**Лекція 6 ТОКСИКОЛОГІЯ РОЗЧИННИКІВ**

**6.1. Механізми токсичної дії розчинників на організм людини**

Визначення «розчинники» має на увазі досить численну групу різних за хімічною будовою рідких органічних і неорганічних речовин або їх сумішей, що володіють різним ступенем летючості. Це рідини, як правило, різною мірою розчиняються у воді і жирах (ліпідах). Органічні розчинники погано дисоціюють у водних розчинах.

Всі речовини, використовувані як розчинники, як правило, застосовуються з метою екстракції, розчинення або розведення нерозчинних у воді матеріалів. Найбільш широко розчинники використовуються для приготування фарб, лаків, клеїв, у виробництві барвників, в фармацевтичній промисловості, в побуті.

Більшість розчинників і препаратів на їх основі є шкідливими, шкідливо впливають на людину і навколишнє середовище. Серед таких препаратів багато є ви і навіть надзвичайно небезпечні речовини.

Органічні розчинники можна розділити на наступні хімічні групи:

1) аліфатичні вуглеводні (пентан, гексан, октан та ін.);

2) ароматичні вуглеводні (бензол, толуол, ксилол);

3) аліфатичні алкоголі-спирти (етанол, метанол та ін.);

4) гліколі та ефіри гліколей (етиленгліколь, пропіленгліколь тощо);

5) кетони;

6) прості і складні ефіри (діетиловий ефір, метилацетат, етилацетат та ін. );

7) галогеновані аліфатичні вуглеводні (хлороформ СНС13, чотирихлористий вуглець СС14, метиленхлорид СН2С12, трихлоретилен С12С=СНС1, вінілхлорид СН2=СНС1 та ін.)

Комерційні розчинники, як правило, являють собою суміш сполук різного складу, в тому числі бензин і деякі масла.

Для всіх органічних розчинників характерна схожість токсичних властивостей - вони пригнічують функції центральної нервової системи (наркотична дія), впливають на кровотворну та інші системи організму. Найбільш типові симптоми хронічної дії розчинників на організм - це підвищена стомлюваність, погіршення пам'яті, зміна особистості, що складається в емоційній лабільності, подразливості, депресії. Крім того, зустрічаються такі неспецифічні симптоми, як головний біль, запаморочення, оніміння кінцівок, порушення сну та ін. При клінічному обстеженні неврологічні симптоми зазвичай не дуже сильно виражені, хоча відзначається тремор (тремтіння кінцівок), порушення рівноваги і інші ознаки мозкових і пірамідальних порушень.

Порушення пам'яті, органів дотику, нюху і психомоторних функцій під дією розчинників свідчать про дифузне ураження мозку. При цьому спостерігаються зниження маси мозку, збільшення шлуночків, а також ознаки зменшення числа нервових клітин в корі головного мозку. Було встановлено, що через два роки після припинення контакту з деякими розчинниками суб'єктивні симптоми зменшувались. Зміна інтелекту і церебральна атрофія залишалися без змін. Таким чином, токсична енцефалопатія не прогресувала, але і зворотнього процесу не спостерігалося. За даними ж інших дослідників повторне обстеження хворих через три роки - дев'ять років свідчило про більшу вираженість об'єктивних клінічних симптомів.

Ознаки периферичної нейропатії зазвичай розвиваються поступово. Найбільш ранніми симптомами є сенсорна анестезія, зниження швидкості проведення нервових імпульсів. При офтальмологічному обстеженні спостерігалося збільшення «сліпої плями».

Вплив сумішей розчинників, за деякими даними, веде до потенціювання токсичного ефекту подібно до того, як метилетилкетон потенціює нейротоксичний ефект *n*-гексану. Багато розчинників володіють алергічною дією, викликають різні дерматити і кон'юктивіти.

Біологічний механізм дії розчинників залишається слабо вивченим. Наприклад, розвиток симптомів деменції (набутого «слабоумія») пов'язують зі зниженням кількості білків мозку. Є також дані про те, що органічні розчинники і, в ще більшому ступені, їх суміші вивільняють окремі компоненти з клітинних мембран. Отже, у механізмі дії розчинників, очевидно, має значення не тільки їх взаємодія з рецепторами мембран, а й порушення мембранноядерних відносин. Лабілізація (підвищення нестійкості) мембран веде до метаболічної дезорганізації в клітинах. Також має місце пошкодження структури нервових вузлів - гангліїв (скупчення нервових клітин-нейронів), відзначаються пошкодження внутріклітинних органел. Дегенерація нервових клітин розглядається як вторинний результат, пов'язаний з порушенням забезпеченості організму необхідними речовинами для нормальної життєдіяльності. **6.2. Надходження, метаболізм і виведення розчинників з організму**

Розчинники можуть надходити в організм одним або кількома шляхами одночасно. Інгаляційний шлях зазвичай розглядається як основний спосіб надходження парів розчинників в організм. Деякі розчинники можуть абсорбуватися в досить великих кількостях через шкіру.

Розчинники розподіляються в організмі, потрапляючи з кров'ю у тканини внутрішніх органів, де вони піддаються біотрансформації (головним чином у печінці) і накопичуються в багатих ліпідами тканинах. Біологічний період напіввиведення органічних розчинників досить великий, і при хронічному впливі відбувається накопичення їх в організмі. Закономірності розподілу розчинників обумовлюються фізико-хімічними властивостями речовин, фізіологічними бар'єрами і функціональними особливостями тканин органу.

Органічні розчинники, як і інші органічні речовини, ме-таболізуються шляхом біотрансформації за участю реакцій кон'югації, які сприяють детоксикації та виведенню їх з організму. Метаболізм протікає в основному за допомогою реакцій окислення, каталізованих різними ферментами; при цьому, наприклад, бензол метаболізує до фенолу, циклогексан - до циклогексанолу, толуол - до бензойної кислоти. Метаболізм може вести до утворення як менш, так і більш токсичних так званих активних проміжних продуктів, які здатні ковалентно зв'язуватися з РНК, ДНК і таким чином викликати токсичний ефект.

Розчинники частково виводяться з організму з видихається повітрям, що видихається в незміненому вигляді. Водорозчинні метаболіти виводяться в основних з сечею. **6.3. Токсична дія на організм окремих розчинників**

**Аліфатичні вуглеводні.** У людей, що піддавалися впливу аліфатичних (наприклад, n-гексану) і галогенованих вуглеводнів спостерігалися симптоми поліневропатії, включаючи тремтіння рук і ніг, слабість, зниження сухожильних рефлексів, порушення чутливості, особливо рук і ніг. Токсичний ефект вуглеводнів при багатократній або тривалій дії часто обумовлений їх проміжними метаболітами. Продукт окислення n-гексану - 2,5-гександіон здатний взаємодіяти з лізіновим залишком, утворювати перехресні зшивання в білках нервових волокон і тим самим призводити до порушення функцій останніх, викликаючи ураження нервової системи; перетворення відбувається за схемою:

n-гексан → 2-гексанол → 2,5-гександіон.

**Ароматичні вуглеводні**. До них відносяться з'єднання ароматичного ряду, для яких характерна дія на систему кровотворення. Специфічна дія бензолу на систему кровотворення, виникає розвиток лейкопенії та анемії, добре відома. В останні роки показано, що бензол володіє також мутагенними, ембріотоксичними, гонадотоксичними діями. За деякими даними бензол являєтся канцерогеном для людини. В організмі людини і тварин бензол окислюється в фенол (50% дози), хінол (10%), катехол (2%), гідроксіхінол (1%), фенілмеркаптурову кислоту (1%), транс-транс-муконову кислоту (1% дози). Феноли виводяться із сечею у вигляді фенілглюкоронідів і фенілсульфатів. Утворення окислювача бензохінона з бензолу і його відновлення ферментами веде до появи активних радикалів семіхінона, який взаємодіючи з киснем тканин утворює вільні радикали. Такий можливий механізм токсичності і канцерогенності бензолу. Похідні бензолу - толуол і ксилол - в процесі метаболізму окислюються по метильним групам і виводяться у вигляді кон'югатів Тривала дія толуолу зазвичай призводить до зменшення числа еритроцитів у крові, зміни її лейкоцитарної формули. У людей, які підлягали впливу толуолу, відзначалися мозжечкові симптоми і відповідно такі ознаки, як некоординовані тре мор, атрофія мозочка.

Тривала дія на організм ксилолу також призводить до враження органів кровотворення.

**Аліфатичні алкоголі (спирти).** Первинні спирти окислюються до альдегідів, а потім до карбонових кислот. Невелика частина введеної дози утворює кон'югати з глюкуроновою кислотою (етанол-0,5%; пентаном - 7%; гексанол -10% від отриманої дози). Метанол - сильна отрута, що діє головним чином на центральну нервову і судинну системи, на зоровий нерв. Метанол добре всмоктується в організмі, має кумулятивні властивості; наркотичні властивості виражені слабо. Метиловий спирт в організмі окислюється до формальдегіду і мурашиної кислоти, які є більш токсичними, ніж сам метанол. Смертельним для людини може бути кількість, за різними джерелами, 30-100 мл. Токсична концентрація в крові становить 300 мг/л, смертельна - 800 мг/л. ГДК метанолу в повітрі робочої зони 5 мг/м3.

Отруєння метанолом при прийомі всередину часто відбуваються як на виробництві, так і в побуті та пов'язані з вживанням для пиття денатурату (підфарбована суміш етилового та метилового спиртів) або метилового спирту. Після надходження отрути в організм з'являються нудота і блювота, але перші симптоми можуть виявлятися і набагато пізніше - від декількох годин до декількох діб. У важких випадках спостерігаються різка синюха, порушення дихання, судоми, слабкий прискорений пульс. Потерпілі скаржаться на сильні болі в усьому тілі, а також на болі в шлунку. Враження зору може бути тимчасовим або навіть необоротним явищем. Якщо отруєння не закінчується смертю, то одужання йде повільно. Це обставина пов'язана з повільною окислюваністю метанолу в організмі.

Отруєння парами метанолу носять хронічний характер, а гострі практично не спостерігаються. Симптоми хронічних отруєнь: запаморочення, мерехтіння в очах, кон'юнктивіт, безсоння, підвищена стомлюваність, шлунково-кишкові розлади,розлад зору.

Отруєння через шкіру зазвичай поєднуються з вдиханням парів. Описаний випадок, коли робітник, пролив метиловий спирт, промочивши одяг, і продовжував працювати, осліп через кілька днів. На шкіру метанол діє слабо.

Вторинні аліфатичні спирти метаболізуються шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою, а також окислюються до відповідних кетонів. Ізопропанол, наприклад, метаболізується повільно, в основному з утворенням ацетону.

**Гліколі**. Етиленгліколь, один з найбільш токсичних гліколей, окислюється до гліколевої, гліоксалевої і щавлевої кислот, вражаючи головний мозок і нирки.

Гостре отруєння парами етиленгліколю малоймовірно через його малу летючість, а хронічні отруєння можливі. Діє головним чином на центральну нервову систему і нирки, є також судинною і цитоплазматичною отрутою, викликає ацидоз. Проникає через шкіру. Токсичний не тільки сам етиленгліколь, але і його метаболіти.

Особливо небезпечний етиленгліколь при попаданні в організм через рот. При питті антифризів відзначено велику кількість важких і смертельних отруєнь. Легке отруєння можуть викликати 30-50 мл і навіть менша кількість. 100 мл етиленгліколю можуть привести до смертельного результату, якщо не будуть прийняті термінові заходи детоксикації.

При гострих отруєннях етиленгліколем розширюються вени сітківки ока і бліднуть диски зорового нерва. У важких випадках хворі знаходяться в несвідомому стані, зіниці мляво реагують на світло, дихання прискорене, тони серця глухі, пульс частий, підвищений лейкоцитоз, в сечі оксалати і сульфат кальцію. Етиленгліколь швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту в кров. Отруєння виявляється через 2-13 годин після прийому етиленгліколю всередину.

При важких отруєннях обов'язкова госпіталізація. Ефективна ок-сігенобаротерапія. При коматозному стані і уремії - кровопускання (200-400 мл) та інші методи детоксикації і лікування за показаннями.

**Кетони.** Аліфатичні кетони мають подразливу дію; при хронічному отруєнні спостерігаються зміни з боку крові, печінки та нирок. Аліфатичні кетони в основному відновлюються до відповідних вторинних спиртів, які потім у вигляді комплексів з глюкуроновою кислотою виводяться з організму. Ацетон частково виводиться з повітрям, що видихається в незміненому стані (10%), в значній мірі окислюється до С02 (50%), частково у вигляді фрагментів включається в глікоген і інші речовини клітини.

**Складні ефіри.** Метилацетат, етилацетат, етілпропіонат та інші гідролізуються ферментами в алкоголі і кислотні залишки, потім виводяться у вигляді комплексів з глюкуроновою кислотою. Токсична дія виявляється головним чином у поразці головного мозку, порушенні рухових функцій.

**Прості ефіри.** Диетиловий, диметиловий ефір і інші ефіри в основному виводяться з організму в незміненому вигляді. Ароматичні ефіри метаболізуються з гідроксилюванням кільця (наприклад, метил-феніловий ефір перетворюється на n-метоксіфенол).

**Галогеновані вуглеводні.** Хлороформ гепатотоксичний і нейротоксичний. Велика частина його виводиться в незміненому вигляді з повітрям, що видихається. Невелика частина окислюється в токсичний продукт - карбонілхлорид, який може мати канцерогенну дію.

Чотирихлористий вуглець - добре відома гепатотоксична отрута - в результаті відновного дехлорування за участю цитохрому Р-450 перетворюється в СС1+3 - вільний радикал, який ініціює пероксидне окислення ліпідів. Велика частина чотирихлористого вуглецю виводиться в незміненому вигляді, невелика частина піддається окисленню до СО2.

Дихлоретан має гепато- і нейротоксичну дію. Більша його частина виводиться з повітрям, що видихається в незміненому вигляді. Хлорацетальдегід, 2-хлоретанол, хлороцтова кислота є токсичними метаболітами, що утворюються в результаті окислення дихлоретану.

Хлоровані етилени, наприклад 1,2-дихлоретилен, володіють гепатотоксичністю. Основна частина 1,2-дихлоретилену виводиться з організму з повітрям, що видихається в незміненому вигляді. Передбачається, що в результаті окислювального метаболізму утворюється середнього ступеня стабільності епоксид, який володіє цитотоксичністю.є

Трихлоретилен на 40-50% виводиться з повітрям, що видихається. Залишкова його частина метаболізується в токсичні 2,2,2-трихлоретанол, трихлороцтову кислоту і невелика кількість - в дихлороцтову кислоту з епоксидування і внутрішньомолекулярною реорганізацією.

При гострому отруєнні трихлоретиленом досить швидко розвиваються нудота, блювота; сенсорні ж порушення з'являються тільки на наступний день. У наступні дні розвиваються ознаки порушення чутливості шкіри всього обличчя, залучення в патологію всіх черепно-мозкових нервів. Більша частина порушень носить незворотній характер і пов'язана, очевидно, з ураженням внутрішніх органів.

За аналогічним з трихлоретиленом шляхом іде метаболізм іншого розчинника - тетрахлоретилену.

В якості розчинників використовуються і інші сполуки, але обсяг їх застосування менший, ніж розглянутих вище.

**6.4. Допустимі рівні впливу деяких розчинників**

Допустимі рівні впливу хімічних речовин, що використовуються в якості розчинників, коливаються в досить великих межах. Принципи встановлення цих рівнів у різних країнах базуються на різній основі. Даний факт свідчить, зокрема, про те, що в них ступені охорони здоров'я працюючих істотно розрізняються. Однак є речовини, для яких допустимі рівні у багатьох країнах або однакові, або близькі. Звідси можна зробити висновок, що група пропромислових розчинників потребує єдиного міжнародного підходу з метою створення гарантій безпеки умов праці та встановлення гігієнічних регламентів. Програма ВООЗ «Рекомендовані на основі показників здоров'я рівні професійного впливу» розглядає біологічну дію ОР (зокрема, розчинників) на людину, залежність доза-ефект деяких розчинників і пропонує наступні рекомендації:

- По толуолу в якості допустимої середньозваженої за робочий день (8 годин) концентрації парів у повітрі робочої зони повинна складати не більше 375 мг/м3 і в якості допустимого короткочасного впливу (15 хв) не повинна бути більше 800 мг/м3;

- По ксилолу рекомендована концентрація не більше 215 мг/м3 в якості орієнтовного рівня впливу протягом робочого дня;

- По сірковуглецю -10 мг/м3 як середньозважена ГДК за робочий день для чоловіків і 3 мг/м3 - для жінок репродуктивного віку; короткочасний вплив - не більше 60 мг/м3;

- По трихлоретилену в якості середньозваженої ГДК за робочий день рекомендована концентрація не більше 135 мг/м3; допустимий короткочасний вплив - 1000 мг/м3.

Повні відомості про допустимі рівні впливу розчинників на організм можна знайти в відповідній довідковій та нормативній літературі.