человека умерли. Новое заболевание получило название «болезнь легионеров». Эта инфекционная болезнь характеризуется развитием пневмонии, интоксикацией, лихорадкой, а также поражением центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и почек.

Болезнь выявляется круглогодично, но пик заболеваемости падает на весенние и летние месяцы. Возбудители – *Legionella pneumophila* . Легионеллы длительно сохраняются и размножаются в водной среде, во влажной почве, откуда они попадают с потоком воздуха в вентиляционные системы. Образовавшийся в системе кондиционирования аэрозоль, содержащий возбудителя, распространяется по всему зданию. Известны две основные формы: пневмоническая форма и лихорадка Понтиак, протекающая по типу острой респираторной вирусной инфекции.

22. Какова классификация токсичных веществ по времени и форме проявления эффекта?

Токсичные вещества способны вызвать в организме человека практически все патологические процессы и состояния (рис.3)



Рис. 3. Классификация токсических веществ по времени воздействия на человека и по форме и времени проявления эффекта

Эффекты от воздействия токсичных веществ на организм человека могут проявляться в виде острого, хронического и отдаленного действия.

23. В чем особенности острого действия токсичных веществ?

Острое действие проявляется в результате увеличения интенсивности загрязнения окружающей среды обычными для данной территории ксенобиотиками или временным появлением новых ксенобиотиков.

Характерными признаками *острого* действия являются неожиданное ухудшение здоровья – от легких признаков недомогания до тяжелых форм, иногда заканчивающихся летальным исходом. Например, при остром действии атмосферных загрязнений, больные чаще всего жалуются на одышку, затрудненное дыхание, спастический кашель, сердцебиение, тошноту. Все эти симптомы появляются внезапно и провоцируются резким изменением погодных условий на данной территории (температурная инверсия, туман, сильный устойчивый ветер

со стороны промышленной зоны), а также авариями на промышленных предприятиях города или на очистных сооружениях, в результате которых концентрация загрязнений в атмосферном воздухе жилых районов значительно возрастает, превышая допустимые уровни в десятки раз.

24. В чем особенности хронического действия токсичных веществ и каковы его типы

Хроническое действие загрязнений проявляется при длительном (годы) воздействии на организм человека токсичных веществ в низких концентрациях. Его разделяют на два типа:

- *хроническое специфическое* действие, где конкретный загрязнитель является причиной заболевания;
- *хроническое неспецифическое* действие, при котором загрязнитель провоцирует заболевание, но не обладает специфическим действием на организм.

Хроническое действие загрязнений атмосферного воздуха является основным видом неблагоприятного их влияния на здоровье человека. Выраженным *специфическим действием* обладают сравнительно немного веществ (фтор, асбест, фосфорорганические соединения, белок-паприн, бериллий, марганец и некоторые другие металлы). Хроническое специфическое действие может проявляться у населения, не связанного с профессиональной деятельностью, но проживающего в зонах очага загрязнения от тех или иных промышленных предприятий. Например, у населения, проживающего в зоне влияния выбросов алюминиевого или криолитового завода, развивается флюороз; титаномагниевого комбината – бериллиоз, рак легких; предприятия по производству белка-паприна – аллергозы, бронхиальная астма; завода асботехнических изделий – асбестоз, рак легких и т.д.

Хроническое неспецифическое действие является наиболее типичным проявлением влияния атмосферных загрязнений на население городов. У

основной массы формируются предпатологические состояния: физиологические, биохимические и другие изменения в организме неустановленного значения или регистрируется накопление в органах и тканях тех или иных загрязнителей без видимых признаков нарушения здоровья. Кроме того, неспецифическое действие приводит к изменениям в иммунной системе организма, снижению ее резистентности, что формирует предрасположенность к развитию различных заболеваний (бронхиты, бронхиальная астма, аллергозы и т.д.).

25. Что понимают под отдаленным действием ксенобиотиков?

Под **отдаленным действием** понимают эффекты, возникающие не сразу после воздействия факторов окружающей среды, а через определенный, иногда длительный промежуток времени или после прекращения воздействия.

Следует отличать эффекты, возникающие в результате длительного хронического воздействия факторов окружающей среды от отдаленных эффектов. Последние могут возникнуть через длительный промежуток времени после окончания однократного или многократного воздействия.

Обычно под отдаленным эффектом понимают *канцерогенное, мутагенное и тератогенное* действие химических, биологических и физических факторов окружающей среды.

Однако в действительности понятие отдаленных последствий воздействий факторов окружающей среды является еще более широким, поэтому к ним следует относить также возникновение и развитие ряда патологических состояний в организме, изменения в органах и системах, ускорение процессов старения и сокращение продолжительности жизни.

Отдаленные эффекты проявляются в виде мутаций в половых и соматических клетках живых организмов.

26. Каковы главные причины наследственных аномалий в популяциях человека?

Генетики считают, что есть *три главные причины* частоты

наследственных аномалий в человеческих популяциях. *Первая* – загрязнение окружающей среды и попадание в организм человека мутагенов вместе с пищей, водой и некоторыми медикаментами. *Вторая* – усиление межэтнических репродуктивных контактов (увеличение числа браков). *Третья* – снижение интенсивности естественного отбора, что во многом определяется успехами медицины (повышение жизнеспособности новорожденных, включая недоношенных детей).

Следствием этого является насыщение популяции болезнями и увеличение ее *генетического груза*. Генетический груз свойственен каждому поколению популяций человека. У человека спонтанный мутационный процесс в ДНК хромосом приводит к тому, что половина оплодотворенных яйцеклеток не может передать свои гены в последующие поколения. Часть их гибнет на стадии эмбриогенеза, а часть дает новорожденных с дефектами развития. По данным ВОЗ, реальный генетический груз современной человеческой популяции составляет около 7%. Он проявляется в поражении хромосомными болезнями (в основе которых лежат геномные и хромосомные мутации) 0,5 – 1,0% новорожденных; рождении детей (0,5 – 1,0%) с аномалиями, вызванными мутациями в генах; появлении (необязательно к моменту рождения) у 2,5% детей пороков развития (пороки сердца, заячья губа, волчья пасть, вывих бедра и др.); проявлении наследуемых психических заболеваний (шизофрения, маниакально-депрессивный синдром) или умственной отсталости у 2% людей; в провоцировании хронических и дегенеративных заболеваний (сахарный диабет, эпилепсия, некоторые формы патологии щитовидной железы, обмена веществ).

Темп прироста частоты врожденных патологий не менее 0,2% в год.

Исследования мутационных процессов у людей, проживающих в экологически неблагоприятных районах основаны на учете хромосомных и генных мутаций, поражающих человека во время внутриутробного развития (их проявление – спонтанные аборт) и приводящих к

появлению новорожденных с врожденными пороками. Результаты исследований показывают, что растущее загрязнение и действие мутагенов среды в отдельных, экологически неблагополучных регионах ведет к постепенному разрушению генофонда человека, а сохранение современного уровня загрязнения окружающей среды чревато угрозой его существованию на Земле уже через 10 – 20 лет.

27. Какие факторы окружающей среды способны вызвать изменения наследственности организмов?

Изучением факторов окружающей среды, способных вызвать нарушения наследственности организмов (мутации), занимается *токсикогенетика*. Такие факторы называют *мутагенами* или *генотоксикантами*. Мутагены характеризуются способностью повышать частоту возникновения мутаций по сравнению со спонтанными мутациями, а также способностью вызывать определенные типы мутаций.

Мутагены разделяют на три группы:

- 1) *физические мутагены* – ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение, электромагнитные поля, высокие и низкие температуры;
- 2) *химические мутагены* – перекиси, тяжелые металлы, хлорированные углеводороды, азотистая кислота и ее производные, ПАУ и др. Большинство из них одновременно являются канцерогенами и тератогенами;
- 3) *биологические мутагены* – вирусы, противовирусные вакцины, чужеродные ДНК и РНК, токсины, выделяемые эндопаразитами (гельминтами, простейшими).

Сейчас известно несколько сотен тысяч мутагенов. Они присутствуют во многих веществах, которые широко используются человеком: красках для волос, порошках для копировальных машин, в красном вине, в жареных при высокой температуре мясе и рыбе, в сигаретном дыме.

Мутагены оказывают влияние на человека в случае как прямого, так и косвенного воздействия (через пищевые цепи, т.к. химические вещества накапливаются и сохраняются в тканях растений, животных, рыб). Микроорганизмы, вызывающие заболевания человека под действием мутагенов могут видоизменяться.

28. Что понимают под мутагенезом?

Мутационный процесс (мутагенез) – процесс образования скачкообразных наследуемых изменений генетического материала (количества или структуры ДНК).

В ядрах клеток живых организмов находятся хромосомы (в пер. с греч. – «окрашенное тело»), содержащие свернутые спирали ДНК. Молекулы ДНК содержат информацию об аминокислотном составе белков и состоят из нуклеотидов – азотистых оснований *аденина, тимина, гуанина и цитозина*. Свое название они получили от латинского слова *nucleus* – ядро, поскольку молекулы ДНК находятся в ядрах клеток. В соматических клетках человека 46 хромосом, а в половых клетках – половина этого набора – 23 хромосомы.

Существует два типа хромосом, отличающихся друг от друга по внешнему виду – X и Y. Клетки особей женского пола у млекопитающих и человека имеют две X хромосомы, то есть обладают генотипом XX. «Мужские клетки» имеют генотип XY.

В молекулах ДНК записана информация о строении всех белков организма человека. Участок ДНК с информацией об одном конкретном белке называется *геном*.

Различают 2 типа мутаций (рис. 4):



Рис. 4. Основные факторы, вызывающие изменения в естественном мутационном процессе, и последствия этих изменений.

- 1) *соматические мутации* (греч. soma - тело), происходящие в соматических клетках (клетках тела), - проявляются у лиц, непосредственно подвергающихся генотоксическим воздействиям, увеличивают риск возникновения онкологических заболеваний (канцерогенез), снижают уровень иммунной защиты, уменьшают продолжительность жизни.
- 2) *гаметические мутации*, возникающие в половых клетках, - проявляются в потомстве и создают угрозу для здоровья будущих поколений, увеличивая генетический груз популяции. Сюда же можно отнести нарушения внутриутробного развития при воздействии на организм женщин, что приводит к возникновению врожденных уродств плода - *тератогенезу*.

По времени возникновения мутации разделяют на «свежие», возникшие в половых клетках родителей мутанта и унаследованные, возникшие в предыдущих поколениях. Например, «габсбургская губа», прослеживаемая, судя по фамильным портретам представителей этой

королевской династии, на протяжении столетий.

29. Какие типы мутаций различают по характеру повреждения генетического материала?

По характеру повреждения генетического материала мутации разделяют на:

- *генные* или *точковые*, затрагивающие один или несколько нуклеотидов в структуре ДНК;

- *хромосомные*, изменяющие структуру хромосом;

- *геномные*, изменяющие числа хромосом.

Замена или потеря даже одной единственной буквы в «тексте ДНК» способна привести к серьезным последствиям. В результате одна аминокислота в белке может быть заменена другой. Структура белка станет немного иной и, как следствие, изменится его функция, работоспособность. Такие минимальные изменения в ДНК называются *генными*, или *точковыми мутациями*. Точками в ДНК служат определенные сочетания букв – нуклеотидов. Именно они позволяют понять, где в ДНК заканчивается информация об одном белке и начинаются сведения о другом. Бывает, что в результате точечных мутаций такая «точка» появляется в пределах одного гена. В этом случае синтез данного белка прекращается и вместо длинной полноценной белковой цепочки получается какой-то ее «огрызок».

В результате различных сбоев из ДНК могут пропадать небольшие «кусочки». Такие мутации называются *делециями* (лат. *deletion* – уничтожение). Добавление лишнего «кусочка» называется вставкой – *инсерцией* (англ. *to insert* – вставить). Если какая-то часть ДНК удваивается, такое изменение называют *дубликацией*. Иногда «кусочек» ДНК меняет свое положение – то есть вырезается из одного места, а затем вставляется в другое. Такую мутацию называют *транслокацией* (лат. *trans* – через и *locus* – место). Отрезок ДНК может перевернуться на 180 градусов и в таком виде быть встроенным на свое место. Такая

мутация называется *инверсией* (лат. *inversio* – перестановка).

30. Какие заболевания связаны с генными мутациями?

Все мутации, происходящие с отдельными генами, называются *генными*, как и врожденные заболевания, которые такими мутациями вызываются. Обнаружить генные мутации, разглядывая окрашенные хромосомы под микроскопом, не удастся (слишком малы эти молекулярные изменения).

Генные мутации снижают приспособленность индивидуумов (гемофилия, порок сердца), но некоторые вполне совместимы с нормальной жизнью и репродукцией (альбинизм, карликовость, заячья губа, волчья пасть, шестипалость). Именно они вызывают наследственные заболевания, которых сейчас известно около 6 тысяч (астма, диабет, подагра, эпилепсия).

31. Какие заболевания связаны с хромосомными и геномными мутациями?

Процессы, происходящие с отдельными отрезками ДНК, могут происходить и с отдельными хромосомами. Хромосомы теряют одни свои кусочки (делеция) и обретают новые (инсерция). Две негомологичные хромосомы могут поменяться двумя участками (транслокация). Инверсии тоже случаются. Подобные мутации называются *хромосомными aberrациями*. Недуги, которые вызывают такие изменения, называются *хромосомными заболеваниями*. К ним относятся и врожденные болезни, вызванные добавочными хромосомами. Хромосомные болезни достаточно распространены. По статистике, среди новорожденных они встречаются с вероятностью $1/250$ (четыре ребенка на каждую тысячу родов). Частота хромосомных aberrаций у эмбрионов еще выше. Она составляет 3,5 – 4,0%. До 20% спонтанных аборт вызвано различными хромосомными аномалиями плода. По этой же причине 5 – 6% детей гибнут после рождения в течение нескольких дней.

Существуют также сбои на уровне всего генома – *геномные мутации*.

Гаплоидный (греч. haplos - одиночный) набор хромосом человека состоит из двадцати трех различных хромосом. Каждая из них имеет свой размер, форму и по-разному окрашивается с помощью специальных методик. В результате такой окраски на хромосомах возникает ряд полосок (штрих код), благодаря которому каждой хромосоме присвоен свой номер. Гаплоидный набор хромосом содержат зрелые половые клетки человека. Двойной набор хромосом называется диплоидным (греч. di – двойной). Число хромосом диплоидного набора человека равно сорока шести (два гаплоидных набора). Ядра подавляющего большинства клеток человека содержат именно 46 хромосом; при этом один гаплоидный набор составляют хромосомы, полученные от матери, а другой - хромосомы, полученные от отца. Поэтому все хромосомы диплоидного набора можно расположить парами - пара номер 1, пара номер 2 и т.д. Хромосомы одной такой пары называют гомологичными. Клетки, содержащие не два гаплоидных набора хромосом, а больше (четыре, восемь и т.д.) называются полиплоидными. Жизнеспособных полиплоидных людей, у которых, например, 69 или 92 хромосомы, не бывает. Хотя некоторые клетки человека могут содержать больше, чем два гаплоидных набора. Полиплоидными, например, является часть клеток печени. Триплоидные и тетраплоидные зародыши человека иногда возникают, но они гибнут на самых ранних стадиях эмбриогенеза.

Геномные и хромосомные мутации либо несовместимы с жизнью (их носители погибают в раннем детстве), либо приводят к аномалиям физического и умственного развития. Например, синдром Дауна, синдромы Патау и Эдвардса, синдром «кошачьего крика», синдром Шершевского – Тернера, синдром Клайнфельтера и другие.

32. Какие факторы снижают действие мутагенов?

К факторам, снижающим действие мутагенов, относятся мутагенная адаптация, десмутагены и антимутагены.

Мутагенная адаптация проявляется при увеличении дозы мутагенов. Число мутаций в клетках при этом увеличивается только до определенного предела. Частота мутаций далее не следует за величиной дозы, а может даже снижаться, т.е. клетки адаптируются к действию мутагенов. Хотя малые дозы мутагенов и вызывают мутации, однако их воздействие приводит к защите наследственного аппарата от более серьезных последствий, вызываемых большими дозами.

Десмутагены – факторы, которые ослабляют влияние мутагенов на их пути к клеткам. Это ослабление происходит в результате химических реакций, например, с витаминами С, Д или мочевой кислотой. Благодаря этому действие химических мутагенов имеет свои пороговые значения.

Антимутагены – факторы, снимающие эффект мутагена в клетке. К ним относятся витамины С, Е, интерфероны, экстракты из некоторых растений (капусты, зеленого перца, чеснока, лука). Они повышают в организме человека активность ферментов, залечивающих повреждения ДНК.

33. Какие вещества называются канцерогенами и на какие группы их разделяют?

Канцерогенами называются химические вещества, воздействие которых достоверно увеличивает частоту возникновения опухолей или сокращает сроки их развития у человека или животных. По оценке экспертов ВОЗ от 70 до 90% случаев злокачественных опухолей у людей связано с воздействием канцерогенных внешних факторов. Приводятся данные о развитии опухолей в разных странах: связанных с особенностями пищевого рациона в 35 – 50%, с курением табака – 22 – 30%, с профессиональными вредностями – 4 – 38%, с потреблением алкогольных напитков – 3 – 5%, с инфекционными заболеваниями – 1 -15%, с лекарственными препаратами и лечебно-диагностическими процедурами –

1 – 4%, с солнечным светом (УФ-излучение) – 1 – 19%, с продуктами промышленного производства – 1 – 2%. Кроме того, доказано, что работа на целом ряде производств сопряжена с риском канцерогенеза. Это производства по синтезу аминов (рак мочевого пузыря), обработка изделий из хрома (рак легких), кадмия (рак простаты), никеля (рак слизистой оболочки полости носа и легких), резины (рак легких), гематитовые шахты (рак легких).

Наиболее полный перечень веществ, исследованных на их канцерогенную активность принадлежит *Международному агентству изучения рака* (МАИР, Франция, Лион). В нем представлены данные по более чем 800 соединениям.

Первая группа включает вещества, производственные и бытовые факторы, для которых имеются безусловные доказательства опасности возникновения опухолей у человека. В эту группу вошло более 70 факторов, причем не только отдельные соединения, применяющиеся в быту, медицине, сельском хозяйстве, промышленности, но и сами производственные условия.

Вторая группа включает те факторы, которые «вероятно» канцерогенны для человека. Эта группа делится на 2 подгруппы: 2А и 2Б и включает 282 химических вещества и производственных процессов.

В *группу 2А* входят вещества, в отношении которых имеются ограниченные доказательства их канцерогенности для человека и необходимы дополнительные исследования, чтобы доказать их канцерогенность (формальдегид, акрилонитрин, дихлорметан, тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, бериллий).

К *группе 2Б* относятся вещества, по которым имеются ограниченные доказательства их канцерогенности для животных (кобальт, ДДТ, акриламид, ПХБ и др.).

Третья группа включает 480 химических веществ, которые сегодня, на основании имеющихся данных, не могут быть отнесены к факторам канцерогенного риска для человека.

Четвертая группа - агенты, для которых существуют убедительные доказательства отсутствия канцерогенной опасности для человека (например, капролактамы).

Перечень МАИР постоянно пополняется в результате проведения все новых и новых исследований. Он носит рекомендательный, а не обязательный характер.

34. Какой процесс называется канцерогенезом и каковы его стадии?

Мутации стволовых и делящихся соматических клеток приводят к *канцерогенезу*.

Канцерогенез проходит через несколько стадий (как правило три) перед тем как сформируется опухоль: *инициации, промоции, прогрессии*.

Стадия инициации включает быстрое, практически необратимое повреждение генетического материала клеток. Инициированная клетка может долгое время оставаться в состоянии покоя, не проявляя агрессии до тех пор, пока не подействует фактор, побуждающий клетку к делению, клонообразованию и, следовательно, формированию опухоли и не начнется *стадия промоции*. *Промоторы* – вещества, не являющиеся канцерогенами, однако их воздействие необходимо для развития опухоли. В качестве промоторов могут выступать пищевые добавки, табачный дым, асбест, гомогенированные углеводороды, алкоголь и другие вещества, побуждающие клетку к делению. Целый ряд канцерогенов являются одновременно и инициаторами и промоторами опухолевого роста. Их называют *полными канцерогенами*. На *стадии прогрессии* опухолевого роста происходит дальнейшая трансформация генетического материала клеток и ранее доброкачественная опухоль переходит в злокачественную.

Помимо канцерогенов и промоторов, есть вещества, существенно увеличивающие вероятность формирования новообразований, действуя на организм совместно с канцерогенами или до него. Их называют *коканцерогенами*. Например, пыль диоксида кремния является коканцерогеном бенз(а)пирена, вызывающего карциному гортани, трахеи, легких у подопытных животных. Вещества, содержащиеся в табачном дыму, являются коканцерогенами асбеста. Так, у рабочих, профессионально контактирующих с асбестом, частота смертей от рака легких в пять раз выше, чем у лиц контрольной группы (не курят, не контактируют с асбестом). У курильщиков частота злокачественных заболеваний легких в 11 раз выше. У курящих рабочих асбестовых предприятий частота новообразований в 55 раз больше, чем у лиц контрольной группы. Хотя табачный дым содержит незначительное количество генотоксических канцерогенов, таких как полиароматические углеводороды и нитрозамины, в его составе обнаруживается целый ряд коканцерогенов и промоторов в форме катехолов и фенольных соединений, играющих большую роль в канцерогенезе у курильщиков.

Большое значение для развития опухолевого роста при действии ксенобиотиков имеют особенности их метаболизма. Было установлено, что большинство «исходных» соединений канцерогенной активностью не обладают. Поэтому появились такие термины как «проканцероген» и «полный канцероген». Вещества, приобретающие свойства канцерогенов в процессе метаболизма, называются *проканцерогенами*.

35. Каковы токсические влияния на репродуктивную функцию?

Репродуктивная функция осуществляется как сложноорганизованная последовательность физиологических процессов, протекающих в организме отца, матери, плода. Нарушение репродукции может быть следствием воздействия ксенобиотика либо на обоих родителей, либо на одного из них, либо на мать и плод. Токсиканты способны нарушать

репродуктивную функцию даже при остром токсическом воздействии, последствия которого проявляются лишь спустя многие месяцы, а иногда и годы, дефектами зачатия, вынашивания, развития плода и несостоятельностью растущего организма.

В результате действия токсикантов на печень, почки, кроветворные органы беременной женщины рождаются дети с малым весом тела, низким уровнем физического развития, с функциональными отклонениями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Ксенобиотики влияют и на сам развивающийся плод. При этом способы влияния различны. Один связан с тем, что яйцеклетка на протяжении длительного времени (еще до оплодотворения) накапливает поступающие в организм вредные вещества, что приводит к мутациям в ее генетическом аппарате. Аномалии развития, внутриутробная гибель плода, спонтанные аборт и бесплодие – результаты изменения числа хромосом или хромосомной aberrации. Второй способ влияния ксенобиотиков на развивающийся плод – непосредственной и постоянное их воздействие в процессе эмбриогенеза. Еще одной причиной высокой чувствительности плода человека и новорожденных к действию ксенобиотиков является чрезвычайно низкая активность собственного фермента детоксикации – цитохрома P-450.

Основными проявлениями токсического действия химических веществ на органы и ткани, ответственные за репродуктивные функции организма и, непосредственно на плод, являются *бесплодие* и *тератогенез*.

36. Что понимают под тератогенным и эмбриотоксическим действием химических веществ?

Тератогенным называется действие химического вещества на организм матери, отца или плода, сопровождающееся существенным увеличением вероятности появлений структурно-функциональных нарушений у

потомства. Дословный перевод термина «тератогенез» означает «рождение монстров» (от греч. *teras*- «монстр»).

Плацентарный барьер проницаем для большинства из существующих сегодня антропогенных загрязняющих веществ – он не пропускает лишь те химические соединения, молекулярная масса которых больше 1000.

Вещества, обладающие тератогенной активностью, называются *тератогенами*.

Такие опасные тератогены как нитрозамины (производные нитратов и нитритов), диоксины, полихлорбифенилы- широко применяются при производстве пластмасс легко проникают через плацентарный барьер. Поскольку практически любое химическое вещество, введенное в организм отца или матери в достаточно большой дозе, может вызвать тератогенез, тератогенами называют лишь те токсиканты, которые вызывают эффект в концентрациях, не оказывающих заметного действия на организм родителей. Из обследованных примерно трех тысяч ксенобиотиков около 40% обладают свойствами тератогенов.

Существует четыре типа патологии развития плода: гибель, уродства, замедление роста, функциональные нарушения. Большинство тератогенов имеют порог дозовой нагрузки, ниже которого вещество не проявляет токсических свойств. Появление дефектов развития предполагает повреждение некоторого критического количества клеток, выше того, которое эмбрион в состоянии компенсировать. Если количество поврежденных клеток будет ниже этого уровня, действие токсиканта пройдет без последствий, если значительно выше – произойдет гибель плода. Действие токсиканта, сопровождающееся гибелью эмбриона, обозначается как *эмбриотоксическое*.

Глава 3. Адаптация человека к условиям окружающей среды

37. Что такое гомеостаз? Каковы механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма?

На человека постоянно действуют внешние и внутренние раздражители – состав воды, пищи, температура, скорость движения и химический состав воздуха, шум, вибрация, влажность и другие.

Поддержание жизнедеятельности организма на оптимальном уровне осуществляется благодаря саморегуляции его физиологических функций.

Способность организма обеспечивать поддержание или восстановление постоянства внутренней среды называют *гомеостазом*.

Гомеостаз поддерживается механизмами саморегуляции, в которых принимают участие многочисленные органы и функциональные системы, важнейшими из которых являются *вегетативная нервная система, эндокринная и иммунная системы*.

Вегетативная нервная система осуществляет общее регулирование гомеостатических процессов путем воздействия на внутренние органы и железы.

Наряду с нервной регуляцией функций в организме человека существует регуляция с помощью биологически активных веществ – *гормонов* (от латинского *hormo* – жидкость), растворенных в жидких средах (кровь, лимфа, тканевая жидкость) организма. Осуществляет эту регуляцию *эндокринная система организма*. Гормоны вырабатываются железами внутренней секреции, поступают в кровь и изменяют функции органов – мишеней.

В сохранении постоянства внутренней среды организма большое значение имеет *иммунная система*. Она защищает человека от проникших в его организм чужеродных веществ и инфекционных агентов. Способность защищаться от этих факторов называется *иммунитетом*.

38. Каким образом вегетативная нервная система регулирует гомеостатические процессы?

Вегетативная нервная система делится на два отдела: симпатический и парасимпатический.

В ней есть центры, расположенные в спинном и головном мозге и периферическая часть – узлы, сплетения, нервные волокна и окончания.

Через свой сенсорный аппарат она осуществляет контроль за физическими и химическими параметрами внутренней среды организма. Собираемая информация поступает в спинной мозг, а далее по двигательным путям вегетативной системы подаются команды тем органам, которые регулируют произошедшие во внутренней среде изменения. Среди этих органов – кровеносные сосуды, сердце, кишечник и другие, а также железы внутренней секреции

Симпатический отдел нервной системы – это система тревоги и мобилизации резервов, необходимых для защиты организма от воздействия внешней среды. Она подает сигналы, которые активируют деятельность мозга и мобилизуют защитные реакции (процессы терморегуляции, иммунные реакции, механизмы свертывания крови). При активации симпатической нервной системы увеличивается частота сердечных сокращений, замедляется процесс пищеварения, увеличивается частота дыхания и т.п. Организм находится в состоянии эмоционального напряжения.

В окончаниях симпатических нервов выделяется химическое вещество – *норадреналин*. Это происходит особенно интенсивно, когда человек находится в активном состоянии. Сердце сокращается чаще, сильнее и это помогает человеку справиться с соответствующей нагрузкой. В окончаниях парасимпатических нервов выделяется *ацетилхолин*. Его действие преобладает в состоянии покоя, сердце начинает сокращаться медленнее.

Парасимпатический отдел нервной системы, в отличие от симпатического, регулирует физиологические процессы в организме, обеспечивающие гомеостатическое состояние. Преобладание активности парасимпатической нервной системы создает условия для отдыха и восстановления функций организма. При ее активации снижается частота

сердечных сокращений, уменьшается просвет дыхательных путей (табл. 5)

Таблица 5.

Действие вегетативной нервной системы на некоторые органы

Орган	Действие симпатических нервов	Действие парасимпатических нервов
Сердце	Усиление и ослабление сердечных сокращений	Ослабление и замедление сердечных сокращений
Артерии	Сужение артерий и повышение кровяного давления	Расширение артерий и понижение кровяного давления
Пищеварительный тракт	Замедление перистальтики уменьшение активности	Ускорение перистальтики, повышение активности
Мускулатура бронхов	Расширение бронхов, облегчение дыхания	Сокращение бронхов
Мочевой пузырь	Расслабление пузыря	Сокращение пузыря
Мышечные волокна радужной оболочки	Расширение зрачка	Сужение зрачка
Потовые железы	Усиление секреции	Ослабление секреции

39. Каким образом эндокринная нервная система организма регулирует гомеостатические процессы?

Эндокринная система осуществляет регуляцию с помощью гормонов, которые вырабатываются железами внутренней секреции.

Все железы внутренней секреции делятся на центральные и периферические. К центральным железам относят *гипофиз* (ведущая железа внутренней секреции), *эпифиз* и *гипоталамус*. Периферические железы делятся на гипофиззависимые (щитовидная железа, корковое вещество надпочечников, половые железы) и гипофизнезависимые (паращитовидные железы, поджелудочная железа, тимус или вилочковая железа и мозговое вещество надпочечников).

Гипофиз является ведущей железой внутренней секреции. В нем вырабатываются гормон роста и гормоны, оказывающие влияние на щитовидную железу, половые железы, надпочечники и другие.

Одна часть гипофиза (передняя доля) контролирует эндокринные железы, а другая (задняя доля) регулирует функцию почек и гладкой мускулатуры многих органов. Часть клеток гипоталамуса вырабатывает *рилизинг-гормоны*, которые по кровеносной системе поступают в переднюю долю гипофиза, где активируют или тормозят синтез гормонов гипофиза. Активность гипоталамуса изменяется в зависимости от деятельности корковых и подкорковых систем головного мозга.

Соматотропный гормон регулирует рост; гонадотропный гормон регулирует деятельность половых органов; адренотропный – деятельность щитовидной железы; лактотропный – активизирует деятельность молочных желез; липотропные факторы стимулируют использование жира; меланоцитостимулирующий гормон перераспределяет пигмент; вазопрессин – повышает кровяное давление; окситоцин – содействует сокращению гладких мышц.

Эпифиз регулирует половые функции организма, его разрушение приводит к преждевременному половому созреванию.

Щитовидная железа вырабатывает гормон тироксин и регулирует различные виды обмена веществ, рост и развитие организма, а также влияет на энергетический обмен. Это очень важный орган. Особенностью щитовидной железы является ее способность активно извлекать йод из плазмы крови, накапливать его и преобразовывать в органически связанный йод и *тиреоидные гормоны*. Изменение уровня их содержания приводит к тяжелым последствиям. Избыток тиреоидных гормонов приводит к нарушению обмена веществ, что сопровождается похуданием, тахикардией (увеличением частоты сердечных сокращений), повышенной нервной возбудимостью. Уменьшение уровня этих гормонов

сопровождается увеличением щитовидной железы. Их недостаток у детей приводит к умственной отсталости (кретинизму).

Кора надпочечников (лежащая над почками) вырабатывает кортикоидные гормоны (минералокортикостероиды, глюкокортикоиды, андрокортикоиды), которые влияют на обмен углеводов и минеральных веществ и оказывает влияние на иммунитет. Кортикоиды повышают устойчивость организма к стрессу, поэтому их называют гормонами адаптации.

Недостаток или избыток этих гормонов приводит к серьезным нарушениям функций организма человека. Гиперфункция приводит к ожирению или отечности, а при недостатке функции возникает аддисонова (бронзовая) болезнь, характеризующаяся повышенной утомляемостью, восприимчивостью к инфекциям, ослаблением функций сердечной мышцы, а также бронзовой окраской кожи.

Изменения концентрации одной из групп кортикоидов (глюкокортикоидов) отмечены при стрессе. При очень сильном стрессе все запасы глюкокортикоидов исчерпываются, а кора надпочечников повреждается. В случае не очень сильного стресса при его повторяющемся воздействии возможна адаптация организма к этому фактору воздействия.

Мозговое вещество надпочечников вырабатывает гормоны норадреналин и адреналин. Адреналин усиливает сокращение сердца, повышает в крови уровень глюкозы, повышает деятельность желудка и кишечника, расширяет зрачок и повышает работоспособность скелетных мышц.

Половые железы (гонады) вырабатывают мужские и женские половые гормоны эстроген и тестостерон, которые влияют на развитие и созревание половых клеток, половое поведение и развитие вторичных половых признаков у мужчин и женщин

Паращитовидные железы (их всего 4) вырабатывают гормоны

(паратгормон), которые регулируют обмен кальция и фосфора. Полное удаление этих желез может привести к гибели организма.

Поджелудочная железа кроме поджелудочного сока вырабатывает гормоны, влияющие на углеводный обмен. Инсулин – гормон, понижающий уровень глюкозы в крови за счет увеличения способности клеточных мембран пропускать глюкозу внутрь клетки.

Недостаток инсулина приводит к развитию сахарного диабета. При отсутствии инсулина глюкоза медленно проникает в клетки мышц и печени, что вызывает истощение запасов гликогена и уменьшение количества глюкозы в тканях организма человека. Резкое снижение уровня глюкозы приводит к гипогликемической коме, в результате которой может наступить смерть.

Тимус (вилочковая железа) – это центральный орган иммунитета. Также она продуцирует в кровь гормональные факторы. Например, она может стимулировать щитовидную железу, что приведет к образованию тиреоидных гормонов и нарушению иммунологических процессов в организме (базедова болезнь).

40. Каким образом иммунная система регулирует гомеостатические процессы?

Иммунная система представлена рядом органов (селезенка, вилочковая железа, костный мозг, лимфатические узлы) и специализированными клетками, часть которых постоянно находится в крови, лимфе, проникая во все ткани. Задача иммунной системы – распознать и уничтожить чужеродные вещества. Узнавание чужеродного фактора осуществляется на основе реакции между антигенами этого фактора и антителами. Антиген – это любое вещество, способное вызвать иммунную реакцию. Антителами являются белки (гамма-глобулины), выделяемые клетками иммунной системы. Форма и распределение электрического заряда на поверхности антитела делают его способным связывать соответствующий

ему антиген. В результате их контакта образуется прочный комплекс «антиген- антитело».

В основе иммунитета лежат специфические и неспецифические механизмы.

Специфические механизмы образуются в результате предыдущих контактов с чужеродными веществами и основаны на выработке антител при попадании в организм антигена. Например, деятельность клеток-киллеров (Т-лимфоцитов), которые после объединения с антигеном разрушают его. Или деятельность В-лимфоцитов, которые вырабатывают антитела.

Неспецифические механизмы имеют более широкий диапазон функций – благодаря им обезвреживаются даже те чужеродные агенты, с которыми человек еще не встречался. Основную роль при этом играют защитные вещества крови (лизоцим, пропердин, интерферон), которые обеспечивают врожденную невосприимчивость организма к инфекциям.

Лизоцим находится в слюне, слезной жидкости, кишечной и носовой слизи и подавляет рост и развитие болезнетворных микроорганизмов.

Пропердин также оказывает противовирусное и противовоспалительное действие.

Интерферон содержится в плазме крови и обеспечивает противовирусную защиту еще до повышения числа антител в организме.

В неспецифическом иммунитете участвуют также некоторые форменные элементы крови – гранулоциты, моноциты, тромбоциты, лимфоциты. Фагоцитарная активность проявляется в поглощении микроба клетками крови с последующим его ферментативным перевариванием.

У плода существует пассивно приобретенный иммунитет, благодаря получению им антител от матери через плаценту.

Неадекватная реакция иммунной системы на безвредные для человека вещества называют *аллергией*. Аллергические реакции проявляются на

аллергены, среди которых пыльца растений, тополиный пух, многие пищевые продукты, в том числе молоко и шоколад. Обычно аллерген в первый раз не вызывает патологического эффекта, но при повторном его действии иммунная реакция может развиваться вплоть до повреждения тканей организма.

41. Что понимают под химическим гомеостазом?

Поддержание гомеостаза и функционирование организма человека зависит от содержания и соотношения в нем *химических элементов*.

Исследование химического состава земной коры, почвы, морской воды, растений, животных и человека показали, что живые организмы содержат почти все элементы, что есть в земной коре и морской воде.

В результате естественного отбора основу живых систем составили 6 элементов: углерод, водород, кислород, азот, фосфор и сера. Они называются *органогенами*. Для них характерно образование водорастворимых соединений и многообразие химических связей. Элементы, необходимые для построения и жизнедеятельности различных клеток и организмов называются *биогенными*. В зависимости от концентрации в организме человека их делят на 3 группы (по Вернадскому):

1. *Макроэлементы*. Их содержание в организме более $10^{-2}\%$. O, C, H, N, P, S, Ca, Mg, Na, Cl.
2. *Микроэлементы*. Их содержание в организме находится в пределах от 10^{-3} до $10^{-5}\%$. I, Cu, As, F, Br, Sr, Ba, Co.
3. *Ультрамикроэлементы*. Их содержание ниже $10^{-5}\%$. Hg, Au, V, Th, Ra, Se, Sb и другие.

По значимости для жизнедеятельности химические элементы разделяют на *жизненно необходимые* (Ca, Mg, K, Na, P, Cl, Fe, Cu, I, Zn, Mn, Cr, F, Mo, Co) и *примесные элементы*, биологическая роль которых недостаточно выяснена.

Биологическая роль химических элементов в организме человека разнообразна.

Главная функция **макроэлементов** состоит в построении тканей, они входят в состав белков, нуклеиновых кислот, жиров и углеводов и поддерживают постоянное осмотическое давление, ионный и кислотно-основной состав.

Микроэлементы входят в состав ферментов, гормонов, витаминов, участвуют в обмене веществ, тканевом дыхании и обезвреживании токсических веществ. Они влияют на процесс кроветворения, проницаемость сосудов и тканей.

В организме человека поддерживается баланс оптимальных концентраций биогенных элементов – *химический гомеостаз*. Нарушение этого баланса вследствие недостатка или избытка элемента может приводить к различным заболеваниям.

42. Какие территории называют биогеохимическими провинциями и какие заболевания для них характерны?

Территории, в почве и водоемах которых содержание элементов отличается от среднего называются *биогеохимическими провинциями*.

Заболевания, возникающие на таких территориях называются *эндемическими*.

Так, *Болезнь Кашина – Бека* или *уровская болезнь* встречается в Читинской и Амурской областях России и связана с повышенным содержанием *стронция* в питьевой воде. Она вызывает поражения костно-суставной системы, в результате чего у больного уменьшается длина тела, деформируются суставы, укорачиваются пальцы, у детей снижаются умственные способности, задерживается психическое развитие, страдает память, у животных наблюдается стронцевый рахит. Она была обнаружена еще в 1884 г. у жителей реки Уров в Восточной Сибири.

Высокие концентрации стронция - результат особенностей геологического строения водовмещающих пород. Общетокическое действие стронция связано с нарушением минерального обмена и вытеснением кальция из костной ткани.

Необходимо отметить, что главную роль играет не столько избыток стронция, как его баланс с кальцием (отношение Ca/Sr). При малых значениях этого отношения возникает урловская болезнь. Во избежание этого в таких местностях в рацион вводят повышенное содержание кальция.

Эндемический зоб возникает у людей и животных, проживающих в зонах с природным дефицитом *йода* в внешней среде. Это территории ряда районов центра Европейской части территории России, Поволжья, Урала, Сибири, Северного Кавказа. В процессе адаптации организма к недостаточному поступлению йода происходит увеличение массы щитовидной железы. На фоне йодной недостаточности могут происходить нарушения в формировании мозга детей – от снижения интеллекта до тяжелых форм эндемического кретинизма.

Низкое содержание в почве *кобальта, меди, молибдена, хрома и марганца* также может приводить к увеличению массы щитовидной железы.

- *Эндемический флюороз* (фтороз) вызывается избытком *фтора* в воде. Одним из симптомов флюороза являются желтые пятна на зубах. Фтор накапливается в волосах, зубах и костях выше нормы (норма - 53 – 78 мг/кг). Это провоцирует кариес зубов, изменения в скелете («мраморность» костной ткани).

Повышенная концентрация фтора отмечается во многих регионах России – Забайкалье, Приморье, Хабаровском крае, на Кольском полуострове, а также в Московском, Якутском и Предкавказском артезианском бассейнах.

Фторирование питьевой воды осуществляется добавлением к ней фторида натрия NaF. Однако, при содержании фтора в питьевой воде более предельно допустимой нормы (1,5 мг/л) появляются симптомы хронического отравления фтором – повышение хрупкости костей, костные деформации и общее истощение организма, что связано с химическим связыванием фосфора и кальция.

Рекомендуемый ВОЗ уровень содержания фтора в воде составляет 1,5 мг/л.

Эндемический арсеноз или болезнь «черной стопы» вызывается избытком *мышьяка*. При этом поражаются периферические сосуды с гангреной пальцев ног, стоп, пальцев рук. Высокие содержания мышьяка в подземных водах наиболее часто встречаются в некоторых районах США и Аляски, а также в Чили, Аргентине, Индии, Румынии, Венгрии и на острове Тайвань.

Алюминиевая болезнь возникает в результате действия на почву кислотных дождей, которое приводит к ее закислению и выщелачивания образующихся подвижных соединений *алюминия*, включающихся в пищевые цепи.

Избыток алюминия в организме человека тормозит синтез гемоглобина, т.к. алюминий блокирует активные центры ферментов, участвующих в кроветворении.

Эндемическая подагра возникает при избытке *молибдена* в организме; *Болезнь Коновалова – Вильсона*, связанная с повышенным содержанием *меди*; а

болезнь *па – пинг*, связана с действием солей *бария* и проникновением ионов Ba^{2+} в костные ткани. Ионы Ba^{2+} , имея одинаковый радиус с ионом K^+ , конкурируют с ним в биохимических процессах, замещают его и возникает гипокалиемия

При *недостатке меди* в организме наблюдаются тяжелые отклонения в обмене веществ: медная анемия (т.н. лизуха), экзотическая атаксия –

нарушение координации движений. Для поддержания гомеостаза в рацион питания вводят растворимые соли меди.

При *недостатке железа* в организме человека возникают так называемые *железодефицитная анемия*. Дело в том, что низкая ПДК железа в воде (3 мг/л) объясняется не его биологическими свойствами, а органолептическими и техническими причинами. Оптимальный верхний порог для железа соответствует значительно большим концентрациям – 109 мг/л. Проблема железодефицита особенно актуальна в высокогорных районах.

43. Какая зависимость описывает реакцию организма на различные концентрации веществ в пище?

Жизненную необходимость, дефицит, токсичность химического элемента представляют в виде кривой зависимости «концентрация или доза химического вещества, воздействующего на организм - реакция организма» (рис. 5).

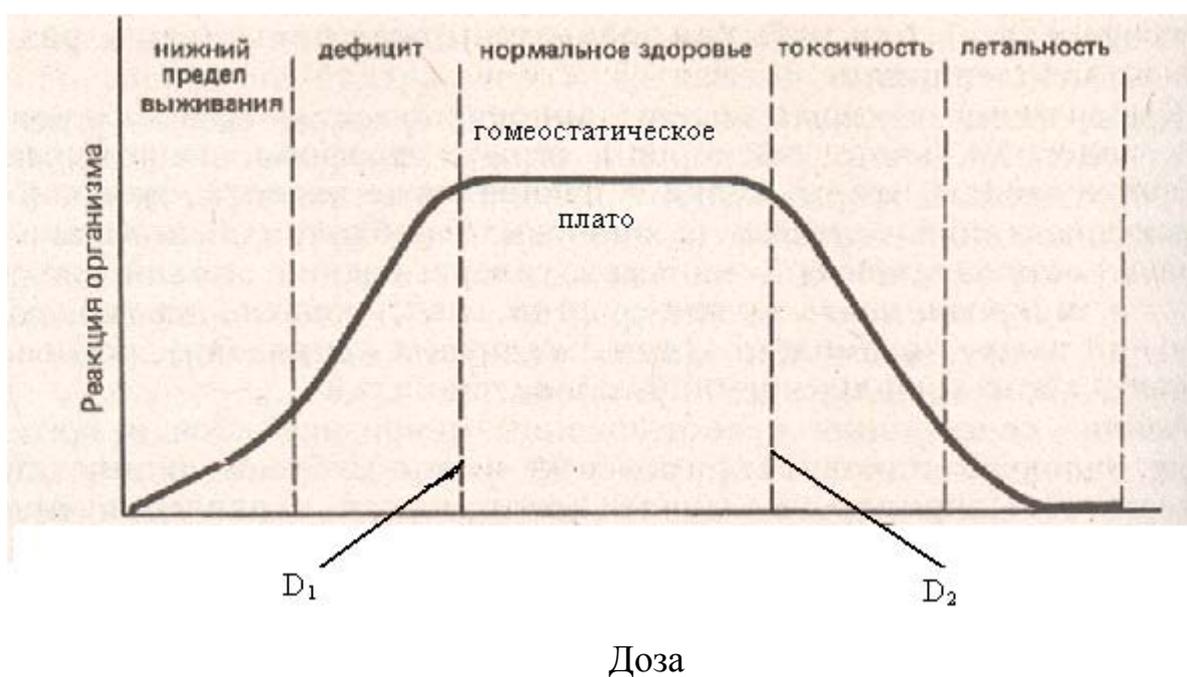


Рис.5.Кривая зависимости реакции организма от концентрации веществ в пище

Гомеостатическое плато описывает область концентраций, соответствующих оптимальному росту, здоровью, воспроизведению.

Протяженность плато определяет способность организма приспосабливаться к меняющимся условиям в окружающей среде. *Большая протяженность плато* указывает на малую токсичность элемента и большую способность организма к адаптации по отношению к значительным изменениям содержания этого элемента. Наоборот, *узкое плато* свидетельствует о значительной токсичности элемента и резком переходе от необходимых организму количеств к опасным для жизни.

У биологических объектов низшего иерархического уровня плато более выпукло. Значения D_1 и D_2 называются **критическими** (пороговыми) значениями.

Таким образом, одно и то же химическое вещество может быть ядом, лекарством или необходимым для жизни средством. Предполагая это свойство химических веществ знаменитый врач средневековья Парацельс считал, что «...все есть яд и ничто не лишено ядовитости. Яд от лекарства отличается дозой». Многие химические вещества, принятые внутрь в оптимальной дозе, приводят к восстановлению нарушенных какой-либо болезнью функций организма и тем самым проявляют лечебные свойства. Другие вещества являются составной частью живого организма (белки, жиры и т.д.), поэтому для проявления их токсических свойств нужны особые условия. Чаще токсическое действие оказывают чуждые живому организму вещества – ксенобиотики и токсины.

Для **токсинов** и **ксенобиотиков** восходящая ветвь отсутствует, плато короткое (или отсутствует), а крутизна нисходящей ветви характеризует токсичность вещества (рис. 6).

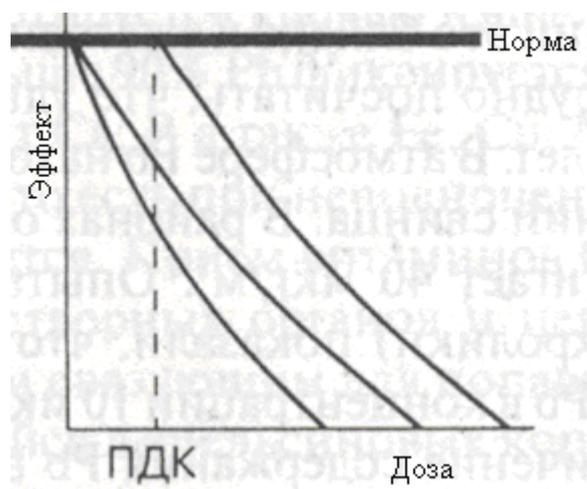


Рис.6. Отклонения от нормы в зависимости от концентрации ксенобиотиков

На основании этих зависимостей устанавливают ПДК для различных веществ.

44. Что представляет собой процесс адаптации и каковы его механизмы?

При отклонении параметров окружающей среды от оптимальных уровней механизмы саморегуляции начинают функционировать с напряжением, и для поддержания гомеостаза в процесс включаются механизмы адаптации.

Адаптация - способность организма приспосабливаться к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды, выработанная в процессе эволюции. Отсутствие раздражителей тоже (как и их избыток) имеет отрицательные последствия – приводит к снижению адаптационных способностей человека к сопротивляемости организма воздействию внешних факторов. Например, городской житель, оторванный от природы, находится в состоянии гиподинамии, что приводит к детренированности организма и отрицательно влияет на сердечно-сосудистую систему. Попав в природные условия он тяжелее переносит действие различных факторов окружающей среды.

Адаптация дает возможность человеку переносить отклонения фактора воздействия от оптимальных значений без нарушения нормальных функций организма.

На рис. 7 показано влияние дозовой нагрузки на организм человека ксенобиотиков и на его состояние здоровья (в частности уровень заболеваемости).

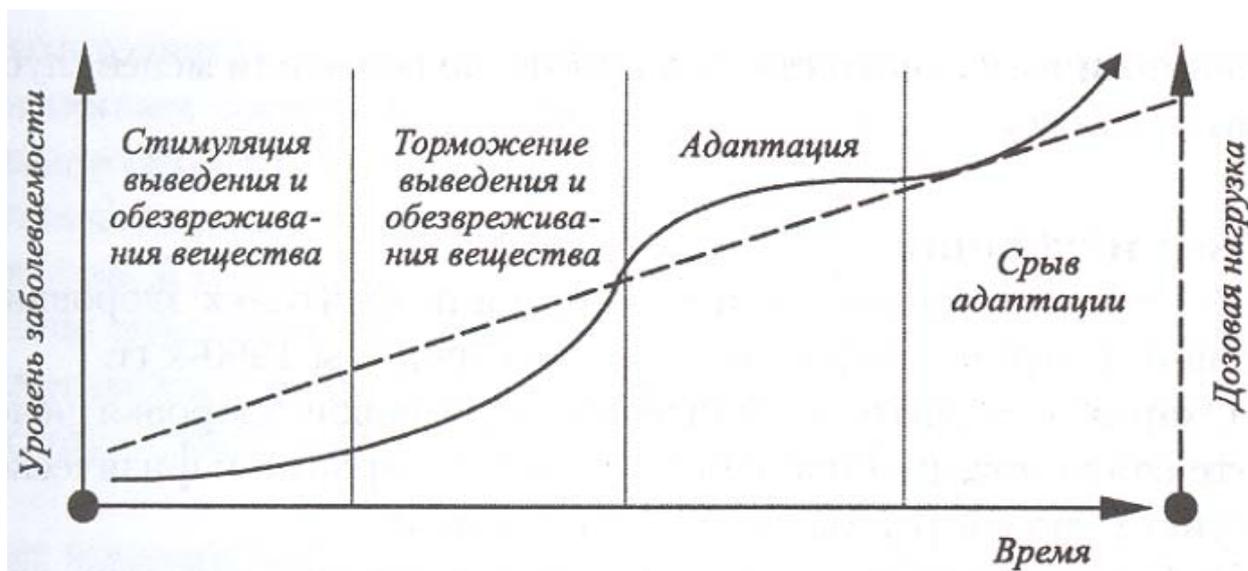


Рис. 7. Упрощенная схема динамики заболеваемости населения (сплошная линия) при повышении дозовой нагрузки ксенобиотиков (пунктирная линия)

При *низком уровне* загрязнения среды наблюдается активация защитных реакций организма – стимуляция обезвреживания и выведения чужеродных веществ. Эти происходящие в организме человека процессы слабо проявляются в показателях заболеваемости. *Повышение уровня* химического воздействия сопровождается торможением процессов выведения из организма и обезвреживания ксенобиотиков, что вызвано перенапряжением гомеостатических систем. *Дальнейшее повышение* уровня загрязнения среды приводит к резкому росту числа случаев проявления у населения патологий.

По мере роста воздействия ксенобиотиков включаются механизмы адаптации, стабилизирующие или снижающие уровень заболеваемости. Далее происходит *срыв механизмов адаптации*, что приводит к

очередному подъему заболеваемости, т.к. адаптационные системы не выдерживают нагрузки и не могут обеспечить равновесие в организме. Организм переходит в состояние химического утомления (истощения) отдельных систем.

45. Какие защитные системы имеет организм человека?

Организм человека имеет ряд *защитных систем*, которые противостоят неблагоприятным воздействиям внешней среды, поэтому поражаются в первую очередь.

Первой защитной системой являются *кожные покровы*, а также *слизистые оболочки легких и пищеварительного тракта*. Они представляют из себя первый барьер, встречающий токсичные вещества, которые поступают в организм различными путями.

На производстве наиболее часто ксенобиотики попадают в организм человека через органы дыхания (ингаляционно), в быту наиболее распространены пищевые отравления и соответственно пероральный путь поступления. Кожа является липопротеиновым барьером, поэтому ее способны преодолевать вещества, растворимые в жирах. Однако на территориях с повышенным химическим загрязнением, наряду с широким распространением различных типов легочных заболеваний и заболеваний верхних дыхательных путей, встречаются разнообразные кожные болезни.

Второй защитной системой организма является *печень*, обладающая способностью детоксикации вредных веществ, попавших в организм. Если печень человека оказывается перегруженной токсичными веществами, то возникают такие тяжелые болезни, как цирроз и онкологические заболевания.

Главной защитной системой, предназначенной для защиты целостности и здоровья организма, является *иммунная система*. Она включает процессы и средства клеточной и гуморальной защиты от бактериальных загрязнений внешней среды и чужеродных белков. В

случае, когда иммунная система испытывает экологический стресс, ее работа нарушается. Заболевания иммунной системы очень характерны для нашего времени. Первая стадия таких заболеваний связана с ее гиперчувствительностью, приводящей к различным типам аллергий. Вторая стадия обусловлена иммунодефицитом – истощением иммунной системы, которое ведет к тому, что организм катастрофически теряет сопротивляемость к любым болезням и поражениям.

46. Как реагирует организм человека на повторяющееся воздействие одних и тех же веществ?

При повторном воздействии одного и того же токсичного вещества характер реакций организма может меняться. В зависимости от степени агрессивности вещества, его дозы и времени воздействия проявляется либо повреждающее действие вещества, либо приспособительная реакция организма. Различают три основные формы проявления этого феномена: кумуляция, сенсбилизация и толерантность.

Кумуляция – накопление в организме токсичного вещества (материальная кумуляция) или вызываемых им эффектов (функциональная кумуляция). Накапливается то вещество, которое медленно выводится или медленно обезвреживается, при этом суммарно действующая доза очень быстро возрастает.

Проникая в клетку, токсические вещества вступают во взаимодействие с молекулами, входящими в состав элементов клетки. Химические компоненты клетки, подвергающиеся непосредственному действию токсиканта, называют рецепторами или мишенями. Длительность эффекта кумуляции определяется временем существования комплекса «токсикант – рецептор». Молекулы, покидающие рецептор, остаются в химически неизменном виде, а рецепторы возвращаются к первоначальному активному состоянию.

Однако, под *материальной кумуляцией* понимают не накопление вещества, а участие его в возрастающем количестве в развитии

токсического процесса. Примером может служить фиксация некоторых тяжелых металлов и мышьяка SH – группами белков, оксида углерода и цианидов металлом гемоглобина и некоторых ферментов.

Если рецепторы после удаления токсиканта остаются необратимо поврежденными и не могут выполнять нормальных функций, то накопление в клетке таких повреждений называют *функциональной кумуляцией*. Она проявляется тяжелыми расстройствами тогда, когда сам яд не задерживается в организме (например, при отравлении алкоголем).

К веществам, обладающим свойством функциональной кумуляции, относятся метгемоглобинообразователи (нитраты) и химические мутагены (они не включаются в состав нуклеиновых кислот, с которыми взаимодействуют и отщепляются немедленно после реакции).

Другая форма проявления реакции организма при повторном воздействии токсичных веществ – *сенсбилизация*. Это состояние организма, когда повторное воздействие вещества вызывает больший эффект, чем предыдущее воздействие. Этот эффект связан с образованием под влиянием токсичного вещества в крови и в других внутренних средах организма человека измененных и ставших чужеродными белковых молекул. Появление такого белка приводит к образованию антител, а при повторном, даже слабом токсическом воздействии происходит взаимодействие яда с антителами, вызывающее такой неожиданный ответ организма.

Толерантность можно рассматривать как защитную реакцию организма на действие ксенобиотиков, при которой снижается чувствительность к веществам. Она проявляется в ослаблении отрицательных для здоровья человека эффектов. Механизмы толерантности различны, но чаще всего они связаны со стимуляцией токсичными веществами ферментов, обезвреживающих их в организме, реже – со снижением чувствительности к ним соответствующих

биоструктур или с перегрузкой последних из-за массивного воздействия на них избыточного количества молекул токсичного вещества. Толерантность возникает у лиц, длительно использующих фармакологические средства, а также у наркоманов и токсикоманов. В этом случае говорят о хронической форме толерантности. Классическим примером является постепенное снижение чувствительности к наркотическим анальгетикам при их длительном приеме.

47. Как определяют степень выраженности кумулятивных свойств токсичных веществ?

Степень выраженности кумулятивных свойств токсичных веществ характеризуют *эффектом кумуляции* – $K_{\text{кум}}$, который представляет отношение величины суммарной дозы вещества, вызывающей определенный эффект (чаще смертельный) у 50% подопытных животных при многократном дробном введении ($\sum \text{ЛД}_{50}$), к величине дозы, вызывающей тот же эффект при однократном введении (ЛД_{50})

$$K_{\text{кум}} = \frac{\sum \text{ЛД}_{50}}{\text{ЛД}_{50}}$$

Для сравнительной оценки способности токсичных веществ к кумуляции предложена следующая классификация:

Степень кумуляции токсичных веществ	$K_{\text{кум}}$
сверх кумуляция	≤ 1
выраженная кумуляция	1 – 3
средняя кумуляция	3 – 5
слабая кумуляция	> 5

48. В каких органах накапливаются различные химические элементы?

Элементы могут проявлять специфическое сродство по отношению к некоторым органам и содержаться в них в высоких концентрациях.

Хорошо известно, что цинк концентрируется в поджелудочной железе; йод – в щитовидной; фтор – в эмали зубов; алюминий, мышьяк, ванадий накапливаются в волосах и ногтях; кадмий, ртуть, молибден – в почках; олово – в тканях кишечника; стронций – в предстательной железе, костной ткани; барий – в пигментной сетчатке глаза; бром, марганец, хром – в гипофизе и т.д. Данные по распределению (топографии) некоторых макро - и микроэлементов в организме человека приведены на рис. 8.

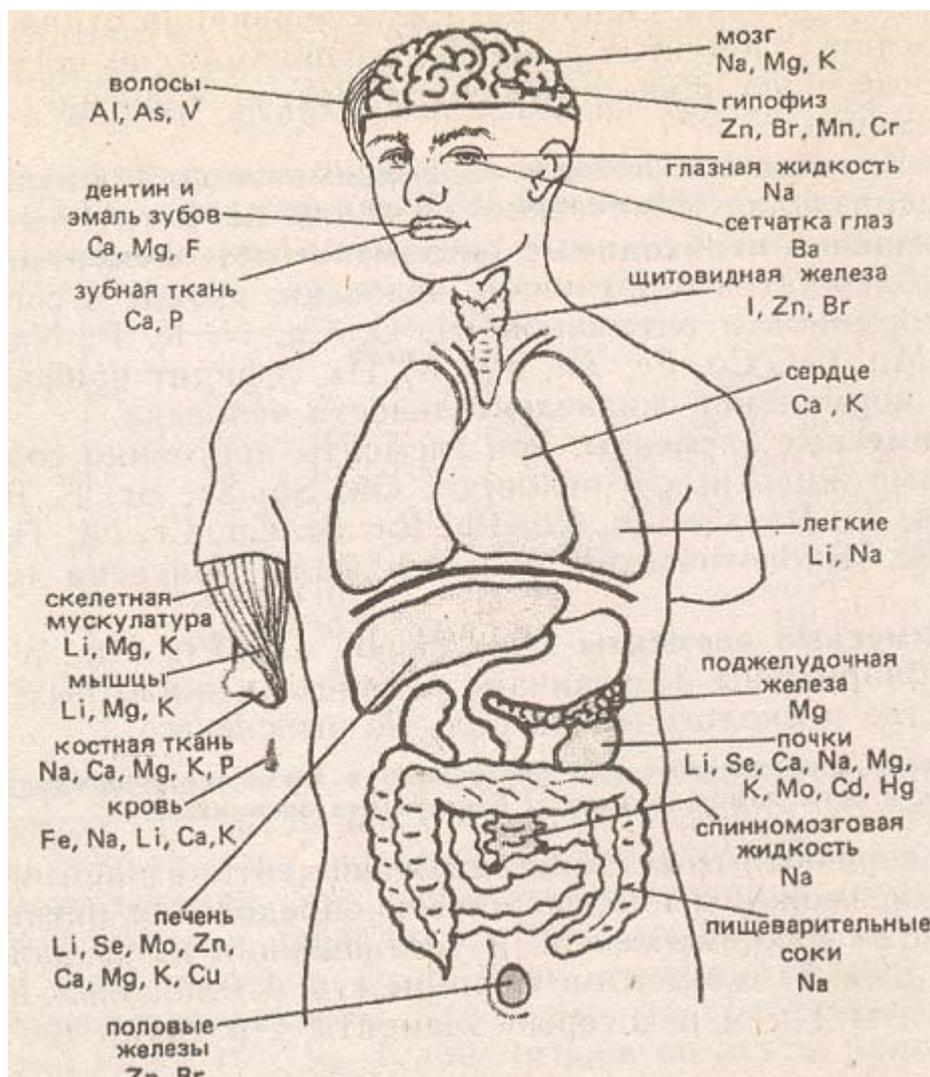


Рис. 8. Концентрирование некоторых химических элементов в органах, тканях и биожидкостях человека

49. Какие виды «зависимости» от ксенобиотиков существуют?

Толерантность связана с еще одним явлением, получившим название «зависимость» от ксенобиотика или *химическая зависимость*. Наиболее

часто наблюдается зависимость, развивающаяся в отношении лекарственных средств, в частности психотропных препаратов. Лекарственная зависимость по определению ВОЗ – это состояние психической или физической зависимости от некоего вещества, действующего на ЦНС и принимаемого либо непрерывно, либо время от времени. Это определение охватывает все биологически активные вещества и, следовательно, такие, как алкоголь, табак, наркотики и т.д.

Психическая зависимость – центральный признак химической зависимости. Она характеризуется непреодолимым стремлением к продолжению сделавшегося привычкой потребления вещества. Психические проявления синдрома отмены состоят в появлении страха, беспокойства, депрессии вплоть до суицидных попыток, стремления к поиску веществ. *Физическая, или соматическая зависимость* от вещества связана со структурно-функциональными изменениями ЦНС, которые при внезапной отмене препарата проявляются в форме синдрома отмены (абстиненции). Симптомы абстинентного синдрома подразделяют на вегетативные и невегетативные. К первой группе относятся диарея, непроизвольное мочеиспускание, озноб, слюнотечение, тошнота, рвота. Ко второй – беспокойство, тремор, раздражительность и невралгия.

Химическая зависимость является одним из атрибутов *пристрастия*, которое по определению ВОЗ характеризуется как состояние, связанное с периодической или постоянной интоксикацией, произвольно вызываемой потреблением натуральных или синтетических веществ, и характеризующееся четырьмя признаками:

- непреодолимое стремление к потреблению вещества;
- тенденция к постепенному увеличению вводимой дозы;
- психическая или физическая зависимость от токсиканта;
- опасность как для отдельного лица, так и для общества.

Глава 4. Нормирование воздействия на человека химически вредных факторов окружающей среды

50. Что изучает токсикометрия?

Одно и то же вещество в зависимости от количества, в каком оно поступило в организм человека, может быть или безразличным для него или необходимым, или лекарственным, или токсичным. Пример тому – поваренная соль, которая, с одной стороны, является необходимым для нормальной жизнедеятельности веществом, а с другой – становится «белым ядом» при превышении обычных норм потребления. Именно поэтому считается, что понятие «яд» носит не столь качественный, сколько количественный характер и сущность явления токсичности должна прежде всего оцениваться количественными взаимоотношениями между химически вредными факторами внешней среды и организмом.

Количественной оценкой токсичности и опасности ядов занимается раздел токсикологии – *токсикометрия*. Установление параметров токсичности и опасности химических соединений осуществляется моделированием интоксикаций в острых, подострых и хронических экспериментах на лабораторных животных (крысах, мышах, кроликах).

Данные хронического эксперимента экстраполируются непосредственно на человека и в дальнейшем уточняются наблюдением за здоровьем людей. Длительность хронического эксперимента составляет от 4 до 6 мес. при нормировании вредных веществ в воздухе рабочей зоны и в атмосфере и до 10 – 12 мес. при установлении ПДК в пищевых продуктах и воде.

Степень токсичности вещества измеряется абсолютным количеством (*дозой*), вызывающим те или иные патологические изменения в организме. Из двух веществ более токсичным является то, которое вызывает одинаковые патологические проявления в меньшей дозе или концентрации.

Неблагоприятный эффект воздействия различных доз и концентраций может проявляться в форме гибели организма или его функциональных изменений. В первом случае говорят о летальных (смертельных) концентрациях (ЛК или ЛД), во втором – о действующих, пороговых или недействующих концентрациях (дозах).

51. По каким показателям острой токсичности устанавливают опасность веществ?

Существуют следующие дозы (концентрации) вредных веществ:

минимальная смертельная доза (концентрация) вещества LD_{min} – LK_{min} - наименьшее количество (концентрация) вещества, уже способное вызвать гибель отдельных животных;

максимальная (абсолютно смертельная) или стопроцентная доза (концентрация) LD_{max} (LD_{100}), LK_{max} (LK_{100}) - наименьшее количество (концентрация) вещества, которое вызывает гибель всех подопытных животных.

Поскольку величины LD_{min} и LD_{max} изменяются в широких пределах вследствие индивидуальной чувствительности живых организмов и различных условий, то чаще указывают величины статистически наиболее достоверные – среднесмертельные дозы и концентрации LD_{50} и LK_{50} .

Доза выражается в единицах массы или объема вредного вещества на единицу массы животного (мг/кг). Концентрация действующего вещества выражается обычно в следующих единицах: мг/м³, мг/л, мг/см³, %, в частях на миллион (ppm).

Среднесмертельная (или абсолютно смертельная) доза при введении **в желудок** $LD_{50ж}$ - количество вредного вещества, вызывающего гибель 50 или 100% животных соответственно при однократном введении в желудок.

Среднесмертельная (или абсолютно смертельная) доза при нанесении **на кожу** $LD_{50к}$ - количество вредного вещества,

вызывающего гибель 50 или 100% животных соответственно при однократном нанесении на кожу.

Среднесмертельная (или абсолютно смертельная) концентрация вредного вещества *в воздухе* ЛК₅₀ – концентрация вещества, вызывающая гибель 50 или 100% испытуемых животных соответственно при ингаляционном воздействии в течение 2 – 4 ч.

В токсикологической практике для оценки токсичности различных *радионуклидов* определяют летальные дозы (абсолютно летальную, минимально летальную и дозу, вызывающую гибель 50% животных), отнесенные к определенному сроку, например ЛД_{50/30}. Для радионуклидов ⁹⁰Sr, ¹³¹I и ¹³⁷Cs эта характеристика составляет 55,5; 148,0 и 79,5 кБк/г соответственно и показывает дозу, вызывающую гибель 50% подопытных животных за 30 суток.

Особенности обмена и депонирования радионуклидов в органах и тканях оценивают в единицах кБк/г, что отражает удельную радиоактивность массовой доли того или иного органа, подвергающегося воздействию. При этом необходимо иметь в виду различную радиочувствительность органов и тканей к облучению и разную скорость восстановительных процессов в них.

52. Что понимают под термином пороговость и какие виды пороговых доз определяют?

Для определения ранних функциональных изменений в биологических организмах определяют действующие дозы и концентрации, которые вызывают признаки интоксикации организма, а также пороговые и недействующие величины. Под термином **п о р о г о в о с т ь** понимают статистически достоверные изменения в организме, выходящие за пределы гомеостаза.

Порог вредного действия (однократного Lim_{ac} и хронического Lim_{ch}) - это минимальная концентрация (доза) вещества в объекте окружающей среды, при воздействии которой в организме возникают изменения,

выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, т.е. скрытая (временно компенсированная) патология.

Порог хронического действия является базовым параметром токсикометрии, на основе которого рассчитываются коэффициенты запаса K_s и ПДК. При установлении значения ПДК необходимо уменьшить заведомо токсическую концентрацию. Это обусловлено K_s , который устанавливается для каждого вещества с учетом количественных и качественных особенностей его действия. Коэффициент запаса принимается тем больше, чем выше кумулятивные, кожно-резорбтивные, сенсibiliзирующие свойства токсического вещества. Численно он обычно принимается $3 < K_s < 20$. Величина K_s , возрастает при наличии специфического отдаленного действия токсического вещества.

Определение порогов острого и хронического действия позволяет установить зоны острого и хронического действия и подойти к обоснованию предельно допустимых концентраций.

Порог специфического (избирательного) действия Lim_{sp} – минимальная концентрация (доза), вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций.

53. Что характеризуют зоны острого, хронического и специфического действия?

Более полно характеризовать степень отравления живых организмов позволяют и показатели зон действия токсичных веществ.

Зона острого действия Z_{ac} соответствует изменению биологических показателей, выходящих за рамки приспособительных физиологических реакций, на уровне целостного организма.

$$Z_{ac} = \frac{LK_{50}(LD_{50})}{Lim_{ac}}$$

Зона острого действия показывает диапазон концентраций (от начальных до крайних), оказывающих действие на организм при однократном поступлении. Чем меньше Z_{ac} и ниже порог, тем больше опасность острого отравления, тем опаснее вещество, так как даже небольшое превышение пороговой концентрации может вызвать смертельный исход.

Зона хронического действия Z_{ch} показывает, насколько велик разрыв между концентрациями, вызывающими начальные явления интоксикации при однократном и длительном поступлении в организм

$$Z_{ch} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{ch}}$$

Чем шире Z_{ch} , тем опаснее вещество, так как концентрации, оказывающие хроническое действие, значительно меньше концентраций, вызывающих острые отравления. Хронические отравления при действии таких веществ развиваются скрыто, незаметно.

Большое значение имеет выявление опасности веществ по показателям избирательности вызываемого эффекта: аллергенного, раздражающего и т.д. соответствующие **зоны специфического действия** Z_{sp} определяются отношением порога острого действия по интегральным показателям к соответствующему порогу специфического действия Lim_{sp}

$$Z_{sp} = \frac{Lim_{ac} (int\ eg)}{Lim_{sp}}$$

Зона специфического действия, превышающая единицу, свидетельствует об избирательном действии химического вещества на изучаемую функцию. Величина Z_{sp} позволяет определить степень опасности вещества в развитии отдаленного эффекта.

Помимо непосредственного установления указанных параметров токсичности рассчитывается такой показатель опасности развития острого отравления как **коэффициент возможности ингаляционного отравления** (КВИО), который представляет собой отношение

насыщающей концентрации вещества при 20⁰С к среднесмертельной концентрации

$$\text{КВИО} = \frac{ЛК_{\max}}{ЛК_{50}}$$

Таким образом, КВИО объединяет два важнейших показателя опасности острого отравления: летучесть вещества и дозу, вызывающую наибольший биологический эффект, т.е. гибель организма. Чем больше величина КВИО и *уже* зона острого действия, тем опаснее вещество.

54. Какова связь между параметрами токсичности и ПДК?

Связь между величинами, характеризующими возможность отравления, приведена на рис. 9.

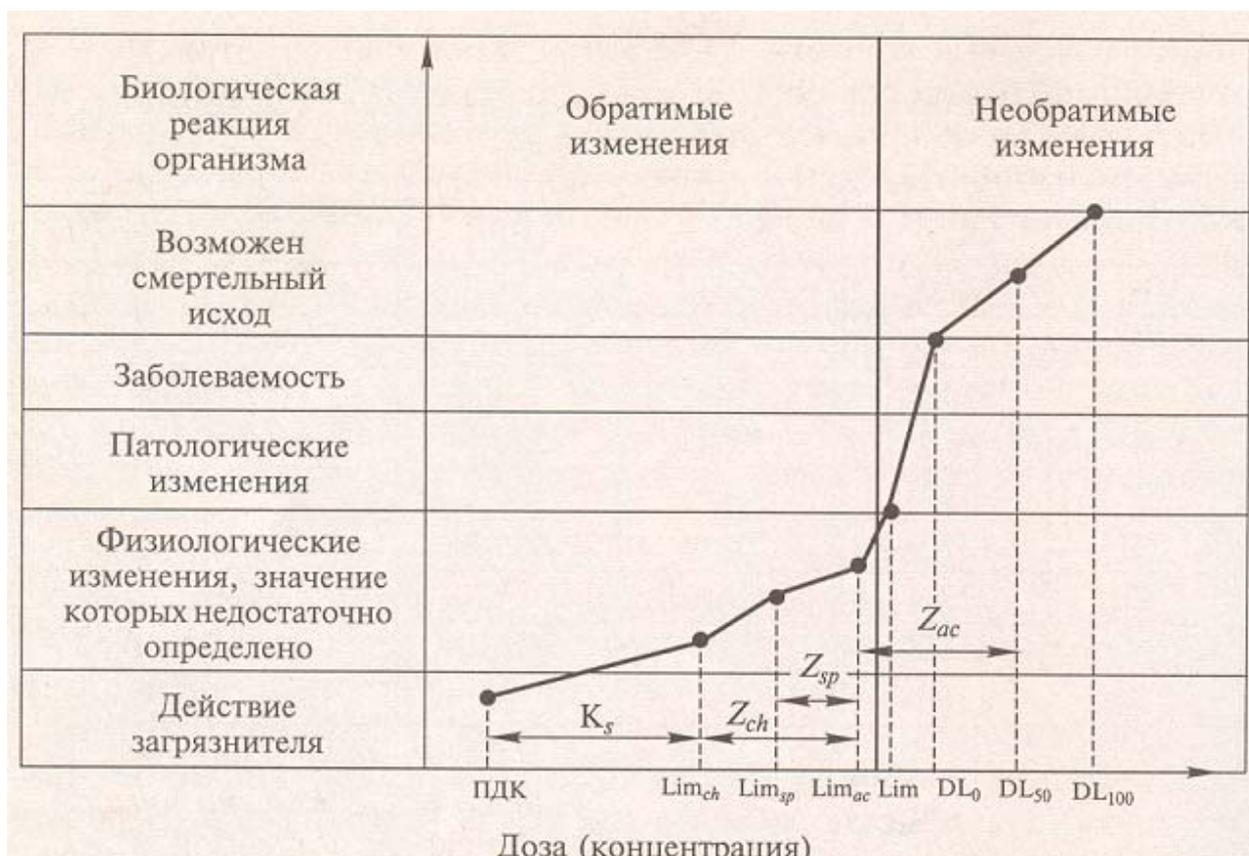


Рис. 9. Принципиальная схема биологических реакций организма на количество поступившего в него токсического вещества

55. Какова классификация вредных веществ по степени опасности и токсичности?

По степени воздействия на организм вредные вещества разделяют на четыре класса опасности: 1 – чрезвычайно опасные; 2 – высокоопасные; 3 – умеренно опасные; 4 – малоопасные.

Классификация вредных веществ по степени токсичности и опасности

Показатель	Норма по классам опасности			
	1	2	3	4
Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	< 15	15 - 150	151-5000	>5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	< 100	100 - 500	501 - 2000	>2000
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/кг	< 500	500 - 5000	5001-50000	>50000
Коэффициент возможности ингаляционного отравления	> 300	300 – 30	29 – 3	< 3
Зона острого действия	< 6	6 – 18	18,1 – 54	> 54
Зона хронического действия	> 10	10 - 5	4,9 – 2,5	< 2,5

56. Какие установлены виды гигиенических нормативов химических веществ в окружающей среде?

Гигиенические нормативы устанавливаются в законодательном порядке безвредные (безопасные) для человека уровни воздействия вредных и опасных факторов окружающей среды.

В связи со специфичностью и изменчивостью физико-химических свойств воды, почвы, атмосферного воздуха, пищевых продуктов животного и растительного происхождения, особенностями их воздействия на организм и длительностью контакта гигиенические нормативы устанавливаются отдельно для каждого объекта: воздуха производственных помещений, атмосферы населенных мест, питьевой

воды, воды водоемов, пищевых продуктов и т.д. В зависимости от объекта окружающей среды и природы фактора различают предельно допустимую концентрацию (ПДК), максимально допустимый уровень (МДУ), предельно допустимый уровень воздействия (ПДУ), ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) и др. (рис.10).

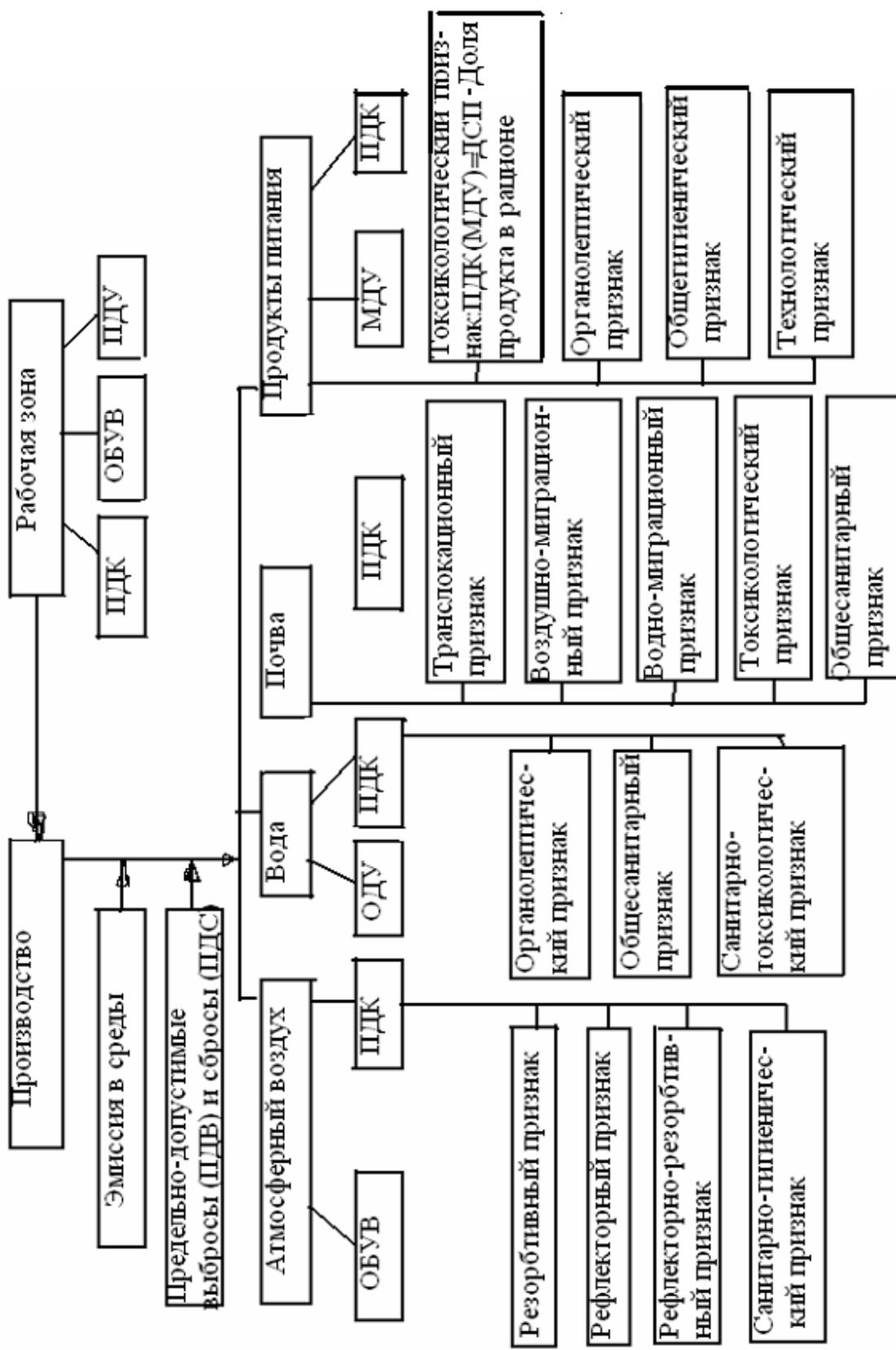


Рис. 10. Виды гигиенических нормативов химических веществ в окружающей среде

57. Какой гигиенический норматив является основным?

Основным гигиеническим нормативом является предельно допустимая концентрация (ПДК).

ПДК химического соединения во внешней среде – такая концентрация, при воздействии которой на организм человека периодически или в течение всей жизни, прямо или опосредованно через экологические системы, не возникает заболеваний (в том числе открытых и временно компенсированных) или изменений состояния здоровья, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, обнаруживаемых современными методами сразу или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Большинство нормируемых загрязняющих веществ для воздуха имеют ПДК в пределах $0,005 - 0,1 \text{ мг/м}^3$. В эти нормативы попадают пентаоксид ванадия, неорганические соединения мышьяка (исключая мышьяковистый водород), шестивалентный хром, некоторые органические вещества (стирол, ацетофенол и др.). Для небольшого перечня веществ ПДК еще меньше: металлическая ртуть - $0,0003 \text{ мг/м}^3$, свинец и его соединения - $0,0007 \text{ мг/м}^3$, карбонил никеля - $0,0005 \text{ мг/м}^3$, бенз(α)пирен - $0,000\ 001 \text{ мг/м}^3$. Основное количество нормируемых загрязняющих веществ для воды водоемов имеют ПДК $0,1 - 1 \text{ мг/л}$. Для многих токсичных веществ ПДК установлена на уровне $0,001 - 0,003 \text{ мг/л}$; это неорганические соединения селена, ртути, органические соединения – изомерные дихлорбензолы, тиофос. Соединения бериллия, диэтилртуть, тетраэтилолово имеют ПДК в пределах $0,0001 - 0,0002 \text{ мг/л}$.

Существует класс веществ, т.н. **с у п е р э к о т о к с и к а н т ы** – ядовитые вещества антропогенного происхождения, обладающие в малых дозах мощным токсическим действием. К ним относят диоксины, дибензофураны, бензантрацены, микотоксины, нитрозамины, нафтиламины. Для них фактически теряет смысл понятие ПДК. В России для диоксинов и фуранов $\text{ПДК}_{\text{атм.возд.}} = 0,5 \text{ пкг/м}^3$, $\text{ПДК}_{\text{питьевой}}$

$\text{воды} = 20 \text{ пкг/м}^3$, а допустимая суточное потребление (ДСП) - 10 пкг/м^3 . Человек весом 60 кг, потребляя 3 л воды в день может получить лишь 10% от ПДК диоксинов и фуранов. Но потребляя даже нежирную рыбу с количеством жира 5%, в которой содержание диоксинов и фуранов может быть около 50 пкг/г жира, 500 г рыбы даст уже 1250 пкг токсикантов, что в 2 раза превышает допустимое суточное потребление.

Поэтому для таких веществ в качестве норматива установлено их полное отсутствие в воде водоемов рыбохозяйственного назначения, к которым относятся все водоемы России.

Любой утвержденный норматив не является абсолютным и не может основываться только на результатах исследований состояния здоровья населения, уже подвергающегося воздействию опасного или вредного фактора. Поэтому, если новые научные данные, полученные с использованием более чувствительных методов, свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ПДК на здоровье населения, то может возникнуть вопрос о пересмотре норматива.

58. Как проводится гигиеническая оценка новых химических соединений?

Для некоторых (новых) веществ, для которых ПДК еще точно не установлена после предварительных исследований устанавливаются временные гигиенические нормативы: ОБУВ – *ориентировочный безопасный уровень воздействия* и ОДУ – *ориентировочные допустимые уровни*.

Обоснование временных нормативов производится с использованием ускоренных экспериментальных и расчетных методов, с широким применением компьютерных баз данных и информационно-прогнозирующих систем.

Предварительный токсиколого-гигиенической оценке подвергаются все без исключения вновь синтезированные химические вещества и материалы, значительная часть из которых отсеивается вследствие

высокой токсичности. В процессе предварительной оценки устанавливают ориентировочные ПДК или ОБУВ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных пунктов, ориентировочные допустимые уровни (ОДУ) в воде водоемов культурно-бытового и хозяйственно-питьевого водопользования.

При расчете ориентировочных ПДК почвы ($ВДК_{почв}$ – временно допустимая концентрация) основным критерием является переход загрязнителей в продукты питания. Для продуктов питания рассчитывают допустимые остаточные количества (ДОК) химических веществ.

Естественно, что расчетные методы не могут полностью заменить экспериментальное обоснование ПДК по полной программе, особенно для веществ, обладающих специфическими эффектами и отдаленными эффектами действия (аллергическим, эмбриотоксическим, мутагенным и др.). Поэтому расчетные величины ПДК устанавливают на период, предшествующий проектированию производства (сроком на 2 – 3 года). В дальнейшем этот срок может быть продлен, а при поступлении дополнительных данных токсикологических исследований рассматривают вопрос замены ОБУВ окончательными значениями ПДК.

59. Какие виды показателей вредности используют при нормировании?

Для каждого объекта или фактора окружающей среды, для которых устанавливается норматив, учитываются все возможные виды неблагоприятного воздействия на среду и организм человека. В методологии нормирования каждому виду неблагоприятного воздействия соответствует *показатель вредности*, действующую величину которого необходимо установить в эксперименте. Ниже приведены виды показателей вредности и неблагоприятных воздействий.

Органолептический - появление посторонних запахов и привкуса, изменение цвета, окраски, внешнего вида, формы.

Рефлекторный – раздражающее действие на органы дыхания, глаза, ощущение запаха.

Общесанитарный - изменение численности сапрофитной микрофлоры, ее видового состава и активности; снижение способности воды и почвы к самоочищению.

Санитарно-бытовой – изменение климата, прозрачности атмосферы, бытовых условий, ландшафта и др.

Водно-миграционный – миграция вещества из исследуемой среды в воду.

Воздушно-миграционный – миграция вещества из исследуемой среды в воздух.

Транслокационный – накопление вещества в растительных продуктах (фитоаккумуляционный).

Санитарно-гигиенический – возможность создания у человека ощущения опасности или санитарно-гигиенического дискомфорта (например, окраска объектов окружающей среды органическими красителями).

Токсикологический (резорбтивный) – неблагоприятное влияние на организм человека и/или лабораторных животных.

В зависимости от того, для какой среды устанавливается норматив, набор показателей вредности, по которым планируют исследования, будет разным. Например, для воды водоемов изучают органолептический, общесанитарный и санитарно-токсикологический показатели. По каждому показателю вредности определяют минимально действующую концентрацию, а из минимально действующих концентраций, установленных по всем показателям вредности, выбирают наименьшую, которая будет *лимитирующим показателем вредности (ЛПВ)*, то есть тем показателем, по которому нормируется данное вещество.

60. Какие существуют нормативы качества воздуха?

ПДК атмосферных загрязнений имеет два вида: $ПДК_{\text{мр}}$ – максимальная разовая и $ПДК_{\text{сс}}$ – среднесуточная.

$ПДК_{\text{мр}}$ – основная характеристика опасности вредного вещества. Она устанавливается для предупреждения рефлекторных реакций у человека при кратковременном (не более 20 мин.) воздействии атмосферной примеси.

Рефлекторное (органолептическое) действие – это реакция рецепторов верхних дыхательных путей (ощущение запаха, раздражение слизистых оболочек, задержка дыхания и т.д.).

$ПДК_{\text{сс}}$ устанавливается для предупреждения резорбтивного влияния вещества на организм человека. Она не должна оказывать на человека прямого или косвенного действия в условиях неопределенно долгого круглосуточного вдыхания. *Резорбтивное* (токсическое) действие – это возможность развития общетоксических, эмбриотоксических, мутагенных, канцерогенных и других эффектов, возникновение которых зависит не только от концентрации вещества в воздухе, но и от длительности его вдыхания (т.е. при хроническом воздействии).

Наибольшая концентрация (C_i) каждого вредного вещества в приземном воздухе не должна превышать $ПДК_{\text{мр}}$ при экспозиции не более 20 мин. Если время воздействия более 20 мин., C_i не должна превышать $ПДК_{\text{сс}}$.

Для особо токсичных веществ (например, пары ртути, диоксины) норматив $ПДК_{\text{мр}}$ отсутствует. $ПДК_{\text{мр}}$ с 1998 г. всегда больше $ПДК_{\text{сс}}$

Например в атмосферном воздухе для *оксида углерода*: $ПДК_{\text{мр}} = 5 \text{ мг/м}^3$; $ПДК_{\text{сс}} = 3 \text{ мг/м}^3$, а для *диоксида азота*: $ПДК_{\text{мр}} = 0,085 \text{ мг/м}^3$; $ПДК_{\text{сс}} = 0,04 \text{ мг/м}^3$

Существует также различие в $ПДК$ воздуха рабочих зон, промышленных площадок, атмосферного воздуха населенных мест и курортных зон.

$ПДК_{pz}$ – такая концентрация вещества в *воздухе рабочей зоны*, которая при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 часов или другой продолжительности, но не более 40 часов в неделю, в течение всего рабочего стажа не может вызвать заболевания или отклонения в состоянии здоровья в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Рабочей зоной считается пространство высотой до 2-х метров над уровнем площадки, на которой находятся места постоянного или временного пребывания работающих.

Для воздуха на территории предприятия (промплощадке)

$$ПДК_{пр.пл.} = 0,3 ПДК_{раб.зоны}$$

т.е. вредные вещества могут присутствовать в количестве не более 30% от допустимой концентрации в рабочей зоне.

$ПДК_{атм.в}$ в *атмосферном воздухе* это максимальная концентрация вредного вещества, которая на протяжении всей жизни человека не оказывает на него вредного воздействия и не влияет на окружающую среду в целом.

$ПДК_{атм.в}$ для одного и того же вещества значительно меньше $ПДК_{раб.з}$, т.к. в производственных условиях вредные вещества воздействуют только на взрослых, трудоспособных, прошедших медицинское обследование людей, исключая стариков, детей, больных.

Например, для СО: $ПДК_{пр}^{pz} = 20 \text{ мг/м}^3$ $ПДК_{пр}^{атм.в} = 5 \text{ мг/м}^3$

В воздухе *санитарно – курортных зон* $ПДК_{сан.кур.з.} = 0,8 ПДК_{атм.в}$, т.е. на 20% ниже, чем для обычных населенных мест.

Классы опасности зависят от величины ПДК (табл. 6)

Таблица 6

Взаимосвязь ПДК с классами опасности веществ

	Классы опасности
--	------------------

Показатель	1	2	3	4
ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	менее 0,1	0,1...1,0	1,0...10	более 10

Первые нормативы ПДК в рабочих помещениях в нашей стране были введены в 20-х годах прошлого века, а в атмосферном воздухе населенных пунктов в 1951 году (для 10 веществ). Они периодически пересматриваются. Последние нормативы ПДК_{атм.в.} и ОБУВ_{атм.в} охватывают 628 и 1495 веществ соответственно.

Появился новый раздел в нормативах «Вещества, выброс которых в атмосферный воздух запрещен». К ним относятся 38 сильнодействующих лекарственных препаратов – седуксен, морфин, преднизолон и др.

61. Какие существуют нормативы качества воды?

ПДК_{водн.} – в *водной среде* – это такая концентрация вредного вещества, выше которой вода непригодна для водопользования соответствующего вида.

Выделяют *виды водопользования*:

1. Для нужд населения:

- хозяйственно-питьевое водопользование (в том числе для предприятий пищевой промышленности);
- культурно-бытовое (для купания, спорта и отдыха).

2. Для рыбохозяйственных целей:

- для сохранения и воспроизводства ценных видов рыб с высокой чувствительностью к содержанию кислорода;
- для других рыбохозяйственных целей.

Наиболее жесткие нормативы ПДК установлены для водоемов рыбохозяйственного назначения. Например, присутствие хлорорганических соединений в хозяйственно-питьевых и культурно-

бытовых водных объектах допускается, а в воде рыбохозяйственных водоемов не допускается.

Для воды изучают три лимитирующих показателя вредности (ЛПВ):

- *органолептический ЛПВ*, изменяющий органолептические свойства воды (цвет, запах, вкус);
- *общесанитарный ЛПВ*, влияющий на общесанитарное состояние водоема, в частности, на скорость протекания процессов самоочищения;
- *токсикологический ЛПВ*, влияющий на организм человека и обитающих в воде животных.

Число соединений, поступающих в настоящее время в водные объекты и образующихся в результате разнообразных процессов, происходящих в водоемах, существенно превосходит число веществ, используемых для оценки состояния вод и их классификации. Поэтому значительную роль в таких оценках играют *обобщенные показатели* – количественные характеристики того или иного свойства воды, обусловленные системным влиянием содержащихся в ней компонентов.

К ним относятся запахи и привкусы, окраска, температура, реакция рН, солесодержание (минерализация), растворенный кислород, БПК, ХПК и другие.

Поскольку вода является переносчиком различных инфекций, к ней предъявляются определенные требования по *микробиологическим показателям*. Особенно жесткие нормативы установлены при этом для питьевой воды.

Первые ПДК вредных веществ для питьевой воды были утверждены в 1939 году. Для оценки водных объектов хозяйственно-питьевого и коммунально-бытового назначения в настоящее время используется около 2000 норм, а для рыбохозяйственного водопользования около 1000 норм ПДК.

62. Какие существуют нормативы качества воды?

$ПДК_{почв.}$ в почве – это такая максимальная концентрация индивидуального вредного вещества, при которой оно прямо или косвенно не влияет на соприкасающиеся с почвой среды, на здоровье человека, на способность почвы к самоочищению и на вегетацию (рост и развитие) растений.

Рассматривают четыре показателя вредности $ПДК_{почв.}$ в зависимости от путей миграции химических веществ в определенную среду:

- *транслокационный* (ТВ), характеризующий переход химических веществ из почвы через корневую систему в зеленую массу и плоды растений (не должен превышать $ПДК_{прод.пит.}$);

- *миграционный воздушный* (МА) – переход химических веществ из почвы в атмосферу (не должен превышать $ПДК_{атм.в}$);

- *миграционный водный* (МВ) – переход химических веществ из почвы в грунтовые воды и водоисточники (не должен превышать $ПДК_{водн.}$);

- *общесанитарный* (ОС), характеризующий влияние химических веществ на самоочищающую способность почв и микробиоценоз.

В качестве $ПДК_{почвы}$ принимается наиболее жесткий (лимитирующий) показатель из перечисленных.

При отсутствии $ПДК$ могут устанавливаться временно допустимые концентрации $ВДК_{почв.}$, определяемые по эмпирическому уравнению:

$$ВДК_{почв.} = 1,23 + 0,48 \lg ПДК_{пр. пит.}$$

Особая опасность почвенных загрязнений заключается в их попадании в пищевую цепь: «растение – животное – человек».

Первые нормы $ПДК_{почв.}$ введены в 1980 г. Сейчас установлены $ПДК_{почв.}$ для 109 веществ и $ВДК_{почв.}$ для 70 веществ. В основном это пестициды, тяжелые металлы и некоторые микроэлементы.

Почва участвует в передаче многих инфекционных заболеваний как контактным, так и непрямым путем (через пыль, воду, животных, пищевые продукты, напитки). К ним относятся зоонозы (сибирская язва,

бруцеллез, сап), кишечные инфекции, гельминтозы, пылевые инфекции (полиомиелит, болезнь Боткина) и инфекции, вызванные спороносными микроорганизмами (ботулизм, гангрена, столбняк).

Поэтому, кроме ПДК_{почв} существует ряд дополнительных *показателей санитарного состояния почвы*, оценивающих:

- состояние почвенных фильтратов;
- состояние численности некоторых видов насекомых (мух);
- наличие гельминтов (червей, паразитирующих в органах человека, животных, растений) в местах, посещаемых населением;
- наличие бактерий кишечной группы и других болезнетворных микроорганизмов.

63. Какие существуют нормативы качества продуктов питания?

Безопасность пищевых продуктов определяется содержанием в них чужеродных веществ б и о л о г и ч е с к о й природы (вирусы, бактерии, простейшие, гельминты, токсины) и х и м и ч е с к о й природы (тяжелые металлы, пестициды, нитраты, бифенилы, добавки). Их количества не должны превышать существующие гигиенические нормативы.

Вредные вещества попадают в продукты питания из почвы через корни, из воздуха через листья и при опрыскивании ядохимикатами, при переработке (остатки упаковки, моющие средства), при консервации (пищевые добавки; красители; вкусовые ингредиенты; антиокислители; вещества, улучшающие товарный вид и др.).

В разных странах используют до 500 наименований различных добавок.

Наиболее распространенные вредные вещества в продуктах питания – это пестициды, тяжелые металлы и их соединения, синтетические моющие средства, нитраты, нитриты, радионуклиды, токсины микроорганизмов, лекарственные средства.

Возможно наибольшую опасность представляет использование в качестве продуктов питания генно-модифицированных растений (соя, кукуруза, картофель, рапс и др.). отдаленные последствия употребления

продукции, содержащей генно-модифицированные организмы (ГМО) до конца не выявлены.

Нормативы ПДК_{прод.пит.} устанавливают для каждого химического вещества отдельно и при их суммарном действии. Наибольшие требования предъявляют к детскому и лечебному питанию.

По международным стандартам безопасность продуктов питания должна быть отражена на их этикетках, где указываются компоненты, способные повлиять на здоровье.

Ксенобиотики в продуктах питания нормируют по величине **допустимой суточной дозы** (ДСД).

ДСД – это максимальная доза (рассчитанная на килограмм массы тела человека), ежедневное поступление которой на протяжении всей жизни человека безвредно, т.е. не оказывает неблагоприятного влияния на жизнедеятельность и здоровье настоящего и будущего поколений.

Умножая ДСД на массу тела человека (в среднем 60 кг), определяют **допустимое суточное поступление** (ДСП) соединения в сутки в составе пищевого рациона.

Зная ДСД, ДСП и средний набор пищевых продуктов в суточном рационе, рассчитывают МДУ И ПДК ксенобиотика в продуктах, где он может находиться.

ПДК должна отвечать требованиям:

- безвредность для человека при сколь угодно длительном употреблении данного пищевого продукта в реально возможном суточном количестве;
- сохранение органолептических свойств пищевого продукта;
- отсутствие негативного влияния на пищевую ценность продукта и его сохранность.

64. Какими способами рассчитывают ориентировочные ПДК?

Существует четыре способа расчета ориентировочных ПДК (ОБУВ).

Первый способ основан на связи физико-химических свойств веществ с их токсичностью и используется для органических веществ, физико-химические константы которых укладываются в границы:

Молекулярная масса (M)	от 30 до 300 кг/моль
Плотность (d)	от 0,6 до 2,0 кг/м ³
Температура кипения $t_{\text{кип}}$	от -100 до +300 ⁰ С
Температура плавления $t_{\text{пл}}$	от -190 до +180 ⁰ С
Показатель преломления η_D	от 1,3 до 1,6

Второй способ предусматривает расчет ОБУВ (ориентировочных ПДК) по величине биологической активности изучаемого соединения. За величину биологической активности условно принимается минимальный объем воздуха (в литрах), в котором допустимо содержание одного миллимоля (ммоль) химического вещества. Значение биологической активности отдельных видов химических связей

(l_i) в гомологических рядах имеется в справочной литературе.

Расчет ПДК (ОБУВ) в мг/м³ проводится по формуле:

$$\text{ПДК} = \frac{M}{\sum l_i \cdot 1000}, \text{ где}$$

$\sum l_i$ - сумма биологических активностей всех связей вещества, ммоль/л

Третий способ основан на близости химических свойств некоторых химических соединений. В этом случае применяется метод экстраполяции свойств какого-либо класса соединений, хорошо изученного в токсикологическом отношении на новое вещество, относящееся к тому же классу.

Четвертый способ для расчетов ориентировочных ПДК (ОБУВ) использует параметры острой токсичности, установленные в экспериментах на животных и является наиболее точным.

Экспериментальное обоснование расчетных значений ПДК проводят при *полной токсикологической оценке*, которая предполагает проведение острых, подострых и хронических экспериментов с использованием как

минимум четырех видов лабораторных животных. При проведении экспериментов устанавливаются все параметры токсичности и опасности, предусмотренные схемой токсикометрии. Полученные данные экстраполируются на людей.

Клинико-гигиеническая корректировка ПДК проводится путем изучения состояния здоровья контингента населения, подвергающегося воздействию изучаемого вещества. Выявление повышенной заболеваемости и изменений в состоянии здоровья того или иного контингента по сравнению с контрольной группой свидетельствует о недостаточной надежности разработанного норматива и служит основанием к его пересмотру и снижению.

65. По каким формулам рассчитывают ориентировочные ПДК для воздуха?

Для расчета ориентировочных ПДК (ОБУВ) в воздухе *рабочей зоны* летучих органических соединений используют следующие уравнения:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{рз}} = 14,2 - 10 \pi_D + \lg M;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{рз}} = -1,2 - 0,012 t_{\text{пл}} + \lg M;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{рз}} = 0,6 - 0,01 t_{\text{кип}} + \lg M;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{рз}} = 1,6 - 2,2 d + \lg M;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{рз}} = 0,4 - 0,01 M + \lg M.$$

Для *атмосферного воздуха населенных мест* расчетную среднесуточную ПДК (ОБУВ) для газов и паров органических соединений рассчитывают по уравнению:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{сс}} = 0,5 - 0,0013 t_{\text{кип}}.$$

Для получения более достоверных результатов необходимо провести расчеты по нескольким показателям, а затем найти среднее логарифмическое значение ПДК.

Поскольку для одного и того же вещества все величины ПДК связаны, то зная одну из них можно рассчитать другие.

$$\text{ПДК}_{\text{рз}} = (-1,69 + 0,481 \text{ПДК}_{\text{мр}})^2 ;$$

$$\text{ПДК}_{\text{рз}} = (-1,68 + 1,53 \sqrt{\text{ПДК}_{\text{cc}}})^2 ;$$

Установлена также связь между $\text{ПДК}_{\text{мр}}$ и ПДК_{cc} :

$$\lg \text{ПДК}_{\text{мр}} = 0,54 + 1,16 \lg \text{ПДК}_{\text{cc}} ;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{cc}} = 0,47 + 0,86 \lg \text{ПДК}_{\text{мр}}.$$

Расчетные значения ПДК в *воздухе рабочей зоны* с использованием параметров острой токсичности летучих органических веществ определяют по формулам:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{рз}} = 0,91 \lg \text{ЛК}_{50} - 2,7 + \lg M;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{рз}} = \lg \text{ЛД}_{50} - 2,0 + \lg M.$$

Для аэрозолей оксидов и других малорастворимых соединений металлов ориентировочные ПДК (ОБУВ) вычисляют по уравнению:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{рз}} = 0,85 \lg \text{ЛД}_{50} (\text{моль/кг}) - 3,0 + \lg M - \lg N,$$

где N – число атомов металла в молекуле.

Ориентировочные ПДК (ОБУВ) в *атмосферном воздухе* рассчитывают по формулам, основанным на показателях ингаляционной токсичности:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{cc}} = -3,16 + 1,72 \lg \text{СЛ}_{50};$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{мр}} = -2,08 + 1,02 \lg \text{СЛ}_{50};$$

66. По каким формулам рассчитывают ориентировочные ПДК водоемов?

Для *воды водоемов культурно-бытового водопользования* ориентировочные ПДК (ОДУ) рассчитывают по таким физико-химическим параметрам как температура плавления и кипения:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{водн}} = -0,45 + 0,007 t_{\text{пл}};$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{водн}} = 0,85 + 0,01 t_{\text{кип}}.$$

Для расчета ПДК (ОДУ) органических соединений в воде водоемов с использованием параметров острой токсичности рекомендованы уравнения:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{водн}} = -2,12 + 1,7 \lg \text{ЛК}_{50} ;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{водн}} = -4,76 + 1,39 \lg \text{ЛД}_{50} .$$

Норматив $ПДК_{\text{водн}}$ целесообразно использовать и рассчитывать в том случае, если лимитирующим показателем вредности является санитарно-токсикологический. Если же предполагают иные лимитирующие показатели вредности (органолептический, общесанитарный), то рассчитывают не ПДК, а МНД – *максимально недействующую дозу*, мг/кг.

На основании МНД с учетом массы тела человека (примерно 60 кг) и суточного потребления воды (примерно 3 л), определяется *максимально недействующая концентрация МНК*, мг/л.

$$МНК = МНД \cdot 60/3 \quad \text{или} \quad МНК = 20МНД$$

Формулы для расчета:

$$\lg МНД = 0,45 \lg СЛ_{50} - 1,55;$$

$$\lg МНД = 0,9 \lg ДЛ_{50} - 3,6.$$

67. По каким формулам рассчитывают ориентировочные ПДК почв и продуктов питания

Расчет величин ориентировочных $ПДК_{\text{почв}}$ ($ВДК_{\text{почв}}$) проводится в настоящее время для пестицидов на основании предельно допустимых концентраций соответствующего пестицида в овощах или плодовых культурах по формуле:

$$ВДК_{\text{почв}} = 1,23 + 0,48 \lg ПДК_{\text{продукта}}$$

В *продуктах питания* рассчитывают *допустимые остаточные количества* (ДОК) в кг/кг химических веществ. Полученное значение ДОК не должно влиять на органолептические показатели и пищевую ценность продукта

$$ДОК = 0,13 \cdot 10^{-2} ЛД_{50} + 0,76$$

Значения ДОК резко отличаются по величине от ОДУ и ОБУВ, т.к. некоторые вещества должны полностью отсутствовать в пище, в то время как величина их ПДК в других средах может иметь значительные величины.

68. Как осуществляют гигиеническое нормирование комплексов вредных химических факторов?

Токсичные вещества могут поступать в организм человека из воздуха, воды, продуктов питания. Поэтому различают комбинированное и комплексное действие токсичных веществ. Под *комбинированным* действием понимают совместное действие нескольких факторов одной природы (например, комбинаций ксенобиотиков), а о *комплексном* воздействии говорят в тех случаях, когда яды воздействуют на организм в результате поступления из различных источников.

Комбинированное действие вызывает три вида биологического эффекта: аддитивность, синергизм и антагонизм (рис. 11)

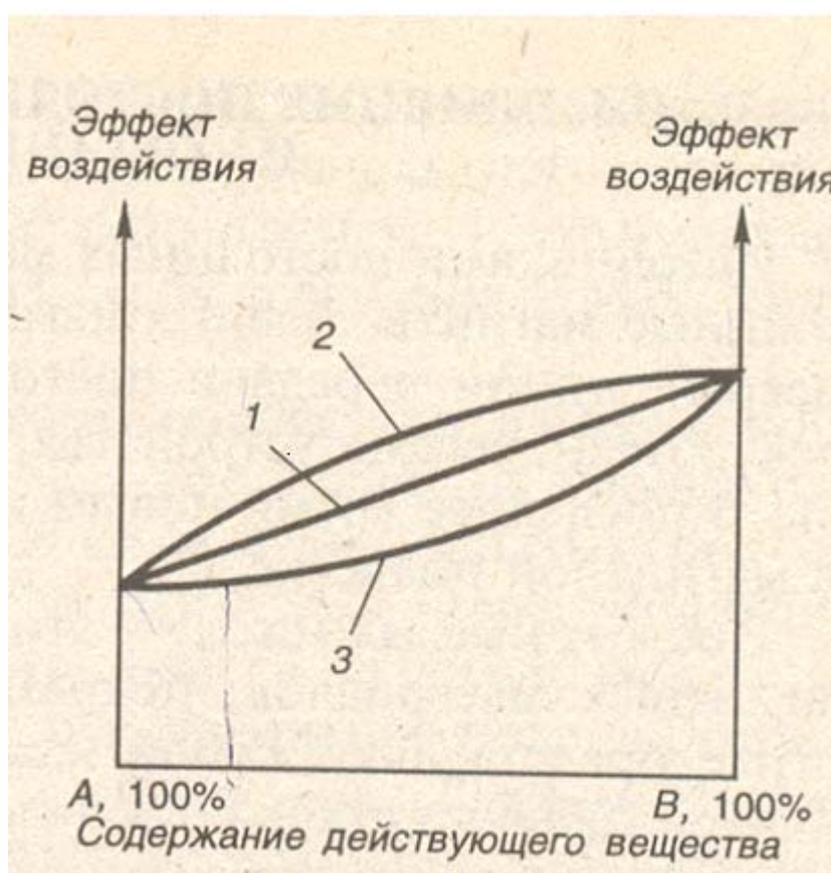


Рис. 11. Характеристики эффекта воздействия вредного вещества на организм человека

1- аддитивность; 2- синергизм; 3- антагонизм

1. *Аддитивность* (суммирование) – совместный эффект равняется сумме эффектов каждого из химических веществ при изолированном воздействии на организм. Этот эффект свойственен соединениям, имеющим однотипный фактор

2. *Синергизм* (потенцирование) – совместный эффект превышает сумму эффектов каждого из веществ, входящих в комбинацию, при их изолированном воздействии на организм. Наиболее вероятной причиной синергизма считают угнетение одним веществом процессов биотрансформации другого вещества. Примеры: хлорофос и карбофос, хлорофос и метафос, карбофос и тиофос, оксид углерода и этанол, оксид углерода и тетраэтилсвинец, а также озон с аэрозолем серной кислоты и оксидами азота.
3. *Антагонизм* – совместный эффект меньше суммы эффектов каждого из веществ, входящих в комбинацию, при их изолированном воздействии на организм. Механизм этого эффекта может быть обусловлен либо взаимодействием компонентов газовой смеси с образованием менее токсических соединений (серный ангидрид и хлор, аммиак и углекислый газ, аммиак и сернистый ангидрид), либо противоположно направленным действием на одни и те же физиологические системы (этанол и метанол, этанол и этиленгликоль). Антагонистический эффект используют для разработки средств антидотной терапии при интоксикациях химическими веществами.

В связи с тем, что на низких уровнях воздействия, а тем более на уровнях ПДК, наиболее универсальным является суммирующий эффект, при одновременном содержании в воздухе нескольких вредных веществ о д н о н а п р а в л е н н о г о д е й с т в и я их гигиеническую оценку осуществляют по формуле:

$$\frac{C_1}{ПДК_1} + \frac{C_2}{ПДК_2} + \dots + \frac{C_n}{ПДК_n} \leq 1, \text{ где}$$

C_1, C_2, \dots, C_n – фактические концентрации вредных веществ; $ПДК_1, ПДК_2 \dots ПДК_n$ – предельно-допустимые концентрации вредных веществ.

При одновременном содержании в воздухе вредных веществ разнотипного действия ПДК остаются такими же, как и при изолированном действии. Для оценки опасности комбинаций химических веществ при потенцировании установлены математические закономерности, которые позволяют прогнозировать степень потенцирования при любых сочетаниях ядов. При отсутствии таких данных используют ориентировочные коэффициенты, которые характеризуют степень усиления эффекта. Так, для гигиенического нормирования смеси ядов азота в присутствии оксида углерода используется формула:

$$\frac{C_{CO}}{3ПДК} + \frac{C_{NO_2}}{1,5ПДК} \leq 1$$

Контроль воздушной среды, загрязненной сложной смесью веществ, рекомендуется осуществлять по ведущему компоненту (компонентам), который определяет картину интоксикации, а также по тому компоненту, который указывает на источник выделения этой смеси. При этом ПДК указанных компонентов, установленные для их изолированного действия, должны корректироваться с учетом комбинированного эффекта всех составных частей смеси.

Комплексное действие проявляется при одновременном поступлении одного вещества в организм из разных сред. Для расчета максимально безопасного действия химических веществ исходят из простого суммирования эффектов в производственной среде, атмосферном воздухе, воде и продуктах питания:

$$\frac{C_{пр.сп.}}{ПДК_{рз}} + \frac{C_{атм.в.}}{ПДК_{атм.в.}} + \frac{C_{вода}}{ПДК_{воды}} + \frac{D_{прод.пит.}}{ПДД} \leq 1$$

В тех случаях, когда токсичность веществ изменяется в зависимости от пути поступления, ориентируются на отдельный эффект при одновременном их поступлении в организм. При этом ПДК вещества, которое поступает ингаляционно, должна учитывать возможность его поступления в организм из воздуха рабочей зоны и атмосферы, а ПДК вещества, которое поступило перорально, должна учитывать поступление его с водой и пищей.

Глава 5. Механизмы поведения ксенобиотиков в организме при различных способах поступления

69. Что изучает токсикокинетика?

Закономерности резорбции, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме и их элиминации изучает раздел токсикологии – *токсикокинетика*.

Термином «резорбция» обозначают процесс проникновения вещества из окружающей среды и лимфо- и кровотоков. Под «элиминацией» понимают процесс, приводящий к снижению концентрации веществ в крови, органах и тканях. В основе *биотрансформации* лежит процесс превращения химического вещества в форму, удобную для выведения из организма.

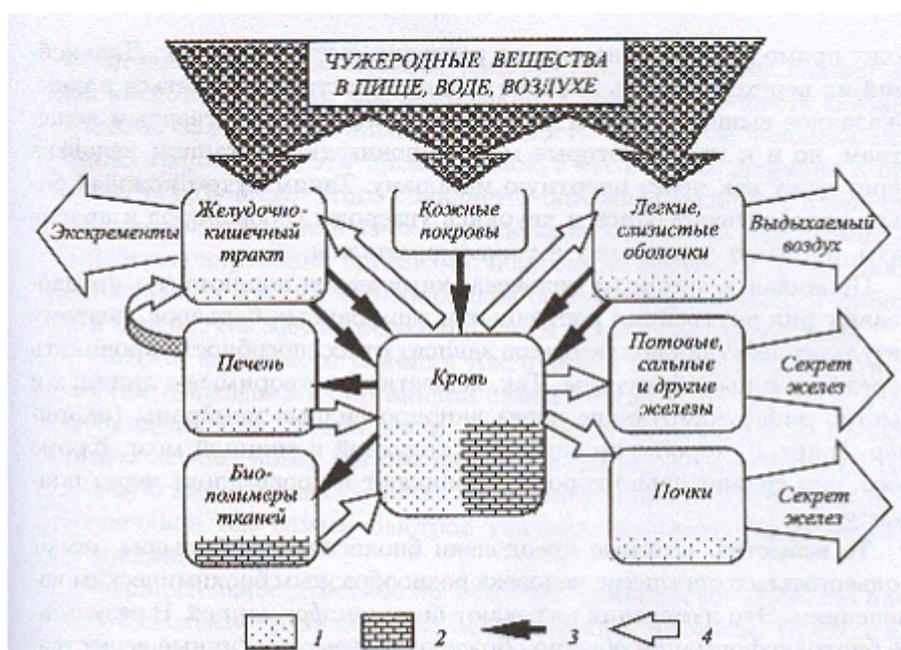


Рис. 12 Общая схема поступления, биотрансформации и выделения чужеродных веществ из организма человека

Условные обозначения: 1-биотрансформация, 2-фиксация, 3-поступление в организм, 4-выведение из организма веществ.

По сути кинетика веществ в организме – это преодоление ими биологических барьеров и распределение между отделами организма, к которым относятся кровь, ткани, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое (рис. 12).

К биологическим барьерам относятся клеточные и внутриклеточные мембраны, покровные ткани (кожа, слизистые оболочки). Этапы взаимодействия ксенобиотика с организмом приведены на рис 13.

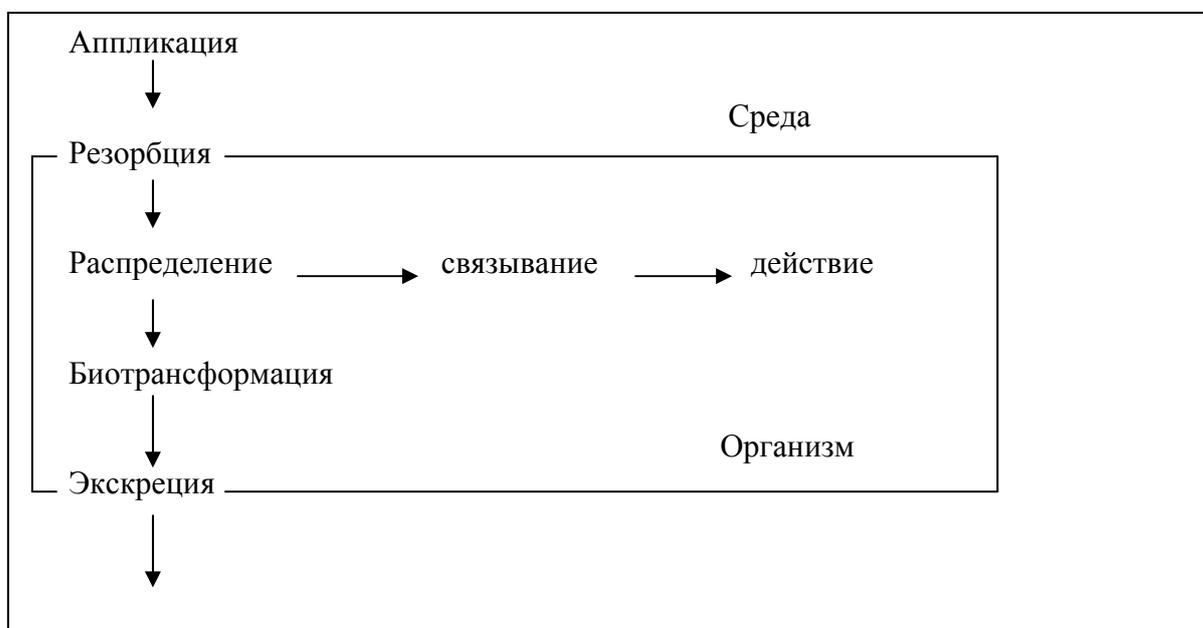


Рис.13. Этапы взаимодействия организма с ксенобиотиком

Данные токсикокинетики позволяют решать практические задачи. Например, на основе анализа содержания ксенобиотиков и их метаболитов в биосредах оценивать риск действия вещества на производстве, проводить судебно-медицинские исследования, разрабатывать противоядия и методы быстрой детоксикации организма.

70. Какие характеристики вещества и свойства организма влияют на токсикокинетику?

Токсикокинетику ксенобиотиков определяет характеристиками вещества и свойствами организма.

Важнейшими характеристиками вещества, влияющими на его токсикокинетику являются:

1. *коэффициент распределения в системе масло/вода* – определяет способность накапливаться в соответствующей среде: жирорастворимые ксенобиотики накапливаются в липидах; водорастворимые – в воде;
2. *размер молекулы* – влияет на способность диффундировать в среде и проникать через поры биологических мембран и барьеров;
3. *константа диссоциации* – определяет соотношение молекул, находящихся в ионизированной и неионизированной форме (ионы плохо проникают через ионные каналы и не проникают через липидные барьеры);
4. *химические свойства* – определяют сродство токсиканта к химическим и биохимическим элементам клеток, тканей и органов.

Свойствами организма, влияющими на токсикокинетику ксенобиотиков являются:

1. соотношение воды и жира в клетках, тканях и органах (мало жира содержится в мышечной ткани, а много жира – в мозге, жировой ткани и биологических мембранах);
2. наличие молекул, активно связывающих токсикант (например, в костях активно связывается не только кальций, но и другие двухвалентные металлы, такие как свинец, стронций и др.);
3. свойства биологических барьеров (толщина, наличие и размеры пор и др.).

71. Какие процессы осуществляются в ходе поступления, распределения и выведения вещества из организма?

В ходе поступления, распределения, выведения вещества осуществляются процессы его перемешивания (конвекция), растворения в биосредах, диффузии, осмоса и фильтрации через биологические барьеры.

Растворение – процесс накопления вещества в жидкой фазе (растворителе) в молекулярной или ионизированной форме. Основными растворителями организма являются вода и липиды (жировая ткань, липиды биологических мембран и т.д.).

Как правило, хорошо растворяются друг в друге подобные по физико-химическим свойствам вещества – полярные молекулы в полярных растворителях (воде), неполярные молекулы в неполярных растворителях (липидах).

Вещества, проникшие в кровоток, распределяются в организме путем механического перемешивания – **конвекции**. Они быстро распространяются по всему организму, проникая как в хорошо, так и в плохо кровоснабжаемые органы. Прежде всего токсиканты оказываются в хорошо снабжаемых кровью органах, к которым относится мозг, легкие, сердце, печень, почки. Они, несмотря на малую массу (7% от массы тела), забирают на себя 70% объема минутного сердечного выброса крови. Движущейся силой конвекции является градиент давления крови, создаваемый периодическим сокращением сердечной мышцы.

При **распределении** по организму токсиканты на своем пути постоянно встречают барьеры – эпителиальные эндотелиальные структуры, клеточные, ядерные, митохондриальные мембраны и т.д.

Их преодоление осуществляется путем **диффузии** в соответствии с градиентом концентрации токсиканта. Для объяснения поведения токсикантов внутри организма, биологические барьеры упрощенно представляют как липидную поверхность с определенным количеством

пор разного диаметра. Через поры, к которым относятся и промежутки между клетками, способны проникать гидрофильные вещества.

Жирорастворимые (липофильные) ксенобиотики проникают через липидные мембраны путем свободной диффузии в соответствии с градиентом концентрации, а ионы и молекулы нерастворимых в липидах веществ проникают через межклеточные поры и ионные каналы («поры» 0,3 – 0,4 нм) путем затрудненной диффузии и избирательной фильтрации.

Сравнение площадей непрерывного липидного слоя и суммарной поверхности пор показывает, какова относительная проницаемость конкретного биологического барьера для липофильных и гидрофильных веществ.

Скорость проникновения различных жирорастворимых ксенобиотиков через липидные мембраны существенно различается и зависит от коэффициента распределения липиды/вода. Чем выше этот коэффициент, тем выше растворимость веществ в липидах и тем легче вещество проникает через клеточную мембрану.

$$P = \text{const } \beta, \text{ где}$$

P – коэффициент проницаемости барьера для вещества; β – коэффициент распределения вещества в системе липиды/вода.

Однако, при достаточно высоких значениях β вещество накапливается в липидных мембранах и утрачивает способность покидать их. Таким образом, с увеличением растворимости в липидах первоначально проницаемость барьера для веществ растет, но, достигнув определенного уровня, вновь понижается.

Проникновение через биологические барьеры веществ, растворимых в воде, осуществляется путем диффузии через поры (водные каналы), а потому определяется размерами молекулы и практически не зависит от коэффициента распределения в системе масло/вода. Молекулы малого размера свободно проходят через поры. Если диаметр молекулы больше диаметра пор, она не проникает через мембрану. Для электролитов

проницаемость биологических барьеров еще более затруднена. Это обусловлено взаимодействием (притяжением или отталкиванием) ионов токсиканта с зарядами белковой стенки каналов, а также их гидратацией в водной среде. Размеры гидратированного иона тем выше, чем выше заряд. Поэтому, проницаемость мембран для двухвалентных ионов всегда ниже, чем для одновалентных, а трехвалентные практически неспособны преодолевать биологические барьеры.

Осмоз - процесс перемещения растворителя через мембрану, непроницаемую для растворенного вещества, в сторону более высокой концентрации последнего. При интоксикациях осмотическое давление внутри и вне клеток за счет попадания во внутреннюю среду молекул токсикантов практически не изменяется. Однако, существует ряд веществ (мышьяковистый водород, сурьмянистый водород и др.), которые снижают эластичность биологических мембран и устойчивость клеток к колебаниям осмотического давления. В результате клеточные мембраны разрушаются и содержимое клеток выходит в среду. Это явление называется *цитоллизом*.

Под **фильтрацией** понимают процесс просачивания жидкости с растворенными в ней молекулами токсикантов через пористые мембраны. На принципе фильтрации основана работа почек, в которых происходит образование первичной мочи. Путем фильтрации из организма выделяется подавляющее большинство ксенобиотиков.

72. Какие факторы влияют на резорбцию ксенобиотиков?

1. Свойства организма:

- морфологические особенности органа, через который осуществляется резорбция;
- площадь резорбирующей поверхности;
- кровоснабжение органа;
- общие характеристики (пол, возраст, упитанность и т.д.).

2. Свойства и количество токсиканта:

- молекулярная масса;
- химическое строение;
- физико-химические свойства (агрегатное состояние, растворимость, заряд);
- время контакта с веществом;
- концентрация;
- доза.

3. Модифицирующие факторы:

- свойства окружающей среды (температура, влажность воздуха и т.д.);
- форма воздействия (пар, аэрозоль, раствор);
- степень наполнения кишечника и желудка;
- состояние кожных покровов.

Из-за большого количества влияющих факторов характеристики резорбции конкретного токсиканта колеблются в широких пределах. Поэтому при изучении влияния на токсический процесс какого-либо фактора, остальные следует исключить.

73. Каковы закономерности резорбции газов при ингаляционных отравлениях?

Ингаляционные отравления характеризуются наиболее быстрым поступлением яда в кровь, что связано с большой поверхностью всасывания легочных альвеол (100-150м²), малой толщиной альвеолярных мембран, интенсивным током крови по легочным капиллярам и отсутствием условий для значительного депонирования ядов.

Всасывание летучих соединений начинается уже в верхних дыхательных путях, но наиболее полно осуществляется в легких. Происходит оно по закону диффузии в соответствии с градиентом концентрации. Можно установить определенную закономерность сорбции ядов через легкие для двух больших групп химических веществ.

Первую группу составляют *нераагирующие пары и газы* к которым относятся пары всех углеводов ароматического ряда. Названы эти яды так потому, что вследствие своей малой химической активности они в организме не изменяются(таких мало), или их превращение происходит медленнее чем повышение концентрации в крови (таких большинство).

Вторая группа – *реагирующие газы*. К ним относятся аммиак, сернистый газ, окислы азота, пары неорганических кислот. Эти газы, быстро растворяясь в жидкостях организма, легко вступают в химические реакции. Некоторые из них подвергаются химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях, а некоторые разрушают альвеолярную мембрану, что ведет к развитию токсического отека легких.

Н е р е а г и р у ю щ и е газы поступают в кровь через легкие путем диффузии вследствие разности парциального давления газов в альвеолярном воздухе и в крови. Быструю доставку газа из окружающей среды к поверхности альвеолярных мембран обеспечивает вентиляция легких – последовательно сменяющие друг друга акты вдоха и выдоха. Одновременно с вентиляцией легких осуществляются и другие процессы: растворение газа в стенке альвеолы, диффузия газа в кровь, конвекция в кровяном русле, диффузия в ткани (рис. 14).

Динамическое равновесие в системе распределения газов в воздухе, крови и тканях устанавливается лишь спустя некоторое время. Кровь, насыщенная газом в легких, распространяется по организму. Вследствие более высокого содержания в крови, молекулы газа диффундируют в ткани.

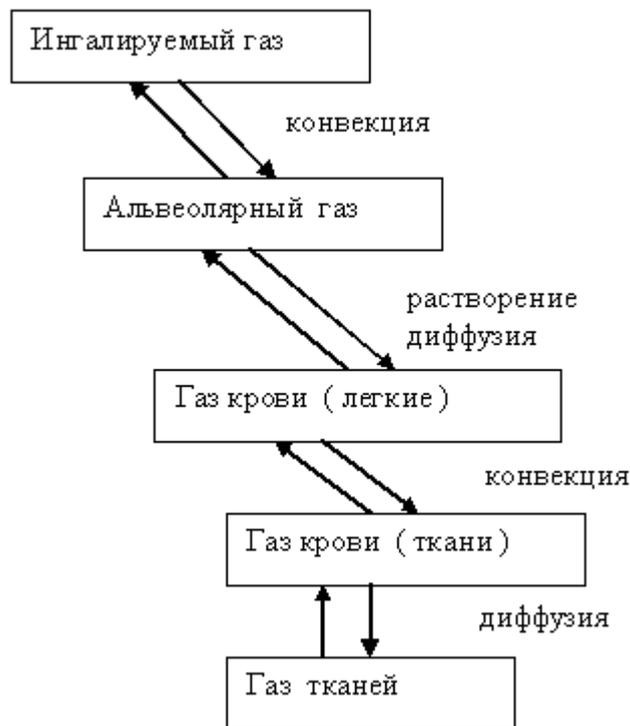


Рис. 14. Процесс проникновения и растворения газов в организме

Диффузия газов в ткани зависит от следующих факторов:

- растворимости газов в тканях;
- разницы концентрации газов в крови и в тканях;
- интенсивности кровоснабжения тканей.

Кровь, освободившаяся от газа, возвращается к легким. Этот процесс повторяется до тех пор, пока парциальное давление газа в тканях не сравняется с давлением в крови, а давление в крови не станет равным давлению в альвеолярном воздухе (состояние равновесия).

В тот момент, когда парциальное давление газа в окружающем, а затем и в альвеолярном воздухе становится ниже чем в крови (пострадавшего выносят из зоны заражения), процесс меняет направление и газ из организма устремляется в просвет альвеол и во внешнюю среду. С помощью форсированной вентиляции легких можно обеспечить быстрое снижение концентрации газообразного вещества в циркулирующей крови (и в тканях).

Переход газа из альвеолы в кровоток осуществляется посредством диффузии и зависит от следующих факторов:

- растворимости газа в крови;
- градиента концентрации газа между альвеолярным воздухом и кровью;
- интенсивности кровотока;
- состояния легочной ткани.

Растворимость веществ в крови как правило меньше их растворимости в воде, что связано со сложным химическим составом плазмы крови (соли, липиды, углеводы, белки, форменные элементы). При повышении температуры растворимость газов уменьшается.

По закону Генри количество газа, растворенного в жидкости, пропорционально величине парциального давления газа. Поэтому время, в течение которого в крови устанавливается равновесная концентрация токсиканта существенно сокращается при увеличении парциального давления газа во вдыхаемом воздухе.

В процессе резорбции газов в кровь большую роль играет интенсивность легочного кровотока, определяемая по минутному объему сердечного выброса. Чем она выше, тем больше крови в единицу времени попадает в альвеолярные капилляры, больше газа уносится оттекающей от легких кровью и переносится к тканям и быстрее устанавливается равновесие между средой и тканями. В патологически измененных легких (эмфизема, отек легких и др.) изменяется число капилляров и проникновение газов в кровь затруднено.

Для нереагирующих газов установлена закономерность: если при постоянной концентрации газов или паров в воздухе в течение короткого времени не наступило острое отравление, то в дальнейшем оно и не наступит. Удаление пострадавшего из загрязненной атмосферы необходимо для создания возможности десорбции газов и паров.

Иные закономерности присущи резорбции при вдыхании реагирующих газов, т.е. таких, которые в организме быстро вступают в реакцию: при вдыхании газов насыщение никогда не наступит. Резорбция протекает с постоянной скоростью и количество поглощенного

газа находится в прямой зависимости от органов дыхания. Вследствие этого опасность острого отравления тем значительнее, чем дольше находится человек в загрязненной атмосфере. Эта закономерность присуща всем реагирующим газам. Различия могут быть в месте резорбции. Определяющим фактором является растворимость газов в воде. Хорошо растворимые в воде газы (хлористый водород, аммиак, сернистый газ и др.) резорбируются в верхних дыхательных путях. Газы, имеющие более низкую растворимость в воде (хлор, оксиды азота и др.) проникают в альвеолы и резорбируются там.

74. Каковы закономерности резорбции аэрозолей при ингаляционных отравлениях?

При ингаляции аэрозолей глубина их проникновения в дыхательные пути зависит от размера частиц. Обычно размеры частиц в аэрозоле колеблются от 0,5 до 15 мкм и зависят от концентрации распыленного вещества: чем выше концентрация, тем крупнее частицы. Глубокому проникновению частиц в дыхательные пути препятствует их оседание на слизистые оболочки (седиментация).

Крупные частицы более подвержены седиментации и задерживаются на слизистой оболочке верхних отделов дыхательных путей, частицы *среднего* диаметра проникают в более глубокие отделы, а *мельчайшие* частицы могут достичь поверхности альвеол, где лучшие условия для всасывания. Жирорастворимые вещества резорбируются быстро, а растворимые в воде – в зависимости от размеров их молекул. Их резорбция осуществляется по порам эпителия дыхательного тракта. Аэрозоль с диаметром частиц менее 1 мкм плохо адсорбируется на альвеолярном эпителии и потому в большом количестве выводится с выдыхаемым воздухом. Состояние насыщения проникновения веществ через альвеолярно-капиллярный барьер не наступает.

В верхних дыхательных путях задерживается 80 – 90% частиц величиной до 10 мкм, в альвеолярную область поступает 70 – 90%

частиц размером 1 – 2 мкм.

Диффундируя через альвеолярно – капиллярную мембрану, отделяющую воздушную среду от кровяного русла, молекулы яда наикратчайшим путем проникают в малый круг кровообращения и затем, минуя печень, через сердце достигают кровеносных сосудов большого круга. С увеличением объема легочного дыхания и легочного кровотока сорбция происходит быстрее. Поэтому, при выполнении физической работы или пребывания в условиях высокой температуры воздуха, когда объем дыхания и скорость кровотока резко увеличиваются, отравление может наступить быстрее.

75. Каковы закономерности резорбции ксенобиотиков при пероральных отравлениях?

Яды всасываются в кровь через слизистые полости рта, желудка и кишечника.

Эпителий *полости рта* не представляет собой значительной преграды на пути ксенобиотиков. Площадь поверхности резорбции невелика (0,02 м²), однако слизистая оболочка хорошо снабжается кровью.

Оттекающая от слизистой оболочки полости рта кровь поступает в верхнюю полую вену и поэтому всосавшееся вещество попадает непосредственно в сердце, малый круг кровообращения, а затем и в общий кровоток. В отличие от резорбции в желудочно-кишечном тракте, в ротовой полости всосавшиеся токсиканты распределяются в организме минуя печень. Из полости рта всасываются все липидорастворимые соединения, фенолы, цианиды.

В *желудке* ксенобиотики всасываются плохо, хотя его слизистая оболочка мало отличается от слизистой других отделов желудочно-кишечного тракта.

Особенностью резорбции в желудке является то, что она осуществляется из среды с низким значением рН. Кислотность желудочного сока примерно равна 1,0. В его состав входит соляная

кислота, придающая соку кислую реакцию, слизь (мукополисахариды), предохраняющая стенки желудка от самопереваривания, ферменты, расщепляющие белки (пепсиногены), жиры (липазы) и другие вещества. После всасывания вещества поступают в кровь или лимфу.

Кровь имеет рН 7,4, поэтому на пути токсикантов существует барьер, который они могут преодолеть только в форме незаряженных молекул. Молекулы неэлектролитов (дихлорэтан, четыреххлористый углерод и др.) не имеют заряда и легко преодолевают этот барьер, проникая в кровь через слизистую оболочку желудка. Скорость процесса определяется коэффициентом распределения с системе масло/вода. Сильные кислоты и щелочи (HCl, H₂SO₄, HNO₃, NaOH, KOH и др.) в любом растворе полностью диссоциированы и поэтому переходят в кровь лишь в случае разрушения слизистой оболочки (химический ожог). Для слабых кислот и слабых оснований большое значение имеет их константа диссоциации, определяющая какая часть растворенного вещества находится в ионизированной форме при данных значениях рН среды. Для слабых кислот кислая среда способствует превращению их в ионизированную форму. Поэтому в желудке лучше резорбируются слабые кислоты, например HCN, известная как синильная кислота. Слизистая оболочка желудка практически не является для нее барьером, а попадание ее солей в рот (например, цианида калия) сопровождается быстрым превращением их в кислоту и немедленной резорбцией.

Алкалоиды (морфин, атропин, стрихнин и др.) резорбируются в желудке лишь в следовых количествах. Например, стрихнин полностью ионизирован в кислой среде желудка и при пероральном введении интоксикация этим веществом не наблюдается (если яд не попадает в кишечник). Наряду с константой диссоциации, характеризующей силу вещества – электролита, при изучении процессов резорбции необходимо учитывать растворимость веществ. При резорбции в желудке вещества растворяются в желудочном соке, представляющий собой водный

раствор. Поэтому практически нерастворимые в воде вещества, даже хорошо растворимые в жирах, не всасываются в желудке. Поскольку растворимость веществ в желудочном соке значительно выше, чем в воде, химические вещества под действием желудочного содержимого могут распадаться с образованием более токсичных соединений. Так, соединения свинца, плохо растворимые в воде, хорошо растворяются в желудочном соке, что способствует их всасыванию в пищеварительном канале.

Токсичные вещества в желудке могут сорбироваться и разбавляться пищевыми массами, в результате чего уменьшается их контакт со слизистой оболочкой. Поэтому из пустого желудка вещества всасываются лучше, чем из наполненного. Хорошо известно, что резорбция алкоголя в желудке значительно замедляется при приеме с жирной пищей. Однако, если эвакуация пищи из желудка замедлена, то может наблюдаться увеличение степени резорбции некоторых ксенобиотиков.

Кроме того, на скорость всасывания влияют интенсивность кровообращения в слизистой оболочке желудка, перистальтика, количество слизи и т.д.

Из желудка невсосавшиеся вещества поступают в *кишечник*, который в силу особенностей строения является одним из основных мест всасывания химических веществ. Время пребывания веществ в желудке в целом отсрочивает резорбцию, поэтому скорость перехода веществ из желудка в кишечник имеет решающее значение. Холодные растворы быстрее покидают желудок. В связи с этим холодные растворы токсикантов порой оказываются более токсичными, чем теплые. В процессе резорбции принимают участие все отделы кишечника.

Начинается процесс в *двенадцатиперстной кишке*, куда поступают три пищеварительных сока – желчь, поджелудочный сок и кишечный сок. pH повышается и составляет от 7,5 до 8,5. С наивысшей скоростью

всасывание происходит в *тонкой кишке*. Клетки кишечного эпителия покрыты микроворсинками, представляющими собой выросты высотой 1 – 2 мкм. Их количество от 50 до 200 млн. на 1 мм². Площадь кишечника за счет микроворсинок возрастает до 400 м². Всасывание веществ происходит по механизму пассивной диффузии через эпителий и в целом подчиняется тем же законам, что и резорбция в желудке. Резорбция в *толстой кишке* происходит сравнительно медленно. Причина этого не только меньшая поверхность слизистой оболочки этого отдела (0,5 – 1,0 м²), но и, как правило, более низкая, в сравнении с вышележащими отделами, концентрация токсикантов в просвете кишки.

Кишечник – хорошо кровоснабжаемый орган, поэтому вещества, проникающие через слизистую оболочку, быстро уносятся оттекающей кровью.

Особенность резорбции веществ в пищеварительном канале заключается в том, что при всасывании через слизистую оболочку рта и прямой кишки токсиканты попадают в кровоток, минуя печень.

76. Каковы закономерности резорбции ксенобиотиков через кожу?

Проникновение токсичных веществ через кожу осуществляется тремя путями:

- через эпидермис;
- через сальные и потовые железы;
- через волосяные фолликулы.

Площадь поверхности кожных покровов взрослого человека составляет в среднем 1,6 м². Резорбция через *эпидермис* является основным путем проникновения веществ через кожу, поскольку суммарная площадь поверхности двух других путей мала и составляет менее 1% от общей площади поверхности кожи.

Эпидермис является липопротеиновым барьером, поэтому на процесс

резорбции в наибольшей степени влияет способность токсикантов растворяться в липидах (липофильность). Такой способностью обладают *неэлектролиты* - углеводороды жирного и ароматического ряда и их производные. На первом месте стоят ароматические нитроуглеводороды, хлорированные углеводороды и металлоорганические соединения. Скорость резорбции зависит от величины коэффициента распределения в системе масло/вода.

Гидрофильные вещества и, особенно заряженные молекулы, практически не проникают через кожу.

Следует учитывать, что соли многих металлов, соединяясь с жирными кислотами и кожным салом, могут превращаться в жирорастворимые соединения и проникать через барьерный слой эпидермиса (особенно ртуть и таллий).

Проникновение в эпидермис – это только первая фаза резорбции, второй фазой является транспорт токсичных веществ из дермы в кровь. В этом процессе определяющую роль играет растворимость веществ в воде. Проникновение в организм липофильных веществ, вообще не растворяющихся в воде, невозможно: они депонируются в жировой смазке и эпидермисе и не захватываются кровью. Поэтому *масла* не проникают через кожу.

Газы, такие как кислород, азот, диоксид углерода, сероводород, аммиак, гелий, водород, способны к кожной резорбции. На скорость процесса влияет их липофильность и концентрация в окружающей среде. Увеличение парциального давления газа в воздухе ускоряет его проникновение в организм, что может приводить к тяжелым интоксикациям.

Повреждение рогового слоя эпидермиса и жировой смазки кожи (ссадины, царапины, раны и т.д.), термические и химические ожоги способствует проникновению токсичных веществ в организм.

Увлажненная кожа лучше всасывает токсиканты, чем сухая.

Помимо свойств токсиканта на скорость резорбции влияют и другие многочисленные факторы, основными из которых являются:

- площадь и локализация резорбирующей поверхности;
- интенсивность кровоснабжения кожи.

Количество вещества, проникающего через кожу, пропорционально площади контакта вещества и кожи. С увеличением площади, увеличивается и количество всасываемого вещества. Наибольшей способностью к резорбции обладает кожа мошонки и подмышечной впадины.

Скорость кровотока не является лимитирующим фактором при резорбции через кожу, поскольку кровоснабжение кожи слабее многих других органов, например, мышц. Однако при активации кровотока под действием температуры, раздражающих веществ или ультрафиолетового облучения, усиливается резорбция токсикантов, в принципе способных проникать через кожные покровы.

Многие токсиканты проникают через кожу чрезвычайно медленно и могут откладываться в ней в своеобразное депо. В этом случае эффекты от воздействия токсичных веществ формируются постепенно и проявляются по прошествии достаточно продолжительного скрытого периода.

77. Каковы принципы распределения ксенобиотиков в организме?

После резорбции в кровь вещество в соответствии с градиентом концентрации распределяется по всем органам и тканям. По большей части вещества распределяются в организме неравномерно. Некоторые избирательно накапливаются в том или ином органе, ткани, даже клетках определенного типа. Например, ботулотоксин избирательно связывается с окончаниями нервных волокон, свинец и стронций накапливаются в костях, йод – в щитовидной железе, мышьяк – в ногтях и волосах и т.д. Время пребывания токсикантов в различных органах и

тканях неодинаково и составляет от нескольких часов – суток до неопределенного количества лет.

Токсический процесс не всегда сопровождается повреждением именно тех структур, в которых вещество накапливается в наибольшем количестве. Например, чтобы вызвать отравление бифотоксин должен накапливаться в сердечной мышце. Его содержание в мозге, печени, поджелудочной железе практически не имеет значения для развития острого токсического процесса. Свинец, накопившийся в костях, практически не обладает биологической активностью. Больше всего страдают от свинца нервная система, кроветворные органы, желудочно-кишечный тракт, печень. При отравлении свинцом характерны полиневриты и параличи, анемия, боли в животе, спазм кровеносных сосудов.

На процесс перехода токсикантов из крови в ткани (и наоборот) влияют относительная растворимость веществ в системе масло/вода и структурно-функциональные особенности органов:

- свойства стенок их капилляров;
- интенсивность кровоснабжения органов;
- свойства мембран клеток, формирующих орган;
- степень сродства молекулярных элементов тканей к токсикантам.

Вещества хорошо растворимые в жирах, прежде всего накапливаются в жировой ткани и тканях, богатых липидами (костный мозг, семенные железы). У нормального человека жировая ткань составляет 15 – 20% веса тела, а у тучных людей – до 50% и более. Соединения с высоким значением коэффициента распределения в системе масло/вода плохо переходят из липидной фазы в водную. Для них жир является своеобразным депо в организме. В этом причина низкого содержания ряда токсикантов в плазме крови и одновременно длительного сохранения их в организме. С этим можно связать накопление в организме, например, ДДТ, диоксинов, галогенированных

дибензофуранов, ПАУ, малотоксичных пищевых добавок и т.д. При голодании, лихорадке, стрессовых ситуациях эти вещества могут выходить из депо в кровь и оказывать токсическое действие.

Однако, токсичные вещества, циркулирующие в крови, не смогут диффундировать в ткани, если радиус их молекул превышает радиус пор стенки капилляров. Такое внутрисосудистое распределение характерно для высокомолекулярных соединений – токсикантов белковой природы и низкомолекулярных веществ, способных образовывать большие агрегаты частиц.

В первую очередь вещества попадают в органы, богато снабжаемые кровью. Однако конечное распределение токсикантов, длительно сохраняющихся в организме, не зависит от особенностей кровоснабжения органов. В дальнейшем вещества перераспределяются в соответствии с другими свойствами тканей. Например, наличием специальных механизмов захвата веществ, высоким содержанием структур, связывающих ксенобиотики, соотношением жира и воды в органе или ткани.

Токсиканты, хорошо растворяющиеся в липидах, легко проникают через клеточные мембраны и попадают внутрь клеток. Водорастворимые соединения могут попасть в клетки лишь через поры клеточных мембран.

Вещества с высоким химическим сродством к определенным молекулам накапливаются в тканях, содержащих такие молекулы в больших количествах. Например, угарный газ, избирательно взаимодействующий с гемопротейнами, содержащими двухвалентное железо, в частности с гемоглобином, накапливается преимущественно в крови.

78. Что понимают под депонированием ксенобиотиков в организме и каковы его причины?

Многие ксенобиотики могут накапливаться в определенных органах

или тканях – депонироваться.

Под *депонированием* понимают особый вид распределения ксенобиотиков в организме, проявляющийся накоплением, а затем относительным постоянством их содержания в определенном органе или ткани в течение нескольких суток – многих лет.

Депонирование имеет три основные причины: 1) активный захват клетками ксенобиотика с последующим его удержанием; 2) высокое химическое сродство вещества к определенным биомолекулам; 3) значительная растворимость ксенобиотика в липидах.

Стронций и свинец близки по химическим свойствам к кальцию. При поступлении в организм они первоначально накапливаются в паренхиматозных органах. Однако, поскольку кальций подвержен постоянному обмену, стронций и свинец постепенно замещают его в тканях и в соответствии с химическим сродством депонируются преимущественно в костях.

Мышьяк вследствие высокого сродства к кератину депонируется в ногтях и волосах. Здесь же накапливаются ванадий, таллий, ртуть, алюминий. В почках накапливаются ртуть, кадмий и марганец; в кишечнике – олово и т.д. (рис. 15).

Другой механизм депонирования – накопление липофильных веществ в жировой ткани. Таким образом, в организме в течение многих лет сохраняются ПАУ, ДДТ и др.

Депонирование вследствие активного захвата ксенобиотика встречается в определенных органах и тканях в отношении лишь очень ограниченного количества веществ (белковые токсины, йод и др.).

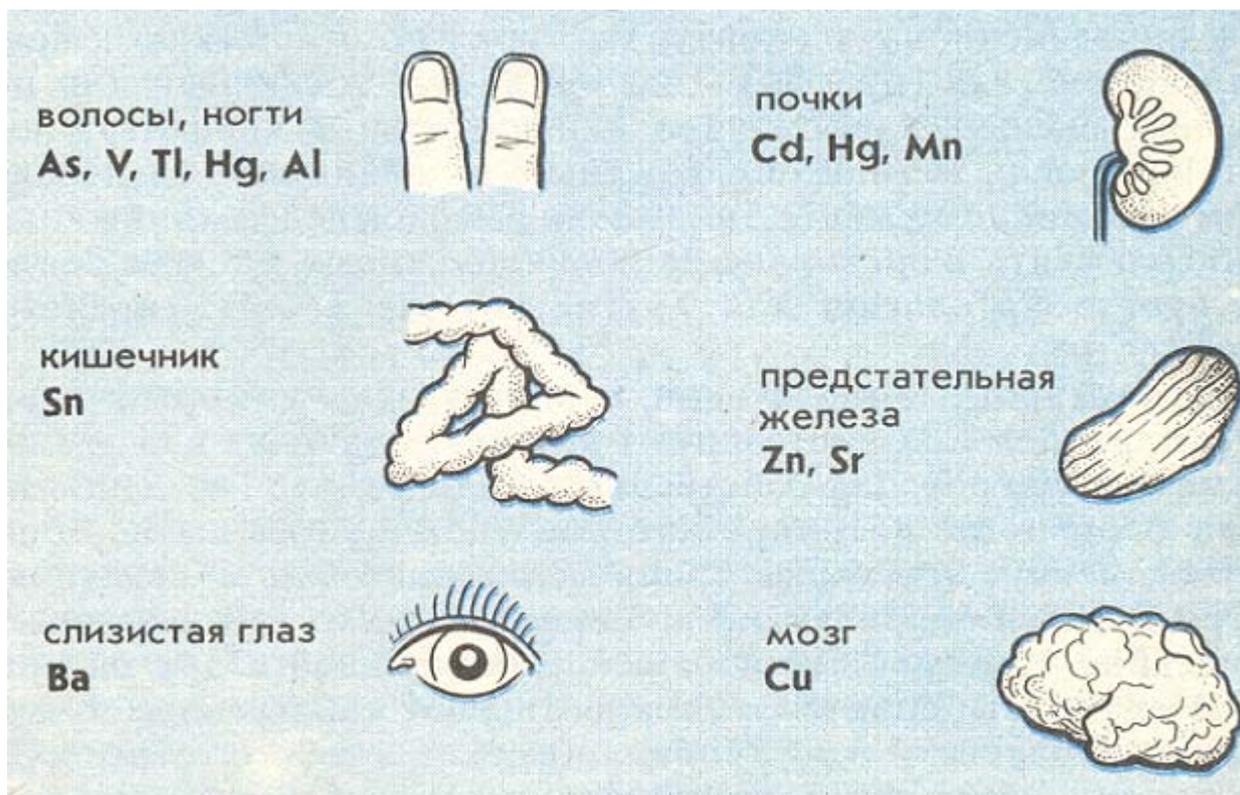


Рис. 15. Избирательное накопление некоторых элементов в органах

Существуют возможности влиять на процесс депонирования путем:

- прекращения поступления вещества в организм;
- усиления механизмов естественного выведения вещества (например, фиксированный в костях свинец может быть выведен при понижении содержания кальция в крови);
- введения веществ, взаимодействующих с ксенобиотиком и выводящих их из места депонирования (например, с помощью комплексообразователей— ЭДТА, унитиола выводят из организма свинец и мышьяк).

79. Каковы механизмы биотрансформации ксенобиотиков в организме

Вещества, которые преодолели биологические барьеры, могут подвергаться в организме человека разнообразным химическим изменениям. Эти изменения называются *биотрансформацией*. В результате биотрансформации химические вещества превращаются в

форму, удобную для выведения из организма, и тем самым сокращается время их действия.

Результатом биотрансформации могут стать:

1. Ослабление токсичности («метаболическая детоксикация»).
2. Усиление токсичности («токсификация», «летальный синтез»).
3. Изменение характера токсического действия.
4. Инициация токсического процесса (образование свободных радикалов и перекисление липидов).

Метаболизм ксенобиотиков проходит в две фазы (рис. 16).

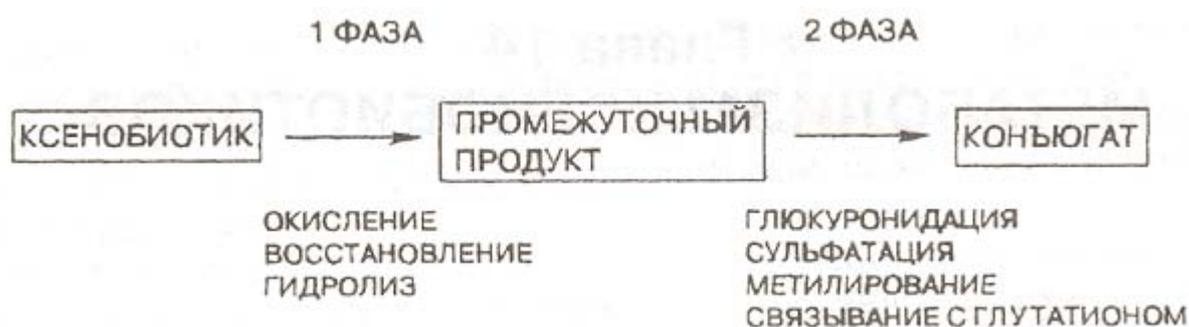


Рис. 16. Фазы метаболизма чужеродных соединений

В ходе *первой фазы* - окислительно-восстановительного или гидролитического превращения - усиливается полярность молекул и уменьшается их способность растворяться в липидах. Уже благодаря этому целый ряд чужеродных соединений лучше выделяется с мочой. Во *второй фазе* проходят процессы синтеза (*конъюгации*) промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами (глюкуроновой кислотой, цистином, глицином, серной кислотой, ацетилом, метилом), завершающиеся образованием нетоксичных соединений (*конъюгатов*), которые выводятся из организма.

Метаболизм многих ксенобиотиков сопровождается образованием продуктов, существенно уступающих по токсичности исходным веществам. Процесс утраты веществом токсичности в результате биотрансформации называется *метаболической детоксикацией*. Например,

при биотрансформации бензола (рис. 17) в ходе первой фазы метаболизма жирорастворимый бензол превращается в полярный продукт путем включения в молекулу полярной группы. В ходе второй фазы образовавшийся фенол взаимодействует с эндогенным сульфатом, в результате чего образуется фенилсульфат, который хорошо растворяется в воде и легко выводится из организма.

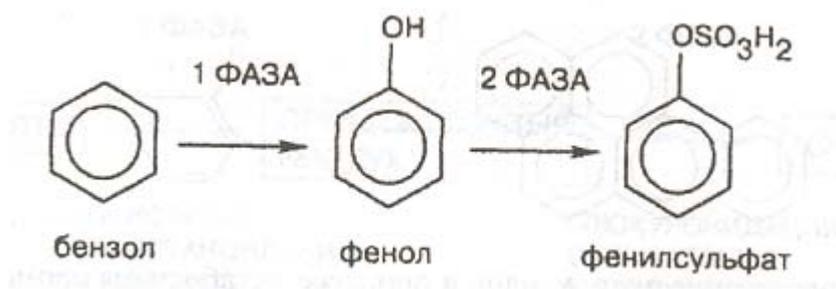


Рис. 17 Метаболизм бензола

Роданиды, образующиеся в процессе биопревращения цианидов, в несколько сот раз менее токсичны, чем исходные агенты. Гидролитическое отщепление от молекул зарина и замана иона фтора также существенно снижает их токсичность.

Если ксенобиотик подвергается в организме детоксикации, угнетение его метаболизма приведет к повышению токсичности, если же происходит биоактивация, токсичность вещества снижается. Например, дисульфирам (антабус), являясь ингибитором альдегиддегидрогеназы, вызывает резкое повышение содержания уксусного альдегида в крови и тканях человека, принявшего этанол. Это сопровождается тошнотой, рвотой и другими симптомами, тягостно воспринимающимися пострадавшим. На этом эффекте основано использование вещества для лечения алкоголизма.

80. Что понимают под летальным синтезом или токсификацией?

В процессе метаболизма других веществ образуются более токсичные соединения. Процессы, в результате которых нетоксичное или малотоксичное вещество превращается в более токсичное называются *летальным синтезом* или *токсификацией*. Например, токсичность

метилового спирта (CH_3OH) полностью определяется продуктами его окисления – формальдегидом (HCHO) и муравьиной кислотой (HCOOH).

Метаболизм этилового спирта ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) начинается с образования ацетальдегида (CH_3CHO), который на порядок токсичнее исходного продукта. Тяжесть отравления этиленгликолем связана с его окислением до щавелевой кислоты. При интоксикации фторэтаном в организме образуется фторуксусная кислота, а известный инсектицид тиофос в ходе метаболизма превращается в мощный ингибитор холинэстеразы – параоксон (рис. 18).



Рис. 18. Метаболизм инсектицида паратиона (тиофоса)

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), к которым относится бенз(α)пирен под действием ферментов клетки превращаются в канцерогенные эпоксиды. Ртуть превращается в диметилртуть $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$, мышьяк - в триметилмышьяк $(\text{CH}_3)_3\text{As}$.

В ряде случаев в ходе биотрансформации ксенобиотиков образуются вещества, способные совершенно иначе действовать на организм, чем исходные агенты. Так, некоторые спирты (этиленгликоль), действуя целой молекулой, вызывают седативно-гипнотический эффект (опьянение, наркоз). В ходе их биопревращения образуются и органические кислоты

(щавелевая кислота), способные повреждать паренхиматозные органы, в частности, почки.

Порой сам механизм биотрансформации ксенобиотика является пусковым звеном в развитии интоксикации. Например, в ходе биологического окисления ароматических углеводов активируются свободнорадикальные процессы в клетках и усиливаются процессы перекисного окисления липидов биохимических мембран.

Таким действием обладает , например, четыреххлористый углерод – один из самых сильных гепатотропных ядов. В малых дозах (1 мкл на 100 г массы тела) он вызывает некроз и жировую дистрофию гепатоцитов.

Искать объяснение такой высокой токсичности в обычном метаболизме, при котором образуются хлороформ и трихлорэтанол, невозможно, так как эти метаболиты не обладают и частью токсичности исходного продукта. Поэтому, объяснение сильного токсического действия CCl_4 заключается в образовании свободного радикала:



Свободный радикал CCl_3^+ истощает антиоксидантные системы организма, инициируя цепные реакции перекисления липидов. При этом образуются радикалы (RO_2^+) и гидроперекиси ($ROOH$), приводящие к разрыву мембран и гибели гепатоцитов.

В результате биотрансформации происходит присоединение или отщепление метильных ($-CH_3$), гидроксильных ($-OH$), ацетильных (CH_3COO^-), карбоксильных ($-COOH$) радикалов, а также атомов серы и серосодержащих группировок. Например, *тиоловые яды*, к которым относят ртуть, свинец, мышьяк, сурьму, обладают избирательной способностью вступать в химическое взаимодействие с сульфгидрильными ($-SH$), или тиоловыми группами различных макромолекул организма человека. Среди таких макромолекул – ферментные и другие белковые структуры, а также некоторые

аминокислоты. С веществами, содержащими сульфгидрильные группы, связаны проведение нервного импульса, проницаемость клеточных мембран, тканевое дыхание, мышечное сокращение и ряд других важнейших для организма функций. Поэтому избирательное сродство тиоловых ядов с сульфгидрильными группами приводит к нарушению ряда биохимических процессов, что и определяет развитие соответствующей патологии.

81. Чем обусловлен срыв в работе механизмов детоксикации?

Детоксикация ядовитых веществ связана с затратой важных для жизнедеятельности организма человека химических соединений, таких как глюкуроновая кислота, цистеин, глицин, серная кислота и др. , поэтому эти процессы могут вызвать их дефицит в организме. В результате появляется опасность развития вторичных болезненных состояний из-за нехватки важных для организма веществ. В частности, детоксикация многих ксенобиотиков определяется запасами гликогена в печени, так как из него образуется глюкуроновая кислота.

Во время биотрансформации образуется ряд вредных для человека продуктов реакций (перекиси, гидроперекиси жирных кислот ROOH и свободные радикалы), которые как сильные окислители повреждают внутриклеточные мембраны. В случае н е б о л ь ш о г о содержания ксенобиотиков в организме они обезвреживаются *системой антиоксидантов*, включающей набор различных веществ, в том числе ферменты, витамины, гормоны. Например, природные антиоксиданты – витамины А, Е, С, β-каротин, а также Са, Fe, Zn, Cu, Se, Mn, пищевые волокна. В случае недостаточного потребления витаминов А, Е, С зимой и весной, при несбалансированности питания (которая выражается в избыточном поступлении жиров и углеводов на фоне малоподвижного образа жизни), при действии некоторых физических факторов (например, ионизирующего излучения, электромагнитных полей) происходит

рассогласование процессов детоксикации.

При больших концентрациях ксенобиотиков или при их продолжительном воздействии происходит срыв в работе механизмов детоксикации. При этом наряду с воздействием из внешней среды самих ксенобиотиков, происходит внутренняя (эндогенная) атака на барьерный комплекс. Она обусловлена резким возрастанием интенсивности перекисного окисления липидов с образованием большого количества разнообразных токсичных веществ (перекисей липидов, альдегидов, кетонов, жирных кислот и др.). При комбинированном действии ксенобиотиков эти процессы выражены особенно сильно.

В результате складываются условия для мутагенного и канцерогенного действия токсикантов.

Как правило, чем менее токсично вещество, то есть чем большее его количество вызывает интоксикацию, тем выше вероятность того, что в основе инициации различных форм токсического процесса может лежать действие реактивных промежуточных продуктов метаболизма (рис. 19.)

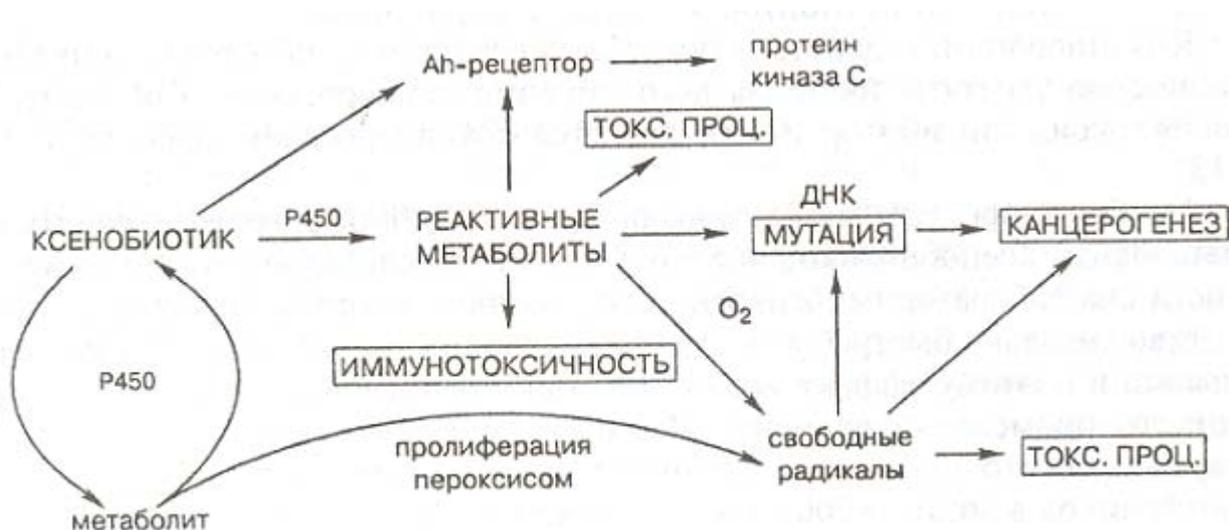


Рис. 19. Роль метаболитических превращений ксенобиотика в развитии различных форм токсического процесса

82. Какой орган играет определяющую роль в метаболизме ксенобиотиков и почему?

Основным органом метаболизма ксенобиотиков у человека являются *печень*, что связано с высокой ферментативной активностью ее клеток. Кроме того, портальная вена обеспечивает прохождение всех веществ, поступивших в желудочно-кишечный тракт, именно через печень, до того как они проникнут в общий кровоток.

Разнообразие ксенобиотиков, способных подвергаться в организме биотрансформации, является следствием многообразия ферментов, участвующих в этом процессе. Их классифицируют в соответствии с типом активируемой ими реакции:

- оксидазы; цитохром P-450;
- простагландинсинтетазы; пероксидазы;
- алкогольдегидрогеназы;
- флавопротеинредуктазы;
- эпоксидгидролазы;
- эстеразы и амидазы;
- ферменты, активирующие конъюгацию веществ с глутатионом, цистеином и др.

Главная ферментативная реакция детоксикации в печени – окисление ксенобиотиков на *цитохроме P-450*. Цитохром P-450 - это сложный белок, состоящий из двух частей: апофермента – собственно белковой части и простетической группы – гема. По строению он близок к гемоглобину. Апофермент может связывать сотни самых различных соединений. Гем обладает способностью переводить молекулярный кислород в активную форму и использовать его в реакциях окисления.

Пероксидазы участвуют в разрушении перекиси водорода и других перекисей, превращая их в воду и спирты. *Алкогольдегидрогеназы* участвуют в гидроксילировании многочисленных спиртов и альдегидов. *Редуктазы* восстанавливают молекулы некоторых ксенобиотиков,

например, ароматических нитро- и азосоединений, алифатических галогенсодержащих соединений.

Опасность многих ксенобиотиков, а особенно полициклических ароматических углеводородов (бенз(α)пирен и др.), состоит в том, что они могут вызвать синтез так называемого фермента токсификации (цитохрома Р-448). От него зависит активность фермента арилуглеводородгидроксилазы, который активизирует процесс образования эпоксидов бенз(α)пирена, обладающих сильными мутагенными свойствами.

Детский организм отличается высокой чувствительностью к токсичным веществам: в возрасте от 3 до 4-х лет, от 8 до 10 и в 13 – 14 лет, а также в период полового созревания. Известно, что по сравнению со взрослыми дети хуже переносят действие никотина, алкоголя, свинца, сероуглерода и многих других веществ, которые обезвреживаются главным образом в печени. Периоды особой чувствительности связаны с этапностью развития и созревания важнейших гомеостатических систем организма, что в итоге отражается на функционировании нервной, иммунной, половой систем, а также на нормальном протекании процессов обмена веществ. Более трети заболеваний детей связано с воздействиями загрязняющих окружающую среду веществ, а подавляющее большинство заболеваний взрослых людей берет свое начало в детском и подростковом возрасте.

Половые гормоны принимают участие в регуляции активности ферментов метаболизма ксенобиотиков. Однако у человека, по сравнению с животными, половые различия выражены несущественно.

Химические вещества могут активировать или угнетать деятельность ферментов. В первом случае они выступают как индукторы ферментов, во втором – как ингибиторы. У человека индукция ферментов нередко становится следствием различных привычек (курение, прием алкоголя и т.д.), профессионального и экологического контакта с веществами (ПАУ,

органические растворители, диоксины, галогенированные инсектициды и т.д.), длительного приема некоторых лекарств (барбитураты, антибиотики и т.д.).

83. Как влияет активность ферментов на способность органов и тканей метаболизировать ксенобиотики?

Несмотря на доминирующую роль печени в метаболизме ксенобиотиков, другие органы также принимают участие в этом процессе (рис.20).

Особенно велика роль почек, поскольку в этом органе имеется специфическая система захвата и выведения продуктов конъюгации, образующихся в печени. Активность других органов, таких как кишечник, селезенка, мышечная ткань, плацента, мозг значительно ниже.



Рис. 20. Локализация этапов метаболических превращений ксенобиотиков в организме

Способность органов и тканей метаболизировать ксенобиотики зависит от набора и активности ферментов, участвующих в процессе. Активность ферментов является внутренней характеристикой конкретной ткани, но также определяется генетическими особенностями организма,

зависит от пола, возраста и условий окружающей среды (питание, действие патогенных факторов и др.).

Так, в популяции людей выявляются лица, обладающие пониженной активностью цитохром Р-450 зависимых оксидаз. У некоторых из них отсутствует ряд изоферментов, необходимых для катализа ряда превращений ксенобиотиков. Отличия метаболизма ксенобиотиков, обусловленные *возрастом*, наиболее отчетливо проявляются у новорожденных и лиц пожилого возраста. У новорожденных система метаболизма ксенобиотиков недостаточно развита, а в старческом возрасте интенсивность метаболизма снижается, уменьшается интенсивность печеночного кровотока. Кроме того, с возрастом в печени могут развиваться хронические патологические процессы и снижается активность ферментов. Таким образом, новорожденные и люди пожилого возраста особенно чувствительны к ряду токсикантов.

84. Что понимают под элиминацией и какие органы в ней участвуют?

Процессы, приводящие к снижению концентрации веществ в крови, органах и тканях называют *элиминацией*. Она осуществляется путем:

1. Экскреции – выведения вещества из организма в окружающую среду.
2. Биотрансформации – химических превращений молекул ксенобиотика, его метаболизма. Метаболиты ксенобиотика удаляются из организма путем экскреции.

Выведение токсичных веществ начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и др. вещества. Однако заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок.

Основным органом выделения являются *почки*. Другие органы, через которые выводятся вещества- это легкие, печень, железы кишечника и кожи (рис.21)

Существуют и другие пути выведения ксенобиотиков – с молоком кормящих матерей и секретом слюнных желез. В молоко поступают в основном жирорастворимые соединения с большим периодом полувыведения (диоксины, галогенсодержащие инсектициды и др.). Возможно даже отравление новорожденных, питающихся молоком матери, такими веществами, как кофеин, алкоголь, витамины, гормональные препараты, металлы и т.д.

При выделении ксенобиотиков с секретом слюнных желез, возможны поражения слизистой оболочки рта (например, свинцовая кайма по краю десен).

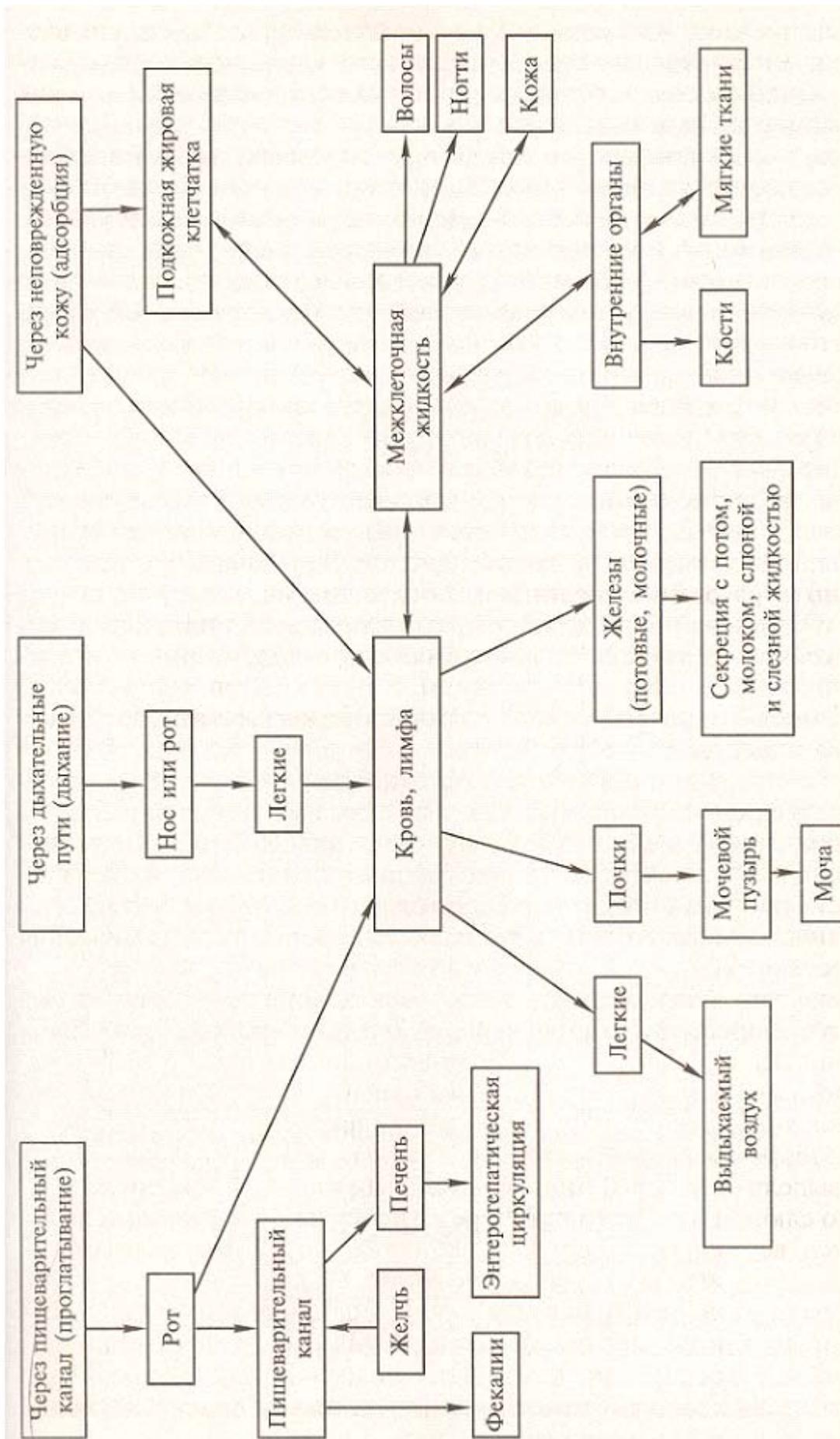


Рис. 21 пути поступления, распределения и выведения токсических веществ

85. Каковы особенности выведения веществ через почки?

Масса почек составляет примерно 0,3% от массы тела, однако через них протекает более 25% минутного объема крови. Благодаря хорошему кровоснабжению, находящиеся в крови вещества, подлежащие выведению, быстро переходят в орган, а затем выделяются с мочой. Преимущественно через почки выделяются вещества, хорошо растворяющиеся в воде.

Это образующиеся в процессе метаболизма многих токсичных веществ конъюгаты с глюкуроновой, серной и другими кислотами, сильные органические кислоты и основания эндогенного происхождения (мочевая кислота, холин, гистамин и др.). Металлы способны выделяться почками в виде ионов и в виде органических комплексов. Токсичные вещества, связанные с белками прочными связями и жирорастворимые вещества плохо выводятся через почки. Одним из способов ускоренного удаления токсичных веществ из организма, выделяющихся с мочой является *форсированное мочеиспускание (диурез)*. Оно позволяет удалять уже всосавшийся ксенобиотик из кровеносного русла.

86. Каковы особенности выведения веществ через легкие?

Через *легкие* выделяются летучие жирорастворимые вещества, не изменяющиеся или медленно изменяющиеся в организме (бензин, бензол, этиловый эфир, четыреххлористый углерод и др.). Многие неэлектролиты, подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде основных продуктов распада: воды и углекислого газа, который выходит с выдыхаемым воздухом. CO₂ образуется при метаболизме многих органических соединений: бензола, стирола, четыреххлористого углерода, метилового спирта, этиленгликоля, ацетона и др.

Основным механизмом процесса выделения через легкие является диффузия ксенобиотика, циркулирующего в крови через альвеоларно -

капиллярный барьер. Переход летучего вещества из крови в воздух альвеол определяется градиентом концентрации или парциального давления между средами.

Растворимость газов и летучих веществ в значительной степени влияет на легочную элиминацию. Чем меньше растворимость, тем быстрее выделяется вещество. Также на легочную элиминацию влияет величина объема вентиляции легких. Она сказывается на выведении веществ, хорошо растворимых в крови (эфир). Интенсивность кровотока в легких влияет на скорость элиминации плохо растворимых в воде веществ (этилен, угарный газ, закись азота).

Для ускоренного выведения летучих токсикантов (трихлорэтилена, угарного газа, органических растворителей) из организма используют *форсированное дыхание* (гипервентиляцию) легких. Для этого применяют аппарат искусственного дыхания.

Легочная экскреция реализуется также с помощью альвеолярно-капиллярных транспортных механизмов. Жидкость и адсорбированные на поверхности эпителия частицы аэрозоля выводятся в гортань, а оттуда поступают в желудочно-кишечный тракт.

87. Каковы особенности выведения веществ через печень?

Печень не только основной орган метаболизма ксенобиотиков, но и орган секреции. Печень выделяет химические вещества в желчь, причем это могут быть вещества, относящиеся практически ко всем классам химических соединений. Существует порог молекулярной массы, ниже которого располагаются вещества, выделяющиеся преимущественно через почки, выше – через печень. У человека это 500 – 700 а.е.м.

Скорость выведения некоторых веществ в желчь весьма велика. Однако это совсем не означает, что с такой же скоростью вещество выводится из организма. Дело в том, что если с желчью выделяется

липофильное соединение, то в просвете кишечника оно подвергается быстрой обратной резорбции и по системе портальной вены вновь поступает в печень – развивается «внутрипеченочная циркуляция» ксенобиотика. Поэтому жирорастворимые вещества (в том числе и бенз(α)пирен) долго задерживаются в организме. Их элиминация возможна лишь в результате биотрансформации в той же печени или в других органах и последующим выделением через почки с мочой. Плохо растворимые в жирах соединения выделяются из организма с фекалиями.

88. Каковы особенности выведения веществ через кишечник и кожу?

Через *кишечник* вещества выделяются в результате:

- неполного всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- экскреции через печень без последующей реабсорбции в кишечнике;
- выделения слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта.

Несмотря на возможность возникновения «внутрипеченочной циркуляции» ксенобиотика, жирорастворимые вещества способны выделяться через кишечник. Сравнение в эксперименте интенсивности выделения жирорастворимых веществ почками и кишечником показывают, что преобладает кишечная экскреция.

Выделение с фекалиями характерно для тяжелых металлов. Особенности и механизмы процесса до конца не изучены. Не исключено, что элементы выделяются в связанной с белками форме. Выведение свинца, например, существенно увеличивается при увеличении в рационе белковых продуктов.

Через *кожу* сальными железами выделяются все жирорастворимые вещества (этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды и т.д.), потовыми железами – ртуть, медь, мышьяк, сероводород, сероуглерод и др. Общее количество удаляемого таким образом токсичного вещества за редким исключением невелико и не играет

существенной роли. Однако экскреция через кожу может вызывать появление отдельных признаков интоксикации, например, угреобразной сыпи при отравлении полигалогенированными полициклическими углеводородами.

Глава 6. Избирательное действие ксенобиотиков на организм человека

89. Что понимают под раздражающим действием химических веществ и каковы его проявления?

Раздражающим называется избирательное действие химических веществ на нервные окончания, разветвляющиеся в покровных тканях, сопровождающееся рядом местных и общих рефлекторных реакций и субъективно воспринимаемое как неприятное чувство покалывания, жжения, рези, боли и т.д.

Наиболее чувствительными к раздражению являются ткани, имеющие высокую плотность нервных окончаний и наибольшую доступность воздействию химических веществ. К ним относятся конъюнктивы глаз и слизистая оболочка дыхательных путей. Отдельные токсиканты вызывают преимущественно раздражение органов зрения и обозначаются как слезоточивые, другие – слизистой оболочки дыхательных путей.

Раздражающим действием обладает огромное количество веществ. Это галогены, альдегиды, кетоны, пары кислот, ангидриды кислот и др. Сила воздействия этих веществ определяется их строением, концентрацией и местом аппликации. К веществам с избирательным раздражающим действием относят лишь те, для которых концентрация, в которой они вызывают раздражающее действие в тысячи раз меньше среднесмертельной. Классическими представителями этой группы являются боевые (БОВ) и полицейские отравляющие вещества раздражающего действия.

Вещества, обладающие раздражающим действием, как правило, плохо растворимы в воде, но хорошо в органических растворителях. Они

могут быть газообразными, жидкими и твердыми. При обычной температуре окружающего воздуха, БОВ находятся, как правило, в твердом состоянии. Поэтому при их применении используют специальные устройства для создания аэрозолей.

Примеры веществ с высокой раздражающей активностью:

- алифатические и ароматические галогенированные кетоны (бромпропанон, бромбутанон, хлорацетофенон);
- производные нитрилов (хлорбензилиден – малонодинитрил (CS));
- ароматические мышьякорганические соединения (фенарсазинхлорид или адамсит);
- эфиры форбола и дитерпеновые эфиры;
- другие ароматические и гетероциклические соединения (дибензоксазепин (CR), капсаицин, метоксициклопептатриен (CH) и др.).

Основные проявления раздражающего действия:

- *при поражении легкой степени*: ощущение жжения в глазах, иногда чувство боли, светобоязнь;
- *при более высоких концентрациях*: раздражение дыхательных путей, ощущение жжения во рту, носоглотке, в груди, саливация, диспноэ, кашель, иногда тошнота и рвота;
- *при тяжелых интоксикациях* поражаются глубокие участки дыхательных путей, что проявляется чувством удушья и сильно выраженным болевым синдромом. Боль ощущается в ушах, спине, суставах, мышцах. Появляются рвущие, царапающие за грудиные боли. На этом фоне наблюдается психомоторное возбуждение, двигательные расстройства (шаткая походка, слабость в ногах), нарушение психики (депрессия, стопорозное состояние). Сильное раздражение дыхательных путей может привести к рефлекторной остановке дыхания и сердечной деятельности.
- *в крайне тяжелых случаях* (например, в дозах, близких к полумлетальным), возможно развитие токсического отека легких.

90. Что понимают под дерматотоксичностью и каковы ее проявления?

Дерматотоксичность – это свойство химических веществ вызывать повреждение кожных покровов.

Процесс, развивающийся в результате местного действия токсикантов и сопровождающийся воспалительной реакцией, называется *химическим дерматитом*. Патологические процессы в коже, формирующиеся вследствие резорбтивного действия токсикантов, называются *токсидермиями*.

Химический дерматит, вызываемый прижигающими веществами (крепкими кислотами, щелочами, окислителями и др.) называются *химическим ожогом*. В отличие от термического ожога, химическое вещество, попав на кожу, длительно действует на ткани.

Химические дерматиты разделяют на острые и хронические.

Острые химические дерматиты проявляются в трех формах:

1. *эритематозной*, проявляющейся покраснением и отеком;
2. *везикулезной*, характеризующейся образованием на эритематозном фоне пузырей, подсыхающих в корочки или вскрывающихся с образованием эрозий;
3. *некротической*, протекающей с образованием струпа и изъязвления, заживающего с образованием рубца.

Сильно выраженной раздражающей активностью, приводящей к тяжелейшим воспалительно-некротическим изменениям в коже, обладают некоторые БОВ (люизит, сернистый, азотистый, кислородный иприты).

Хронические дерматиты возникают под влиянием длительного воздействия относительно низких концентраций веществ с умеренной или слабой раздражающей активностью. Они наиболее часто встречаются на производстве. Причиной кожных высыпаний также могут быть лекарственные препараты, косметика, красители и т.д.

Разновидностью хронических дерматитов являются контактные дерматиты аллергической природы. В производственных условиях наиболее часто аллергические сыпи вызываются воздействием формальдегида, соединений хрома и никеля, динитрохлорбензола, парафенилендиамина (урсол), скипидара и др. веществ. Сенсibilизаторами являются некоторые лекарственные средства: новокаин, пенициллин, стрептомицин, препараты ртути и др.

Появляются высыпания, напоминающие экзему, различной локализации, включая открытые участки кожи: шею, лицо, руки; возникает ощущение зуда, жжения; в ряде случаев отмечается сопутствующее поражение глаз.

Ряд веществ обладают способностью повышать чувствительность кожных покровов к солнечным лучам. Такие вещества называются *фотосенсибилизаторами*. Поражения кожи проявляются в виде обычной солнечной эритемы на открытых участках кожи и называются *фотодерматитами*. Фотосенсибилизаторы обладают способностью накапливаться в коже и трансформироваться под действием ультрафиолетовых лучей в реакционноспособные соединения. К ним относятся продукты перегонки каменного угля и нефти (антрацен, антрахинон, фенантрен), некоторые красители (акридин и его производные), лекарственные средства, например, барбитураты (веронал, люминал), вещества растительного происхождения, например, производные фурукумарина (псорален, ксантоксин, бергаптен), а также соединения свинца, мышьяка, золота и другие вещества.

Токсидермии развиваются под влиянием резорбтивного воздействия токсикантов. Отдельные вещества вызывают поражение кожи у всех лиц, контактирующих с ними (облигатные токсиканты), другие – лишь у людей с повышенной индивидуальной чувствительностью, возникающей, как правило, при длительном контакте с веществом (факультативные токсиканты).

К *облигатным* токсикантам относятся, в частности полигалогенированные полициклические углеводороды (ППУ):

- хлорнафталены;
- полихлорированные бифенилы;
- полихлорированные дибензофураны;
- тетрахлоразобензолы;
- полихлорированные дибензодиоксины.

Большинство из этих веществ образуются в виде примесей при производстве других химических соединений, широко используемых в промышленности и сельском хозяйстве.

Поражение кожных покровов ППУ проявляется в виде *акне-формных высыпаний* на коже лица, спины, плеч, живота, половых органов и обозначается как *хлоракне*. Кожа конечностей вовлекается в процесс лишь в крайне тяжелых случаях. Начавшись на лице, процесс развивается медленно в течение недель и месяцев, захватывая новые участки кожи. При *легком* поражении выздоровление наступит через несколько месяцев после прекращения контакта с токсикантами. В случае *тяжелой* интоксикации проявления сохраняются в течение 20 и более лет.

К *факультативным* токсикантам, вызывающим аллергическую токсикодермию, относятся соединения мышьяка, ртути, таллия и многочисленные лекарственные препараты (аспирин, антибиотики, антипирин и др.). Поражения проявляются в виде эритемы, узелковых высыпаний, пурпуры, очагов гиперпигментаций и т.д. Процесс начинается при относительно продолжительном контакте с веществом.

91. Что понимают под пульманотоксичностью и каковы ее проявления?

Пульмонотоксичность – это свойство химических веществ вызывать структурно-функциональные нарушения со стороны органов дыхания.

Пульмоноотоксичностью обладают не все вещества, действующие ингаляционно. Для многих токсикантов легкие лишь входные ворота, которые они проходят не вызывая повреждений (угарный газ, тетраэтилсвинец, мышьяковистый водород, стибин и др.). Поэтому к *пульмоноотоксикантам* условно относят вещества, порог чувствительности к которым органов дыхания существенно ниже, чем других органов и систем. Они попадают в легкие с вдыхаемым воздухом в форме газов, паров и аэрозолей. Перечень пульмоноотоксикантов чрезвычайно велик. К ним относятся загрязнители атмосферы и воздуха рабочей зоны, гербициды, пестициды, сильно действующие и ядовитые вещества (СДЯВ – при нештатных ситуациях на производствах), отравляющие вещества (ОВ – в ходе военных конфликтов) и т.д.

Некоторые вещества вызывают поражение уже вследствие однократного воздействия, другие – только при длительной экспозиции или повторных воздействиях. К числу патологических состояний, формирующихся при токсическом процессе, относятся: явления обратимого раздражения верхнего и нижнего отделов дыхательных путей; стойкое поражение дыхательных путей; нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера; новообразования. Некоторые токсиканты способны вызывать множественные нарушения со стороны дыхательной системы. Например, асбест вызывает не только фиброз легочной ткани, но и рак легких. Сигаретный дым вызывает широкий спектр патологических состояний – от хронического бронхита до эмфиземы и рака легких.

Выделяют три основных отдела дыхательной системы: назофарингеальный (полость носа, ротовая полость, гортань), трансхеобронхиальный (трахея, первичные и вторичные бронхи), легочный (бронхи, бронхиолы, альвеолярные ходы и мешочки, альвеолы).

Ксенобиотики попадают в легкие в форме газов и аэрозолей.

Схема движения ксенобиотика в организме при ингаляционном поступлении приведена на рис. 22.

Место действия токсиканта в дыхательной системе определяется его концентрацией, размером частиц (для аэрозолей), растворимостью в воде.

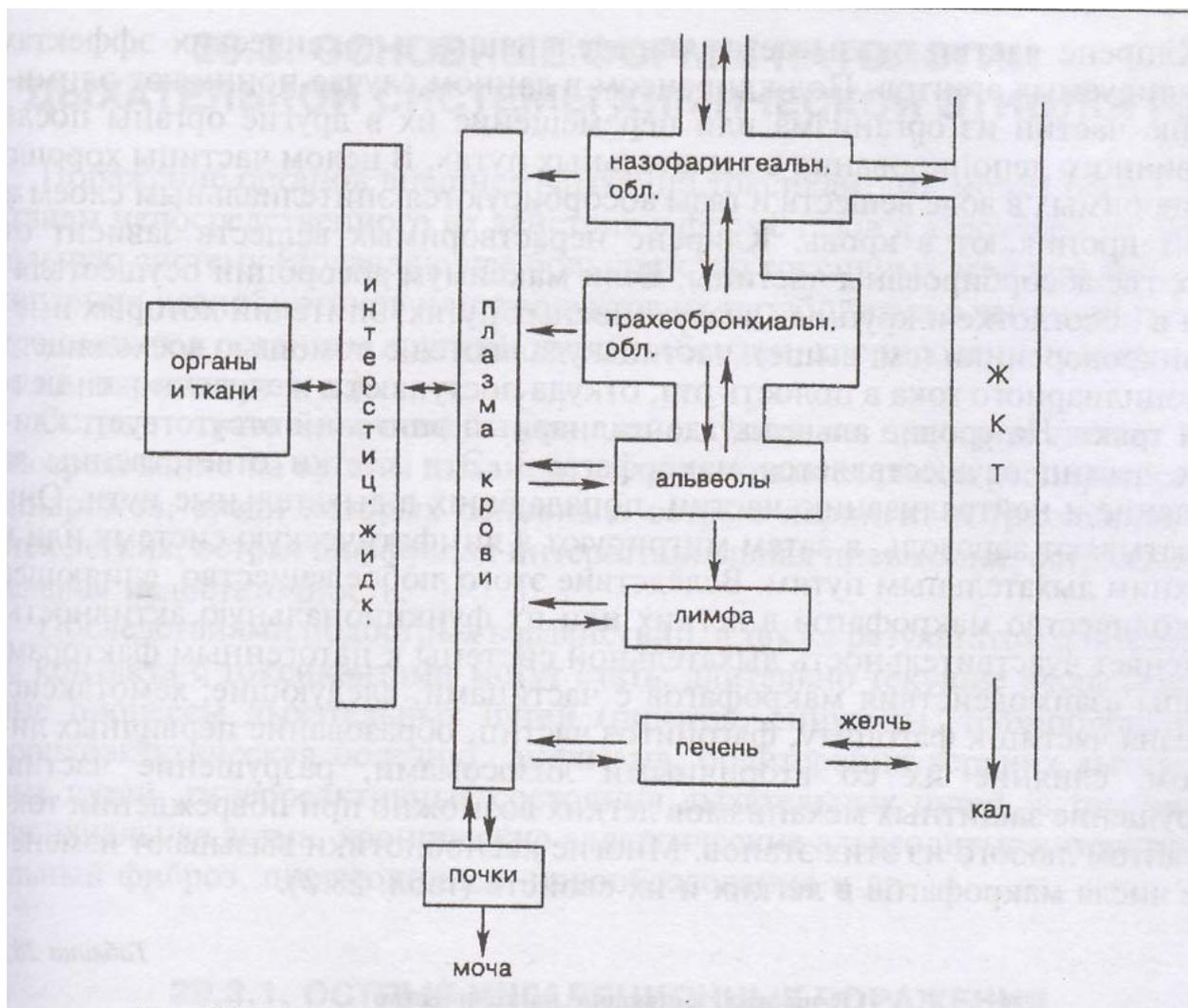


Рис.22. Схема движения ксенобиотика в организме при ингаляционном поступлении

Хорошо растворимые в воде вещества, например, аммиак, диоксид серы, преимущественно фиксируются верхним отделом дыхательных путей. Поэтому основной токсический эффект от таких ксенобиотиков проявляется в верхних дыхательных путях, а нижележащие отделы поражаются лишь при очень высоких концентрациях. *Плохо растворимые* в воде вещества (фосген, оксиды азота),

преимущественно поражают глубокие отделы легких. *Частицы аэрозоля* более 50 мкм практически не проникают в дыхательные пути, до 10 мкм – оседают преимущественно в носоглотке (более 80%), 0,5 – 3,0 мкм – преимущественно в глубоких дыхательных путях и альвеолах (около 80%). Более мелкие частицы, как правило, не задерживаются в легких (минимальная задержка отмечается при диаметре частиц 0,25 – 0,30 мкм). Высокодисперсные аэрозоли (диаметр частиц менее 0,1 мкм) ведут себя практически как газы. На депонирование веществ в легких оказывают влияние и другие факторы: анатомические особенности дыхательной системы, характер дыхания. В кровь проникают частицы хорошо растворимых в воде веществ после их абсорбции эпителиальным слоем.

Острые отравления веществами, действующими на органы дыхания, приводят к острому ларингиту и трахеобронхиту, острой пневмонии, отеку легких, острой дыхательной недостаточности.

Подострые и хронические отравления сопровождаются длительно текущими воспалительными процессами дыхательных путей, эмфиземой и гиперреактивными состояниями дыхательных путей (бронхиальная астма, хронические аллергические альвеолиты, пневмокониоз, новообразования и др.).

92. Какие реакции организма на действие токсикантов возникают при острых ингаляционных поражениях?

Немедленные реакции организма на действие токсикантов возникают как защита от вредных воздействий. Это кашель, секреция слизи, бронхоспазм, умеренный отек дыхательных путей.

Кашель способны вызвать все вещества, обладающие раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей. Концентрации токсиканта, не вызывающие вредного действия у здорового человека, у чувствительных лиц могут приводить к тяжелому, выводящему из строя

кашлю. Причиной повышенной чувствительности нередко бывает предшествующий контакт с веществом.

Еще одна защитная реакция на ксенобиотик – *стимуляция выделения слизи*, существенно затрудняющая дыхание. Гиперсекреция является типичной для лиц, профессионально контактирующих с раздражающими веществами, дымами, парами, действующими в низких концентрациях. Лица с профессиональной гиперсекрецией находятся в группе риска в плане развития хронического бронхита. *Бронхоспазм* обеспечивает защиту легочной ткани от поражения. Он возникает при ингаляции ФОС, диоксида серы, озона, аммиака и др. веществ. *Умеренный отек ткани* воздухоносных путей – следствие повреждения ксенобиотиками эпителия. Он возникает при ингаляции формальдегида, изоцианатов, паров и аэрозолей, минеральных и органических кислот, ацетона, аммиака, диоксида серы, сероводорода, арсина, фосфина, ипритов (сернистого и азотистого) и др. веществ и вызывает состояние, схожее по симптомам с аллергическим процессом.

При достаточно высоких концентрациях некоторых токсикантов развивается *повреждение слизистой оболочки* дыхательных путей, которое приводит к воспалительной реакции, отеку, спазму гладкой мускулатуры бронхов. Другими словами, реакции, провоцируемые токсикантами в малых концентрациях, усиливаются. Вследствие повреждения эпителия бактерии легко проникают в ткани, что может привести к развитию *химической пневмонии*. Вещества, вызывающие химические пневмонии: аммиак, бензин, бериллий, диоксид серы, формальдегид, керосин, марганец, пары минеральных кислот, пары ртути, иприты и др.

При поражении альвеолярно-капиллярных мембран развивается *токсический отек легких*. Он происходит вследствие выхода плазмы крови в стенку альвеол, а затем в просвет альвеолы и дыхательных путей. Отечная жидкость заполняет легкие - развивается состояние,

обозначавшееся ранее как «утопление на суше». Вещества, вызывающие токсический отек легких: аммиак, оксид кадмия, хлор, кислород (при длительной ингаляции под повышенным давлением, озон), фосген, диоксид серы, оксиды азота и др.

Осложнениями отека легких являются бактериальная пневмония, формирование легочного инфильтрата и др. Смертность при этом состоянии составляет 5 – 10%, причем в первые 3 сут. наблюдается около 80% от общего числа летальных исходов.

Состояние большинства людей, перенесших острое ингаляционное поражение, при адекватной терапии нормализуется в течение нескольких суток – недель (в зависимости от степени тяжести) благодаря полной регенерации поврежденной ткани. Однако у некоторых лиц могут развиваться состояния повышенной чувствительности к токсикантам: синдром реактивной дисфункции дыхательных путей и бронхиальная астма.

93. Какие реакции организма на действие токсикантов возникают при хронических ингаляционных поражениях?

Хронические патологические процессы развиваются при длительном профессиональном или экологическом действии пульмонотоксикантов. В норме иммунная система обеспечивает защиту легких от неблагоприятных воздействий, в том числе и токсикантов. Однако, при воздействии некоторых ксенобиотиков ответ порой оказывается искаженным.

Итогом таких воздействий являются:

- профессиональная астма;
- синдром реактивной дисфункции дыхательных путей;
- экзогенный аллергический альвеолит;
- пневмокониоз;
- фиброз, гранулематоз легких (вызываемый металлами, способными оказывать сенсibiliзирующее действие);

- канцерогенез.

Формированию *профессиональной астмы*, как правило, предшествует длительный контакт с токсикантом. Большинство промышленных агентов, вызывающих астму, обладают аллергизирующей активностью, однако необходимо учитывать, что в условиях профессиональной деятельности или неблагоприятной экологической обстановки на организм помимо «основного» токсиканта действует совокупность факторов (курение, прием лекарственных средств, неблагоприятный климат и т.д.). Аллергизацию могут вызвать различные по химической природе вещества:

- высокомолекулярные, содержащиеся в растительной пыли, биопрепаратах: белки, пептиды, ферменты (пепсин, пероксидаза, рибонуклеаза и др.);
- низкомолекулярные, такие как ангидриды кислот, альдегиды, кислоты, изоцианаты, алифатические амины, пары металлов и др.

Синдром реактивной дисфункции дыхательных путей проявляется при однократном воздействии раздражающих газов, паров, дымов в высоких концентрациях. Он характеризуется повышением чувствительности дыхательной системы к ксенобиотикам, которая у части отравленных сохраняется всю жизнь.

Хронический аллергический альвеолит проявляется кашлем, утомляемостью, потерей массы тела, учащенным дыханием. Он развивается после воздействия органической пыли, паров ангидридов кислот, бериллия, изоцианатов. Нередко он возникает у сельскохозяйственных рабочих, рабочих птицефабрик.

Пневмокониоз, силикоз и асбестоз - процессы, вызванные поступлением в легкие частиц угольной пыли, кремния (цементная пыль) и асбеста. Легочная ткань при этом разрушается ферментами, что приводит к постепенному ее замещению соединительной тканью, т.е. фиброзу легких. Свойствами аллергенов обладают около 15 металлов. В

связи с этим у рабочих металлургических цехов наблюдаются *металлоконииозы*: бериллиоз и гранулематоз легких, вызванный алюминием, титаном, хромом, никелем.

При длительном ингаляционном воздействии некоторых веществ может развиваться *канцерогенез*. Основные токсиканты, вызывающие канцерогенез: асбест, акрилонитрил, арсенаты и арсениты (триоксид мышьяка), бериллий, хлорсодержащие эфиры (хлорметилловый эфир), кадмий, хром, хроматы, бенз(а)пирен, иприты, никелевая пыль, табачный дым, винилхлорид.

94. Что понимают под гематотоксичностью и каковы ее проявления?

Гематотоксичность – это свойство химических веществ избирательно нарушать функции клеток крови или ее клеточный состав (как в сторону уменьшения, так и увеличения числа форменных элементов).

Важнейшими функциями клеток крови являются: кислородтранспортная, гемостатическая, обеспечение иммунитета.

Частыми проявлениями гематотоксичности являются: нарушение свойств гемоглобина (метгемоглобинемия, карбоксигемоглобинемия), анемии, тромбоцитопении, лейкопении, лейкемии. По большей части после прекращения действия вещества, изменения, вызванные токсикантами, исчезают. Однако встречаются случаи тяжелого повреждения костного мозга, заканчивающиеся летальным исходом.

95. Каковы механизмы и последствия образования в крови метгемоглобина?

Вещества, взаимодействующие с гемоглобином и нарушающие его свойства, существенно нарушают кислородтранспортные свойства крови, вызывая развитие гипоксии. Эти вещества способствуют переходу гемоглобина в метгемоглобин или карбоксигемоглобин.

В процессе жизнедеятельности железо гемоглобина постоянно окисляется, переходя из двухвалентной в трехвалентную форму. Гемоглобин, железо которого трехвалентно, называют *метгемоглобином*. Метгемоглобин не участвует в транспорте кислорода, поэтому в нормальных эритроцитах постоянно идет процесс восстановления образующегося метгемоглобина в гемоглобин. Физиологический уровень метгемоглобина в крови – менее 1%. *Метгемоглобинемией* называется состояние, при котором в крови содержится более 1% метгемоглобина. Она развивается в результате действия на организм следующих экотоксикантов: бензола (и его производных, в том числе нитропроизводных), гидразина, метиленового синего, нитритов (в том числе органических), нитратов (в том числе органических), оксидов азота, озона, перекиси водорода, фенолов, хлоратов и др.

Основным проявлением метгемоглобинемии является *цианоз* кожных покровов и видимых слизистых оболочек, который проявляется в виде синюшной окраски носа и ногтевых лож. Выраженность симптомов зависит от содержания метгемоглобина в крови. Интоксикация средней степени тяжести развивается при содержании метгемоглобина 15-45%, тяжелая – около 55%, смертельная – более 70%.

96. Каковы механизмы и последствия образования в крови карбоксигемоглобина?

Карбоксигемоглобин образуется при действии на организм оксида углерода (СО), так называемого угарного газа, а также при отравлении карбонилами металлов, прежде всего никеля и железа [$\text{Ni}(\text{CO})_4$; $\text{Fe}(\text{CO})_5$].

СО представляет собой бесцветный газ, лишенный запаха. Основным его источником являются процессы неполного сгорания топлива. Единственный способ поступления газа в организм – ингаляционный.

Сродство оксида углерода к гемоглобину в 200 – 300 раз выше, чем у кислорода, поэтому при поступлении в организм вещество связывается с двухвалентным железом гемоглобина с образованием *карбоксигемоглобина*, неспособного к транспорту кислорода:



Развивается гипоксия.

В реальных условиях концентрация 0,1%CO во вдыхаемом воздухе обуславливает образование около 10% карбоксигемоглобина в крови. Экспозиция 0,5% в течение часа при умеренной физической активности сопровождается образованием 20% карбоксигемоглобина, при этом пострадавший начинает испытывать неприятные ощущения, жалуется на головную боль. Интоксикация средней степени тяжести развивается при содержании карбоксигемоглобина 30 – 50%, тяжелая - около 60%, смертельная – более 66%.

Связь CO с гемоглобином обратима. Поэтому при удалении пострадавшего из атмосферы, содержащей газ, происходит его быстрая элиминация из организма.

Последствия отравления развиваются со стороны ЦНС. Признаками интоксикации являются тошнота, рвота, головная боль, беспокойство, спутанность сознания, а в тяжелых случаях – кома. Вследствие гипоксии развивается отек мозга. Нередко отмечаются деструктивные процессы в ткани мозга, приводящие к формированию стойких нарушений функций ЦНС. К числу других наиболее часто встречающихся проявлений острого поражения CO относятся: изменение окраски кожных покровов (розовая), тахикардия, аритмия, ишемия и инфаркт миокарда; умеренный отек легких, высыпания на коже, острая почечная недостаточность.

97. Каковы механизмы и последствия изменения клеточного состава крови?

Некоторые вещества могут действовать на мембрану эритроцитов, разрушая ее. К ним относятся: анилин, сурьма, бензол, хлороформ, медь, фенол, нитриты, нитраты, свинец, толуол, нитробензол, яды пауков, яды змей (кобра) и др.

Острые и хронические отравления могут приводить к развитию в костном мозге процессов, приводящих к снижению содержания эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Сокращение числа форменных элементов крови может быть результатом действия огромного числа токсикантов – как лекарственных средств и веществ природного происхождения, так и промышленных ядов. К промышленным агентам и экотоксикантам нарушающим клеточный состав крови относятся: свинец, мышьяк, органические растворители, бензол и др.

Проявления интоксикаций:

- состояние слабости и усталости, развивающиеся вследствие анемии;
- инфекционные осложнения: некротические поражения слизистой оболочки ротовой полости (десны, миндалины, мягкое небо, глотка), некротическая ангина вплоть до развития сепсиса;
- кровотечения различной степени тяжести, которым предшествует анемизация организма.

98. Что понимают под нейротоксичностью и каковы ее проявления?

Нейротоксичность – это свойство химических веществ вызывать нарушения структуры и функций нервной системы.

Нейротоксичность присуща большинству известных веществ. Поэтому практически любая острая интоксикация сопровождается нарушениями функций нервной системы. Вещества, для которых порог чувствительности нервной системы существенно ниже, чем других органов и систем, и в основе интоксикации которыми лежат нарушения моторных, сенсорных функций нервной системы, памяти, мышления, эмоций, поведения, условно относят к *нейротоксикантам*.

Клеточное строение ЦНС, ее функции чрезвычайно сложны и многообразны. Клетки, составляющие нервную систему и определяющие ее функциональное состояние, представлены нейронами, глиальными клетками и эндотелиальными клетками головного мозга.

Нейротоксиканты, как и другие ксенобиотики, попадают в организм ингаляционно, перорально или перкутанно. Ряд веществ могут действовать несколькими путями.

К промышленным агентам и экополлютантам, обладающим высокой нейротоксичностью, относятся:

1. Органические растворители: бензол, ксилол, метанол, н-гексан, сероуглерод, метилэтилкетон, перхлорэтилен, стирол, толуол, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан.
2. Металлы и их соединения: алюминий, сурьма, мышьяк, висмут, золото, свинец, литий, марганец, ртуть, селен, таллий, олово, кремний, цинк, триэтиллово, тетраэтилсвинец.
3. Пестициды: фосфорорганические соединения, карбаматы, метилртуть, метилбромид, хлорорганические соединения.
4. Газы: оксид углерода, сероводород, синильная кислота, этиленоксид, метилхлорид.
5. Прочие: акриламид, фенол

Возможно избирательное действие токсикантов на отдельные элементы нервной системы. Так, некоторые вещества повреждают *нейроны* (ФОС, таллий, марганец, стирол, толуол, трихлорэтилен, тетродотоксин, ботулотоксин, сакситоксин и др.), другие – *глиальные элементы* (оксид углерода, метанол, тетраэтилсвинец, триэтиллово и др.). Точки приложения большей части токсикантов не определены. Избирательность токсического действия носит относительный характер. С увеличением дозы ядов все менее избирательным становится повреждение.

Нейротоксический процесс проявляется в форме нарушений моторных, сенсорных функций, эмоционального статуса, интегративных функций

мозга, таких как память, обучение. Часто нарушаются зрение, слух, тактильная и болевая чувствительность. Моторные нарушения приводят к появлению мышечной слабости, парезов и параличей. Повреждение механизмов регуляции функций жизненно важных органов и систем (дыхательной, сердечно-сосудистой) порой заканчивается гибелью отравленных.

В ряде случаев основным проявлением токсического процесса может стать изменение поведения пострадавших.

В зависимости от условий действия, строения токсиканта, его нейротоксического потенциала развивающиеся процессы протекают остро или хронически.

99. Каковы проявления острых нейротоксических процессов и какие вещества их провоцируют?

Острые процессы обычно формируются после однократного воздействия токсиканта в относительно высокой дозе и носят обратимый характер.

Острые нейротоксические процессы в ЦНС проявляются либо *гиперактивацией* нервных структур (возбуждение, судорожный синдром), либо их *угнетением* (заторможенность, оглушенность, утрата сознания), либо дезорганизацией высшей нервной деятельности с развитием *психодислептического состояния* (неадекватные эмоции, иллюзии, галлюцинации, бред и т.д.). В зависимости от действующей дозы при интоксикации можно наблюдать признаки каждого из трех эффектов. Однако значительное преобладание в токсическом действии возбуждающего, тормозного или психодислептического элементов позволяет условно относить вещества, соответственно к судорожным (конвульсивным), седативно-гипнотическим (наркотики) или психодислептическим агентам.

Вещества, способные провоцировать развитие судорожного синдрома у человека и животных называются *конвульсантами*.

К ним относятся вещества природного и синтетического происхождения

Природные	Синтетические
<p>Оубаин (гликозид дигиталиса) Карбаматы (растительного происхождения: физостигмин, галантамин) Каиновая кислота (аминокислота, содержащаяся в растениях, грибах, водорослях) Бикукулин (растение <i>Dicentra cucullaria</i>) Пикротоксин (кустарник <i>Anametra cocculus</i>) Тетанотоксин (бактерии <i>Clostridium tetani</i>) Стрихнин (алкалоид плодов растения <i>Strychnos nux vomica</i> или рвотные орехи)</p>	<p>Метразол Фторэтил Фосфорорганические соединения: хлорофос, фосдрин, карбофос, лептофос, зарин, зоман, табун, VX и др. Глутатамат («синдром китайского ресторана») Судорожные барбитураты Норборнан (один из самых токсичных синтетических конвульсантов) Фторорганические соединения</p>

Седативно-гипнотический эффект развивается при действии на организм химических веществ с различным строением и механизмами токсического действия, которые условно разделяют на две группы.

К *первой группе* относятся седативные, снотворные средства, препараты для внутривенной анестезии, широко используемые в клинической практике. К ним относятся производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал, пентабарбитал, секабарбитал и др.), бензодиазепины (диазепам, феназепам и др.), некоторые стероидные препараты (афлаксолон) и др. При преднамеренной или случайной передозировке этих веществ развивается интоксикация, эффектами которой являются:

- седативный (подавление реакции организма на внешние раздражители, снижение уровня двигательной активности и мышления);
- снотворный (сон может быть чрезвычайно глубоким и перерасти в кому);
- угнетение дыхания и сердечной деятельности (основная причина смерти).

Ко второй группе относятся вещества – «неэлектролиты» - неполярные, хорошо растворимые в липидах и недиссоциирующие в воде вещества. Общее свойство этих веществ- способность вызывать *наркоз*.

К ним относятся: инертные газы (ксенон, криптон, аргон, неон); алифатические углеводороды (метан, этилен, ацетилен); эфиры; спирты (метанол, этанол, пропанол, этиленгликоль); галогенированные углеводороды (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, хлороформ, этилхлорид) и другие.

Тяжелое отравление «неэлектролитами» сопровождается быстрым развитием практически одинаковых эффектов (потеря сознания, подавление рефлексов, кома, угнетение дыхания и сердечной деятельности). Если интоксикация не приводит к гибели пострадавшего, эффекты исчезают через непродолжительное время (часы) после прекращения действия токсиканта. После выхода из тяжелого состояния наблюдается амнезия.

Один из известнейших неэлектролитов – *этиловый спирт* в течение многих столетий используется человеком с целью вызвать опьянение. Тяжесть интоксикации определяется концентрацией этилового спирта в крови отравленного.

Даже легчайшие формы опьянения сопровождаются снижением скорости мышления, нарушением реакции на внешние раздражители, быстрым утомлением. При крайне тяжелых формах отравления может наступить смерть от остановки дыхания и сердечной деятельности.

Наряду с конвульсантами и наркотиками к психоактивным веществам относятся *психодислептики*. Психодислептики – это вещества способные в минимальных дозах, извращать психические процессы восприятия, эмоций, памяти, обучения, мышления, делать поведение неадекватным реальной ситуации.

Многие такие соединения широко используются в медицине и при приеме в рекомендованных врачом дозах они угнетают или активируют, в зависимости от свойств, восприятие, эмоции, память, обучение, мышление (ассоциативные процессы), сохраняя в целом адекватное отношение личности к окружающей действительности. К ним относятся *нейролептики, антидепрессанты, психостимуляторы, транквилизаторы, ноотропные препараты*.

Отравление конвульсантами, наркотиками, психодислептиками и другими токсикантами, как правило, сопровождается изменением частоты и глубины дыхания, нарушениями сердечного ритма и артериального давления и т.д. Именно эти эффекты и становятся причиной гибели пострадавших (остановка дыхания, сердечной деятельности).

Существуют вещества, в основе действия которых лежит способность «избирательно» нарушать *периферические механизмы нервной регуляции* органов и систем. К числу наиболее токсичных из них относятся нейротоксины, выделенные из яда змей, ботулотоксин и некоторые карбаматы. Основные клинические признаки отравлений, обусловленные действием нейротоксинов при укусах змей семейства *Elapidae* (тигровая змея, тайпан, морские змеи), включают: птоз, паралич языкоглоточного нерва, парез конечностей, нарушение сердечной деятельности, паралич дыхательной мускулатуры. Основным проявлением интоксикации *ботулотоксином* (белком, продуцируемым микроорганизмами *Clostridium botulinum*) является постепенно развивающийся паралич поперечнополосатой мускулатуры. Процесс начинается с

глазодвигательной группы мышц. Позже присоединяется паралич мышц глотки, пищевода (нарушение глотания) и других мышечных групп. Токсический процесс постепенно нарастает, смерть наступает от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии.

100. Каковы проявления хронических нейротоксических процессов?

Хронические процессы, развивающиеся со стороны нервной системы, повреждают как структуры ЦНС, так и ее периферические отделы. Многообразие механизмов действия токсикантов отражается в особенностях течения заболеваний. Так, при хронической интоксикации *свинцом* преобладают признаки моторных нарушений; *трихлорэтилен* вызывает поражение тройничного и лицевого нервов; *мышьяк* вызывает нейропатию с выраженным болевым синдромом. Очень часто патологический процесс прогрессирует и после прекращения действия токсиканта.

При формировании токсических нейропатий характерны: периодически возникающее чувство онемелости конечностей; повышение болевой чувствительности кожных покровов конечностей; болезненность по ходу нервов верхних и нижних конечностей; парестезии; слабость мышечных групп, развивающаяся от периферии к центру, преимущественно разгибателей; атаксия; атрофия мышц конечностей.

Вещества, вызывающие нейротоксические процессы при хроническом воздействии :

Пестициды	Производственные токсиканты
-----------	-----------------------------

ДДТ Диэльдрин Динитрофенол Монобромметан Петахлорфенол Полисульфид бария ФОИ (карбофос, дихлофос, Лептофос и др.)	Акриламид Алюминий Бензол Гексан Гидразин Дихлорбензол Метилбромид Метилртуть Мышьяк Галогенированные бифенилы Свинец Сероуглерод Таллий ТОКФ Тетрахлорэтан Трихлорэтилен Тетраэтилсвинец Четыреххлористый углерод Этиленоксид
--	--

101. Что понимают под гепатотоксичностью и каковы ее проявления?

Гепатотоксичность – это свойство химических веществ вызывать структурно-функциональные нарушения печени.

Поражение печени – одно из наиболее частых последствий перенесенных острых, подострых и хронических интоксикаций. Это объясняется несколькими обстоятельствами. Во-первых, вещества, проникающие в организм через желудочно-кишечный тракт, прежде всего поступают именно в печень, поэтому это первый орган, стоящий на пути ксенобиотика. Во-вторых, печень – основной орган, ответственный за метаболизм чужеродных веществ, в ходе которого часто образуются высокореакционные промежуточные продукты и свободные радикалы, которые и повреждают ткань печени.

Гепатотоксичностью обладает широкий круг веществ. К ним относятся природные соединения, продуцируемые растениями, грибами,

микроорганизмами, минералы, продукты химической и фармацевтической промышленности.

Вещества, обладающие гепатотоксичностью:

1. Производственные токсиканты

- Алкоголи: алиловый спирт, этиловый спирт, этиленхлоргидрин, гептиловый спирт, этиленгликоль и его производные
- Алифатические галогенированные углеводороды: четыреххлористый углерод, хлороформ, дибромхлорпропан, дихлорэтан, дибромэтан, этилендибромид, этилендихлорид, метилбромид, метилхлорид, пропиленхлорид, тетрахлорэтан, тетрахлорэтилен, трихлорэтан, винилхлорид
- Карбоновые кислоты и их ангидриды
- Цианиды и нитрилы
- Ароматические углеводороды: бензол, дифенил, нафтаден, стирол, толуол, ксилол
- Фенол и его производные
- Нитросоединения
- Металлы: мышьяк, бериллий, висмут, бор, кадмий, хром, медь, германий, железо, никель, фосфин, фосфор, пирогаллол, селен, талий, олово
- Пестициды: дипиридины (паракват, дикват), ДДТ

2. Природные соединения

- Растительного происхождения: альбитоцин, циказин, иктерогенин, сафрол, таниновая кислота
- Микотоксины: афлатоксины, охратоксины, рубратоксины, стеригматоцистины, аманицин, фаллоидин и др.
- Бактериальные токсины: экзотоксины группы клостридиум, гемолитического стрептококка, этионины и другие.

Патологические состояния, формирующиеся под действием гепатотоксикантов: *стеатоз, некроз, холестаз, цирроз, канцерогенез*. В

зависимости от строения токсиканта, дозы, кратности введения, длительности воздействия формы поражения различны. Действуя в высокой дозе, ксенобиотик может вызвать острое поражение печени. Подострое, хроническое действие токсиканта сопровождается формированием вяло текущего процесса, приводящему часто к фиброзу, рубцовым изменениям в органе, новообразованиям.

Стеатоз – жировое перерождение печени является самым ранним проявлением токсического повреждения органа. *Некроз* – это дегенеративный процесс, приводящий к клеточной гибели. Наиболее изученными токсикантами, вызывающими стеатоз и некроз, является четыреххлористый углерод, хлороформ, бромбензол, фосфор, афлатоксины, диметилнитрозамин, бериллий, пуромицин, алкалоиды перролизидинового ряда. *Холестаз* проявляется нарушением процесса желчевыведения, что проявляется воспалением или закупоркой желчных ходов и приводит к задержке желчи в печени, что сопровождается развитием желтухи. Среди веществ, вызывающих холестаз - промышленные токсиканты: анилин, 4,4-диаминодифенилметан и др. *Цирроз* (фиброз) – конечный результат хронически протекающих патологических процессов, развивающихся в печени при воздействии токсикантов. В поврежденном органе появляются коллагеновые тяжи, разрушающие нормальную структуру органа и нарушающие внутрипеченочный кровоток и желчеотделение. Наиболее часто цирроз развивается при алкоголизме и хронической интоксикации галогенированными углеводородами (четырёххлористым углеродом, трихлорэтиленом, 1,1,1 – трихлорэтаном и др.). *Канцерогенез* наблюдается при действии гепатотоксикантов, являющимися инициаторами опухолевого роста и вызывающих структурные повреждения молекул ДНК.

К гепатоканцерогенам человека относятся:

Доказано	Предполагаемые
Винилхлорид	Альдрин
Диоксид тория	Четыреххлористый углерод
Мышьяк	Хлороформ
	ДДТ
	Диэльдрин
	Гептахлор
	Полигалогенированные бифенилы
	Трихлорэтилен

102. Что понимают под нефротоксичностью и каковы ее проявления?

Нефротоксичность – это свойство химических веществ вызывать структурно-функциональные нарушения почек.

Нефротоксичность может проявляться как вследствие прямого действия химических веществ (или их метаболитов) на паренхиму почек, так и опосредованного (через изменения кислотно-основного равновесия внутренней среды, образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, подлежащих выделению через почки).

Нефротоксикантами называются вещества, непосредственно действующие на почки, порог чувствительности к которым органа существенно ниже, чем других органов и систем. К ним относятся:

Металлы	Технические жидкости	Разные
Мышьяк	Четыреххлористый углерод	Паракват
Висмут	Дихлорэтан	Микотоксины (в том числе
Кадмий	Трихлорэтилен	токсины бледной поганки)
Медь	Хлороформ	Силикон
Золото	Толуол	Кантаридин
Свинец	Стирол	Рицин
Литий	Метанол	Пенициллин
Ртуть	Этиленгликоль	Производные
Платина	Диэтиленгликоль	ацетилсалициловой кислоты
Серебро	Эпихлоргидрин	Цефалоридин
Таллий	Эфиры этиленгликоля	Пуромицин
Хром	Гексахлор-1,3-бутадиен	Аминонуклеозид
	Дихлорацетилен	
	Сероуглерод	
	Диоксан	

Перечень известных веществ, оказывающих опосредованное токсическое действие на почки, значительно шире и включает в себя около 300 наименований.

Нефротоксиканты чрезвычайно широко используются в быту и на производстве. Например, органические растворители являются компонентами многочисленных лаков, красок, клеев, чистящих средств, пестицидов и т.д. Широкое применение в повседневной деятельности находят тяжелые металлы и их соединения.

Вследствие проживания или работы в условиях загрязненной среды, значительная часть населения подвергается воздействию нефротоксикантов. Наиболее часто повреждения почек возникают вследствие хронических воздействий экополлютантов и производственных вредностей. Подтверждением этому высокая

смертность от почечной недостаточности лиц, постоянно подвергающихся воздействию тяжелых металлов (свинца, кадмия).

Основными проявлениями поражения почек токсикантами являются:

- появления крови в моче (гематурия);
- появление белка в моче более 0,5 г в суточной пробе (протеинурия);
- уменьшение количества отделяемой мочи – менее 600 мл в сутки (олигурия);
- повышение содержания в плазме крови азотсодержащих низкомолекулярных веществ, таких как мочевины, креатинин и др. (азотемия);
- общий отек, что в отсутствие сердечной недостаточности или цирроза печени указывает на резкое снижение содержания белка в крови (гипоальбуминемия) и др.

Литература

1. Артамонов В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни. Учебник.- М.: Медицина, 1996. – 432 с.
2. Закревский В.В. Генно-модифицированные продукты. Опасно или нет? – СПб. БХВ- Петербург, 2006. – 128 с.
3. Занько Н.Г., Ретнев В.М. Медико-биологические основы безопасности жизнедеятельности: Учебник для студентов высших учебных заведений. – М.: Издательский центр «Академия», 2004.- 228 с.
4. Кристофер Вазей. Природные пищевые добавки/ пер. с фр. – М.: Столица – принт, 2007. – 224 с.
5. Кукин П.П., Келина Н.Ю., Сотникова Е.В. и др. Основы токсикологии.- М.: Высшая школа, 2010,- 316 с.
6. Куценко С.А. Основы токсикологии. Научно-методическое издание. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант». – 2004. – 720 с.
7. Общая токсикология / Под ред. О.А. Лойта. СПб.: ЭЛБИ – СПб., 2006. – 224 с.
8. Прохоров Б.Б. Экология человека.- М.: Изд. центр «Академия».2005.- 318 с.
9. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. Введение в экологическую эпидемиологию. Учебное пособие.- М.: Изд-во МНЭПУ, 2007.- 264 с.
10. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека.- М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. - 216 с.
11. Сухомозский Н. Энциклопедия сенсационных фактов. М.: Гелеос, 2006.- 704 с.
12. Юфит С.С. Яды вокруг нас. Вызов человечеству – М.: Классикс Стиль, 2002. – 368с.

Оглавление

Предисловие	3
Введение.....	5
Глава 1. Классификация токсичных веществ.....	8
Глава 2. Взаимосвязь человека с окружающей средой.....	25
Глава 3. Адаптация человека к условиям окружающей среды.....	48
Глава 4. Нормирование воздействия на человека химически вредных факторов окружающей среды	70
Глава 5. Механизмы поведения ксенобиотиков в организме при различных способах поступления.....	97
Глава 6. Избирательное действие ксенобиотиков на организм человека.....	133
Литература.....	160

Учебное издание

Сотникова Елена Васильевна
Калпина Нина Юльевна
Пиункова Светлана Анатольевна

ТОКСИКОЛОГИЯ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

*Под редакцией проф. В.С.Сотникова
Оригинал-макет подготовлен редакционно-издательским отделом
МГМУ «МАМИ»*

*По тематическому плану внутривузовских изданий учебной
литературы на 2012 г., доп.*

Подписано в печать 2012. Формат 60x90 1/16. Бумага 80 г/м²
Гарнитура «Таймс». Ризография. Усл. печ. л.
Тираж экз. Заказ № -12

Университет машиностроения
-107023, г.Москва, Б.Семеновская ул.,38