

## Лекція 1. ТОКСИКОЛОГІЯ ТА ЇЇ ЗАДАЧІ

### 1.1. Основні напрямки і розділи токсикології

**Токсикологія**-область медицини, що вивчає фізичні і хімічні властивості отруйних речовин, механізми їх впливу на живі організми, ознаки отруєнь, дістає (вишукує) кошти їх профілактики та лікування, а також форми корисного використання токсичної дії отрут.

**Токсичність**-здатність хімічної речовини мати шкідливий вплив на організми, яка проявляється тільки при взаємодії з ними. Токсичність-поняття кількісне, при цьому вимірюванню підлягають біологічний ефект, що виявляється в результаті хімічної агресії, і доза (концентрація), в якій той чи інший хімічний агент викликає різної вираженості наслідки.

**Отрутою** вважається хімічна речовина, яка при зіткненні з організмом в певних умовах середовища проживання і в певній кількості здатна чинити на них шкідливий вплив (аж до їх загибелі). У сучасній літературі як синонім слова часто використовують слова: ксенобіотики, токсикант, біотоксикант, екотоксиканти.

В даний час токсикологія має такі основні напрямлення: теоретична, профілактична (гігієнічна) і клінічна. Кожне з них поділяється на ряд розділів, що мають у значній мірі самостійне значення.

*Теоретична* токсикологія включає в себе два розділи: токсикокінетику, токсикодинаміку.

*Профілактична (гігієнічна)* токсикологія складається з декількох розділів, що представляють її окремі види: комунальна, харчова, промислова, сільськогосподарська, побутова та ін.

До спеціальних видів токсикології відносяться: військова, авіаційна, космічна, підводна, судова, імунна та ін.

*Теоретична* токсикологія головними своїми завданнями ставить: вивчення біологічної активності токсичних речовин; встановлення зв'язку між токсичністю, небезпекою, хімічним складом, будовою та фізико-хімічними властивостями отрут, виявлення і вивчення основних законів взаємодії токсичних речовин з організмами. В теоретичній токсикології використовуються експериментальні методи та експериментальні моделі патологічних станів і процесів.

*Профілактична (гігієнічна)* токсикологія вивчає проблеми визначення ступеня токсичної небезпеки і розробляє заходи і способи захисту людини від шкідливої дії хімічних речовин. У її завдання входять: обґрунтування величини допустимого впливу отруйних речовин (ОР) на людину і тварин, визначення способів медичної профілактики токсичних впливів в реальних умовах життєдіяльності людей.

*Клінічна* токсикологія досліджує захворювання хімічної етіології, тобто хвороби людини, що виникають внаслідок токсичного дії хімічних речовин, які знаходяться в навколишньому середовищі. Основними розділами клінічної токсикології є:

- токсикологія гострих хімічних отруєнь, що розвиваються внаслідок одномоментного (однократного) впливу токсичних доз шкідливих речовин;
- токсикологія хронічних хімічних отруєнь, що виникають при тривалому і багаторазовому впливі токсичних речовин;
- наркологічна токсикологія, предметом вивчення якої являються механізми хворобливої пристрасті людини до деяких видів токсичних речовин та наркотиків; в завдання клінічної токсикології входить, зокрема, розробка заходів та способів попередження та лікування таких пристрастей і хвороб;
- лікарська токсикологія, завданнями якої є визначення широти терапевтичного індексу лікарських засобів, їх побічного та шкідливого впливу на організм

(лікарських хвороб), розробка способів запобігання та лікування лікарських отруєнь і хвороб.

*Промислова токсикологія* - наука, що вивчає вплив на організм шкідливих речовин та факторів з метою створення нешкідливих і безпечних умов праці на виробництві. До завдань промислової токсикології відносяться:

- гігієнічне нормування вмісту шкідливих речовин в об'єктах виробничого середовища і біосередовищах;

- гігієнічна експертиза шкідливих речовин;

- гігієнічна стандартизація сировини і продукції.

*Спеціальні* види токсикології вивчають отруєння і захворювання людей і тварин в особливих умовах або обставинах при впливі певного виду токсичних речовин. Це військова, судова та інші види токсикології, які зазвичай включають в себе елементи основних напрямів - теоретичного, профілактичного (гігієнічного) та клінічного.

*Токсикологія канцерогенних речовин та факторів* як розділ загальної токсикології стала формуватися в спеціальну область, яка вивчає бластмогенні реакції організму (реакції злоякісного перероджування клітини). В даний час онкологічна небезпека становить серйозну проблему соціального характеру, для вирішення якої необхідні зусилля всього світового співтовариства. На жаль, у цій області поки що немає значних успіхів.

*Токсикологія радіоактивних речовин* - це спеціальний розділ загальної токсикології, що вивчає вплив різних видів випромінювання на організм, нормування, надходження радіоактивних елементів в організм і їх розподіл у ньому. В силу зростаючої радіаційної небезпеки цей розділ набуває все більшого значення.

*Вікова токсикологія* враховує демографічний стан і розвиток суспільства у взаємозв'язку з віковими особливостями реакцій людини на різного роду забруднення навколишнього середовища (шкідливі хімічні речовини і матеріали, шум, вібрації, електромагнітні поля, радіаційне випромінювання та ін.).

*Екологічна токсикологія, або екотоксикологія*, являє собою відносно новий розділ токсикології, завданнями якого є вивчення на надорганізменному рівні впливу людської діяльності на популяції і екосистеми, а також розробка заходів щодо запобігання шкідливого впливу на навколишнє середовище і її оздоровлення.

## 1.2. Класифікація отруйних речовин

У народному господарстві і побуті використовується велика кількість хімічних речовин, що становлять реальну і потенційну небезпеку для людини, тварин і рослин. При цьому характер їх біологічного впливу на організм надзвичайно різноманітний. Тому для більш конкретної характеристики шкідливої дії виділяють певні групи речовин або які-небудь ознаки та критерії їх впливу на організм. В силу цього розроблено декілька видів класифікації ОР, що відображають зв'язок між окремими фізико-хімічними або іншими властивостями речовин і проявами їх токсичності.

*Хімічна* класифікація передбачає поділ отруйних речовин на органічні, неорганічні і елементоорганічні. Відповідно до цього ОР можуть бути розділені на такі основні групи:

- Вуглеводні насичені і ненасичені;
- Галогенопохідні вуглеводнів;
- Фосфорорганічні і хлорорганічні сполуки (ФОС і ХОС);
- Ароматичні вуглеводні та їх похідні;
- Спирти, прості і складні ефіри, альдегіди і кетони;
- Органічні кислоти та їх похідні;
- Неорганічні кислоти та їх похідні;
- Органічні сірковмісні сполуки;

- Органічні азотовмісні сполуки;
- Миш'яковмісні з'єднання;
- Металоорганічні з'єднання;
- Важкі метали та їх сполуки;
- Органічні розчинники і т.д.

Хімічна класифікація широко поширена і вважається зручною. Проте в ній можуть спостерігатися відхилення від закономірностей прояву речовинами токсичних властивостей: в межах одного і того ж класу зустрічаються як отруйні, так і менш отруйні представники.

*Практична класифікація* (за метою застосування) має велике значення для профілактики отруєнь. У цій класифікації розрізняють наступні ОР.

1. Промислові отруйні речовини, що використовуються на виробництві; серед таких речовин широко поширені розчинники (дихлоретан, бензол, толуол, ксилоли і т.д.), паливо (метан, пропан, бутан, бензини, соляркові масла і т.д.), барвники (анілін тощо), хімічні реагенти (метанол, сірковуглець, сполуки ртуті, миш'яку і т.д.) і ін.

2. Отрутохімікати (пестициди), що застосовуються для боротьби з бур'янами та шкідниками сільськогосподарських культур. До них відносяться хлорорганічні пестициди (гексахлоран, поліхлорпінен і т.д.), фосфорорганічні інсектициди (карбофос, хлорофос, фосфамід, хлорметафос, метілмеркаптофос і т.д.), похідні карбамінової кислоти (севин та ін.), ртутьорганічних речовин (гранозан тощо) і ін.

В залежності від призначення пестициди поділяють на кілька груп:

- Інсектициди-знищують комах;
- Акарициди-знищують кліщів;
- Зооциди-знищують гризунів;
- Фунгіциди-знищують грибкові мікроорганізми;
- Бактерициди-знищують бактерій;
- Гербіциди - згубно діють на рослини;
- Дефоліанти-для видалення листя;
- Десиканти-для висушування рослин;
- Репелент-відлякують комах і т.д.

3. Лікарські засоби, що мають свою фармакологічну класифікацію.

4. Побутові хімікалії, що використовуються в побуті: харчові добавки (оцетова кислота та ін.); засоби санітарії, особистої гігієни та косметики; засоби догляду за одягом, меблями, автомобілем і т.д.

5. Біологічні рослинні і тваринні отрути, які містяться в різних рослинах і грибах (аконіт, цикута, мухомор та ін.), живих організмах (змії, бджоли, скорпіони тощо) і викликають отруєння при потраплянні в організм людини і тварин.

6. Бойові отруйні речовини (БОР), які застосовуються в якості хімічної зброї для масового знищення людей (зарин, зоман, іприт та ін.).

*Гігієнічна* класифікація заснована на кількісній оцінці токсичної небезпеки речовин за встановленими критеріями загальнотоксичної та дратівної дії отрут. У цій класифікації всі шкідливі речовини за ступенем впливу на організм поділяють на чотири класи:

- I-надзвичайно небезпечні;
- II-високонебезпечні;
- III-помірковано небезпечні;
- IV-малонебезпечні.

*Токсикологічна* класифікація (табл. 1.1) має найбільше значення для клінічної токсикології. У ній хімічні речовини поділяються за характером їх токсичної дії на організм. Ця класифікація дозволяє поставити первинний клінічний діагноз отруєння, розробити принципи профілактики та лікування токсичного ураження та визначити механізм його розвитку.

Таблиця 1.1

**Токсикологічна класифікація деяких отруйних речовин**

Загальний характер токсичної дії	Характерні представники ОР
Нервово-паралітична (бронхоспазм, ядуха, судороги і паралічі)	Фосфорорганічні та інші антихолінестеразні** речовини (хлорофос, карбофос та ін)
Шкірно-резорбтивна (місцеві запальні процеси і некротичні зміни) у поєднанні із загальною токсичною резорбтивною* дією	Дихлоретан, гексахлоран, кислоти і луги, миш'як та його сполуки, сулема, HgCl <sub>2</sub>
Подразнююча (роздратування зовнішніх слизових оболонок)	Пари концентрованих кислот і лугів, хлор, фтор та їх сполуки, сполуки фосфору, оксиди азоту, БОР (Сі-Ес, адамсит та ін.)
Задущлива (токсичний набряк легенів)	БОР (фосген, дифосген, хлорпикрин та ін.)
Загальнотоксична (гіпоксичні судоми, кома, набряк мозку, параліч)	Синильна кислота HCN та її похідні, чадний газ CO, алкоголь і його сурогати
Психотропна (порушення психічної активності - свідомості)	Наркотики (кокаїн, опій), атропін і ін.

\* Дія ОР проОРляється після її всмоктування в кров

\*\* Група речовин, що викликає збудження нервової системи, судоми, після яких може наступити параліч.

*Класифікація ОР за вибіркоvim впливом* (селективною дією отрут на окремі органи або системи організму, табл. 1.2) дає додаткову інформацію та деталізує токсикологічну класифікацію. Слід мати на увазі, що вибіркова дія отрути не вичерпує всього різноманіття клінічних проявів даної інтоксикації, а лише вказує на безпосередню небезпеку, яка загрожує певному органу або системі організму як основному місцю токсичного враження.

Таблиця 1.2

**Класифікація ОР за вибірковою дією**

Місце токсичного ураження	Характерні токсиканти
Серцево-судинна система	Рослинні отрути (аконіт, чемериця, заманиха і т.д.); тварини отрути (тетродотоксин); солі барію, калію
Нервова система	Психофармакологічні засоби (наркотичні анальгетики, транквілізатори, снодійні засоби); сполуки миш'яку, марганець, чадний газ; сірковуглець, тетраетилсвинець; пестициди; алкоголь і його сурогати, вуглеводні
Печінка	Хлоровані вуглеводні (дихлоретан, метилхлорид, хлороформ, чотирехлористий вуглець і т.д.); отруйні гриби (бліда поганка); феноли і альдегіди
Сечовидільна система	Сполуки важких металів і миш'яку; пестициди; органічні розчинники, щавлева кислота, етиленгліколь
Кровотворна система	Анілін та його похідні; нітроти; миш'яковистий водень; бензол і його хлорпохідні, толуол
Органи дихання, слизові оболонки і шкірні покриви	Пари концентрованих кислот і лугів, сполуки важких металів і миш'яку

У багатьох випадках важкі форми гострих отруєнь супроводжуються проявом виражених ознак кисневого голодування організму - гіпоксії. Патофізіологічні механізми кисневого голодування зазвичай викликані впливом отрут на певні внутрішньоклітинні ферментні системи. Сутність цих процесів розкрита далеко не в кожному випадку отруєнь, однак накопичення знань у цій області токсикології дозволяє наблизитися до вирішення її кінцевого завдання - вияснення молекулярної основи дії отрут на організм. Тому поряд з іншими видами класифікації розроблена і класифікація ОР по типу гіпоксії, що розвивається (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

**Класифікація ОР по типу гіпоксії що розвивається**

Тип гіпоксії що розвивається	Характерні токсиканти
Екзогенна гіпоксія (зниження парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі)	Інертні гази, азот, водень, вуглекислий газ
Дихальна гіпоксія (пригнічення функції дихального центру і дихальних м'язів)	Наркотичні засоби (опій), міорелаксанти (лістенон), фосфорорганічні інсектициди і хінолітичні речовини
Гемічна гіпоксія (порушення транспорту кисню кров'ю, екзотоксичний шок)	Оцтова есенція, анілін, дихлоретан, нітрити, чадний газ, миш'яковистий водень
Тканинна гіпоксія (порушення окислювальних процесів в ферментних системах тканин)	Синильна кислота та інші ціаніди, сполуки важких металів, фторацетат
Змішана гіпоксія (комбінації зазначених вище типів гіпоксії)	Пестициди, оцтова есенція, психофармакологічні засоби

У вивченні токсичної дії отрут особливе значення має характер хімічних і біохімічних процесів, що відбуваються в організмі при отруєннях; виходячи з цієї концепції була запропонована *класифікація ОР по дії їх на ферментні системи організму*.

Використовується і *класифікація ОР за характером дії на організми*, яка виділяє хімічні речовини, що викликають певні наслідки отруєння. Наприклад, алергени, мутагени, канцерогени, тератогени і т.д. Подібний розподіл речовин має значення для визначених областей біології і медицини. Зокрема, за таким характером шкідливих речовин вивчається проблема віддалених наслідків впливу отрут на біологічний об'єкт.

Слід зазначити, що кожна з наведених видів класифікації отруйних і шкідливих речовин має свої особливості і не є універсальною. Практичне застосування тієї чи іншої класифікації визначається конкретною «токсичною ситуацією». У більш складних випадках необхідний комплексний підхід і використання декількох видів класифікації ОР, що допоможе правильно поставити діагноз і призначити відповідні методи терапії.

## Лекція 2 МЕХАНІЗМИ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ В ОРГАНІЗМІ

Взаємодія токсиканту або продуктів його перетворення в організмі зі структурними елементами біосистем, що лежить в основі токсичного процесу, що розвивається називається **механізмом токсичної дії**.

Взаємодія здійснюється шляхом фізико-хімічних та хімічних реакцій. Токсичний процес, що виникає в результаті фізико-хімічних реакцій, як правило, обумовлений розчиненням токсиканту в водному або ліпідному середовищі клітин і тканин організму. При цьому змінюються такі фізико-хімічні властивості середовища-розчинника, як показник кислотності-рН, в'язкість, електропровідність, сила міжмолекулярних взаємодій, причому строга залежність якості ефекту, що розвивається від хімічних властивостей токсиканту не встановлена.

Структурний компонент біологічної системи, з яким токсикант вступає в хімічну взаємодію, називається його рецептором, або мішенню.

### 2.1. Рецептори токсичності

**Рецептор** трактується як місце конкретного застосування і реалізації токсичної дії хімічної речовини. Сам термін «рецептор» в токсикологічному розумінні був запропонований на початку ХХ ст. відомим німецьким вченим П. Ерліхом (1854-1915). Дане визначення отримало обґрунтування після наукових досліджень Кларка і Аріенса, які показали, що між чужорідними речовинами та їх рецепторами виникає зв'язок, ймовірно, аналогічний взаємодії субстрату зі специфічним ферментом. Виявилось, що в багатьох випадках рецептори представляють собою ферменти. Так, оксигрупа серину, що входить як основна частина в молекулу ферменту ацетилхолінестерази, служить рецептором для фосфорорганічних інсектицидів (хлорофос, карбофос та ін.), що утворюють з цим ферментом міцний комплекс. В результаті розвивається специфічний антихолінестеразний ефект, притаманний більшості фосфорорганічних сполук (ФОС). Взаємодія отрут з ферментами як рецепторами токсичності знайшло відображення в патохімічній класифікації отрут. Крім ферментів, рецепторами первинного дії є амінокислоти, нуклеїнові кислоти, вітаміни. В молекулах рецепторів в якості активних центрів виступають найбільш реакційно здатні функціональні групи органічних сполук: гідроксильні, карбоксилонні, азотно- фосфоровмісні. Також встановлено, що в ролі рецепторів токсичності можуть виступати і різні гормони.

Логічно припустити, що будь-яка хімічна речовина, щоб виконувати біологічну дію, має володіти двома незалежними характеристиками: спорідненістю до рецепторів і власною активністю. Під спорідненістю розуміють ступінь зв'язку речовини з рецептором, яка вимірюється величиною, зворотною дисоціації комплексу отрута-рецептор.

Певне уявлення про токсичність речовин дає так звана окупаційна теорія А. Кларка, висунута ним для пояснення дії лікарських речовин: *токсична дія речовини пропорційна площі рецепторів, яка зайнята молекулами цієї речовини*. Максимальна токсична дія отрути проявляється тоді, коли мінімальна кількість його молекул здатна зв'язувати і виводити з ладу найбільш життєво важливі клітини-мішені. Так, токсини бактерії ботуліноса здатні накопичуватися в закінченнях периферичних рухових нервів і в кількості вісім молекул на кожен нервову клітину викликають їх параліч. В такому випадку 1 мг названого токсину може «знищити» до 1200 т живої речовини, а 200 г здатні погубити все населення Землі. Отже, справа не стільки в кількості уражених отрутою рецепторів, скільки в їх значущості для життєдіяльності організму.

Важливими чинниками є швидкість утворення комплексів отрути з рецептором,

їх стійкість і здатність до зворотної дисоціації, що нерідко грає навіть більш важливу роль, ніж ступінь насичення рецепторів отрутою. Таким чином, сучасна теорія рецепторів токсичності розглядає комплекс отрута-рецептор з точки зору взаємодії речовини з субстратом. Існує висока специфічність взаємодії отрути з клітиною, обумовлена структурною схожістю з тим чи іншим метаболітом, медіатором, гормоном і т.д. У таких випадках можна говорити, що при взаємодії отрута і рецептор підходять один одному як «ключ до замка». Ця обставина послужила поштовхом до розвитку хіміотерапії, заснованої на підборі лікарських засобів за їх вибіркоvim впливом на певні структури організму, що розрізняються специфічними, цитологічними та біохімічними ознаками.

## 2.2. Характеристика зв'язку отрути з рецептором

При взаємодії токсиканту з біологічними структурами мішенями можуть утворюватися різні типи хімічних зв'язків, що значно розрізняються енергією: іонна, ковалентна, воднева, Ван-дер-Ваальса (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

### Типи зв'язків, що виникають між токсикантами і молекулами-мішенями організму

Типи зв'язку	Енергія зв'язку, кДж / моль
Іонний	5-10
Ковалентний	50-140
Водневий	2-5
Ван-дер-Ваальса	0,5-1,0

**Іонний зв'язок.** У водних розчинах багато речовин дисоціюють з утворенням іонів. Між позитивно чи негативно зарядженими іонами токсиканту і ендogenous іонами-мішенями починають діяти сили електростатичного притягання. Внаслідок цього виникає хімічний зв'язок, який називається іонним.

Токсичні наслідки подібної взаємодії в організмі розвиваються, наприклад, у разі утворення нерозчинного у воді комплексу іона-токсиканту з біологічно активним іоном-мішенню. Так, при інтоксикації фторидами іони фтору можуть вступати у взаємодію з іонами кальцію плазми крові. В результаті утворюється нерозчинний фторид кальцію. Внаслідок цього розвивається гіпокальціємія, яка має певне значення в розвитку даної інтоксикації.

**Ковалентний зв'язок.** Для утворення ковалентного зв'язку атоми, що взаємодіють, повинні мати на зовнішньому електронному рівні неспарені електрони. В результаті утворення загальної пари електронів виникає ковалентний зв'язок і з'єднання, що утворюється стає стабільним. Висока енергія зв'язку цього типу означає практично необоротний характер приєднання токсиканту до біологічної мішені. Прикладом речовин, що утворюють з біомолекулами подібний зв'язок, є ФОС, які взаємодіють з серином, який входить в структуру активного центру холінестерази (ХЕ). Внаслідок міцності утвореного зв'язку руйнування комплексу токсикант-біомішень можливо тільки за допомогою спеціальних засобів (наприклад, реактиваторів ХЕ при інтоксикації ФОС).

**Водневий зв'язок.** Даний зв'язок може утворюватися як між окремими молекулами, так і між атомами всередині молекул. Він виникає, якщо є електропозитивний атом (водню) і електронегативний атом (кисень, азот, сірка) в такій позиції, коли вони можуть взаємодіяти. Енергія водневого зв'язку невелика. Її міцність багато в чому залежить від будови взаємодіючих речовин, зокрема, від ступеня електронегативності атомів, пов'язаних з воднем.

Водневі зв'язки мають дуже велике значення для підтримки просторової структури білків, нуклеїнових кислот та інших високомолекулярних сполук.

До складу молекул токсикантів також входять групи, здатні брати участь в утворенні водневих зв'язків. Якщо ці групи (X-H) представляють собою структурні елементи «активного» радикала токсиканту, то вони беруть участь в утворенні складного зв'язку речовини з молекулою-мішенню. Оскільки водневі зв'язки є по суті електростатичними, їх сила слабшає в присутності речовин, що володіють властивостями неелектролітів (ацетон, метанол).

**Зв'язки Ван-дер-Ваальса.** Форма електронної хмари молекул квазістабільна, тобто не змінюється до тих пір, поки на неї не починають діяти зовнішні сили. Під впливом електромагнітних полів електронні хмари молекул деформуються. Деформуючий вплив полів перетворює неполярні молекули в диполі, так як центри максимальної щільності позитивного і негативного зарядів молекули локалізуються в просторі. Сформований диполь називають індукованим, або тимчасовим, оскільки він перестає існувати відразу після припинення дії деформуючих сил. Дві сусідні неполярні молекули можуть взаємно індукувати утворення тимчасових диполей і таким чином взаємодіяти один з одним. Сили взаємодії, що формуються між тимчасовими диполями, називаються силами Ван-дер-Ваальса. Енергія утвореного зв'язку мала, проте вона істотно зростає при збільшенні числа ділянок контакту між взаємодіючими молекулами. З боку токсиканту це можуть бути ароматичні, гетероциклічні, алкільні радикали; з боку рецептора - неполярні ділянки молекул амінокислот (лейцин, валін, аланін та ін.) При тісному контакті великих неполярних молекул енергія зв'язку може досягати великих величин. Тому при утворенні комплексу токсикант-біомішень сили Ван-дер-Ваальса можуть забезпечувати достатньо міцну фіксацію ксенобиотика.

Для клінічної токсикології велике значення має оборотність зв'язку отрути з рецептором. Більшість токсичних речовин, які неміцно зв'язуються з рецепторами, можна «відмити». Встановлено, що ковалентні зв'язки отрут з рецепторами найбільш міцні і важкооборотні. Але, на щастя, кількість токсичних речовин, здатних утворювати ковалентні зв'язки, відносно невелика. До них відносяться, наприклад, сполуки миш'яку, ртуті та сурми, механізм дії яких полягає у взаємодії з сульфгідрильними групами білків; азотисті іприт і фосфорорганічні антихолінестеразні препарати, які алкілірують або ацетилюють певні функціональні групи білків.

Незважаючи на те що зазначені ковалентні зв'язки досить міцні, у певних умовах вони можуть руйнуватися. Для цього необхідно забезпечити таку хімічну взаємодію, яка дала б більш міцний зв'язок з токсикантом і утворення нових менш токсичних сполук. Так, сульфгідрильні групи ураженої клітини можна в якійсь мірі регенерувати, якщо ввести достатню кількість антидота (протиотрута), що містить функціональні SH-групи.

Більшість відомих у даний час токсичних речовин і лікарських препаратів взаємодіють з рецептором з утворенням більш лабільних зв'язків, які легко руйнуються -іонних, водневих, ван-дер-ваальсових, що робить можливим успішне видалення продуктів метаболізму з організму.

### 2.3. Дія токсикантів на структурні елементи клітин

Структурними елементами клітин, з якими взаємодіють токсиканти, є білки, нуклеїнові кислоти, ліпідні елементи біомембран.

До основних функцій білків належать: транспортна, структурна, ферментативна. Токсичний ефект може розвиватися при порушенні кожної з цих функцій. Порушення властивостей білків хімічним розчином відбувається різними



шляхами, які залежать як від структури токсиканта, так і від будови і функції білка. При цьому можливі такі процеси, як денатурація білків, блокада їх активних центрів, зв'язування активаторів і молекул, що стабілізують протеїн і т.д. До числа речовин, денатуруючих білки, відносяться луги, кислоти, іони важких металів. В основі денатурації лежить пошкодження внутрібілкових зв'язків, що підтримують структуру протеїну. При цьому найбільш часто токсиканти взаємодіють з COOH-, NH-, OH-, SH-групами амінокислот, що утворюють білки.

Нуклеїнові кислоти - основний компонент хромосомного апарату клітин. Їх функція - участь у синтезі білка. Багато ксенобіотиків, наприклад: нітриту, етиленоксидом, гідразин, гідроксиламін, поліциклічні вуглеводні, сполуки миш'яку та інші, вступають у взаємодію з нуклеїновими кислотами, змінюючи їх властивості.

Фосфоліпіди як структурні елементи клітин представляють собою ефіри трьохатомного спирту - гліцерину і жирних кислот з довгими вуглеводневими радикалами. Фосфоліпіди погано розчиняються і в воді, і в неполярній фазі, оскільки мають в своєму складі полярну (голова) та гідрофобну неполярну (хвіст) групи. Всі фосфоліпіди володіють подібними властивостями - вони здатні утворювати комплекси з холестерину і полярних груп білкових молекул.

Найважливіша функція ліпідів - формування біологічних мембран. Речовини, які руйнують, змінюють структуру ліпідів, порушуючи зв'язок між молекулами ліпідів, ушкоджують біологічні мембрани і називаються мембранотоксикантами.

#### **2.4. Зв'язок токсичності з будовою та фізико-хімічними властивостями отруту**

Токсичність різних речовин не однакова. Оскільки вона проявляється у взаємодії ксенобіотика з біологічною системою, її величина залежить від властивостей токсиканту і визначається:

- здатністю речовини досягати структури-мішені, взаємодія з якою ініціює токсичний процес;
- характером і міцністю зв'язку, що утворюється між токсикантом і мішенню.

Будова біологічних систем, особливості їх морфофункціональної організації в значній мірі залишилися незмінними в масштабах історично доступного для огляду часу. У зв'язку з цим, оскільки речовина має цілком певні властивості, воно має на організми одного і того ж виду відтворений з відомою постійністю ефект. Вплив іншої речовини буде супроводжуватися якісними та / або кількісними змінами ефектів, що розвиваються. Найважливішим принципом токсикології є залежність якісних і кількісних характеристик токсичного процесу, що розвивається, від будови речовини що впливає.

Будова речовини визначає розміри молекули, її масу, розчинність, летючість, агрегатний стан при нормальних умовах та хімічну активність. Всі ці властивості впливають на токсичність речовини, разом з тим жодне з них не є єдино значущим.

*Молекулярна маса* речовини визначає його щільність, температури плавлення і кипіння, леткість, швидкість дифузії через клітинні мембрани, здатність до адсорбції та ін.

*Розміри і просторова будова* молекул токсиканту впливають на його біологічну активність в силу ряду причин. З збільшенням молекулярної маси погіршується надходження токсиканту в організм і розподіл його в органах і тканинах. Низькомолекулярні, інертні в хімічному відношенні речовини у вигляді газу або розчину, як правило, легко проникають в кров через легені, шлунково-кишковий тракт, іноді й шкіру, швидко розподіляються у тканинах, проходячи через біологічні бар'єри. Однак і для низькомолекулярних сполук здатність проникати через бар'єри багато в чому визначається розчинністю в різних середовищах організму.

Для високомолекулярних сполук процес проходження через бар'єрні структури, як правило, затруднений, але ліпофільні речовини, незважаючи на значні розміри молекул, відносно легко проходять через біологічні бар'єри. Великі молекули речовин, які погано розчинні у воді і ліпідах (штучні та природні полімери), практично не проникають у внутрішні середовища організму і, отже, не володіють загальнотоксичною дією.

Зі збільшенням молекулярної маси збільшується число можливих ізомерних форм молекули токсиканту і одночасно зростає специфічність їх дії.

Оскільки структури організму, що вступають у взаємодію з токсикантом, в більшості випадків мають цілком певну просторову організацію, активність діючої речовини суттєво залежить від його стереометрії. Чим більше молекула, тим виразніше виступає ця залежність. Зі збільшенням розмірів молекул речовин зростає число ізомерів-токсикантів, що мають однакову масу і схожу будову, але володіють абсолютно різною конфігурацією, а отже, і токсичністю. Так, з більш ніж 100 ізомерів тетрахлор-пара-дибензодіоксину високою токсичністю володіє лише один: 2,3,7,8-тетрахлор-пара-дибензодіоксин.

Хімічний склад молекули, як правило, несе недостатньо інформації про властивості речовини, зокрема про геометрію молекули. Тому вивчення залежності будова-хімічна активність в токсикології можлива тільки з урахуванням уявлення про просторову організацію молекул токсикантів.

У низькомолекулярних речовин, таких як дихлоретан, відмінності просторової організації ізомерів незначно позначаються на їх біологічній активності. Такі молекули найчастіше викликають малоспецифічні ефекти, наприклад порушення проникності біологічних мембран, утворення ковалентних зв'язків з молекулами білків, нуклеїнових кислот і т.д. Значні відмінності спостерігаються при впливі великих молекул токсикантів, переважно взаємодіючих з певним чином просторово організованими специфічними рецепторами.

Основні закономірності, що визначають вплив ізомерії на токсичність речовин, полягають у наступному:

- Чим специфічніша взаємодія речовини і рецептора, тим чіткіші відмінності в дії ізомерів. Оскільки токсичність в значній мірі визначається особливостями взаємодії токсиканту з мішенями, можна стверджувати, що, чим вище токсичність речовини, тим важливіші відмінності у біологічній активності його ізомерів;

- Якщо асиметричний атом в молекулі токсиканту займає ключову позицію, яка визначає багато в чому вироблений ефект, то відмінності в дії ізомерів, як правило, істотні. І, навпаки, якщо асиметричний атом знаходиться в положенні, яке не визначає біологічний ефект, то стереоізомери мають практично однакову токсичність;

- Чим жорсткіше конформація рецептора, тим більш виражені відмінності в активності діючих на нього ізомерів токсиканту.

*Фізичні властивості ОР* визначають їх агрегатний стан в середовищі при аварійній ситуації. Так, при вибуху ємностей ОР можуть переходити з рідкого в пароподібний, аерозольний або крапельно-рідкий стан. Газоподібні речовини, що знаходяться під тиском, можуть мати вигляд високолетких рідин, що швидко випаровуються на відкритому повітрі. Тверді речовини подрібнюються при вибуху і у вигляді пилу викидаються в навколишнє середовище, а при загорянні перетворюються в токсичні газоподібні речовини і ядовитий дим. При цьому утворені пил, дим, аерозолі можуть мати різну ступінь дисперсності. Перехід багатьох твердих і рідких ОР в стан газу, пари та різного виду аерозолів прискорює всмоктування їх легкими і таким чином підвищує токсичність таких речовин.

*Розчинність токсиканту у воді* - необхідна умова його надходження в організм. Щоб досягти структури-мішені, токсикант повинен потрапити у водну

фазу, тому що вода - основа міжклітинної рідини організму. Полярність молекули води вимагає і від токсиканту відомої полярності. Тому розчинність речовини у воді залежить від наОРності та кількості в його молекулі полярних груп і їх будови.

*Розчинність у ліпідах* має основне значення для процесів проникнення і розподілу великих молекул токсикантів в організмі. Крім того, чим вища розчинність речовини в ліпідах, тим гірше вона виводиться з організму. Мірою ліпідорозчинності токсикантів ОРляється кількість речовини, здатна розчинитися в одиниці об'єму відповідного середовища. При аналізі отриманих результатів слід мати на увазі, що в різних розчинниках речовина розчиняється в різній ступені.

Нерозчинні в ліпідах молекули можуть потрапити в організм з навколишнього середовища лише в тому випадку, якщо вони проходять через пори біологічних мембран або переносяться через бар'єри за допомогою спеціальних механізмів, наприклад піноцитозу і т.п. Нерозчинні в ліпідах речовини, як правило, відносяться до числа малотоксичних.

Ліпідорозчинність і водо розчинність - пов'язані між собою властивості. Чим полярніша молекула речовини, тим краще вона розчиняється у воді і гірше - в ліпідах. Найбільшу біологічну активність, як правило, мають токсиканти, які розчинні в різних середовищах. У зв'язку з цим важливою для токсикології характеристикою є коефіцієнт розподілу речовини в певних середовищах, наприклад масло/вода чи гептан/вода.

Зі збільшенням коефіцієнта розподілу ( $K = \text{розчинність в ліпідах} / \text{розчинність в воді}$ ) підвищується концентрація ОР в центральній нервовій системі та здатність проникати через шкіру.

Зі збільшенням коефіцієнта розподілу речовини у воді та повітрі ( $K = \text{розчинність в воді і рідкій частині крові} / \text{розчинність в повітрі}$ ) посилюється не тільки процес проникнення газів і парів ОР через легені, але і їх токсичність.

У разі хорошої розчинності токсичних речовин у воді вони можуть бути виОРлені у водних джерелах.

Для деяких речовин їх біологічна активність пропорційна коефіцієнту розподілу (табл. 2.2).

*Стабільність* в середовищі характеризується тривалістю часу, протягом якого сукупність фізико-хімічних властивостей токсичних речовин зберігає хімічну та біологічну активність. У зв'язку з цим розрізняють стійкі та нестійкі у навколишньому середовищі ОР.

Таблиця 2.2

#### Залежність токсичності аліфатичних спиртів від їх ліпідорозчинності\*

Спирти	Смертельна доза при внутрішньовенному введенні, ммоль/кг
CH <sub>3</sub> OH	177
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	53,7
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	18,2
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OH	5,09
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> OH	2,09
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> OH	1,01
C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> OH	0,53

\* Ліпідорозчинність збільшується з ростом молекулярної маси спирту.

Стойкими називаються тверді або рідкі ОР з підвищеною і високою температурою кипіння (понад 130°C), малої летючістю, великий густиною парів по відношенню до повітря.

Нестійкі ОР - гази або рідкі речовини з температурою кипіння до 130°C, що володіють високою летючістю, пружністю пари. Густина парів нестійких ОР може бути більше і менше одиниці. Більшість високотоксичних речовин відноситься до

нестійких хімічних сполук.

Значний і тривалий біологічний вплив токсикант може надавати лише за умови його достатньої стабільності у зовнішньому середовищі і середовищах організму. Якщо речовина нестабільна, то токсичний ефект, що розвивається може бути пов'язаний з впливом продуктів його метаболізму. Активні в хімічному відношенні речовини рідко стають безпосередніми причинами загальнотоксичної дії. Вони або вступають в хімічні реакції вже в навколишньому середовищі, перетворюючись в більш інертні, відносно стабільні з'єднання, або реагують переважно з покривними тканинами організму (шкірою, слизистими оболонками), витрачаючи свій хімічний потенціал на їх альтерацію (місцеву дію).

Після попадання в організм більша частина ксенобіотиків з різною швидкістю піддається біотрансформації відповідними ферментами. В процесі руйнування токсикантів різної будови бере участь і кишкова флора. Метаболізм ксенобіотиків завершується в крові і тканинах після їх резорбції. Тому часом дуже важко вирішити, яка саме речовина безпосередньо ініціює розвиток токсичного процесу.

*Щільність рідких ОР*, не розчинних або малорозчинних у воді визначає їх поведінка при попаданні у воду: можливість розподілу отрути в поверхневому або глибинному шарі водойми.

*Щільність парів і газів ОР* по відношенню до повітря відображає їх здатність перебувати на різних рівнях атмосфери. Чим вища щільність ОР (більше одиниці), тим більша небезпека інгаляційного отруєння в приземному шарі атмосфери, а чим нижче щільність ОР, тим легше отрута розсіюється в атмосфері.

Щільність газів або парів по відношенню до повітря визначається відношенням їх молекулярних мас і може бути обчислена за формулою

$$P = M/28,9;$$

де P - щільність газу або пари;

M - молекулярна маса газу або пари;

28,9 - середня молекулярна маса повітря.

*Температура кипіння* визначає летючість ОР, стійкість на місцевості і інгаляційну токсичність.

*Летючість речовини* (мг/л або мг/м<sup>3</sup>) виражається граничною концентрацією насичених парів у повітрі при даних атмосферному тиску і температурі.

Відомо, що рідкі речовини, що киплять при низькій температурі (до 130°C), мають високу летючість і за рахунок великої швидкості випаровування можуть створювати в повітрі дуже високі концентрації ОР, які розповсюджуються на значні відстані, але на нетривалий час. ОР з високою температурою кипіння (понад 150-200°C), але з меншою летючістю і більш низькою швидкістю випаровування створюють високі концентрації протягом тривалого часу, але глибина розповсюдження отруйної хмари значно менша.

Тверді ОР мають високу температуру кипіння, низьку летючість і тому більш небезпечні (в разі їх горючості) при загорянні (дим).

*Температура плавлення* ОР дозволяє судити про їх небезпеку в залежності від температури навколишнього середовища (від пори року). Якщо температура кипіння ОР низька, то в літній час створюються умови, благоприємні для утворення небезпечної зони зараження. При температурі плавлення ОР більше 0°C в зимовий час небезпека зменшується.

Взаємодія токсиканту з молекулами-мішенями організму підчиняється тим самим закономірностям, що і будь-яка інша хімічна реакція, і, отже, багато в чому залежить від його хімічних властивостей.

Багато високотоксичних з'єднань - досить інертні в хімічному відношенні молекули. Сила міжмолекулярної взаємодії між токсикантом та біологічною молекулою-мішенню діє, як правило, локально; утворений зв'язок слабкий і здатний

до дисоціації. Вивільнена із зв'язку з токсикантом біомішень відновлює початкові властивості. У подібних випадках досить елімінувати не зв'язану частину токсиканту з організму, щоб зрушити хімічну рівновагу в сторону руйнування комплексу токсикант-мішень і тим самим усунути дію отрути.

Іноді між токсикантом і молекулою-мішенню утворюються міцні зв'язки. Зруйнувати такий комплекс часом можливо тільки за допомогою інших засобів, що утворюють з отрутою ще міцніші, але менш руйнівні біологічні властивості субстрату комплексу. Зокрема, для відновлення активності ацетилхолінестерази, інгібованої фосфорорганічними сполуками, застосовують речовини з групи оксимів, які вступають у взаємодію з токсикантами і викликають тим самим дефосфорилування активного центру ферменту.

На токсичність хімічних речовин впливають крім наведених вище також інші фактори (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

### Фактори, що впливають на токсичність речовин

Група факторів	Фактори
Біологічні	Видові та індивідуальні особливості, вік, стать, маса тіла, етнос
Фізіологічні	Фізичні навантаження, сон і положення тіла, гемодинамічні фактори, стрес, прийом їжі, вагітність, пологи і лактація, циркадні ритми
Патологічні (хворобливі стани)	Патологія серця, нирок, печінки. Інфекційні хвороби. Онкологічні хвороби. Алергізм. Наркоманія
Фактори навколишнього середовища	Сезон року, температура середовища, тиск кисню. Різні забруднювачі
Хімічні властивості речовин	Доза, концентрація. Будова і склад речовини
Взаємодії ксенобіотиків в організмі	Прийом алкоголю, куріння; прийом лікарських препаратів

## 2.5. Коергізм ксенобіотиків

У реальних умовах людина і тварини нерідко піддаються впливу кількох речовин. При цьому більшість сполук, діючи в достатній дозі, змінюють стан організму так, що наступний контакт з іншими ксенобіотиками призводить до формування ефектів, що якісно і кількісно відрізняються від спричинених ними спочатку. Наприклад, тільки один повторний прийом хлорорганічного інсектициду алдрину мишами призводить до істотної зміни їх чутливості до фосфорорганічних інсектицидів.

Для позначення всіх форм ефектів, що розвиваються при спільній дії хімічних речовин незалежно від їх будови і виду біологічної системи на яку впливають, використовують термін *коергізм*. Прояв коергізму можливий як внаслідок одномоментної (комбінації), так і послідовної (сукцесія) дії речовин.

Прояв коергізму за показниками якості та інтенсивності токсичних ефектів речовин, що розвиваються, А і В можна представити у формі трьох основних типів: адитивний синергізм (сумація), потенціюючий синергізм (потенціювання), антагонізм (табл. 2.4).

**Токсикокінетичні механізми коергізму.** Концентрація речовин в тканинах пропорційна вмісту її у крові і визначається співвідношенням швидкостей надходження і відтоку. У цьому зв'язку речовина В може впливати на токсикокінетику речовини А кількома способами:

- Змінювати абсорбцію речовини А внаслідок модифікації проникності біологічних бар'єрів в органі (тканини);
- Вступати в хімічну або фізико-хімічну взаємодію з речовиною А, що призведе

до зміни концентрації кожного з реагентів у внутрішньому середовищі організму (дія ряду антидотів засноване на цьому принципі);

- Витіснити речовину А із зв'язку з транспортними білками плазми крові та збільшувати вміст токсиканту в біосередовищах (витіснення дікумарола із з білка крові фенілбутазоном);

- Змінювати швидкість і характер елімінації шляхом впливу на біотрансформацію речовини А (індукція мікросомальних ферментів, призначення сечогінних засобів). Деякі ксенобіотики можуть збільшувати активність ферментів, які беруть участь у біотрансформації інших чужорідних з'єднань, тобто виступати в ролі індукторів. Як правило, до числа індукторів відносяться речовини з різною будовою, але розчинні переважно в ліпідах і мають великий період напіввиведення. Наприклад, етанол значно уповільнює біоперетворення метанолу в організмі, що дозволяє використовувати його як антидот метанолу.

Таблиця 2.4

#### Види коергізму і характер спільного ефекту токсичної дії

Вид коергізма	Характер спільного токсичного ефекту
Адитивний синергізм	Спільний ефект дорівнює сумі ефектів кожного з речовин. Речовини мають або близьку структуру, або однаковий механізм дії
Потенціюючий синергізм	Спільний ефект більший суми ефектів кожної з речовин. Речовини мають різні механізми дії. Можлива дія однієї з речовин як активатора рецептора іншої речовини
Антагонізм	Спільний ефект істотно нижчий суми ефектів кожної з речовин аж до повного усунення ефекту

**Токсикодинамічні механізми коергізму.** До них відносяться взаємодії на рівні рецепторів. Коергізм на цьому рівні може реалізовуватися наступними способами:

- Впливом на один і той же рецептор біологічно активної макромолекули, коли речовини, які беруть участь у взаємодії, виступають в якості агоністів або конкурентних антагоністів;

- Впливом на різні ділянки зв'язування одного і того ж рецептора біологічно активної молекули, при цьому речовини, які беруть участь у взаємодії виступають в якості агоністів або неконкурентних антагоністів.

Якщо токсиканти діють на різні рецепторні структури і при цьому посилюють ефект з боку біологічної системи (клітини, тканини, органу, організму в цілому), то говорять про функціональний (фізіологічний) синергізм; якщо цей ефект послаблюється - про функціональний (фізіологічний) антагонізм.

**Токсикологічне значення коергізма.** На виробництві, в побуті, в природі на людину, як правило, діє велика кількість хімічних речовин. Практично ніколи ефект поєднаної дії не є простою сумою ефектів, і це суттєво ускладнює нормування хімічного впливу: визначення гранично допустимої концентрації (ГДК) і т.д. Коергізм - одна з основних причин значної невизначеності суджень при оцінці ризику, пов'язаного з дією шкідливих чинників на організм, популяцію, екосистему. Коергізм лежить в основі розробки антидотних засобів, терапії отруєнь. В якості засобів, ефективних при інтоксикації тією чи іншою речовиною, можуть виступати лише хімічні сполуки, які володіють антагоністичними відносинами з токсикантом.

## Лекція 3 ТОКСИКОКІНЕТИКА

### 3.1. Надходження отрут в організм

Процеси надходження в організм, розподілу і перетворення, яким піддаються отруйні і шкідливі речовини в організмі, протікають у часі. Вивченням тимчасових залежностей протікання цих процесів в організмі займається токсикокінетика. Ми використовуємо термін «токсикокінетика», що склався історично, хоча більш вірним слід вважати термін «хемобіокінетика», оскільки він відображає кінетичні процеси перетворення хімічних речовин в біологічних об'єктах.

**Хемобіокінетика** - область токсикології, що вивчає процеси проходження ксенобіотиків через організм, включаючи їх надходження, розподіл, метаболізм і виведення.

З позицій токсикокінетики організм являє собою складну гетерогенну систему, що складається з великого числа спільно функціонуючих складових (кров, тканини, позаклітинна і внутрішньоклітинна рідини, внутрішньоклітинний вміст з різними властивостями), розділених біологічними бар'єрами. Кінетика ксенобіотиків в організмі - це по суті подолання ними біологічних бар'єрів і їх розподіл в організмі. Конкретні характеристики токсикокінетики визначаються як властивостями самої речовини, так і структурно-функціональними особливостями організму.

Найважливішими характеристиками речовини, що впливають на його токсикокінетичні параметри, є:

- Коефіцієнт розподілу, який визначає здатність ксенобіотиків накопичуватися у відповідному середовищі: ліпідорозчинні - в ліпідах, водорозчинні - в воді;
- Розмір молекули, який впливає на здатність проникати через пори біологічних мембран;
- Константа дисоціації молекул, яка визначає кількість іонів, здатних проникати через біологічні бар'єри;
- Хімічні властивості, що визначають спорідненість токсиканту з хімічними і біохімічними елементами клітин, тканин і органів.

Властивостями організму, що впливають на токсикокінетику ксенобіотиків, є: співвідношення води і ліпідів в клітинах, тканинах органу; наявність молекул, які активно зв'язують токсикант; проникність біологічних бар'єрів і т.д.

**Надходження ОР через дихальні шляхи.** Динаміка надходження речовини в організм через легені визначається насамперед його агрегатним станом (газ, пил, туман, дим).

Надходження ОР через дихальну систему відноситься до найбільш швидкого шляху проникнення ксенобіотиків в організм. Це пояснюється дуже великою поверхнею легневих альвеол (100-120 м<sup>2</sup>) і неперервним током крові по легневих капілярах. Надходження в організм летких з'єднань (газів і парів), наприклад фтористого і хлористого воднів, ацетону, ацетальдегіду та інших, відбувається частково вже у верхніх дихальних шляхах і трахеї. У легенях перехід таких речовин через клітинні мембрани здійснюється за законом простої дифузії.

При вдиханні отрути в постійній концентрації вміст її в крові спочатку швидко наростає, а потім встановлюється приблизно на одному рівні. Вміст отрути в венозній крові поступово вирівнюється з його концентрацією в артеріальній крові. Коли організм насичується отрутою, її поглинання істотно сповільнюється. Швидкість і час затримки надходження в організм газів і парів визначаються їх фізико-хімічними властивостями.

Значення коефіцієнта розчинності парів ксенобіотика в крові істотно позначається на його кількості, що надходить у кров з повітря, а також на швидкості, з якою встановлюється рівновага між вмістом його в повітрі і в крові. Так, речовини з

високим коефіцієнтом розчинності у водному середовищі (спирт, ацетон) тривало переходять з повітря в кров, з'єднання з низьким коефіцієнтом розчинності (вуглеводні) швидко досягають рівноважної концентрації між кров'ю і повітрям.

При надходженні в організм через дихальні шляхи аерозолів (сумішей частинок різного розміру - пилу, диму, туману) частинки осідають по ходу дихальних шляхів. На затримку аерозолі в дихальних шляхах впливають розмір і форма частинок, їх заряд і т.д. Відносно великі частинки осідають зазвичай в місцях, де повітряні потоки змінюють напрямлення, наприклад, при ударі частки об стінку верхніх дихальних шляхів. Ступінь затримки частинок в певних областях дихальної системи залежить від їх розміру в (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

#### Ступінь затримки частинок в дихальній системі

Розмір часток, мкм	Ступінь затримки, %	Область дихальної системи
Більше 10	Осідають повністю	Носові ходи і носоглотка
3-10	80-90	Верхні дихальні шляхи
1-2	10	Нижні дихальні шляхи
Менше 1	70-90	Альвеоляри

У процесі самоочищення дихальних шляхів частки, що осіли на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, разом зі слизом рухаються вгору і частково видаляються з організму. Однак у випадку розчинних у воді токсичних аерозолів резорбція отрути (здатність викликати токсичний ефект) може відбуватися по всій довжині дихальних шляхів.

**Надходження отрут через шлунково-кишковий тракт (ШКТ).** Деякі речовини можуть всмоктуватися у кров внаслідок дифузії вже з порожнини рота через слизову оболонку. При цьому виключається вплив шлунково-кишкових соків і затримується процес метаболізму отрути в печінці, що в деяких випадках може посилити токсичну дію сполуки, яка потрапила в організм. З порожнини рота всмоктуються всі ліпідорозчинні з'єднання, феноли, ціаніди та ін. При всмоктуванні з шлунку кисле середовище шлункового соку може або сприяти резорбції, або зменшувати її. Отруйні речовини можуть сорбуватися харчовими масами, розбавлятися ними, в результаті чого зіткнення отрути зі слизовою шлунка буде ускладнене. В цьому випадку процес резорбції сповільнюється і збільшується час токсикогенної фази. В основному всмоктування ОР з ШКТ відбувається в тонкому кишечнику.

Сильні кислоти і основи, потрапляючи в організм через шлунково-кишковий тракт, можуть надавати припікаючу і некротичну дію на слизову оболонку. Сильні основи можуть частково або навіть повністю нейтралізуватися шлунковим соком, що мають кислу реакцію. У загальному випадку кислоти і основи всмоктуються повільно, утворюючи, мабуть, комплекси з кишковим слизом. Метали всмоктуються головним чином у верхньому відділі тонкого кишечника: хром, марганець, цезій - в клубовій кишці; залізо, мідь, ртуть, сурма - в худій. Лужні метали резорбуються швидко і повністю в силу хорошої розчинності їх сполук та транспорту через клітинні мембрани.

**Надходження отрут через шкіру.** Шкіра має три чітко виражених шари: епідерміс (верхній шар), дерму (власне шкіру) і підшкірну жирову клітковину. Поверхня шкіри людини досягає 2 м<sup>2</sup>. З позицій токсикокінетики особливий інтерес представляє поверхневий роговий шар епідермісу, що перешкоджає резорбції багатьох чужорідних речовин.

Надходження хімічних речовин через шкіру може відбуватися або безпосередньо через епідерміс, або через волосяні фолікули і сальні залози, або через устя вивідних проток потових залоз. Шкіра - не просто пасивний бар'єр, що



відокремлює організм від навколишнього середовища. В епідермальному шарі здійснюється і метаболізм деяких ксенобіотиків, хоча загальна активність процесів невелика (2-6% метаболічної активності печінки).

Потенційну небезпеку інтоксикації при проникненні через шкіру представляють гази і ліпідорозчинні речовини. Найбільш небезпечні ароматичні нітро- і аміносполуки, фосфорорганічні інсектициди (ФОІ), деякі хлоровані вуглеводні і металоорганічні з'єднання.

Пошкодження шкіри в значній мірі сприяє проникненню токсичних речовин у кров. Швидкість проникнення отрут через неушкоджену шкіру прямо пропорційна їх розчинності в ліпідах, а подальший їх перехід в кров залежить від здатності речовини розчинятися у водному середовищі. Це відноситься не тільки до рідин і твердих тіл, але й до газів. Останні можуть дифундувати через інертну мембрану. Таким чином долають бар'єр, наприклад, HCN, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S та інші гази і пари.

Пройденню через шкіру іонів важких металів сприяє утворення ними солей з жирними кислотами підшкірного жирового шару.

Надходження ксенобіотиків в організм, виведення їх і продуктів їх метаболізму з організму можна відобразити схемою, представленою на рис. 3.1.

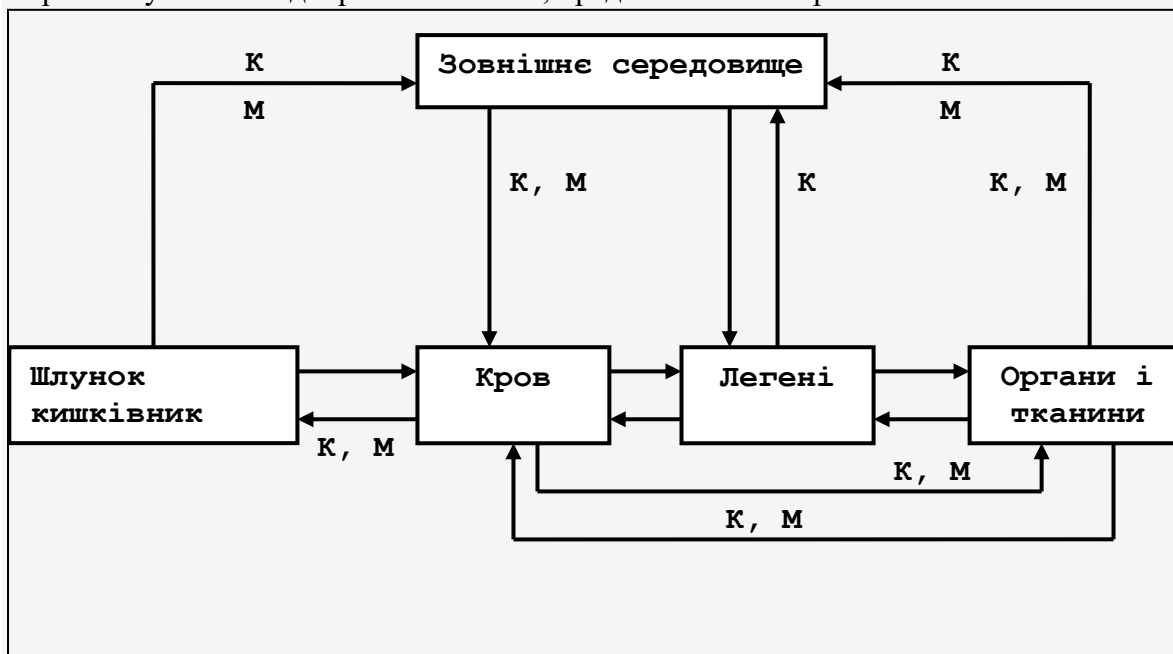


Рис.3.1 Транспорт ксенобіотиків (К) та продуктів їх метаболізму (М) крізь організм

### 3.2. Розподіл отрут в організмі

Після надходження в кров речовина розподіляється по всіх органах і тканинах. Розподіл - динамічний процес, в початковій стадії якого основне значення для накопичення речовини має кровопостачання тканини або органу: чим воно краще, тим вищий вміст речовини. З плином часу все більшу роль у розподілі починають грати процеси взаємодії отруту з клітинами, окремими молекулами і т.п.

Розподіл токсичних речовин в організмі залежить від трьох основних факторів: просторового, тимчасового та концентраційного, схематично представлених на рис. 3.2.

*Просторовий фактор* визначає шляхи зовнішнього надходження і розповсюдження отрути. Цей розподіл пов'язаний з кровопостачанням органів і тканин, оскільки кількість отрути, що надходить до певного органу, залежить від його об'ємного кровотоку, віднесеного до одиниці маси тканин. Найбільша кількість отрути в одиницю часу надходить зазвичай в легені, нирки, печінку, серце, мозок. При інгаляційних отруєннях основна частина отрути надходить в нирки, а при

пероральних – до печінки, так як співвідношення питомого кровотоку печінка/нирки становить приблизно 1:2. Крім того, токсичний процес визначається ступенем чутливості до отрути рецепторів токсичності. Особливо небезпечні в цьому відношенні токсичні речовини, що викликають незворотні ураження клітинних структур (наприклад, при хімічних опіках тканин кислотами або лугами). Менш небезпечні оборотні ураження (наприклад, при наркозі), що викликають тільки функціональні розлади.

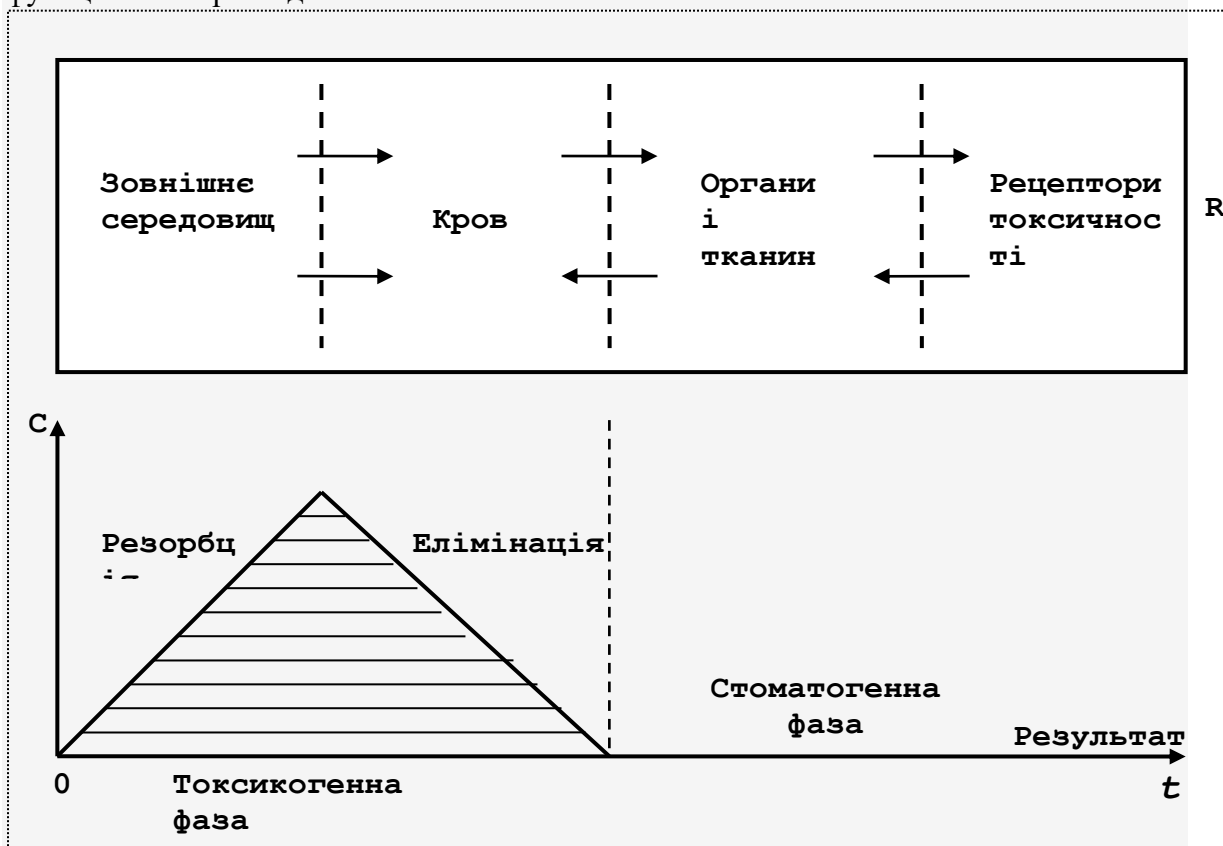


Рис. 3.2. Основні фактори гострого отруєння: R - просторовий, C - концентраційний, t - часовий.

Під *тимчасовим фактором* мається на увазі швидкість надходження отрути в організм і швидкість його виведення з організму або його нейтралізації. Цей фактор відображає зв'язок між часом дії отрути і його токсичним ефектом.

*Концентраційний фактор*, тобто концентрація отрути в біологічних середовищах, зокрема в крові, вважається основним у клінічній токсикології. Визначення цього фактора дозволяє розрізнити токсикогенну і соматогенну фази отруєння та оцінювати ефективність дезінтоксикаційної терапії. Дослідження динаміки концентраційного фактора допомагає виявити в токсикогенній фазі отруєння два основні періоди: період резорбції, що триває до моменту досягнення максимальної концентрації токсичної речовини в крові, і період елімінації від цього моменту до повного очищення крові від отрути.

Різні токсичні речовини і їх метаболіти транспортуються кров'ю в різних формах. Для багатьох чужорідних речовин характерний певний зв'язок з білками плазми, переважно альбумінами. Білки плазми мають здатність утворювати з металами комплекси. Вважається, що метали, які надійшли в організм (за винятком лужних) утворюють сполуки з білками, причому спочатку з альбумінами. Надалі можливий перерозподіл зв'язків з іншими структурами. Наприклад, транспорт заліза здійснюється  $\beta$ -глобуліном, а 90-96% міді циркулює в організмі у вигляді комплексу з глобулінами - церулоплазміну.

Для деяких металів і металоїдів має значення транспорт отрут клітинами крові. Наприклад, більше 90% миш'яку чи свинцю, які надійшли в організм, циркулюють в еритроцитах.

Одним з основних токсикологічних показників є обсяг розподілу, тобто характеристика простору, в якому розподіляється дана токсична речовина. Існує три головних сектора розподілення токсичних речовин в організмі: позаклітинна рідина (приблизно 14л для людини, що має масу тіла 70кг), внутрішньоклітинна рідина (28 л) і жирова тканина, обсяг якої значно варіює.

Об'єм розподілу залежить від трьох основних фізико-хімічних властивостей даної речовини: водорозчинності, ліпідорозчинності і здатності до дисоціації (іоноутворення). Водорозчинні сполуки здатні поширюватися в усьому водному секторі (позаклітинна і внутрішньоклітинна рідини) організму - близько 42 л. Ліпідорозчинні речовини накопичуються (депонуються) переважно в ліпідах.

Основною перешкодою для розповсюдження речовин в організмі є плазматичні мембрани клітин. Саме процес дифузії через бар'єр визначає накопичення речовини всередині клітинного об'єму, тобто перехід від розподілу в позаклітинній рідині до розподілу речовини у всьому обсязі розподілу.

Найбільш точно обсяг розподілу можна обчислити при разовому внутрішньовенному введенні речовини, так як в цьому випадку відомо його кількість, яка надійшла в кров.

На практиці частіше доводиться визначати концентрацію токсичної речовини в плазмі та загальну його дозу, яка циркулює в організмі. Для цього необхідно знати обсяг розподілу цієї отрути. При отруєнні речовиною, розподіляються тільки в позаклітинній рідині, можна швидше очистити цей сектор організму від отрути, ніж у випадку отруєння речовиною, що знаходяться в усьому обсязі розподілу. Тільки знання обсягу розподілу дозволяє зіставити швидкість виведення отрути з організму зі швидкістю зниження його концентрації в плазмі і відповісти на питання, чи надходять нові порції отрути в організм з ШКТ.

На розподіл отрути в організмі крім концентрації ОР і сили його зв'язки з білками впливають і інші фактори: фізіологічний стан організму, стать, біоритми і ін.

Проникнення ксенобіотиків всередину клітини супроводжується їх міжфазовим розподілом відповідно до коефіцієнта розподілу вода - неполярна фаза. Хімічні речовини в міру надходження в кров і лімфу розподіляються між рідкою частиною цих середовищ, а також в міжклітинній та внутрішньоклітинній рідинах. Різні лікарські та отруйні речовини здатні вибірково накопичуватися в окремих органах: адреналін - переважно в серці, йод - в щитовидній залозі, трихлоретилен - у мозку, хлороформ - в надниркових залозах, тіофос - в слинних залозах, печінці. Більшість важких металів, досягаючи клітини, фіксуються часто на клітинній мембрані, порушуючи тим самим життєздатність клітини. Метали, що надходять в організм у вигляді розчинених сполук, накопичуються переважно в кістковій тканині.

### **3.3. Біотрансформація ксенобіотиків в організмі**

Чужорідні сполуки, потрапляючи в організм різними шляхами, підлягають ряду хімічних і біохімічних перетворень і виділяються у вигляді метаболітів.

Біотрансформація являє собою біохімічний процес, в ході якого речовини зазнають змін під дією різних ферментів організму. Це явище називають також метаболізмом або детоксикацією. Його біологічний сенс - перетворення хімічної речовини в форму, зручну для виведення з організму.

Метаболізм, або обмін речовин, в загальному випадку являє собою сукупність процесів перетворення певних речовин всередині клітин з моменту їх надходження

до утворення кінцевих продуктів. У процесі метаболізму утворюються метаболіти - продукти проміжного і кінцевого обміну речовин.

Метаболізм ксенобіотиків проходить у дві фази:

I фаза	II фаза
ксенобіотик	ксенобіотик
→ проміжний продукт	→ кон'югат.

В ході першої фази - окислювально-відновного або гідролітичного перетворення - молекула речовини збагачується полярними функціональними групами (гідроксильними, аміно-, нітрогрупами і т.д.), що робить її реакційно здатною і краще розчинною у воді. У другій фазі проходять синтетичні процеси кон'югації проміжних продуктів метаболізму з ендogenous молекулами, в результаті чого утворюються полярні сполуки, які і виводяться з організму.

Наслідком метаболізму ксенобіотика можуть стати:

- Ослаблення токсичності;
- Посилення токсичності;
- Зміна характеру токсичної дії;
- Ініціація токсичного процесу.

Протягом багатьох років перетворення ксенобіотиків в організмі розглядається тільки як позитивне явище, спрямоване на зменшення токсичності, а випадки збільшення токсичності вважалися винятком і отримали назву летальний синтез, тому термін детоксикація був цілком виправданий. Однак з плином часу накопичилася інформація про те, що підвищення токсичності в результаті біохімічного перетворення - швидше правило, ніж виняток. Тому термін біотрансформація більш універсальний і точний.

В останні роки проведені численні експериментальні і теоретичні дослідження процесів біотрансформації, які включають біологічні експерименти *in vitro* («в пробірці») і *in vivo* («наживо») за допомогою методів сучасної аналітичної хімії (хроматографія, мас-спектрометрія та ін.). У результаті з'явилася можливість ідентифікувати продукти біохімічних перетворень, оцінювати відносну токсичність вихідних речовин і продуктів біотрансформації.

Оскільки хемобіокінетика являє собою складний багатостадійний процес взаємодії речовин з організмом, немає і не може бути універсального параметра або моделі, за допомогою яких можна було б описати всі випадки інтоксикації.

На першій стадії відбуваються абсорбція речовини і його транспорт через ліпідні біомембрани і гідрофільні фрагменти клітин до активного центру, в якому здійснюється біотрансформація речовини або його взаємодія з рецептором. На цьому етапі важливі такі показники, як гідрофобність, розчинність, обсяг і площа поверхні молекули. При цьому з'єднання піддаються метаболічним перетворенням, які протікають за типом окислення, відновлення, гідролізу, в результаті чого з'являються функціональні групи, що підвищують полярність молекули і діють як активні центри для наступної фази процесу.

На другій стадії біотрансформація речовин здійснюється під дією ферментів за допомогою реакцій кон'югації, що є реакціями синтезу, в результаті якого речовина та її метаболіти з'єднуються з ендogenous молекулами або групами. Призначення цих реакцій - утворення нетоксичних, добре розчинних у водному середовищі сполук, які набагато легше, ніж вихідні речовини, можуть залучатися до інших метаболічних перетворень і виводитися з організму.

Метаболізм багатьох ксенобіотиків супроводжується утворенням продуктів, які істотно поступаються за токсичністю вихідним речовинам. Так, роданіди, що утворюються при біоперетворенні ціанідів, в декілька сотень разів менш токсичні, ніж вихідні агенти. Процес втрати токсикантом токсичності в результаті біотрансформації називають метаболічною детоксикацією.

При метаболізмі багатьох речовин утворюються більш токсичні з'єднання. Прикладом може служити поява в організмі фторуксусної кислоти при інтоксикації фторетанолом.

В ряді випадків в ході біотрансформації ксенобіотиків утворюються речовини, здатні цілком інакше діяти на організм, ніж вихідні агенти. Так, деякі спирти (наприклад, етиленгліколь), діючи цілою молекулою, викликають седативно-гіпнотичний ефект (сп'яніння, наркоз). В ході їх біоперетворення виникають альдегіди й органічні кислоти, здатні пошкоджувати, зокрема, нирки.

Більшість низькомолекулярних речовин піддаються в організмі метаболічним перетворенням з утворенням реакційноздатних проміжних продуктів. Так, сполуки, що містять в молекулі аміно-або нітрогрупу, в ході метаболізму перетворюються в гідроксиламін, активно взаємодіють з протеїнами крові та тканин. При повторному надходженні таких речовин в організм крім специфічної дії розвиваються алергічні реакції.

Процес утворення токсичних продуктів метаболізму називається токсифікацією, а продукти біотрансформації, що володіють високою токсичністю - токсичними метаболітами. У багатьох випадках токсичні метаболіти є нестабільними продуктами, які піддаються подальшим перетворенням і викликають пошкодження біосистем на молекулярному рівні.

Біоактивація далеко не завжди супроводжується пошкодженням біосубстрата, так як одночасно в організмі протікають процеси детоксикації. Інтенсивність цих процесів може бути достатньою для компенсації збитку, пов'язаного з утворенням токсичних метаболітів. Однак при введенні високих доз токсиканту захисні механізми можуть виявитися неефективними, що приведе до розвитку токсичного процесу.

### 3.3. Шляхи виведення ксенобіотиків та їх метаболітів з організму

При виведенні ОР в навколишнє середовище організм використовує ті ж механізми, що і при резорбції. Тому загальні закономірності, які визначають якісні та кількісні характеристики виведення речовин з організму, не відрізняються від закономірностей, які керують резорбцією і розподілом токсикантів в організмі.

Часто провідним процесом виведення речовини з організму є не дифузія або активний транспорт, а фільтрація ксенобіотиків, і, відповідно, основне навантаження при виведенні ОР лягає на нирки. Інші органи, через які виводяться отруйні речовини, - це легені, печінка і, в значній мірі, залози кишечника та шкіри.

Виділення з організму отруту і їх метаболітів протікає двох-трьох-фазно. Це пов'язано з різною формою циркуляції і депонування речовин в різних органах і тканинах. У першу чергу, як правило, видаляються з організму сполуки, що знаходяться в незміненому стані або дуже слабо пов'язані з біологічними компонентами, потім відбувається виділення отруту, що знаходяться в більш міцно зв'язаній формі, і в останню чергу виводяться отрути з постійних «тканинних депо».

Через легені виділяються летючі ОР і летючі метаболіти нелетких речовин. Виділення починається відразу після припинення надходження речовини в організм. При цьому швидкість виділення і кількість речовини, що видаляється залежать від фізико-хімічних властивостей (коефіцієнта розчинності, розміру часток, агрегатного стану). Чим менша розчинність ОР, тим швидше вона виводиться.

Основним механізмом процесу виведення отрути через легені є дифузія ксенобіотика, що циркулює в крові, через альвеолярно-капілярний бар'єр. Чим менша розчинність ОР, тим швидше вона видаляється. Через легені з організму виводяться леткі органічні розчинники. Метаболізм деяких органічних сполук відбувається з утворенням CO<sub>2</sub>, який легко видаляється через легені.

Нирки - найважливіший орган виведення ОР з організму. При цьому працюють два механізми: пасивна фільтрація і активний транспорт. Через нирки виводяться продукти обміну речовин, багато ксенобіотиків і продукти їх метаболізму. Маса нирок становить менше 0,3% маси тіла, проте через них протікає більше 25% обсягу хвилинної циркуляції крові. Завдяки доброму кровопостачанню речовини, що знаходяться в крові і підлягають виведенню, швидко переходять в орган, а потім виділяються з сечею.

Печінка виступає щодо ксенобіотиків, що потрапили в кровотік, і як орган їх виведення, і як орган їх метаболізму. Механізм виведення ксенобіотиків через нирки включає в себе як просту дифузію, так і активний транспорт.

Печінка виділяє хімічні речовини в жовч. В жовчі в тій або іншій кількості виявляються речовини, що відносяться практично до всіх класів хімічних сполук.

Виділення ксенобіотиків та їх метаболітів через шлунково-кишковий тракт (ШКТ) з екскрементами відбувається в результаті:

- Неповного всмоктування в ШКТ;
- Виділення слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту.

Летючі неелектроліти (вуглеводні, спирти, ефіри тощо) практично не виводяться через ШКТ. Для металів виведення через шлунково-кишковий тракт має більше значення, ніж для органічних сполук, а для деяких речовин цей шлях є основним.

Виведення ксенобіотиків та їх метаболітів може здійснюватися й іншими шляхами, наприклад з молоком матерів-годувальниць та секретом потових, сальних, слинних залоз. Як правило, в основі появи токсиканту в секреті залоз лежить механізм простої дифузії. З грудним молоком, наприклад, виділяються деякі неелектроліти, інсектициди, метали, які потім можуть надійти в організм дитини. Через шкіру, в основному з потом, виділяються багато органічних речовин (етилловий спирт, ацетон, фенол та ін.) У балансі виділення ОР з організму ці шляхи можуть мати значення при розвитку інтоксикації і розподілі речовини.

Виведення ксенобіотиків та продуктів їх метаболізму з організму здійснюється як природним шляхом, так і за допомогою розроблених методів підсилення і прискорення природної детоксикації.

## Лекція 4 ТОКСИКОМЕТРИЯ

Одним з важливих питань токсикології є вивчення залежності між кількістю отрути і її токсичним ефектом.

Оскільки ксенобіотики надходять в організм з навколишнього середовища, практичний інтерес представляють санітарно-гігієнічні нормативи якості навколишнього середовища, що визначаються концентраціями отрут в атмосферному повітрі, поверхневих водах.

Система принципів і методів визначення токсичності і небезпеки хімічних речовин носить назву **токсикометрії**.

### 4.1. Критерії і методи оцінки токсичності шкідливих речовин

Для характеристики токсичної дії речовин на тварин і людину введені кілька показників і критеріїв. Необхідність введення не одного, а більшої кількості критеріїв викликана різноманітністю механізмів взаємодії ОР з організмом і характерів впливу, клінічних картин отруєння та іншими факторами. Відзначимо також, що жоден з визначених або розрахункових критеріїв не відображає повної характеристики шкідливої речовини і його впливу на живий об'єкт.

Більшість показників і критеріїв токсичності пов'язані з відношенням кількості шкідливої речовини до об'єму повітря, води, маси ґрунту, маси тварини або людини.

*Ступінь токсичності (отруйності)* речовини вимірюється його абсолютною кількістю (дозою), що викликає певний біологічний ефект, ті чи інші патологічні зміни в організмі. З двох речовин більш токсичною є та, що викликає однакові з іншою патологічні прояви у меншій дозі або концентрації. Доза за одиницю часу називається *рівнем дози*.

Несприятливий ефект при впливі різних доз і концентрацій може проявлятися в загибелі організму або в його функціональних змінах. У першому випадку говорять про летальні (смертельні) дози (ЛД) або летальні концентрації (ЛК), у другому - діючі, порогові або недіючі дози (концентрації).

Існують наступні дози (концентрації) шкідливих і отруйних речовин.

**Мінімальна смертельна доза (концентрація) речовини**  $LD_{min}$  ( $LK_{min}$ ) - найменша кількість (концентрація) речовини, здатна викликати загибель окремих організмів.

**Середня смертельна доза (концентрація) при введенні в шлунок**  $LD_{50вн}$  і  $LD_{100вн}$  ( $LK_{50вн}$  і  $LK_{100вн}$ ) - доза речовини, мг/кг, яка викликає загибель 50 і 100% організмів відповідно при одноразовому введенні в шлунок через ротову порожнину.

**Середня смертельна доза (концентрація) при нанесенні на шкіру**  $LD_{50дерм}$  і  $LD_{100дерм}$  ( $LK_{50дерм}$  і  $LK_{100дерм}$ ) - доза речовини, мг/кг, що викликає загибель 50 і 100% організмів відповідно при однократному нанесенні на шкіру.

**Середня смертельна доза (концентрація) при вдиханні пилу або газу**  $LD_{50}$  і  $LD_{100}$  ( $LK_{50}$  і  $LK_{100}$ ) - концентрація речовини в повітрі, мг/м<sup>3</sup>, що викликає загибель 50 і 100% організмів відповідно при чотирьохгодинному інгаляційному впливі.

Доза виражається в одиницях маси або об'єму шкідливої речовини на одиницю маси тварини (мг/кг). Концентрація діючої речовини виражається звичайно в таких одиницях: мг/м<sup>3</sup>, мг/л, мг/кг, %, в частинах на тисячу (‰, проміле), в частинах на мільйон (пастпромілле, ppm). Доза (концентрація) часто виражається в частках від смертельної дози (концентрації), наприклад  $(1/2)LD_{50}$ ;  $(1/20)LD_{50}$  і т.д.

При ймовірному попаданні ксенобіотиків в організм інгаляційним шляхом в якості гігієнічного нормативу використовується **коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння** (КМІО) - відношення концентрації насичених парів шкідливої речовини в повітрі при 20°C ( $C_{нас}$ ) до значення середньої смертельної

концентрації речовини для мишей:

$$\text{КМЮ} = C_{\text{нас}}/\text{ЛК}_{50}$$

КМЮ може приймати великі значення (більше 300). При КМЮ>300 шкідливі речовини відносять до надзвичайно небезпечних, що за гігієнічною класифікацією відповідає першому класу небезпеки. У цю групу входять, наприклад, хлор, аміак, фосген та ін.

Клас небезпеки шкідливих речовин установлюють залежно від норм і показників, зазначених у табл. 4.1.

Залежність ефекту впливу хімічних речовин на біологічний об'єкт від концентрації (дозы) може бути зображена графічно у вигляді кривих доза - ефект (рис. 4.1).

Наведені криві відображають складний характер взаємодії шкідливої речовини з біологічним об'єктом, якісні та кількісні особливості такої взаємодії в кожному конкретному випадку. На кривих доза - ефект є ділянки, на яких невеликі зміни концентрації (дозы) речовини викликають або значне збільшення ефекту впливу, або призводять лише до слабкої зміни ефекту.

Таблиця 4.1

#### Норми для класу небезпеки

Показник	Клас небезпеки			
	I	II	III	IV
ГДК шкідливих речовин в повітрі робочої зони, мг/м <sup>3</sup>	Менше 0,1	0,1-1,0	1,1-10,0	Більше 10,0
ЛД при введенні в шлунок, мг/кг	Менше 15	15-150	151-5000	Більше 5000
ЛД при нанесенні на шкіру, мг/кг	Менше 100	100-500	501-2500	Більше 2500
ЛК в повітрі, мг/м <sup>3</sup>	Менше 500	500-5000	5001 -50000	Більше 50000
КМЮ	Більше 300	300-30	29-3	Менш 3
ЗГД*	Менш 6,0	6,0-18,0	18,1-54,0	Більше 54,0
ЗХД**	Більше 10,0	10,0-5,0	4,9-2,5	Менш 2,5

\* Зона гострої дії (див. п. 4.2).

\*\* Зона хронічної дії - відношення порогу гострої дії ОР до порогу його хронічної дії (див. п. 4.3).

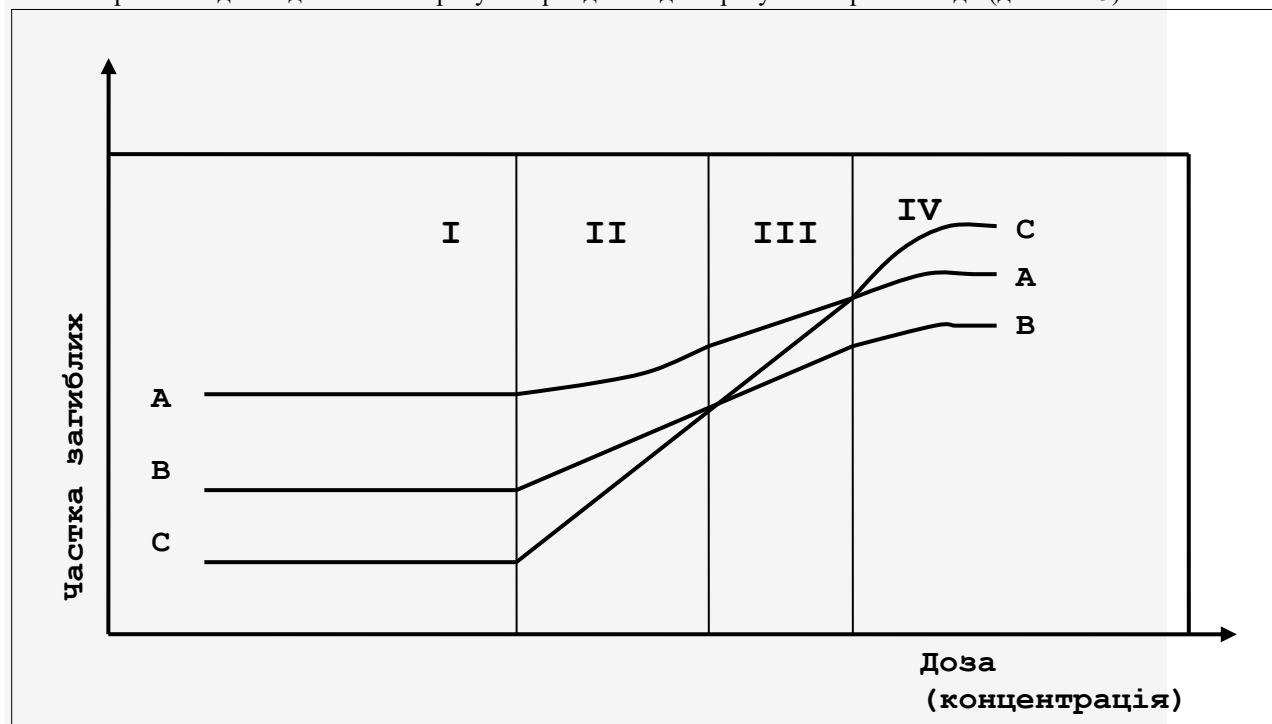


Рис. 4.1. Залежність ефекту впливу ОР А, В, С на біологічний об'єкт від їх концентрації (дозы)



Якщо розташувати речовини А, В, С в порядку зростання ефекту їх токсичної дії, то в різних зонах кривої доза-ефект цей порядок буде різним. Так, при невеликих дозах в зонах I і II токсичний ефект речовин в порядку його збільшення розташовується таким чином:  $C > B > A$ ; в зоні III:  $C > A > B$  і в зоні IV:  $A > C > B$ . Це показує, що, якщо оцінювати токсичність речовини за величиною дози, яка викликає певну частку загибелі організмів, то результат порівняльного аналізу токсичності речовин може бути різним в залежності від того, в якій зоні кривої доза-ефект проводиться цей аналіз. Ця обставина обумовлює важливість вивчення всіх зон кривих доза-ефект.

Криві доза-ефект можуть мати S-подібний вигляд, а також вид гіперболи, експоненційної кривої або параболи.

Для ряду ксенобіотиків встановлена кореляційна залежність характеристик інгаляційної токсичності речовини від фізико-хімічних властивостей сполук (для білих мишей при двогодинній експозиції). Так, для летючих органічних сполук, ммоль/дм<sup>3</sup>:

$$1g LK_{50} = 0,08 - 0,011 M$$

$$1g LK_{50} = 0,11 - 1,20d$$

$$1g LK_{50} = -1,6 - 0,010 t^{\circ}_{пл.}$$

$$1g LK_{50} = -0,02 - 0,09 t^{\circ}_{кип.}$$

$$t^{\circ}LK_{50} = 6,09 - 4,94n_d;$$

для нелетких органічних сполук, ФОС, ммоль/дм<sup>3</sup>:

$$1g LD_{50} = 0,014M - 4,83;$$

для ароматичних амінів:

$$1g LD_{50} = 0,01M - 1,25;$$

для газів і парів неорганічних сполук, мг/дм<sup>3</sup>:

$$1g LK_{50} = 1gM - 0,017M - 0,9,$$

де М-молярна маса речовини, г/моль;

d-відносна щільність, кг/дм<sup>3</sup>;

t<sup>°</sup><sub>пл.</sub> -температура плавлення, °С;

t<sup>°</sup><sub>кип.</sub> -температура кипіння, °С;

n<sub>d</sub> -показник заломлення.

Розрахунок показників токсичності проводять по всіх наявних константам з подальшим виведенням середнього показника.

Значення токсичності однієї і тієї ж речовини залежить від шляху його проникнення в організм. Це обумовлено насамперед різною біологічною активністю речовини, метаболічними перетвореннями, фізіо-логічними особливостями організму.

При порівнянні біологічної активності різних речовин в ряді випадків користуються пробит-логарифмічними сітками, в яких індекси токсичності речовини в організмі рТ (моль/кг) визначається як негативний десятиковий логарифм молярної концентрації (моль/кг) ксенобіотика В:

$$pT(B) = -1gC_m(B).$$

Наприклад, якщо встановлено, що летальна доза ксенобіотика В = 1ммоль/кг, то значення C<sub>m</sub>(В) буде 10<sup>-3</sup> моль/кг, а індекс токсичності рТ(В) = 3,0.

Крім оцінки токсичності за середньолетальними дозами і концентраціями існують і інші кількісні критерії, що дозволяють більш повно оцінити можливість токсичного впливу на організм різних ксенобіотиків.

## 4.2. Поріг шкідливої дії

Небезпека речовини встановлюється не тільки за показниками гострої токсичності. Враховується також ступінь небезпеки хронічних отруєнь за так званими зонами гострої і хронічної дії. Для визначення ранніх функціональних змін в біологічних організмах визначають діючі дози і концентрації, які викликають ознаки інтоксикації організму, а також порогові і недіючі величини. Визначення порогів гострої і хронічної дії дозволяє встановити зони гострої і хронічної дії і підійти до обґрунтування гранично допустимих концентрацій.

*Поріг гострої токсичної дії ( $lim_{ac}$ )* - мінімальна концентрація (доза) речовини, що викликає при одноразовому двох- чотирьохчасовому інгаляційному або одноразовому внутрішньошлунковому впливі зміну визначених показників життєдіяльності організму, які виходять за межі фізіологічних відхилень.

Оцінка гострого несмертельного отруєння проводиться по зміні показників, що характеризують функціональний стан практично всіх систем організму. Таким чином, при визначенні порогів гострої дії потрібно виявити спрямованість дії отрути, найбільш чутливі системи та органи, тобто дізнатися пороги специфічної (вибіркової) дії, які викликають зміни біологічних функцій окремих органів і систем, що виходять за межі пристосувальних фізіологічних реакцій. При вивченні параметрів гострої токсичності визначається також вираженість токсичної дратівної дії хімічної сполуки (шкірянорезарбтивна дія).

При токсикологічній оцінці хімічних речовин не можна виходити тільки з результатів вивчення гострих отруєнь, так як при неоднократному (тривалому) впливі деяких речовин інтоксикація має інший патогенез, ніж патогенез гострої інтоксикації. У реакції організму на неодноразову (тривалу) дію отрут проявляється певна стадійність:

- 1) період первинних реакцій;
- 2) період неспецифічно підвищеної опірності;
- 3) період компенсації і декомпенсації.

На наступному етапі токсичної оцінки шкідливих речовин визначається поріг хронічної токсичної дії.

*Поріг хронічної токсичної дії ( $lim_{ch}$ )* - мінімальна концентрація (доза) речовини, що викликає при безперервному фіксованому за тривалістю дії (чотири-шість місяців) зміни визначених показників життєдіяльності організму, які виходять за межі фізіологічних відхилень. Таким чином, встановленню порога хронічної токсичної дії передують всебічне вивчення дії речовини на організм, виявлення найбільш чутливих до нього органів і систем, функціональних і морфологічних змін в них. Особлива увага при цьому звертається не тільки на загальні відповідні реакції організму, а й на показники, що відображають специфічний характер дії досліджуваної сполуки.

*Поріг специфічної (вибіркової) дії ( $lim_{sp}$ )* - мінімальна концентрація (доза) речовини, що викликає зміни біологічних функцій окремих органів і систем організму, які виходять за межі пристосувальних фізіологічних реакцій.

## 4.3. Характеристика небезпеки розвитку отруєнь

Пороговість дії шкідливих факторів пов'язана з особливостями живого об'єкта, що характеризується постійним обміном речовин і енергією з навколишнім середовищем, наявністю систем гомеостазу. Гомеостаз - це відносно динамічна сталість складу і властивостей внутрішнього середовища і стійкість основних фізіологічних функцій організму (в умовах «норми» спостерігаються коливання фізіологічних показників в порівняно вузькому діапазоні). Гомеостаз - одна з

найважливіших проблем сучасної фізіології та патології.

Поняття «порогової дії» показує порушення меж звичайних фізіологічних коливань, тобто вихід за межі гомеостазу.

Більш повно характеризувати ступінь отруєння організмів дозволяють наступні критерії:

- Зона одноразової (гострої) дії - ЗОД;
- Зона хронічної дії - ЗХД;
- Зона специфічної дії - ЗСД.

**Зона гострої дії** - це відношення середньосмертельної концентрації (дозы) до порогової концентрації (дозы) при одноразовому впливі ( $\lim_{ac}$ ).

$$ЗОД = \frac{ЛК_{50}(ЛД_{50})}{\lim_{ac}}$$

Зона гострої дії відповідає зміні біологічних показників, що виходять за рамки пристосувальних фізіологічних реакцій, на рівні цілісного організму. Вона є інтегральним показником компенсаторних властивостей організму, його здатності до знешкодження і виведення отрути з організму і компенсації пошкоджених функцій. Величина ЗОД обернено пропорційна небезпеці отрут при одноразовому впливі. Чим менша ЗОД, тим небезпечніша речовина, так як навіть невелике підвищення концентрації речовини, починаючи з порогової, вже може викликати крайні форми патології організму, тобто смерть. Отже, така речовина небезпечна з точки зору можливості розвитку важких форм отруєння. ЗОД показує діапазон концентрацій речовин (від початкових до крайніх), які мають вплив на організм при одноразовому надходженні отрути в організм.

**Зона хронічної дії** виражається відношенням мінімальної (порогової) концентрації, що викликає зміну біологічних показників на рівні цілісного організму, що виходять за межі пристосувальних фізіологічних реакцій, до мінімальної (порогової) концентрації, що викликає шкідливу дію в хронічному експерименті по чотири години п'ять разів на тиждень протягом не менше чотирьох місяців:

$$ЗХД = \lim_{ac} / \lim_{ch}$$

Зона хронічної дії показує, наскільки великий розрив між концентраціями, що викликають початкові явища інтоксикації при одноразовому та тривалому надходженні в організм шкідливих речовин. Чим ширше ЗХД, тим небезпечніша речовина, так як концентрації, які надають хронічне дію, значно менші концентрацій, що викликають гострі отруєння. Хронічні отруєння при дії таких речовин розвиваються приховано, непомітно, протягом тривалого періоду.

Велике значення має виявлення небезпеки речовин за показниками вибіркової (специфічної) отриманого ефекту: алергенного, бластмогенного, дратівного і т.д. У таких випадках зручно використовувати такий показник, як зона специфічної дії.

**Зона специфічної дії** - це відношення порога гострої дії за інтегральними показниками  $\lim_{ac}(integ)$  до відповідного порогу специфічної дії ( $\lim_{sp}$ ):

$$ЗСД = \lim_{ac}(integ) / \lim_{sp}$$

При надходженні в організм шкідливих речовин відбуваються одночасно кілька різних процесів: детоксикація, адаптація (за рахунок пристосувальних функцій організму), накопичення (у випадку, коли швидкість надходження речовини перевищує швидкість виведення її з організму). Накопичення шкідливої речовини в організмі називається *кумуляцією*. Кумуляція виражається *коефіцієнтом кумуляції*  $K_k$ , що є відношенням сумарної дози речовини, що викликає певний ефект (частіше смертельний) у 50% піддослідних тварин при багаторазовому введенні ОР, до дози, що викликає той же ефект при одноразовому впливі:

$$K_k = \sum ЛД_{50} / ЛД_{50}$$

Чим більше коефіцієнт кумуляції наближається до одиниці, тим більше виражається кумулятивна дія речовини. При  $K_k > 5$  кумуляція практично не проявляється.

Про кумулятивних властивості можна також судити лише за результатами гострого досвіду, використовуючи *індекс кумуляції*  $J_k$ :

$$J_k = 1 - \text{ЛД}_{50(1)} / \text{ЛД}_{50(14)}$$

де  $\text{ЛД}_{50(1)}$  - доза, розрахована за результатами загибелі тварин в перший день досліду;

$\text{ЛД}_{50(14)}$  - те ж протягом 14 днів.

Якщо величини  $\text{ЛД}_{50(1)}$  і  $\text{ЛД}_{50(14)}$  збігаються, тобто всі піддослідні тварини гинуть в перший же день, то індекс кумуляції дорівнює нулю і речовина не кумулюється в організмі. При пізній загибелі тварин він наближається до одиниці, що свідчить про прояв кумулятивних властивостей шкідливої речовини. Наприклад, фосфорорганічні пестициди викликають загибель тварин протягом першої години, тому вони мало кумулятивні. Хлорорганічні пестициди викликають загибель протягом двох-трьох діб і пізніше - такі препарати мають досить високу кумуляцію.

## Лекція 5 ВИДИ ОТРУЄНЬ І ФАКТОРИ, ЇХ ВИЗНАЧЕННЯ

### 5.1. Види отруєнь

Реальна небезпека хімічного отруєння проявляється у впливі шкідливих і отруйних речовин на людей, тварин і середовище проживання. Отруєння як захворювання хімічної етіології, тобто викликане хімічними причинами, відбувається в різних умовах: на виробництві, в побуті, при лікуванні інших захворювань і т.д. Для встановлення точного діагнозу і призначення способів лікування отруєнь необхідно як можна швидше визначити характер отруєння і причину, що викликала його. В основі класифікації отруєнь лежать три провідні принципи: етіопатогенетичний, клінічний і нозологічний.

**I. Етіопатогенетичний принцип** класифікації поділяє отруєння:

- а) за причиною розвитку - на випадкові і навмисні;
- б) за умовами (місцем) розвитку - на виробничі, побутові та ятрогенні (лікарські);
- в) за шляхом надходження отрути - на пероральні (через рот), інгаляційні (через дихальні шляхи) і перкутанні (нашкірні).

**II. Клінічний принцип** класифікації виділяє отруєння:

- а) за особливостями клінічного перебігу;
- б) за важкістю захворювання;
- в) за наявністю ускладнень;
- г) за результатами захворювань і т.д.

**III. Нозологічний принцип** класифікації характеризує отруєння за назвами окремих отрут, їх груп або класів.

*Випадкові отруєння* розвиваються незалежно від волі постраждалого з різних причин:

- Внаслідок самолікування і передозування лікарських засобів, наприклад знеболюючих при больовому синдромі або снодійних при безсонні;
- В результаті помилкового прийому одних лік замість інших;
- При прийомі всередину засоби для зовнішнього застосування при алкогольній інтоксикації;
- При нещасних випадках (вибух, витік отруйної речовини, пошкодження тари і т.д.) на хімічному виробництві, на залізничному транспорті при перевезеннях небезпечних вантажів, в побуті, наприклад при пожежі або при застосуванні харчових добавок.

Серед випадкових отруєнь значне місце займають побутові отруєння. В даний час близько 60 тис. хімікатів різного складу і призначення використовується в побуті. Тільки харчових добавок застосовується близько 5500 найменувань. У цю групу входять консерванти, антиокисники, барвники, текстуратори, підсилювачі смаку, розпушувачі та ін. Найбільше число випадкових отруєнь в побуті припадає на оцтову есенцію, алкоголь і його сурогати, етиленгліколь і ін.

*Навмисні отруєння* пов'язані з усвідомленим застосуванням токсичної речовини з метою самогубства (суїцидальні отруєння) або вбивства (кримінальні отруєння). В останньому випадку можливі і не смертельні отруєння внаслідок застосування отрут для створення у потерпілого безпорадного стану (з метою пограбування, зґвалтування і т.д.).

Суїцидальні отруєння можуть носити демонстративний характер, коли постраждалий насправді не переслідував мети самогубства, а лише симулював його. Відомо, що 10-15% всіх суїцидальних отруєнь здійснюють психічно хворі люди. Такі отруєння представляють собою складну соціально-психіатричну проблему в усьому світі.

«Поліцейські» отруєння пов'язані із застосуванням токсичних речовин (наприклад, сльозогінного газу) для розгону демонстрацій, а в військових цілях - з застосуванням бойових отруйних речовин в якості хімічної зброї.

Отруєння розрізняються за конкретними умовами (місцями) їх виникнення.

*Виробничі (професійні) отруєння* можуть мати місце на різних хімічних підприємствах, в яких виробляються, використовуються або досліджуються шкідливі речовини. Впливу ОР піддаються особи, які працюють з ними. У результаті порушення правил техніки безпеки, а також при технічних аваріях, руйнуванні ємкостей, в яких зберігаються або транспортуються токсичні речовини, персонал може отримати хронічні і гострі отруєння.

*Ятрогенні, або лікарські, отруєння* виникають в медичних установах при помилці медичного персоналу в дозуванні, виді або способі введення лікарських засобів.

Ідентифікація отруєнь за шляху надходження хімічної речовини в організм багато в чому визначає заходи першої допомоги при даному конкретному отруєнні. Серед побутових отруєнь широко розповсюдженні пероральні, які пов'язані з надходженням отруту через рот. До цієї категорії належить велика група харчових отруєнь, коли отрута потрапляє в організм разом з їжею. Серед виробничих отрут частіше зустрічаються інгаляційні, що настають при вдиханні токсичних речовин, які знаходяться в навколишньому повітрі. Крім того, зустрічаються перкутанні (нашкірні) отруєння - проникнення токсичних речовин через незахищені шкірні покриви. Ін'єкційні отруєння спостерігаються при парентеральному введенні отрути, наприклад при укусах змій і комах. Порожнинні отруєння відбуваються при попаданні отрути в різні порожнини організму: пряму кишку, зовнішній слуховий прохід.

Класифікація отруєнь за клінічним принципом передбачає, насамперед, врахування особливостей їх клінічного перебігу. Гострі отруєння розвиваються при одномоментному (разовому) надходження в організм токсичної дози речовини і характеризуються раптовим початком і вираженими специфічними симптомами. *Гострі отруєння* можна розглядати як «хімічну травму», що розвивається внаслідок попадання в організм токсичної дози чужорідної речовини. Відповідна реакція організму пов'язана зі специфічним впливом на організм отруйної речовини і відноситься до токсикогенного ефекту «хімічної травми». Цей ефект носить характер патогенної реакції і найбільш яскраво проявляється в першій клінічній стадії гострих отруєнь токсикогенній, коли токсичний агент перебуває в організмі в дозі, здатній викликати специфічну дію. Одночасно можуть включатися патологічні механізми, позбавлені «хімічної» специфічності; при цьому отруйна речовина відіграє роль пускового фактора. Прикладами є гіпофізарно-адреналова реакція (стрес-реакція), «централізація кровообігу», коагулопатія й інші зміни, які відносяться до соматогенного ефекту «хімічної травми» і носять спочатку характер захисних реакцій. Вони найбільш яскраво помітні в другій клінічній стадії гострих отруєнь - соматогенній, що настає після видалення або руйнування токсичного агента у вигляді ускладнень, що виявляються у пошкодженні структури і функцій різних органів і систем організму. Таким чином, загальний токсичний ефект є результатом специфічної токсичної дії отруйної речовини і неспецифічних реакцій організму - соматогенної дії.

При «хімічній травмі» завжди проявляється поєднання патогенних і захисних реакцій організму, які на різних етапах захворювання можуть змінювати свої роль і значення.

*Хронічні отруєння* обумовлені тривалим, часто переривчастим, надходженням отруту в малих (субтоксичних) дозах. Захворювання починається з появи мало специфічних симптомів, пов'язаних з первинним порушенням функцій переважно

нервової та ендокринної систем. Виділяють і більш рідкісні за своєю поширеністю підгострі отруєння, коли при одноразовому надходженні отрути в організм клінічний розвиток отруєння протікає дуже повільно і викликає тривалий розлад здоров'я. Цей вид отруєнь зазвичай розглядають разом з гострими отруєннями, які близькі до них за патогенезом і симптоматиці.

За ступенем тяжкості отруєння поділяються на *легкі, середньої тяжкості, вкрай важкі і смертельні*, які прямо залежать від вираженості клінічної симптоматики і меншою мірою від величини отриманої дози. Відомо, що розвиток ускладнень (пневмонія, гостра ниркова або печінкова недостатність і т.д.) значно погіршують прогноз будь-якого захворювання, тому ускладнені отруєння звичайно відносяться до категорії тяжких.

*Нозологічні форми отруєнь* засновані на впливі конкретних хімічних речовин (наприклад, отруєння метанолом, чадним газом, миш'яком і т.д.) або груп речовин (наприклад, отруєння снодійними засобами, кислотами, лугами тощо) .

Іноді користуються найменуваннями цілого класу речовин, об'єднаних спільністю їх застосування (отруєння отрутохімікатами, лікарськими речовинами і т.д.) або походження (отруєння рослинними, тваринними і синтетичними отрутами). У цих випадках використовується не нозологічна, а видова класифікація отруєнь, необхідна для систематизації численних нозологічних форм захворювань хімічної етіології (хімічного походження).

## 5.2. Фактори, що визначають розвиток отруєнь

Токсичний прояв шкідливих речовин залежить від характеру їх взаємодії з організмом і визначається як поведінкою самого токсичного агента в конкретно сформованій ситуації, так і ставленням організму на цей вплив. Фактори, що впливають на розвиток отруєнь можна розділити на дві групи:

- *Внутрішні*, властиві потерпілому;
- *Зовнішні*, що визначають реакцію організму на хімічний вплив.

*Основними* факторами вважають певні якості отруту і особливості потерпілого організму.

До *додаткових* чинників відносять характеристики навколишнього середовища і конкретної «токсичної ситуації».

Такий поділ факторів, що визначають розвиток отруєнь, представляється досить умовним, але необхідним. Додаткові фактори, хоча і рідко, але можуть суттєво змінювати фізико-хімічні властивості отруту і їх токсичність і, безумовно, позначаються на клінічній картині отруєння, його тяжкості і наслідках.

При розгляді сукупності факторів, що визначають розвиток отруєнь, виділяють чотири групи.

### **I. Основні фактори, які відносяться до отруту:**

- Фізико-хімічні властивості ОР;
- Токсична доза та концентрація ОР в біосередовищах організму;
- Характер зв'язку з рецепторами токсичності;
- Особливості розподілу ОР в біосередовищах організму;
- Ступінь хімічної чистоти і наявність домішок;
- Стійкість і характер змін при зберіганні.

### **II. Основні фактори, що характеризують потерпілого:**

- Видова чутливість;
- Маса тіла, структура харчування і характер фізичного навантаження;
- Стать;
- Вікові особливості;
- Індивідуальна варіабельність і спадковість;

- Можливість розвитку алергії і токсикоманії;
- Вплив біоритмів і т.д.

### **III. Додаткові фактори, що впливають на потерпілого:**

- Температура і вологість навколишнього повітря;
- Барометричний тиск;
- Шум і вібрація;
- Промениста енергія;
- Магнітні бурі і т.д.

### **IV. Додаткові фактори, пов'язані з конкретною «токсичною ситуацією»:**

- Спосіб, вид і швидкість надходження отрути в організм;
- Можливість кумуляції та звикання до отрути;
- Спільна дія з іншими токсичними і лікарськими речовинами.

Успішне лікування отруєнь залежить від врахування багатьох факторів, які визначають їх вплив на організм. Велику роль при цьому відіграє своєчасне та кваліфіковане надання медичної допомоги як на місці події, так і в лікувальному закладі.

## **5.3. Канцерогенна небезпека**

Освіта злоякісних новоутворень та смертність від них неухильно ростуть, і в цілому на планеті ракові захворювання посідають друге місце після серцево-судинних хвороб. Збільшення числа онкологічних захворювань характерно для більшості країн, в тому числі розвинених.

На думку експертів Міжнародного агентства вивчення раку (МАВР), до 85% пухлин у людини можна пов'язати з несприятливою дією навколишнього середовища. У той же час внесок хімічних факторів, мабуть, є найбільш значущим і може досягати 70% загального числа причин. Мабуть, тенденція збільшення ролі хімічного фактора в процесах утворення пухлин буде зростати і в подальшому. До теперішнього часу число відомих людині природних і отриманих штучним шляхом хімічних сполук перевищила 10 млн. Надалі можливий приріст до 1 млн. речовин протягом кожного десятиліття. У інтенсивному використанні знаходиться не менше 70 тис. сполук, з яких понад 50 тис. становлять потенційну, у тому числі канцерогенну небезпеку для людей.

Відносна роль інших факторів у захворюваннях і смертності від раку населення США, на думку американських учених, розподіляється наступним чином:

- Харчування - 35%;
- Куріння - 30%;
- Інфекції - 10%;
- Особливості статевого життя - 7%;
- Професійні шкідливості - 4%;
- Алкоголь і його сурогати-3%;
- Географічні фактори (сонячне випромінювання, іонізуючі випромінювання - 3%);
- Забруднення середовища - 2%;
- Ліки-1%;
- Промислові продукти - 1%;
- Харчові добавки - 1%;
- Невідомі фактори - 3%.

Як випливає з наведених даних, за ризиком захворювань і смертності (не тільки від раку) куріння значно випереджає багато інших чинників.

Про несприятливий вплив хімічного забруднення навколишнього середовища свідчить аналіз стану здоров'я жителів Санкт-Петербурга, проведений в 1990 р. Було



встановлено, що в Санкт-Петербурзі більш висока (в 1,5-2 рази) захворюваність злоякісними новоутвореннями порівняно з 44 містами Росії і 150 містами колишнього СРСР; в 2,5-3 рази вище частота хвороб шкіри; в 1,5 рази частіше зустрічаються хвороби сечовивідних шляхів, а у дітей-в 3,5-5 разів. Спостерігається також тенденція до зростання числа викиднів.

Поняття про канцерогенні речовини виникло на підставі спостереження над професійним захворюванням - раком шкіри у сажотрусів і працівників анілінофармацевтичної промисловості.

Канцерогенні речовини (канцерогени, онкогенні речовини) - хімічні речовини, вплив яких достовірно збільшує частоту виникнення пухлин (доброякісних та/або злоякісних) в популяціях людини та/або тварин та/або скорочує період розвитку цих пухлин. Слід розрізняти поняття «канцерогенність речовини» і «канцерогенна небезпека».

Канцерогенність речовини свідчить про можливість розвитку злоякісних новоутворень і дозволяє порівнювати інші речовини за цією ознакою при безпосередньому впливі їх на людей або тварин.

Канцерогенна небезпека включає в себе крім канцерогенності речовини додаткові чинники: поширеність речовини, можливість контакту з нею у виробничих або побутових умовах, її стабільність в навколишньому середовищі або в місцях потенційних контактів з ним.

Канцерогенні речовини значно розрізняються як за виом виду викликаних ними злоякісних новоутворень, так і за механізмом дії на організм. Тому канцерогени класифікують, розділяючи їх на відповідні групи.

Всі відомі канцерогенні речовини умовно ділять на три групи:

- Речовини безпосередньої місцевої дії;
- Речовини віддаленої органотропної дії;
- Речовини множинної дії.

Дія останніх двох груп здійснюється через продукти їх обміну в організмі (метаболіти).

Відповідно до іншої класифікації серед канцерогенів розрізняють агенти прямої і непрямой дії. До канцерогенів прямого дії відносять високореакційні речовини, здатні безпосередньо реагувати з біополімерами, наприклад етиленоксид, азотисті іприти і ін Канцерогени непрямой дії самі по собі досить інертні, але перетворюються в активні сполуки під дією ферментів клітини, наприклад монооксидаз, що каталізують включення одного атома кисню в молекулу субстрату. В результаті утворюються речовини, які реагують з біополімерами. За таким механізмом відбувається метаболітична активація непрямой канцерогену N-нітрозодіаміна, яку можна представити схемою



Утворений при цьому метилдіазогідроксид здатний алкілувати біополімери клітини, в тому числі ДНК. Припускають, що при цьому найбільш важливою мішенню є гуанін-пуринова основа складу  $\text{C}_6\text{H}_5\text{ON}_5$ , що входить до складу нуклеїнових кислот і нуклеотидів. Алкілування гуаніну за атомом кисню призводить до виникнення мутацій. У наведеній вище схемі процесу утворюється токсична речовина - формальдегід, який в результаті летального синтезу в організмі перетворюється в ще більш токсичну мурашину кислоту.

Мутації виникають в процесі відновлення ДНК, якщо пошкоджена ділянка відновлюється з помилками через порушення первинної послідовності нуклеотидів, які копіюються при самовідтворенні ДНК і, таким чином, передаються в ряду клітинних поколінь. Такі зміни можуть з'явитися і в розташуванні генів в геномі. Подальші зміни викликають промотори, які призводять клітку в стан вираженої пухлинного переродження і до розвитку новоутворень, що не піддаються

контрольованому зростанню.

Багато канцерогенів мають здатність індукувати пухлини в певних органах.

Наприклад, 2-нафтиламін та бензидин викликають у людини рак сечового міхура, вінілхлорид - пухлини печінки, азбест - пухлини плеври й очеревини і т.д.

До найбільш поширених канцерогенів відносять азбест - природний гідросилікат, використовується як будівельний матеріал. До групи азбесту входить кілька мінералів (наприклад, хризотил-А складу  $Mg_6(Si_4O_{11}(OH))_6 \cdot H_2O$ , крокидоліт-А -  $2NaO \cdot 6(Fe, Mg)O \cdot 2Fe_2O_3 \cdot 17SiO_2 \cdot 3H_2O$ ). Азбест здатний розщеплюватися на тонкі та міцні волокна. До групи поширених канцерогенів входять також бензпірени, антрацени, бензол, ДДТ, дихлоретан, кадмій, миш'як, формальдегід, пестициди, стимулятори росту рослин та інші речовини.

Згідно з даними МАВР, було виділено 9 виробничих процесів і 30 сполук, продуктів або груп сполук, безумовно здатних викликати пухлини у людини. Ще 13 речовин розглядалися як агенти з вельми високою ймовірністю канцерогенного впливу на людину.

До безумовних канцерогенів відносяться: азотиоприн, або імуран; протипухлинні засоби; циклофосфан; хлорбутин; мілеран; мілфалан; азотистий іприт; вінкрисдин (алкалоїд, що міститься в рослині барвінок рожевий); преднізолон; фенацетин; вінілхлорид; диетилстильбестрол; бензидин; 4-амінобіфеніл; миш'як та його сполуки; хром та його деякі з'єднання; кам'яновугільні дьоготь і пек; нафтові та сланцеві масла; сажа; азбест; тютюновий дим; жуйка, яка містить листя бетелю та тютюну; жувальний тютюн.

До умовних канцерогенів для людини відносять: акрил онітріл; деякі афлатоксини; 1,2-бензопірен; берилій та його сполуки; диметил- і диетилсульфати; нікель і його деякі з'єднання; прокарбазин; о-толуїдін; фенацетин; креозот та ін.

Підвищена частота виникнення злоякісних пухлин спостерігається на підприємствах газифікації вугілля, при очищенні нікелю, при підземному видобуванні гематиту (червоного залізняку), в шахтах, загазованих радоном; в гумовій, меблевій і взуттєвій промисловості; при виробництві коксу та ізопропілового спирту з використанням  $H_2SO_4$ .

У побуті канцерогенні речовини надходять в організм людини з продуктами куріння тютюну, які викликають рак легень та інших органів, з вихлопами двигунів внутрішнього згоряння, димовими викидами від опалювальних систем і промислових підприємств, мікотоксинами (отруйними речовинами, що містяться в грибах).

Доведена можливість синтезу в шлунку людини канцерогенних нітрузоамінів з вторинних амінів і нітритів. Ендогенні канцерогени утворюються в організмі при порушенні обміну деяких амінокислот, зокрема триптофану і тирозину.

Ультрафіолетове випромінювання сонячного спектра, спеціальних ламп, що застосовуються в соляріях, також представляє канцерогенну небезпеку. Під впливом ультрафіолетового випромінювання відбуваються порушення в організмі на клітинному рівні: виникають речовини, що блокують відновлення ДНК і синтез РНК. Такі процеси призводять до збільшення числа онкологічних захворювань шкіри. Так, зазначено, що під час неконтрольованого сонячного загоряння в США щорічно захворює раком шкіри до 600 тис. чоловік.

Походження, хімічна будова і дія канцерогенів різна, тому виникає необхідність їх класифікації за різними ознаками і властивостями.

За походженням канцерогени ділять на природні і штучні.

Природні джерела канцерогенів найчастіше не залежать від діяльності людини. Їх внесок в онкозахворюваність вважається незначним. Встановлено, що щодоби на поверхню землі випадає 170 т (близько 60 ТОВ т/рік) метеоритного пилу, у складі якого виявляються канцерогенні поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ). Велика кількість пилу викидається в атмосферу вулканами. В даний час на планеті діє

близько 520 вулканів, щорічний викид ними хімічних речовин становить 3-6 млрд. т (аерозолі, попіл, лава, гази). З попелом в атмосферу може вступити до 12-24 т тільки одного високо канцерогенного бенз(а)пірену, не рахуючи інших ПАВ.

Виявлено та досліджено природні джерела канцерогенів (не рахуючи відомих і використовуваних родовищ азбесту), що виділяють радіонукліди, афлатоксини, миш'яковмісні руди та ін. Так, значне число злоякісних захворювань шкіри спостерігається на південно-західному узбережжі о. Тайвань, де населення користується водою з високим вмістом миш'яку - до 1,8 мг/л (ГДК миш'яку в Росії встановлено 0,05 мг/л), що становить перевищення норми в 36 разів.

Іноді канцерогени природного походження можуть накопичуватися в біоті та по харчових ланцюгах потрапляти в організм людини (токсини синьо-зелених водоростей, афлатоксини).

*Штучні (антропогенні) джерела канцерогенів*, з'явилися, коли люди навчилися користуватися вогнем (близько 500 тис. років тому). Можливо, першими штучними канцерогенами були продукти піролізу білків, що виходять в процесі приготування їжі на вогні. Накопичення штучних канцерогенів зростала з розвитком промислового виробництва і застосуванням не завжди досконалих технологій. Наприклад, виробництво бензолу, що викликає у людей лейкози, становить щорічно 12 млн. т. Поліхлорованих біфенілів (ПХБ) вироблено на даний час 1200000 т. Незважаючи на заборону випуску та використання ПХБ, їх концентрація у всіх середовищах біосфери і біооб'єкті не знижується.

За хімічною структурою канцерогени поділяють на окремі групи за класами сполук та іншими ознаками. Виділяють ПАВ і гетероциклічні сполуки, ароматичні аміносполуки, ароматичні азосполуки, нітросоаміни і нітраміни, метали, металоїди і неорганічні солі.

Класифікація канцерогенів в залежності від їх участі в різних стадіях раку заснована на функціях, виконуваних ними при розвитку пухлин. Наприклад, токсиканти-ініціатори канцерогенезу мають властивості до прямої взаємодії з ДНК, у той час як промотори впливають на розвиток пухлини «полегшено» - за допомогою мембрано токсичних ефектів. Проте останнім часом отримані дані про те, що деякі ксенобіотики, що вважалися раніше промоторами, здатні до прямої взаємодії з ДНК. Звідси випливає, що провести чітку грань між ініціаторами і промоторами іноді складно.

Класифікація за ступенем доведеності ролі конкретного речовини або фактора в етіології пухлин представляється найбільш важливою, так як вона базується на науково обґрунтованих експериментальних даних. Одним з головних висновків з цієї області досліджень являється припущення, що якщо речовина А є канцероген для щурів і мишей, то розсудливо припустити, що вона також канцерогенна для людей.

Найбільш повна класифікація канцерогенних речовин розроблена МАІР. У переліку представлені дані про 747 канцерогени (з 1972 по 1992 р.). Цей список безперервно поповнюється у міру надходження нових відомостей.

*Перша група* переліку канцерогенів включає речовини, виробничі чи інші фактори, для яких є безумовними доказами небезпеки виникнення пухлин у людини. У цю групу увійшло 57 чинників, причому не тільки окремі сполуки, які використовуються побуті, медицині, сільському господарстві, промисловості, але й самі виробничі умови.

*Друга група* об'єднує ті чинники, які «ймовірно» (probably - тобто з високим ступенем доведеності) або «можливо» (possibly - з меншим ступенем доведеності) канцерогенні для людини. Виходячи з такого становища, друга група ділиться на дві підгрупи:

- *Підгрупа 2А* містить 51 фактор, у тому числі окремі хімічні сполуки, наприклад акрилонітрил, формальдегід, діетиламін, диметилсульфат та ін.;

- Підгрупа 2Б містить 192 фактори, у тому числі окремі хімічні речовини та групи хімічних речовин, наприклад кобальт, ДДТ, акриламід, нітропірени, ПХБ та ін.

Третя група включає 446 хімічних речовин, які в даний час на підставі наявних даних не можуть бути строго класифіковані щодо їх канцерогенного ризику для людини.

Четверта група об'єднує агенти, для яких існують переконливі докази відсутності канцерогенної небезпеки для людства (станом на 1992 р. тут значилося тільки одна речовина - капролактамі).

Для профілактики онкозахворювань вельми важливе значення мають заходи особистої гігієни. Велику роль відіграє профілактика забруднення атмосферного повітря та стічних вод, що може бути досягнуто поліпшенням спалювання палива, нейтралізацією вихлопних газів двигунів внутрішнього згоряння, контролем промислових викидів та впровадженням більш прогресивних технологічних процесів на виробництві.

Дія канцерогенів може бути ослаблена за допомогою вітамінів (рибофлавіну, аскорбінової кислоти, вітаміну Е,  $\beta$ -каротину), мікроелементів (солей селену і цинку), ряду інших хімічних сполук (наприклад, теураму, деяких стероїдів).

Лікування онкологічних захворювань в даний час проводиться з використанням фізичних методів, методами хіміотерапії та хірургії. Однак у багатьох випадках вдається лише уповільнити розвиток злоякісних пухлин або полегшити страждання хворого. Для вирішення проблеми повного лікування онкохворих потрібні зусилля вчених багатьох країн.

## 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  $\text{CHCl}_3$ , чотирихлористий вуглець  $\text{CCl}_4$ , метилхлорид  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , трихлоретилен  $\text{C}_2\text{Cl}_3$ , вінілхлорид  $\text{CH}_2=\text{CHCl}$  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 спостерігалось. 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 спостерігалось 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.

Серед розчинників зустрічаються речовини з однаковим типом дії, окремі представники яких наведені в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

### Токсична дія розчинників на організм

Вид токсичної дії	Органічні розчинники
Нейротоксична дія	<i>n</i> -гексан, толуол, стирол, метилетилкетон, сірковуглець, трихлоретилен та ін.
Мутагенна дія	Бензол, толуол, стирол і ін.
Канцерогенна дія	Бензол, 1,4-діоксан, хлороформ та ін.
Дія на репродуктивну функцію	1,4-діоксан, диметилдіоксан, ксилол, бензин та ін.
Пошкодження зорового аналізатора	Метанол, вищі спирти та ін

## 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, слабкість, 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:



**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 являється 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 за схемою:

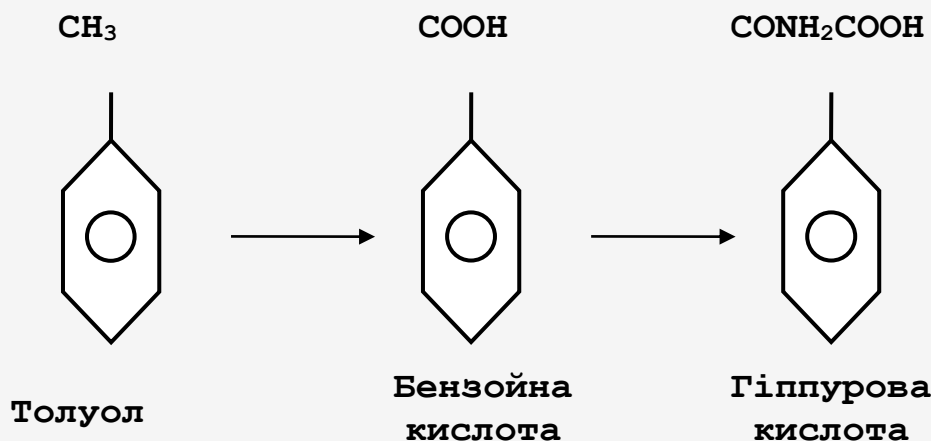


Рис 6.1. Схема виведення продуктів метаболізму бензолу.

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 тремор, атрофія мозочка.

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

**Аліфатичні спирти (спирти).** Первинні спирти окислюються до альдегідів, а потім до карбонових кислот. Невелика частина введеної дози утворює кон'югати з глюкуроною 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/м<sup>3</sup>.

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 глюкуроною 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 мало ймовірно 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 оксигенобаротерапія. 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 глюкуроною кислотою виводяться з організму. Ацетон частково виводиться з повітрям, що видихається в незміненому стані (10%), в значній мірі



окислюється до  $\text{CO}_2$  (50%), частково у вигляді фрагментів включається в глікоген і інші речовини клітини.

**Складні ефіри.** Метилацетат, етилацетат, етилпропіонат та інші гідролізуються ферментами в алкоголі і кислотні залишки, потім виводяться у вигляді комплексів з глюкоуроною 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 п-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  $\text{CCl}_3^+$  - вільний радикал, який ініціює пероксидне окислення ліпідів. Велика частина чотирихлористого вуглецю виводиться в незміненому вигляді, невелика частина піддається окисленню до  $\text{CO}_2$ .

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 етилені, 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.

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  $375 \text{ мг/м}^3$  і в якості допустимого короточасного впливу (15 хв) не повинна бути більше  $800 \text{ мг/м}^3$ ;

- По ксилолу рекомендована концентрація не більше  $215 \text{ мг/м}^3$  в якості орієнтовного рівня впливу протягом робочого дня;

- По сірковуглецю  $10 \text{ мг/м}^3$  як середньозважена ГДК за робочий день для чоловіків і  $3 \text{ мг/м}^3$  - для жінок репродуктивного віку; короточасний вплив - не більше  $60 \text{ мг/м}^3$ ;

- По трихлоретилену в якості середньозваженої ГДК за робочий день рекомендована концентрація не більше  $135 \text{ мг/м}^3$ ; допустимий короточасний вплив -  $1000 \text{ мг/м}^3$ .

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

## Лекція 7 ТОКСИКОЛОГІЯ ТЯЖКИХ МЕТАЛІВ

### 7.2. Механізми токсичної дії важких металів на організм людини

Важкі метали і миш'як накопичуються у високих концентраціях і тривало депонуються в нирках і печінці, що пояснюється високим вмістом в нирковій і печінковій тканинах особливого білка - металотіоніна, багатого тіоловими SH-групами, що забезпечують біологічну активність більше 50% білків-ферментів. Важкими металами блокуються також амінні, карбоксильні та інші групи білкових молекул.

Іони  $Pb^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Hg^+$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  в біосередовищах утворюють найбільш міцні зв'язки з м'якими основами, перш за все з білками, пептидами та амінокислотами. Але ці метали одночасно можуть приєднуватися, хоча і менш міцно, до інших групувань білків, утворюючи хелати. Так,  $He^{2+}$  і  $Pb^{2+}$  найбільш активно зв'язуються з SH-групами білків і пептидів.

Відомо, що характер дії токсиканту визначається не тільки його властивостями і дозою в початковому стані, але і його проміжними і кінцевими метаболічними формами. Метали та їх сполуки, на відміну від багатьох органічних сполук, потрапляючи в організм, багаторазово можуть змінювати свою форму. У результаті взаємодії з окисно-відновними буферними системами клітини, при якому здійснюється перенесення електронів, ступінь окислення металів змінюється. При цьому перехід в стан нижчого ступеня окислення для більшості перехідних металів зазвичай пов'язаний зі зменшенням їх токсичності (табл. 7.1).

З'єднання одного і того ж металу, але різного ступеня окислення виявляють неоднакову ступінь токсичності внаслідок різної здатності утворювати малорозчинні з'єднання з біокомплексом і неоднакової спорідненості до білків і ферментів. Залежність токсичної дії від ступеня окислення металу досить чітко проявляється при надходженні оксидів металів в організм у вигляді пилу інгаляційним шляхом. Оксиди більшості перехідних металів (наприклад, марганцю, молібдену, ванадію та ін.) у вищій ступені окислення мають більшу здатність подразнювати слизову оболонку органів дихання і легеневу тканину, викликаючи бронхопневмонію.

Існує тісний зв'язок між токсичністю металу та його фізико-хімічними властивостями. Токсичність зростає зі збільшенням атомної маси металів і залежить від здатності до дисоціації їх комплексів з білками, від розчинності сполук у воді і ліпідах.

Таблиця 7.1

#### Порівняльна токсичність оксидів деяких металів в різних ступенях окислення (при підшкірному введенні в організм миші)

Оксиди металів	ЛД50 металу (у перерахунку на елемент), мг/кг
MnO	1000
Mn <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	615,7
MnO <sub>2</sub>	422
CoO	125
Co <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2064
MoO <sub>2</sub>	317,5
MoO <sub>3</sub>	94
V <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	45
V <sup>2</sup> O <sub>5</sub>	55

Більш слабка іонізація оксидів робить їх менш токсичними в порівнянні з розчинами солей тих же металів.

Більшість перехідних металів у відновленій формі утворюються в організмі краще розчинні і легше виводимі з'єднання. На цій властивості заснована їх

детоксикація шляхом відновлення аскорбіновою кислотою. Наприклад, іони шестивалентного хрому проникають в еритроцити і можуть викликати при високих концентраціях їх розпад (гемоліз). Цей ефект відсутній при впливі іонів тривалентного хрому у багато разів більшої концентрації. В організмі може відбуватися відновлення  $\text{Cr}^{6+}$  в малотоксичну форму  $\text{Cr}^{3+}$  аскорбіновою кислотою. Іони  $\text{Cr}^{3+}$  можуть бути видалені з організму достатньо швидко з допомогою деяких речовин (піросульфату натрію, виннокамінної кислоти та ін.).

В силу близьких геометричних розмірів, заряду і поляризації комплексів, утворених іонами багатьох металів з клітинними лігандами, проявляється здатність імітувати властивості ендogenous субстратів (ефект молекулярної й іонної мімікрії). Наприклад, близькість атомних радіусів  $\text{Pb}^{2+}$  і  $\text{Ca}^{2+}$  дозволяє іону свинцю замінювати останній в важко регуляторних процесах, обумовлюючи акумуляцію і депонування важкого металу, зокрема свинцю, в кістках і його перманентне надходження в кров.

При дії токсичних іонів на металоферменти, в яких біогенний метал пов'язаний з білком, заміна іона біоелемента іоном важкого металу веде до повної втрати активності ферменту. Так, в Zn-залежних ферментах, наприклад в карбоангідрази, заміна  $\text{Zn}^{2+}$  відповідно іонами  $\text{Hg}^{2+}$  і  $\text{Pb}^{2+}$  призводить до випадання цих ферментів з регулювання ряду життєво важливих процесів в організмі.

В основі токсичної дії важких металів лежать їх хімічні властивості, в першу чергу висока спорідненість з SH-групами білків, процеси полідентатного зв'язування, а також реакції конкурентного заміщення металу, насамперед  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  і деяких інших у метало-ферментах.

Ще одним і, мабуть, універсальним механізмом токсичної дії важких металів є активація вільнорадикального і пероксидного окислення, ушкоджує найважливіші молекулярні і надмолекулярні структури білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, біомембран.

Слід зазначити, що генерація активних форм кисню, вчасності ОН, стимулює деградацію органічних сполук ртуті ( $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}^+$ ) в металеву ртуть, тобто змінює токсичну форму металу.

Особливу роль в біотрансформації та детоксикації важких металів ( $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  і ін.) грає глутатіон (Г-SH), який виступає як водорозчинний антиоксидант. За рахунок відновленої SH-групи та інших функціональних груп цей трипептид здатний зв'язувати і транспортувати важкі метали. Тому внутрішньоклітинний фонд Г-SH є важливим фактором у процесах біотрансформації, транспорту і виведенні важких металів з органів і тканин.

У багатьох випадках виведення іонів металів з організму відбувається нерівномірно, багатофазно, причому кожна фаза має свою експоненціальну криву. Наприклад, велика частина вдихуваних парів ртуті видаляється з організму нирками протягом декількох годин, але видалення її залишкових кількостей затягується на кілька днів; виділення залишкових кількостей цинку триває більше 150 діб.

### 7.3. Характеристика отруєнь важкими металами

Гострі отруєння важкими металами можуть виникати при аварійних ситуаціях, нещасних випадках на виробництві та в побуті (випадкові отруєння). Статистика МОЗ свідчить про наявність гострих отруєнь отрутами даної групи, в тому числі і зі смертельним кінцем, число яких при інтоксикації розглянутими токсикантами може досягати 20-25% загального числа отруєнь ОР. Найбільш частим шляхом проникнення даного виду отрут в організм можна вважати пероральний. У 97% хворих, що надходять в клініку з гострими отруєннями, ураження шлунково-кишкового тракту, обумовлене головним чином прижигальною дією іонізованих форм токсиканту.

Спільними симптомами отруєння є такі, як біль при ковтанні, нудота, блювання, металевий смак у роті. У важких випадках у постраждалих вже в перші години виникають стравохідно-шлункові і кишкові кровотечі, зниження артеріального кров'яного тиску. Нудота і блювання, опік слизових оболонок травного тракту - найбільш часті ознаки гострих отруєнь сполуками ртуті, міді, хрому, миш'яку. Для більшості отрут цієї групи, особливо для міді, свинцю, характерний розвиток гемолітичної і гіпохромної анемії (зміни складу крові). Токсична дія важких металів і миш'яку, особливо їх органічних сполук, проявляється в широкій гамі психоневрологічних симптомів, аж до токсичної енцефалопатії (ураження мозку).

**Отруєння кадмієм.** При отруєнні кадмієм характерні підвищена збудливість, дратівливість або пригнічення, безсоння, головна біль і запаморочення. Гостре отруєння кадмієм проявляється у вигляді блювоти, спазм кишечника; воно може виникнути навіть від питної води або інших, особливо кислих, рідин, які контактували з кадмієм - сполуками, що містяться у водопровідних трубах, машинах або в глазураній кадмієм посуді.

Потрапивши з їжею в організм, кадмій транспортується кров'ю в інші органи, де він зв'язується глутатионом і гемоглобіном еритроцитів. Кров курців містить приблизно в сім разів більше кадмію, ніж у некурящих. Хронічне отруєння кадмієм руйнує печінку, призводить до порушення функції нирок. Особливо серйозну форму кадмієвого отруєння описали в Японії як хворобу ітаї-ітаї (японський еквівалент російського вислову «ох-ох»). Назва хвороби походить від болю в спині і ногах, що супроводжує декальцифікацію кісток (зазвичай у старих жінок), яка призводить до ламкості кісток (відомий випадок з 72 переломами в однієї людини). Відзначалася також сильна дисфункція нирок у зв'язку з протеїноурією (поява білка в сечі), що продовжується навіть після припинення контакту з кадмієм. Це захворювання веде до смерті.

При інгаляційних отруєннях, викликаних вдиханням парів і пилу оксиду кадмію в концентрації більше  $1 \text{ мг/м}^3$  протягом восьмигодинної робочої зміни або в більш високих концентраціях за менший час розвивається токсична пневмонія, а потім набряк легенів. Симптоми отруєння з'являються через 1-8 год. прихованого періоду (при більш низьких концентраціях явища інтоксикації спостерігаються через 10-36 год.). Перший признак отруєння - подразнення гортані. Потім з'являються сильний кашель, важка задишка, підвищення температури, біль у грудній клітці, нудота, блювання, ціаноз, набряк легень. В цей період спостерігаються подразнення слизових оболонок верхніх і глибоких дихальних шляхів, солодкий смак у роті, біль в області чола, запаморочення, слабкість, нудота, біль в надчеревній ділянці. Виникають трахеїт, бронхіт з нападами судомного кашлю з мокротинням, сильною задишкою і синюхою, часто розвиваються пневмонія, набряк легень, виникає біль за грудиною, в суглобах, застійні явища, розширення серця, збільшення печінки. При отруєнні кадмієм в крові підвищується кількість лейкоцитів, нейтрофілів і еритроцитів. Лейкоцитоз зникає через два дні після припинення контакту з кадмієм, але зберігається збільшене число еритроцитів.

При важких інгаляційних отруєннях можлива смерть на третю-п'яту добу від набряку легенів або бронхопневмонії.

**Отруєння ртуттю.** Ртуть токсична в будь-якій своїй формі. Різні ртутні солі використовувалися раніше як терапевтичні засоби (наприклад, меркурбензоат застосовували для лікування сифілісу і гонореї). Використання же ртутних реагентів в якості інсектицидів і фунгіцидів призвело до слабких і сильних отруєнь, що торкнулася тисячі людей.

При вдиханні ртутні пари активно абсорбуються і акумулюються в мозку, нирках, яєчках. Ртуть долає плацентарний бар'єр; гостре отруєння викликає руйнування легенів. У тканинах організму елементарна ртуть перетворюється в іон,

який з'єднується з молекулами, що містять SH-групи, в тому числі з макромолекулами білків. Тривала дія на організм ртуті викликає порушення функцій нервової системи, втому, а при більш важких формах отруєння - характерний ртутний тремор, коли дрібне тремтіння через кожні кілька хвилин переривається помітним трясінням.

Приєм всього лише 1 г розчинної ртутної солі смертельний. Солі ртуті акумулюються в нирках, але вони не здатні, як елементарна ртуть, швидко проходити кров'яний або плацентарний бар'єри. Гостре отруєння при ковтанні ртуті призводить до осадження білків з мукомебран ШКТ, викликаючи біль, блювоту і понос. Якщо пацієнт при такому отруєнні виживає, то критичним органом виступає печінка. Має місце певний гемоліз еритроцитів.

Органічні похідні ртуті, наприклад хлорид метилртуті  $\text{CH}_3\text{HgCl}$ , високотоксичні через їх летючості. При вдиханні парів або при надходженні з їжею іони  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$  активно абсорбуються і попадають в еритроцити, печінку і нирки, осідають у мозку (у тому числі і в мозку плода), викликаючи серйозні кумулятивні незворотні порушення центральної нервової системи. Токсичний ефект може бути прихованим, і симптоми отруєння здатні проявитися навіть через кілька років.

**Отруєння свинцем.** При гострих отруєннях сполуками свинцю у людини відзначаються металевий смак у роті, головний біль, нудота, слинотеча, блювання, втрата свідомості, нерідко біль в животі, пронос із слизом, часто з кров'ю, сильна спрага, відчуття печіння в роті, набухання і кровоточивість ясен. Надалі з'являються нестійкість ходи, тремор, паралічі кінцівок, зниження гостроти зору і слуху, сліпота, біль в суглобах, утруднене ковтання, мимовільне сечовипускання і дефекація – типова картина токсичної енцефалопатії.

Найбільш показові гострі отруєння тетраетилсвинцем (ТЕС) - сильною отрутою, що вражає центральну нервову систему і здатним накопичуватися в організмі. Прихований період дії становить від декількох годин до декількох діб. Токсичність пов'язана з утворенням в організмі триетилсвинцю - активного інгібітору метаболічних процесів. У початковій фазі отруєння виявляється розлад умовно-рефлекторної діяльності, потім розвиваються розлади нервової системи. Відмічається головний біль, слабкість, швидка стомлюваність, втрата апетиту, розлад сну, уповільнення серцевої діяльності, зниження кров'яного тиску, падіння температури тіла, слинотеча, пітливість і інші симптоми. Характерно наростання психопатологічних явищ (галюцинації, психомоторне збудження, розлад свідомості). Можливі параліч лицьового нерва, гальмування рефлексів або їх посилення. При гострих отруєннях з'являються нервово-судинні зміни.

**Отруєння хромом.** З усіх сполук хрому найбільш отруйні хромати і біхромати, останні токсичніші. При попаданні всередину організму сполуки хрому викликають блювоту, опіки слизової оболонки рота, стравоходу, шлунка, виразки. Типовою ознакою токсичної дії сполук хрому служить прорив хрящової частини носової перегородки. Останнім часом з'явилися дані, що дозволяють говорити про канцерогенну дію хрому. При гострих отруєннях хром накопичується в печінці, нирках, ендокринних залозах.

**Отруєння міддю.** Отруєння міддю в основному відбувається в комбінації, наприклад зі свинцем і цинком.

Значна кількість міді, що потрапила в ШКТ, дратує нервові закінчення в шлунку і кишечнику і викликає блювоту. Надлишок міді веде до зупинки росту, гемолізу і низькому вмісту гемоглобіну, а також до порушення функцій печінки, нирок, мозку.

**Отруєння цинком.** У людини цинк входить до складу понад 20 металоферментів, включаючи метаболізм нуклеїнової кислоти. Велика частина цинку міститься в еритроцитах як необхідного кофактора для ферменту карбоангідази.

Споживання надмірної кількості солей цинку може призводити до гострих кишкових порушень, що супроводжується нудотою. Гострі отруєння цим елементом траплялися при споживанні кислих фруктових соків, упакованих в гальванізовані (покріті цинком) сталеві контейнери. Випадки хронічних отруєнь цинком у людей не відомі, оскільки вони можуть проявлятися нечітко. Так, при конкуренції цинку і міді надлишок цинку в організмі може викликати дефіцит міді, якщо остання присутня в мінімальній кількості. Точно так же надлишок цинку здатний сповільнювати розвиток кісткового скелета у тварин, якщо кальцій і фосфор присутні в мінімальних кількостях.

**Отруєння нікелем.** Гостра токсичність цього елемента по-різному проявляється в залежності від його співвідношення в організмі з кальцієм, кобальтом, міддю, залізом і цинком. Участь нікелю в утворенні і руйнуванні клітинних структур обумовлено ступенем його зв'язків з сіркою і структурою утворених комплексів. При попаданні всередину організму іон нікелю викликає гострий шлунково-кишковий дискомфорт. Хронічна інтоксикація нікелем приводить до руйнування серцевої та інших тканин. Елементарний нікель, володіючи високою активністю, сорбується зваженими в повітрі частинками, а надходження через дихальні шляхи може бути головною причиною його присутності в організмі міських жителів. Епідеміологічні обстеження робітників, пов'язаних з виробництвом нікелю, показують, що він і його сполуки можуть викликати ракові захворювання порожнин носа і горла, а також легких.

Таким чином, навіть коротка характеристика клінічної картини гострих отруєнь тіоловими отрутами (важкими металами) дає представлення про складне взаємовідношення загальних неспецифічних і притаманних суто цій групі токсикантів специфічних ознак ураження, ступінь і широта прояви яких носить дозозалежний характер. Однак при одноразовому надходженні отрути в організм не можуть проявитися його кумулятивні властивості, які надзвичайно важливі саме для токсичності важких металів. Вони проявляються в повній мірі в картині хронічного отруєння.

#### **7.4. Основні принципи захисту організму і лікування отруєнь важкими металами**

Розглянуті механізми впливу важких металів на організм людини дозволяють запропонувати деякі загальні принципи терапії інтоксикацій. Профілактичне і лікувальне комбіноване застосування антиоксидантів (антиокислювачів) - як ліпідо-, так і водорозчинних, включаючи похідні селену, а також препаратів, що діють як «пастка» вільних радикалів.

1. Терапія з використанням тіолмістких речовин (ліпоамід, унітіол, 3-дімеркаптопропіонова і 2,3-дімеркаптопропіонсульфонова кислоти та ін.), не тільки зв'язують іони важких металів, але і виступають в якості антиоксидантів і протекторів SH-груп білків.

2. Використання препаратів, контролюючих рівень внутріклітинного кальцію.

3. Стимуляція біосинтезу глутатіону з використанням попередників ацетилцистеїну, метіоніну, глутамінової кислоти.

4. Стимуляція синтезу металотіонінів під дією препаратів малотоксичних біогенних металів, наприклад цинку.

5. Інтенсивна вітамінотерапія з використанням вітамінних комплексів, не тільки виконує коферментну і антиоксидантну функції, але і володіє здатністю до утворення нетоксичних похідних металів або перешкоджають їх зв'язуванню з біомолекулами клітини. Зокрема, при інтоксикації свинцем перспективний комплекс вітамінів B1, B6, B12, C, фолієва кислота; при інтоксикації ртуттю - масивні дози вітамінів E і C;

нейротоксичну дію кадмію ослабляють комбінацією вітамінів С, В, Е, каротину.

У всіх випадках перевага повинна бути віддана природним комплексам у вигляді фіто-і дієтотерапії.

Клінічні форми отруєння у людей, що контактують з важкими металами, повинні служити підставою для проведення курсу детоксикації організму. Найбільш ефективні для видалення з організму важких металів гемодіаліз, ультра-і гемофільтрація, гемо-та ентеросорбція. Вони добре поєднуються зі способами зниження концентрації отрути в біологічних рідинах організму з використанням інфузійних засобів, плазмозамінних препаратів та переливання крові.



## Лекція 8 ДЕТОКСИКАЦІЯ ОРГАНІЗМУ

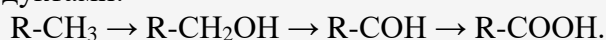
*Детоксикацією* називають хімічні перетворення, в результаті яких отруйні або сторонні для організму речовини (ксенобіотики), що надходять із зовнішнього середовища (їжа, повітря, вода і т.д.) або утворюються в процесі метаболізму, переводяться в нешкідливі продукти і виводяться з організму. Природна детоксикація відбувається в основному в печінці і до деякої міри в нирках. Хімічні реакції, які каталізуються ферментами і відбуваються під дією інших агентів, в результаті яких шкідливі речовини видаляються з організму, можна поділити на кілька типів, з яких чотири є основними: реакції окислення, відновлення, гідролізу і синтезу.

*Реакції окислення* відбуваються у всіх тканинах організму під дією кисню, переносником якого є гемоглобін крові, а також за рахунок кисню, що виділяється при розпаді пероксидних сполук. Велику роль в процесах окислення відіграють і інші оксиданти, наприклад радикали. Типовим прикладом є окислення бензолу за схемою:

бензол → фенол → гідрохінон + пирокатехин → муконовий кислота  
ароматичні та аліфатичні спирти окислюються до кислот:

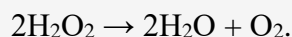
фенілпропанол → фенілпропанова кислота → бензойна кислота.

Кофеїн окислюється, мабуть, в метильовану сечову кислоту. Метальні групи вуглеводнів легко окислюються в карбоксильні; первинні алкоголі і альдегіди є при цьому проміжними продуктами:



З процесами окислення найчастіше пов'язаний і так званий летальний синтез. Відомо, що такі отрути, як метанол, етиленгліколь, анілін і багато інших, окислюються в організмі до метаболітів, за токсичністю перевершують своїх попередників. Наприклад, формальдегід токсичніший метанолу.

Ферменти типу оксидаз мають дуже велике значення для організму, так як безпосередньо беруть участь у використанні молекулярного кисню. Так, пероксидаза розкладає пероксид водню до води і кисню:

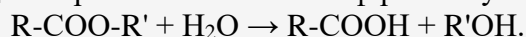


Пероксидаза дає можливість організму використовувати пероксид дню як агента-окислювача. Крім того, в результаті розкладання  $H_2O_2$  зменшується можливість утворення в організмі інших шкідливих пероксидних сполук і радикалів.

*Реакції відновлення* характерні для ароматичних нітросполук. Наприклад, пікринова кислота (2,4,6-тринітрофенолу) відновлюється до пікرامінової кислот (2,6-динітро-4-амінофенол).

Реакції гідролізу беруть участь в процесах гідролізу ОР, що потрапили в організм; активну участь в них беруть гідролази (естерази), які каталізують гідроліз ефірів карбонових кислот, і аліестерази, що каналізують гідроліз аліфатичних спиртів. Арилестерази каталізують гідроліз фенолів та їх похідних. Холінесгераза гідролізує ацетилхолін.

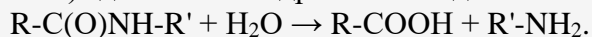
В загальному вигляді естерази впливають на ефіри наступним чином:



Гідроліз атропіну, аспірину і прокаїну відбувається також під дією естераз, наприклад:

ацетилсаліцилова кислота (аспірин) → саліцилова кислота → оцтова кислота.

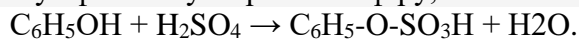
Протеолітичні ферменти (пепсин, трипсин, хімотрипсин, так звані травні ферменти) здійснюють гідроліз пептидного зв'язку  $-C(O)NH-$  в білках:



Реакції синтезу, або утворення при взаємодії з отрутами більш складних, але нетоксичних речовин, або виведення з організму речовин, являється також однією з форм детоксикації. Такі сполуки, як фенол і бензойна кислота, видаляються з

організму у вигляді сполук з глюкуроиновою кислотою, утворюючи прості і складні ефіри.

Сірчана кислота зв'язує фенол з утворенням ефіру, який виводиться з сечею:



Фенол

Фенілсульфат

Амінокислота гліцин взаємодіє своєю аміногрупою з карбоксильною групою, що є у бензольного, фуранового або піридинового кільця, і утворює кислоти, які виводяться з організму з сечею. Саліцилова кислота реагує з гліцином з утворенням саліцилоілгліцину:



Таким чином, в основі процесів природної детоксикації організму лежать основні хімічні процеси взаємодії отрут з ферментами, білками, вуглеводами та ін.

Видалення токсичних речовин, що надійшли в організм, та продуктів їх розкладу або синтезу інших сполук з їх участю є необхідною умовою припинення дії таких речовин на системи живих істот. Тому так важливі методи прискорення і посилення процесів природної детоксикації організму.

### 8.1. Методи активної детоксикації організму

В даний час широко застосовуються як випробувані методи активної детоксикації організму, так і нові методи, засновані на останніх досягненнях науки і техніки. За принципом дії виділяють такі групи методів активної детоксикації:

- Методи посилення природних процесів очищення організму;
- Методи штучної детоксикації;
- Методи антидотної (фармакологічної) детоксикації.

У кожному з цих груп входять декілька методів, що відрізняються один від одного ефективністю та складністю їх застосування. Застосування тих чи інших методів при отруєннях диктується конкретними умовами і можливостями. При наданні постраждалим невідкладної допомоги застосовують досить прості та ефективні методи посилення природної детоксикації організму.

До методів посилення природних процесів детоксикації відносяться:

- Очищення шлунково-кишкового тракту за допомогою застосування рвотних засобів (апоморфін, іпекуана тощо);
- Промивання шлунка (просте і зондове);
- Промивання кишечника (зондовий лаваж, клізма);
- Проносні засоби (сольові, масляні, рослинні);
- Електростимуляція кишечника.

Виклик блювотного рефлексу проводиться для якнайшвидшого видалення токсичних речовин з шлунку. Вважається, що при отруєннях опіковими (їдкими) рідинами - кислотами, лугами та іншими - блювотний рефлекс небезпечний, оскільки повторне проходження таких рідин по стравоходу може підсилити його опік. Однак, на нашу думку, при природній нейтралізації значно збільшується час контакту з тканинами шлунку і тим самим виявляється більший негативний вплив їдких речовин на шлунок і організм в цілому.

Існує також небезпека потрапляння опікової рідини в легені (аспірація) і розвиток важкого опіку дихальних шляхів. В токсичній комі можливість аспірації шлункового вмісту під час блювоти значно збільшується.

Викликати блювотний рефлекс можна, натискаючи на корінь язика пальцем або ложкою.

Зондовий метод промивання шлунка досить ефективний. Однак цей метод необхідно використовувати з певними заходами застороги, особливо при гострих отруєннях, коли потерпілий знаходиться в коматозному стані. Для запобігання

потрапляння блювотних мас в легені необхідна інтубація трахеї (введення трубки). Процедура зондового промивання шлунка повинна проводитися медичним персоналом в присутності лікаря.

Застосування проносних засобів вважається виправданим, але слід мати на увазі, що сольові проносні сульфати натрію ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і магнію ( $\text{MgSO}_4$ , сірчанокисла магнезія) надають позитивний ефект через чотири-шість годин після їх прийому. Тому в разі гострих отруєнь вони неефективні.

## 8.2. Методи штучної детоксикації

До теперішнього часу розроблені і використовуються кілька ефективних методів штучної детоксикації організму. Їх особливістю є те, що вони можуть бути використані в стаціонарних умовах із застосуванням відповідної апаратури і кваліфікованим медичним персоналом. Ці методи суттєво доповнюють природні процеси детоксикації, що дуже важливо при пошкодженні органів виділення і систем організму. Наведемо коротку характеристику деяких методів штучної детоксикації організму.

**Форсований діурез** - спосіб прискореного виведення токсичних речовин з організму з сечею. Цей метод дозволяє видалити з кровоносної системи отруту, що вже всмокталася. Форсований діурез застосовується в основному при отруєнні речовинами, які легко виводяться з організму нирками. Однак цей метод малоефективний, якщо токсичні речовини зв'язані з білками міцними зв'язками, а також якщо отрути належать до жиророзчинних речовин. Швидкість виведення деяких отрут з організму залежить від рН сечі. Щоб сеча мала більш виражену лужну реакцію, постраждалим внутрішньовенно вводять розчини лактату натрію, гідрокарбонату натрію або трісамін. Для стимуляції діурезу застосовують розчини сечовини або маніту.

**Гіпервентиляція (форсоване дихання)** ефективна при отруєнні летючими ОР, які певною мірою виводяться з організму через легені з повітрям, що видихається. Для гіпервентиляції застосовують апарат штучного дихання. Цей метод показаний при отруєнні спиртами, бензином, ацетоном, трихлоретиленом, оксидом вуглецю (II), розчинниками фарб і ін.

**Гемодіаліз** - ефективний метод прискореного виведення токсичних речовин з організму. Він заснований на явищі діалізу, який використовується для звільнення крові від отрут і проводиться за допомогою апарата «штучна нирка». Цей апарат забезпечений напівпроникною мембраною, здатною пропускати низькомолекулярні речовини і іони, які відповідають розмірам її пор розміром її пор і затримувати більші макромолекули і колоїдні частинки. Як напівпроникні мембрани використовують природні (серозні оболонки) і штучні (целофан, купфоран та ін.) Сучасні прилади для гемодіалізу забезпечені високопроникною полісульфоновою мембраною, тому їх можна використовувати для ультрафільтрації.

Метод гемодіалізу ефективний для виведення барбітуратів (снодійні засоби), етиленгліколю, чотирхлористого вуглецю, аніліну, розчинних солей ртуті, миш'яку, кадмію, свинцю та ін. Особливо ефективний гемодіаліз на ранній стадії отруєння.

**Метод розведення** - процес розведення або заміщення біологічної рідини, що містить токсичні речовини, іншою подібною їй біологічною рідиною або штучним середовищем для зниження концентрації токсичних речовин і виведення їх з організму. До процесів розведення відносяться плазмозаміщення, лікувальна лімфорея, перфузія лімфатичної системи, лімфостимуляція. Зазвичай метод розведення є основою для форсованого діурезу, діалізу або сорбції.

Обмінне переливання крові засноване на кровопусканні і заміщенні видаленої крові потерпілого однією групою кров'ю донора. Застосовується також заміщення

плазми хворого плазмою донорів або плазмозамінника.

Сорбція - процес поглинання газів, парів або розчинених речовин поверхнею твердого тіла або рідиною. Найбільшими сорбційними властивостями володіють речовини або матеріали, що мають велику сумарну поверхню. Наприклад, білки крові мають загальну площу розподілу фаз  $8200 \text{ мкм}^2$  в  $1 \text{ мкм}^3$  крові.

Розрізняють біологічні, рослинні і штучні сорбенти. У процесах біологічної сорбції виняткову роль грає альбумін. Серед рослинних сорбентів найбільш широко використовується деревне активоване вугілля. В останні роки для технічних і біологічних цілей створено велику кількість синтетичних сорбентів. У медичній практиці використовуються рослинні сорбенти серії СКТ-6а, ИГИ і т.д., а також штучні - СГУС, СКН та ін. На відміну від діалізу і фільтрації при гемосорбції з допомогою сорбентів можливе виведення з організму токсичних речовин з середньою і великою молекулярною масою. Сорбенти вводяться через рот, і виведення токсичних речовин відбувається природним шляхом.

### 8.3. Антидотна (фармакологічна) терапія

Основоположником антидотної терапії, очевидно, слід вважати Парацельса (1493-1541), який заклав основи сучасної токсикології, довівши, що отрута - хімічна речовина з певною структурою, від якої залежить його токсичність, і від лікарської речовини він відрізняється тільки величиною дози.

Надалі розвиток хімії та біології дозволив запропонувати для лікувальних цілей велике число лікарських хімічних препаратів. Хімічні речовини, що використовуються для лікування отруєнь тваринними, рослинними отрутами і отрутами хімічної етіології отримали назву антидотів, або протиотрут, а способи і методи їх застосування - антидотною терапією.

Антидоти за механізмом дії поділяють на такі групи:

- Запобігають надходження отрути в кров;
- Зумовлюють детоксикацію отрути на стадіях транспорту до біологічних мішеней, вступаючи у фізико-хімічну взаємодію з токсичними речовинами;
- Проявляють фізіологічний антагонізм до отрути і характеризуються конкретною дією;
- Реактивує біологічні мішені, уражені токсином;
- Стимулюють біогенне утворення реактиваторів;
- Забезпечують відновлення біогенних речовин, запаси яких виснажуються при хронічних інтоксикаціях;
- Сприяють виведенню отрути з організму.

Докладне вивчення токсикокінетики хімічних процесів в організмі, механізмів їх біохімічних перетворень і токсичного впливу дії дозволило оцінити можливості антидотної терапії як при гострих, так і при хронічних отруєннях.

Встановлено, що при гострих отруєннях антидотна терапія достатньо ефективна тільки в ранній токсикогенній фазі, тривалість якої залежить від токсикокінетичних особливостей даної отруйної речовини. Найбільша тривалість цієї фази і, отже, термінів антидотної терапії відзначається при отруєннях сполуками важких металів (8-12 діб.), найменша - при впливі на організм високотоксичних, але швидко метаболізуючих речовин, наприклад ціанідів, ФОС, хлорованих вуглеводнів та ін.

Антидотна терапія відрізняється високою специфічністю і тому може бути використана тільки за умови достовірного клініко-лабораторного діагнозу даного виду гострого отруєння. В іншому випадку (при помилковому введенні антидоту у великій дозі) може проявитися і його токсична дія, що значно ускладнить лікування потерпілого.

Ефективність антидотної терапії гострих отруень значно знижується при розвитку важких порушень системи кровообігу та газообміну, що вимагає одночасного проведення необхідних реанімаційних заходів.

Антидотна терапія грає істотну роль в профілактиці станів незворотності при гострих отруєннях, але не робить помітного лікувального ефекту при їхньому розвитку, особливо в соматогенній фазі. Соматогенна фаза характеризується практичною відсутністю отрути в організмі внаслідок її виведення або метаболізму, але також і проявляється ускладненнями – серцево-судинною недостатністю, запаленням легенів і т.д.

Антидотна терапія при підгострих і хронічних отруєннях має свої особливості.

По-перше, виведення з організму токсичних речовин утруднено в тих випадках, коли спостерігається їх депонування в різних органах і тканинах, так як виникає міцний зв'язок отрути зі структурами клітин. При цьому найбільш розповсюджені методи прискореного очищення організму, такі як гемодіаліз і гемосорбція, виявляються малоефективними, і антидотна терапія стає основним методом детоксикації.

По-друге, основне місце в лікуванні хронічних отруень займає застосування лікарських препаратів, що безпосередньо впливають на ксенобіотик, який потрапив в організм, і продукти його метаболізму.

Особливістю застосування лікарських засобів при антидотній терапії є необхідність їх тривалого використання повторними курсами.

Деякі широко розповсюджені антидоти при отруєннях токсичними речовинами наведені в табл. 8.1.

Велику групу антидотів становлять речовини, що вступають з отрутами в хімічну взаємодію, в результаті якої виходять речовини, нешкідливі для організму і виділяються з сечею або калом. В якості антидотів можуть застосовуватися і суміші декількох речовин, що вводяться в організм в певній послідовності або одночасно.

Таблиця 8.1

#### Токсичні речовини і відповідні антидоти

Види токсичних речовин	Антидоти
Метанол, етиленгліколь	Алкоголь етиловий (30%-ний розчин всередину, 5%-ний - в вену)
Грибна отрута блідої поганки	Ліпоева кислота (20-30 мг/кг на добу)
Синильна кислота, ціаніди	Амілнітрит, метиленовий синій і ін.
Метгемоглобіноутворювачі (анілін, нітрати, нітрити та ін)	Метиленовий синій (1%-ний розчин)
ФОС (фосфамід, метилмеркаптофос, карбофос, хлорофос, метафос та ін.)	діпіроксим (15%-ний розчин), діетіксим (10%-ний розчин), атропіну сульфат та ін
Чадний газ, спирти, бензин, ацетон, хлороформ, трихлоретилен, розчинники для фарб і ін.	Гіпербарична оксигенація, гіпервентиляція
Препарати опію (морфін, промедол, кодеїн)	Налорфин (0,5%-ний розчин)

Наведемо коротку характеристику найбільш поширених антидотів.

*Амілнітрит (ізоаміловий ефір азотистої кислоти)* - є ефективним антидотом синильної кислоти HCN, токсична дія якого полягає в придушенні залізовмісних дихальних ферментів клітин за рахунок зв'язування тривалентного атома заліза цих ферментів. Амілнітрит перетворює частину гемоглобіну крові в метгемоглобін, здатний «знямати» HCN з блокованих нею залізовмісних ферментів з утворенням ціанметгемоглобіну, в результаті чого синильна кислота виводиться у вигляді нешкідливих роданідів. Амілнітрит являється судиннорозчинним засобом.

*Антидот ТУМ* - змішана протиотрута, що складається з 25 г таніну, 50 г активованого вугілля і 25 г паленої магнезії (оксиду магнезії). Застосовується при отруєнні алкалоїдами (нікотин, атропін тощо). Однак цей так званий універсальний

антидот виявився малоефективним, оскільки його компоненти частково нейтралізують один одного.

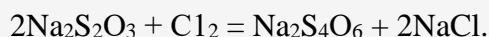
*Антидот метиленовий синій (1%-ний розчин)* застосовують при отруєннях метгемоглобіноутворювачами (аніліном і його похідними, нітратами, нітритами, ціанідами, в тому числі синильною кислотою, оксидом вуглецю(II), сірководнем). Широко застосовується як антисептик у вигляді 1-3%-ного спиртового розчину при опіках, фолікуліту та ін. Володіє окислювально-відновними властивостями, в організмі може перетворювати гемоглобін в метгемоглобін і назад. На цьому засноване застосування метиленового синього в якості антидоту при отруєнні зазначеними вище отруйними речовинами. У малих дозах метиленовий синій антидот відновлює порушену дихальну функцію тканин, відіграє роль каталізатора при перетворенні метгемоглобіну в гемоглобін, послаблює утворення тиреотропного гормону (що викликає каліцтва організмів) гіпофіза. Метиленовий синій антидот у великих дозах - гемолітична («кров'яна») отрута.

*Атронін* та деякі похідні гідроксиламіну  $\text{NH}_2\text{OH}$  є антидотами проти отруйних ФОС. Останні придушують фермент холінестеразу, регулюючи вміст ацетилхоліну, який, накопичуючись в організмі, призводить до отруєння. Ацетилхолін грає важливу роль в процесі нервової діяльності людини і тварин, будучи передатчиком (медіатором) нервових імпульсів. Дія похідних гідроксиламіну і йому подібних речовин виражається в основному у відновленні активності самої холінестерази.

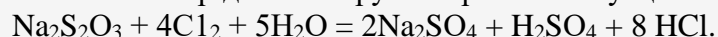
*Вітамін В6 (піридоксол)* є антидотом тубазіда і фтивазіда (останній за хімеотерапевтичній дії близький до тубазіда, але менш токсичний). Вітамін В6 є і антидотом пара-аміносалицилової кислоти (ПАСК), застосовуваної при лікуванні туберкульозу. Вітамін В6 володіє високою бактеріологічною активністю по відношенню до бактерій туберкульозу. Це перший з похідних ізонікотинової кислоти, який знайшов застосування як протитуберкульозний засіб. На виробництві вітамін В6 викликав контактні дерматити (шкірні захворювання) і сенсібілізацію шкіри (підвищення чутливості до шкідливих речовин).

*Ліпоєва кислота* - антидот отрути блідої поганки. Відіграє важливу роль в біохімічних перетвореннях, що протікають в живій клітині, функціонуючи в якості коферменту систем, що здійснюють окисне декарбоксілювання  $\alpha$ -кетокислот. Роль ліпоєвої кислоти в цих системах полягає в проміжному перенесенні водню та ацильних залишків. Виокремлюють ліпоєву кислоту з печінки великої рогатої худоби шляхом гідролізу розбавленою сірчаною кислотою з наступною екстракцією і очищенням на оксиді алюмінію. З 10 т вихідної сировини отримують близько 30 мг кристалічного продукту.

*Натрію тіосульфат* застосовується як антидот при отруєннях сполуками важких металів і як антихлорний засіб. Тіосульфат-іон легко окислюється і іншими галогенами до тетраціонат-іона:



Взаємодія хлору з тіосульфатом натрію може бути використана для нейтралізації великих кількостей рідкого хлору в аварійних ситуаціях:



У результаті цієї реакції виникає кисле середовище, що вимагає подальшої обробці місця аварійного викиду (розливу) хлору.

*Унітіол, 5%-ний розчин (2,3-димеркаптопропансульфонат натрію)* - антидот сполук важких металів: ртуті, міді, хрому, а також миш'яку, вісмуту і інших речовин (але не свинцю!). Близький до 2,3-димеркаптопропанолу (БАЛ), але менш токсичний, ніж останній, і завдяки гарній розчинності у воді швидше всмоктується в організм. Унітіол належить до групи меркаптосполук. Він містить у молекулі дві сульфгідрильні SH-групи, здатні взаємодіяти з іонами багатьох металів з утворенням міцних сполук. Унітіол використовують також при лікуванні гепатолентикулярної

дегенерації (захворювання, пов'язаного з порушенням обміну міді в організмі). Унітіол та інші тіолові з'єднання застосовують при ураженнях галогенарсинами, люїзітом та іншими речовинами, блокуючими сульфгідрильні SH-групи деяких ферментативних систем, а тіолові сполуки регенерують ці групи, відновлюючи тим самим їх нормальну біохімічну діяльність.

Унітіол взаємодіє не тільки з сполуками миш'яку та іонами важких металів, що знаходяться в крові, але і з тими, що вже вступили у взаємодію з ферментами та іншими білковими речовинами в організмі. При цьому звільняються раніше пов'язані з іонами металів SH-групи білків і відновлюються їх функції. Такий механізм пояснюється тим, що зв'язок унітіолу з іонами важких металів більш міцний, ніж зв'язок тих же металів з SH-групами білків. Сполуки унітіолу з іонами важких металів є малотоксичними, водорозчинними і тому легко виводяться з організму з сечею.

*Димеркаптоянтарна кислота* (так званий *суццімер*) містить в молекулі дві SH-групи та діє аналогічно унітіолу.

*Пеніциламін* (*диметилцистеїн*) також відноситься до антидотів, які містять SH-групи. Крім того, в молекулу пеніцилламіна включені аміногрупи і карбоксильна група. У зв'язку з наявністю зазначених функціональних груп пеніциламін легко утворює міцні сполуки з металами, що володіють токсичними властивостями. Пеніциламін використовується як антидот при отруєннях сполуками свинцю та ртуті.

*Цистеїн* - сірковмісна амінокислота. Є ефективним антидотом при отруєнні однозаміщений галоїдопроізводние алі  $\neg$  фатіческій вуглеводнів (бромистий і іодистий метил, хлористий етил та ін.) Ці речовини утворюють з цистеїном з'єднання, у вигляді яких вони і виводяться з організму з сечею. Зі збільшенням кількості атомів галоїда в молекулах галоїдопохідних вуглеводнів ефективність дії цистеїну як антидоту знижується.

Ацетилцистеїн є ефективним антидотом при отруєннях дігалоїдопроізводними аліфатичних вуглеводнів.

Крім зазначених вище, в якості антидотів широко використовуються речовини, що містять групи OH, COOH, SH, NH<sub>2</sub>, здатні утворювати з іонами важких металів внутрішньокмплексні сполуки (хелати).

*Тетацин-кальцій* (*ЕДТА*) відноситься до антидотів, які утворюють хелати з іонами важких металів. Тетацин-кальцій добре розчинний у воді, розчині глюкози, тому його вводять в організм внутрішньовенно (крапельно) або призначають внутрішньо у вигляді таблеток.

Відомо багато й інших антидотів, відомості про яких можна знайти в спеціальній і довідковій літературі.

Заходи першої допомоги при отруєннях найбільш поширеними токсичними речовинами наведено в додатку 2.

## Лекція 9 ЕКОЛОГІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

### 9.1. Предмет і завдання екологічної токсикології

Антропогенне забруднення навколишнього середовища є одним з найбільш негативних наслідків розвитку людської цивілізації. Вивчення поведінки хімічних речовин, їх впливу на популяції організмів і біоценози, розробка системи запобіжних заходів щодо несприятливих екологічних наслідків стали предметом окремого розділу токсикології - *екологічної токсикології*.

Даний напрямок розглядається як природне відгалуження токсикології, яке розкриває дію ксенобіотиків на екосистеми на надорганізменному рівні. Ксенобіотик може смертельно впливати на індивідуальні організми, але не мати екологічного значення. Нерідко спостерігається зворотна картина: малотоксичний поллютант стає екотоксикантом.

Характер дії і небезпека екотоксикантів оцінюється в прояві їх дії на рівнях:

- Організму (захворювання, порушення репродуктивних функцій, загибель);
- Популяції (зростання захворюваності, смертності, зменшення народжуваності, збільшення числа вроджених дефектів розвитку, загибель популяції);
- Біоценозу (порушення міжвидових взаємовідносин, зникнення окремих видів).

Екотоксикологія оперує як категоріями загальної екології (екосистема, біоценоз, біотоп, біосфера тощо), загальної токсикології (отрута, токсичний ефект тощо), так і власними термінами (екотоксиканти, поллютант, суперекотоксиканти та ін. ).

До екотоксикантів (часто використовують подібні поняття поллютантів, екополлютантів) відносять лише ті хімічні сполуки, які прямо чи опосередковано можуть впливати на стан популяцій і біоценозів. Однак надзвичайно токсичні і небезпечні отрути не завжди відносяться до екотоксикантів. Приміром, не вважаються екотоксикантами зарин, зоман, фосген, синильна кислота та інші високолетючі отруйні речовини. У той же час диоксид вуглецю, який є складовою частиною атмосферного повітря, набуває все більш важливого екологічного значення (парниковий ефект).

Поллютанти поділяються на дві групи.

Перша група - поллютанти, віднайдені в кількостях, при яких не проявляється прямий ефект впливу на організми, але порушуються хімічні і фізичні параметри навколишнього середовища. Наприклад, підвищення концентрації CO<sub>2</sub> в атмосферному повітрі викликає ряд глобальних змін:

парниковий ефект → потепління → підвищення рівня світового океану,  
опустелювання сільськогосподарських земель.

Друга група - токсичні екотоксиканти: SO<sub>2</sub> і інші оксиди сірки закислюють ґрунти, води. Вони мають відношення до кислотних дощів. Більш детально про гази, що забруднюють атмосферне повітря, мова піде нижче.

У тих випадках, коли екотоксиканти володіють високою стійкістю (персистентністю), повільно метаболізуються в організмах, накопичуються в них (кумуляція), здатні мігрувати в навколишньому середовищі і по харчових ланцюгах, говорять про *суперекотоксиканти*. Це хлорорганічні пестициди (ХОП), діоксини (у тому числі ТХДД-тетрахлордibenзопарадиоксин), важкі метали.

До основних забруднювачів навколишнього середовища належать:

- Забруднювачі повітря - гази (оксиди сірки, азоту, вуглецю; хлор, вуглеводні, фреони); пилові частки (азбест, вугільний пил, кремній, метали);
- Забруднювачі води та ґрунту - важкі метали (свинець, миш'як, кадмій, ртуть), пестициди хлорорганічні (ДДТ, алдрін), нітрати, фосфати, нафта і нафтопродукти, органічні розчинники (толуол, бензол, тетрахлоретилен), низькомолекулярні



галогеновані вуглеводні (хлороформ, бромдихлорметан, тетрахлорметан, дихлоретан), поліциклічні ароматичні вуглеводні, поліхлоровані біфеніли, диоксин, дибензофурані.

В цілому при еколого-токсикологічній оцінці речовини враховуються кілька характеристик:

- Кількість речовини, що надходить у навколишнє середовище;
- Стійкість в ґрунті, воді, рослинах, повітрі;
- Рухливість речовини (міграція в навколишньому середовищі);
- Здатність до накопичення в біологічних об'єктах;
- Токсичність речовини для живих організмів, що знаходяться в навколишньому середовищі.

Основним предметом екотоксикології слід вважати зміни, викликані шкідливими речовинами в біологічних системах надорганізмного рівня.

Головними завданнями екотоксикології є:

- Оцінка небезпеки для здоров'я людини окремих хімічних забруднювачів, а також змін у навколишньому середовищі, викликаних цими забруднювачами;
- Оцінка небезпеки забруднення для екосистеми в цілому і для окремих її елементів;
- Визначення джерел небезпечних забруднювачів;
- Використання отриманих даних для зменшення несприятливого впливу на навколишнє середовище хімічного забруднення і розробка необхідних заходів, спрямованих на поліпшення стану біосфери і здоров'я населення.

В якості основних методів оцінки впливу токсикантів на біологічні об'єкти та екосистеми екотоксикологія використовує як традиційні методи вивчення механізмів токсичної дії, так і методи, що розвиваються в даний час, по використанню біологічних показників біоіндикації і біотестування, які можуть проводитися на різних рівнях організації живого - від молекулярного до екосистемного. При цьому стає можливим екологічне формування середовища проживання, спрямоване на обмеження антропогенних впливів рамками екологічних можливостей біоти.

Екотоксикологія, як і інші розділи токсикології, можна розглядати в рамках трьох розділів: екотоксикокінетика, екотоксикодинаміка, екотоксикометрія.

*Екотоксикокінетика* - розділ екотоксикології, який розглядає поведінку ксенобіотиків (екополлютантів) у навколишньому середовищі (надходження, розподіл в елементах навколишнього середовища - абіотичних і біотичних, перетворення ксенобіотика в місці існування виду, виведення з середовища).

*Екотоксикодинаміка* - розділ екотоксикології, який розглядає конкретні механізми формування проявів, наслідків негативної дії чужорідних навколишньому середовищу речовин на біоценоз і окремі види, його складові.

*Екотоксикометрія* - найменш розроблений розділ токсикології навколишнього середовища. Крім класичних токсикометричних досліджень, які є базою екотоксикометрії, дослідник (і практик) має в даний час лише далеку від досконалості методологічну оцінку екологічного ризику.

## 9.2. Екотоксикокінетика

**Надходження екополлютантів в навколишнє середовище.** Сукупність біодоступних ксенобіотиків, що знаходяться в навколишньому середовищі в визначених кількостях, називається ксенобіотичним профілем середовища. Важливим елементом ксенобіотичного профілю середовища є чужорідні речовини, що містяться в організмах живих істот, оскільки рано чи пізно всі вони споживаються іншими організмами, тобто володіють біодоступністю.

Ксенобіотичний профіль різних регіонів Землі формувалася, постійно

змінюючись, мільйони років. До числа природних джерел ксенобіотиків, зокрема важких металів та їх сполук (ртуті, свинцю, кадмію, хрому, миш'яку та інших), за даними ВООЗ, відносяться: частинки пилу, що переносяться вітром, аерозоль морської солі, вулканічна діяльність, лісові пожежі, біогенні континентальні летючі речовини. Біоценози, що існують в певних біотопах, в тій чи іншій мірі адаптовані до цих профілей, тому останні можна назвати природним ксенобіотичним профілем даного середовища. Господарську діяльність людини істотно змінює природній ксенобіотичний профіль. У середовищі накопичуються екополлютанти, які нерідко перетворюються з часом в екотоксиканти.

В результаті виробничої діяльності людини в навколишнє середовище викидається близько 100 тис. найменувань хімічних речовин (табл. 9.1). Ця кількість в десятки разів перевершує природні надходження речовин при вивітрюванні гірських порід і вулканічній діяльності.

Таблиця 9.1

#### Масштаби надходження в біосферу різних забруднювачів

Найменування забруднювача	Надходження в біосферу, в рік
Хімічні речовини	100 тис. найменувань
Синтетичні матеріали	60 млн. т
Мінеральні добрива	500 млн. т
Пестициди	5 млн. т
Залізо	50 млн. т
Рідкий стік	500 млрд. м <sup>3</sup>
Твердий стік	17,4 млн. т
CO <sub>2</sub>	20 млрд. т
SO <sub>2</sub>	150 млн т

#### Міграція і стійкість хімічних речовин у навколишньому середовищі.

Особливістю поведінки надходження в навколишнє середовище хімічних речовин є властивість виходити за межі району їх застосування і з'являтися у всьому навколишньому середовищі, що призводить до неконтрольованого глобального накопичення цих речовин. Міграція речовин у навколишньому середовищі здійснюється багатьма шляхами. Перенесення речовин в біосфері відбувається за допомогою повітря і води. Здатність речовин до міграції відображають такі показники, як летючість речовини, розчинність у воді, жирах, органічних розчинниках і ін. При розгляді швидкості руху речовини в системі вода-повітря враховуються такі фактори, як тиск пари і розчинність речовини у воді. Важливе значення мають міграція ксенобіотиків всередину ґрунту і їх перенесення дощовими водами. Міграція в глибокі шари ґрунту призводить до забруднення ґрунтових вод.

Численні абіотичні (відбуваються без участі живих організмів) і біотичні (що відбуваються за участю живих організмів) процеси в навколишньому середовищі спрямовані на ліквідацію екополлютантів.

На шляху руху речовини кожен з об'єктів вступає у взаємодію з ним, і в залежності від характеру взаємовпливу здійснюється повна, або часткова детоксикація. З цієї причини багато ксенобіотиків, потрапивши в повітря, ґрунт, воду, не викликають помітних змін в екосистемах, оскільки час їх впливу може бути досить малим. Речовини, що виявляються стійкими до процесів руйнування і внаслідок цього тривало функціонуючими без зміни в навколишньому середовищі, як правило, є потенційно небезпечними екотоксикантами.

Стійкість речовини характеризують періодом його розпаду на 50,95 і 99% (табл. 9.2). У водному середовищі стійкість хімічних речовин визначається як їх фізико-хімічними властивостями, так і особливостями водойм (біологічними - кількістю зоопланктону, сапрофітів та ін., а також температурою води, кількістю

розчиненого кисню та ін.)

Постійний викид в навколишнє середовище функціонуючих без змін поліютантів призводить до їх накопичення. З часом концентрація токсикантів зростає до рівня, небезпечного для найбільш уразливої (чутливої) ланки біосистеми. Після припинення викиду персистуючого токсиканту він ще тривалий час зберігається у середовищі.

До числа речовин, які тривалий час функціонують без зміни в навколишньому середовищі, відносяться важкі метали (свинець, мідь, цинк, нікель, кадмій, кобальт, сурма, ртуть, хром, а також миш'як), поліциклічні полігалогеновані вуглеводні (в тому числі поліхлоровані дибензодіоксини і дибензофурані, поліхлоровані біфеніли), деякі хлорорганічні пестициди (ДДТ-дихлордифенілтрихлоретилетан, гексахлоран, алдрін, ліндан і т.д.) і багато інших речовин.

Таблиця 9.2

**Період напівзруйнування деяких ксенобіотиків у навколишньому середовищі**

Поллютант	Період напівзруйнування	Середовища
ДДТ	10 років	Грунт
ТХДД	9 років	Вода (pH = 7,0)
Атразин	25 міс.	Грунт
Бензоперілен	14 міс.	Грунт
Фенантрен	138 днів	Вода (pH = 7,0)
Карбофуран	45 днів	Грунт (t = 15°C)
Фосфорітгіохоліні	21 день	Грунт(t = 15°C)

**Трансформація екотоксикантів.** Абіотичні руйнування хімічних речовин зазвичай проходить з малою швидкістю. Значно швидше деградують ксенобіотики за участю біоти, особливо мікроорганізмів (головним чином, бактерій і грибів), які використовують їх як живильні речовини. Процес біотичного руйнування йде при участі ферментів. В основі біоперетворення речовин лежать процеси окислення, гідролізу, дегалогенізації, розщеплення циклічних структур молекули, відщеплення алкільних радикалів (деалкілування) і т.д. Деградація з'єднання може завершуватися його повним руйнуванням, тобто мінералізацією (утворенням води, діоксиду вуглецю, інших простих сполук). Однак можливе утворення проміжних продуктів біотрансформації речовин, які можуть бути більш стійкими і володіти більш високою токсичністю, ніж вихідний агент. Так, взаємодія неорганічних сполук ртуті з фітопланктоном може призводити до утворення більш токсичних ртутьорганічних сполук, зокрема метилртуті. З цієї причини в 1953 р. в Японії, на берегах бухти Мінамата, більше 200 людей постраждали від отруєння ртуттю з важкими ураженнями нервової системи (хвороба Мінамата). Розслідування показало, що протягом 10 років ртутні відходи виробництва ацетилену скидалися в затоку. Ртуть трансформувалася біотою в метилртуть і потім концентрувалася в тканинах морських організмів і риби, що служила їжею місцевого населення.

До теперішнього часу відомо, що крім ртуті алкілуванню під дією бактерій здатні піддаватися багато металів: олово, свинець, кадмій та ін., а також миш'як.

Деякі процеси, що відбуваються в навколишньому середовищі, сприяють елімінації (виведенню) ксенобіотиків з регіону, змінюючи їх розподілення в компонентах середовища. Переміщення вітром і атмосферними потоками часток токсикантів або ґрунту, на яких адсорбовані речовини, веде до перерозподілу поліютантів у навколишньому середовищі. У цьому плані характерний приклад поліциклічних ароматичних вуглеводнів (бензпірени, дибензпірен, бензантрацен, дибензантрацен, іденопірени та ін.) Бензпірен та інші ПАР як природного (головним

чином, вулканічного), так і антропогенного (викид металургійного, нафтопереробного виробництв, підприємств теплоенергетики і т.д.) походження, активно включаються в біосферний кругообіг речовин, переходячи з одного середовища в інше. При цьому, як правило, вони пов'язані з твердими часточками атмосферного пилу. Дрібнодисперсний пил (1-10 мкм) тривало зберігається в повітрі, більші пилові частинки досить швидко осідають на ґрунт і у воду близько до місця їх утворення. При виверженні вулканів попіл містить велику кількість ПАВ, причому, чим вище викид, тим на більшу відстань розсіюються поллютанти. У 1956 р. при виверженні Камчатського вулкана Безіменний висота викиду складала близько 45 км, і його попіл долетів до Лондона.

Сорбція речовин на зважених частках у воді з подальшим їх осадженням призводить до їх видалення з товщі води і накопиченням в донних відкладах. Осадження різко знижує біодоступність забруднювача.

**Накопичення забруднювачів в біологічних об'єктах.** Будь-яка хімічна речовина поглинається і засвоюється живими організмами. Рівноважний стан в процесі засвоєння настає в тому випадку, якщо його надходження і виділення з організму відбувається з однаковою швидкістю. Встановлена при цьому в організмі концентрація називається концентрацією насичення. Якщо вона вища спостерігається в навколишньому середовищі, то говорять про накопичення токсиканту в живому організмі.

Процес, за допомогою якого організми накопичують токсиканти, витягуючи їх з абіотичної фази середовища (вода, ґрунт, повітря) і з їжі (трофічна передача), називається *біоаккумуляцією*. Результатом біоаккумуляції є згубні наслідки для самого організму, а також для організмів, що використовують даний біологічний вид для харчування. Здатність речовини до біоаккумуляції визначається його токсикокінетичними характеристиками.

Водне середовище забезпечує найкращі умови для біоаккумуляції сполук, оскільки у воді живе безліч водних організмів, які фільтрують і пропускають через себе величезну кількість води, екстрагуючи при цьому токсиканти, здатні до кумуляції. Водна біота накопичує речовини в концентраціях, часом в тисячі разів більших, ніж їх міститься у воді.

Показником здібності цієї хімічної речовини до біоаккумуляції є *фактор біоаккумуляції* - співвідношення концентрації поллютанта в тканинах риб і у воді в стані рівноваги.

Найбільшою здатністю до біоаккумуляції володіють ліпідорозчинні речовини, які повільно метаболізуються в організмі. Жирова тканина, як правило, - основне місце тривалого депонування ксенобіотиків.

У табл. 9.3 представлений фактор біоаккумуляції деяких поллютантів в організмі риб.

На відміну від водних організмів у наземних тварин біоаккумуляція відбувається в основному за рахунок харчування.

Таблиця 9.3

**Біоаккумуляція деяких поллютантів в організмі риб**

Речовина	Фактор біоаккумуляції
ДЦТ	127000
ТХДД	39000
Ендрін	6800
Пентахлорбензол	5000
Лептофос	750
Трихлорбензол	183

Хімічні речовини можуть також переміщатися по харчових ланцюгах від організмів-жертв до організмів-консументів. Для високо ліпофільних речовин це переміщення може супроводжуватися збільшенням концентрації токсиканту в тканинах кожного наступного організму ланки харчового ланцюга. Цей феномен називається біомагніфікацією. Так, для знищення комарів на одному з каліфорнійських озер застосували ДДТ. Відразу після обробки вміст пестициду у воді склало 0,02 ppm. Через деякий час в планктоні ДДТ визначався в концентрації 10, у тканинах планктоноїдних риб - 900, хижих риб - 2700, птахів, які харчуються рибою - 2100 ppm. Таким чином, вміст ДДТ у тканинах птахів, що не піддавалися безпосередньому впливу пестициду, було у 100000 разів вище, ніж у воді, і в 200 разів вище, ніж в організмі - першій ланці харчового ланцюга.

У наземних вищих рослин встановлено збагачення токсикантами за рахунок хімічних речовин, що містяться в ґрунті. Засвоєння хімічних речовин рослинами з ґрунту відбувається як кореневою системою, так і листям з частинок ґрунту і пилу. Перенесення засвоєних кореневою системою речовин в наземну частину рослини відбувається легше всього для хімічної сполуки середньої полярності; засвоєння листям з повітря речовин, що виділилися з ґрунту, визначається головним чином ліпофільними властивостями тканин.

**Фактори, що впливають на біоаккумуляцію.** Ступінь накопичення речовин в організмі в кінцевому рахунку визначається його вмістом в середовищі. Речовини, швидко елімінуються із середовища, в цілому погано накопичуються в організмі. Так, синильна кислота, хоча і високотоксична сполука, в силу високої летючості не є потенційно небезпечним екополлютантом.

Ліпофільність – властивість речовин, що сприяє біоаккумуляції. Однак більшість ліпофільних речовин схильні до сорбції на поверхні різних часток, що осідають з води і повітря, що знижує їх біодоступність. Наприклад, сорбція бенз(а)пірену гуміновими кислотами знижує здатність токсиканту до біоаккумуляції тканинами риб у три рази. Риби з водойм з низьким вмістом зважених часток у воді акумулюють більшу кількість ДДТ, ніж риби з евтрофічних водойм з високим вмістом суспензії.

Після надходження речовин в організм їх доля визначається токсикокінетичними процесами. Речовини, що піддаються метаболічним перетворенням в організмі, часто накопичуються в меншій кількості, ніж можна було б очікувати, виходячи з їх фізико-хімічних властивостей (табл. 9.4).

Таблиця 9.4

#### Реальні та розрахункові значення фактора біоаккумуляції деяких токсикантів у тканинах риб

Речовина	Інтенсивність біотрансформації	Фактори біоаккумуляції	
		Розрахунковий	Реальний
Хлордан	Низька	47900	38000
Поліхлорбензоли	Низька	36300	42600
Мірекс	Низька	21900	18200
Пентахлорфенол	Висока	4900	780
Трис (2, Здібром-пропілфосфат)	Висока	4570	3

### 9.3. Екотоксикодинаміка

*Екотоксичність* - це здатність ксенобіотичного профілю середовища викликати несприятливі ефекти у відповідному біоценозі. У тих випадках, коли порушення природного ксенобіотичного профілю пов'язано з накопиченням у середовищі одного поллютанта, можна говорити про екотоксичність цієї речовини.

Екотоксичність визначається токсичністю екополлютантів для біоти, складової даного біоценозу. Як правило, екотоксичність характеризується лише якісно, через поняття «небезпека». У залежності від тривалості дії екополлютантів на екосистему (популяцію) можна говорити про гостру і хронічну екотоксичність.

*Гостра токсична дія* речовини в навколишньому середовищі може бути наслідком аварій і катастроф, що супроводжуються викидом великої кількості навіть відносно нестійкого токсиканту, або неправильного використання хімікатів.

Історії вже відомі такі події. Так, у 1984 р. в м. Бхопал (Індія) на заводі американської хімічної компанії з виробництва пестицидів «Юніон Карбайт» сталася аварія. В результаті аварії реактора в атмосферу потрапила велика кількість пульмонотропної речовини метилізоціанату. Будучи летючою рідиною, речовина сформувала нестійке вогнище зараження. Однак у результаті валового викиду і високої токсичності речовини отруєнню піддалося близько 200 тис. осіб, з них 3 тис. загинули. Основна причина смерті - гостро розвинувся набряк легенів.

Найбільшим екологічним лихом є використання високотоксичних хімічних речовин у військових цілях. У роки Першої світової війни воюючими країнами було використано на полях битв близько 120 тис. т отруйливих речовин. У результаті отруєння отримали понад 1,3 млн осіб.

Наслідки гострої екотоксичної дії не завжди пов'язані з миттєвою загибеллю або гострим захворюванням людей, що зазнали впливу ОР. Наприклад, однією з застосовуваних в Першу світову війну отруйних речовин був сірчистий іприт. Ця речовина, будучи канцерогеном (відноситься до групи I за класифікацією МАІР), через декілька років стало причиною загибелі людей, які перенесли гостре ураження речовиною, від злоякісних новоутворень.

З *хронічною токсичністю речовин*, як правило, пов'язують порушення репродуктивних функцій, імунні зрушення, захворювання ендокринних органів, вади розвитку, алергізації і т.д. Однак тривалий неодноразовий вплив токсиканту на середовище може призводити і до смертельних випадків серед особин окремих видів. Це спостерігається при дії речовин з високою здатністю до біоаккумуляції. Необхідно враховувати, що багато речовин можуть викликати гострі токсичні ефекти, хронічна токсичність виявляється далеко не у кожній сполуки. Непрямим показником небезпеки речовини при її тривалій дії на організм є співвідношення концентрацій, що викликають гострі та хронічні (поріг токсичної дії) ефекти. Якщо це співвідношення менше 10, то речовина розглядається як малонебезпечна при тривалому впливі.

У більшості випадків екотоксикологія стикається саме з випадками хронічної екотоксичності. По суті хронічний вплив екополлютантів - основна проблема екології.

Механізми взаємодії ксенобіотиків з біогеоценозом, за допомогою яких речовини можуть викликати несприятливі ефекти в біогеоценозах, численні, і, ймовірно, в кожному конкретному випадку - унікальні. Основними серед них є пряма і опосередкована дії.

*Пряма дія* - це безпосереднє ураження організмів певної популяції або декількох популяцій (біоценозу) екотоксикантом або сукупністю екополлютантів даного ксенобіотичного профілю середовища.

Пряма дія токсикантів виражається:

- В масовій загибелі представників чутливих видів організмів (наприклад, застосування ефективних пестицидів призводить до масової гибелі шкідників - комах або бур'янів, і на цьому токсичному ефекті будується стратегія використання хімікатів);

- Розвиток аллобіотичних станів і специфічних форм токсичного процесу (наприклад, в збільшенні числа новоутворень, зниженні репродуктивних можливостей у популяціях людей, що проживають у регіонах, забруднених

екотоксикантами);

- Ембріотоксичну дію екополлютантів (наприклад, ДДТ, накопичуючись в тканинах птахів, призводить до витончення шкаралупи яєць, в результаті пташенята не можуть бути висиджені і гинуть).

*Опосередкована дія* - це дія ксенобіотичного профілю середовища на біотичні або абіотичні елементи середовища проживання популяції, в результаті якої умови і ресурси середовища перестають бути оптимальними для існування виду. Опосередкована дія ксенобіотичного профілю середовища на біотичні або абіотичні елементи середовища існування популяції може призводити:

- До скорочення харчових ресурсів середовища проживання (наприклад, для боротьби з шкідниками лісового господарства - гусеницями листовійки-брункоїда - був застосований фосфорорганічний пестицид, який швидко деградує в середовищі, але в результаті різкого зниження числа гусениць від голоду загинуло близько 12 млн. птахів);

- Вибуху чисельності популяції внаслідок знищення виду-конкурента (наприклад, вплив пестицидів для боротьби з шкідниками рослин призвело до інтенсивного розмноження нечисленних раніше кліщів-бавовноїдів).

Більшість токсикантів здатні надавати як пряму, так і опосередковану, тобто змішану дію. До речовин, що володіють змішаним механізмом дії, зокрема, відносяться гербіциди.

#### 9.4. Екотоксикометрія

Всі види кількісних токсикологічних досліджень повною мірою використовуються для визначення екотоксичності ксенобіотиків. Гостра токсичність екополлютантів визначається експериментально на декількох видах організмів, які є представниками різних рівнів трофічної організації в екосистемі (водорості, рослини, безхребетні, риби, птахи, ссавці).

Для оцінки та контролю вмісту токсичних речовин в об'єктах водного середовища використовують два методи: диференціальний і комплексний. *Диференціальний контроль* токсичних речовин включає використання критеріїв ГДК для обмеження концентрацій конкретних токсикантів. *Комплексний метод* спирається на використання біотестування. Такі методи застосовують для аналізу водних екосистем, а в останні роки - і для ґрунтових. Найбільш часто методи біотестування з використанням стандартних тест-організмів застосовують для оцінки токсичності стічних вод. Токсичність стічних вод кількісно виражається через летальну концентрацію ЛК<sub>50</sub> або ступінь розбавлення стічної води, при якій гине 50% особин тест-організмів. Вимірування ступеня токсичності як параметра стічних вод можна використовувати для лімітування стоку. Параметр токсичності не відображає вмісту у воді окремих токсичних компонентів водного середовища, а служить інтегральною характеристикою стічних вод. При використанні біотестів необхідно враховувати, що різні види організмів проявляють різну чутливість до токсикантів. Найчастіше між видами, що піддаються впливу одного і того ж токсиканту, спостерігається значна різниця за величиною ефекту. Діапазон відмінностей сильно залежить і від природи токсиканту.

Агентство з захисту навколишнього середовища США вимагає при оцінці критеріїв якості води, що містить деякий токсикант, визначення його токсичності принаймні на восьми різних видах прісноводних і морських організмів (16 тестів). Неодноразово робилися спроби ранжирувати види живих істот по їх чутливості до ксенобіотиків. Однак для різних токсикантів чутливість до них живих істот різна. Більш того, використання в екотоксикології «стандартних видів» представників певних рівнів екологічної організації для визначення екотоксичності ксенобіотиків, з

наукової точки зору, не коректно, оскільки чутливість тварин навіть близьких видів деколи істотно різняться.

Деякі відомості, що дозволяють оцінити токсичність речовин для риб, птахів і ссавців, представлені в табл. 9.5.

Таблиця 9.5

### Групи токсичності ксенобіотиків для хребетних тварин

ЛК <sub>50</sub> для риб, мг/л	ЛД <sub>50</sub> для птахів і ссавців, мг/кг	Ступінь токсичності ОР	Приклад токсиканту
Понад 100	Більше 5000	Малотоксичні	Барій
10-100	500-5000	Помірно токсичні	Кадмій
1-10	50-500	Високотоксичні	Дихлорбензол
Менше 1	Менше 50	Надзвичайно токсичні	Алдрін

При оцінці хронічної екотоксичності речовини необхідно враховувати наступні обставини.

1. Визначення коефіцієнта небезпеки є лише першою ланкою в дослідженні екотоксичного потенціалу речовини. У лабораторних умовах порогові концентрації хронічної дії токсикантів визначають, оцінюючи показники летальності, зростання, репродуктивних здібностей групи. Вивчення інших наслідків хронічної дії речовин часом призводить до інших числових характеристик.

2. Дослідження токсичності проводять на тваринах, придатних для утримання в лабораторних умовах. Отримані при цьому результати не можна розглядати як абсолютні. Токсиканти можуть викликати хронічні ефекти в одних видів і не викликати в інших.

3. Взаємодія токсиканту з біотичними і абіотичними елементами навколишнього середовища може істотно позначитися на його токсичності в природних умовах. Однак експериментальне вивчення таких процесів в умовах лабораторії практично неможливо.

Специфічним методом екотоксикометрії є *оцінка екологічного ризику*. Забруднення середовища як складний багатофакторний процес проявляється в різних формах порушення здоров'я людей. Загально визнано, що здоров'я людини - чільний системоутворюючий фактор при вивченні відгуку біологічних систем на техногенний вплив.

Оцінюючи екологічну обстановку, необхідно визначити ймовірність несприятливого впливу на здоров'я людини шкідливих речовин, що забруднюють середовище проживання або виробниче середовище. Це направлення досліджень називають оцінкою ризику.

**Ризик** - кількісний еквівалент однією з причин будь-якого несприятливого явища (ефекту). Екологічний ризик пов'язаний з будь-якою техногенною діяльністю. При цьому традиційно виділяють два види екологічного ризику: *аварійний і кумулятивний*. Перший є результатом раптових відхилень від нормального режиму функціонування технічних систем. Як правило, наслідки цього виду ризику при його реалізації носять переважно локальний характер, але можуть проявлятися і в широкому масштабі. Другий вид ризику пов'язаний з наслідками, що приводять до локальних, регіональних і, навіть, глобальних фектів - таким, наприклад, як зміна клімату, виснаження озонового шару атмосфери та ін., але які є результатом накопичення (акумуляції) ряду несприятливих процесів у навколишньому середовищі при «нормальному» функціонуванні технічних систем.

Кількісна оцінка екологічного ризику пов'язана з певними труднощами, обумовленими складністю екосистем, недостатністю вивчення характеристик



екотоксикологічної небезпеки, різноманіттям і великою кількістю ксенобіотиків, використовуваних в господарській діяльності.

На першому етапі оцінки екологічного ризику здійснюється виявлення проблем, зумовлених забрудненням навколишнього середовища (рис. 9.1). При цьому формується банк даних про стан здоров'я населення за результатами контролю служби охорони здоров'я (блок параметрів стану здоров'я населення) і вмісті забруднюючих речовин у навколишньому середовищі за даними метеорологічних служб (блок параметрів стану навколишнього середовища).

На другому етапі формуються дані по управлінню ризиком. Управління ризиком починається з встановлення стандартів якості навколишнього середовища і виражається в нормуванні концентрації ксенобіотиків у повітрі, воді та ґрунті в зоні проживання людей.

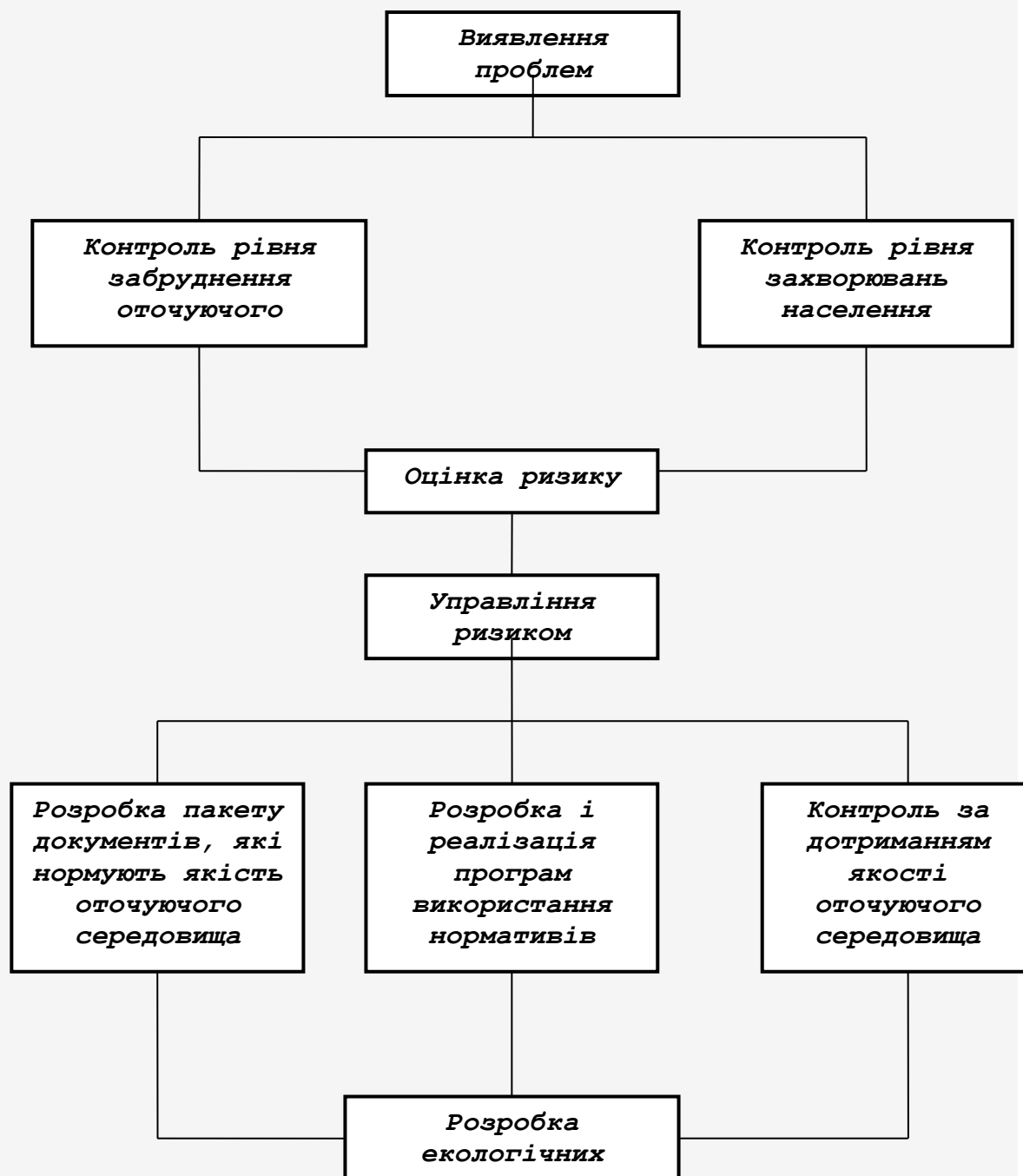


Рис. 9.1. основні етапи оцінки екологічного ризику

Оцінка ризику може бути використана при підготовці та прийнятті законодавчих та політичних рішень, пов'язаних з відшкодуванням шкоди, завданої здоров'ю громадян. Таким чином, при з'ясуванні причинно-наслідкових зв'язків між здоров'ям населення та забрудненням навколишнього середовища необхідно володіти двома блоками відповідної інформації: з одного боку - показниками здоров'я людей, з іншого - даними про стан навколишнього середовища.

До основних факторів стану навколишнього середовища, що враховуються при оцінці екологічного ризику відносяться:

- 1) забруднення атмосферного повітря;
- 2) забруднення води і ґрунту;
- 3) побутові та дорожньо-транспортні умови;
- 4) надзвичайні ситуації техногенного характеру.

У табл. 9.6 показаний відносний внесок джерел екологічної небезпеки і ризику в техногенне навантаження на середовище проживання.

Таблиця 9.6

#### Розподіл джерел екологічної небезпеки та ризику за їх внеском в техногенне навантаження на середовище проживання

Джерела екологічної небезпеки і ризику	Відносна частка, %
Важкі метали та миш'як	28
Органічні токсиканти (ПАР та ін.)	27
Змішані відходи (неорганічні та органічні)	20
Пестициди	15
Радіонукліди ( $^{137}\text{Cs}$ та ін.)	6
Гази (діоксид сірки, оксид азоту, озон і ін.)	3
Мікроорганізми, створені генною інженерією	1

### 9.5. Екологічне нормування

**Повітряне середовище.** При санітарній оцінці екотоксичність поллютантів використовується декілька видів гранично допустимих концентрацій забруднюючих речовин, у тому числі ГДК робочої зони (ГДК<sub>р.з.</sub>), максимально разова (ГДК<sub>макс.</sub>), середньодобова (ГДК<sub>сер.</sub>) (докладно ці концентрації розглянуті в розділі 4).

Для запобігання забруднення атмосфери запроваджено нормативи на викидання окремими джерелами забруднення шкідливих речовин - гранично допустимий викид (ГДВ). ГДВ - це кількість шкідливих сполук, що викидається в одиницю часу, який в сумі з викидами з інших джерел не створює у приземному шарі повітря концентрацію, яка перевищує ГДК. ГДВ розраховують за методиками, розробленими Держкомгідрометом. При цьому для кожного підприємства враховуються перспектива розвитку виробництва і кліматичні умови місцевості.

Якщо в повітрі населених пунктів концентрація шкідливих речовин перевищує ГДК, а викиди не можуть бути зменшені з об'єктивних причин, то на певний термін встановлюються тимчасово узгоджені викиди (ТУВ).

ГДК деяких шкідливих речовин в повітрі наведено в табл. 9.7.

**Поверхневі води.** Нормативи якості введені для поверхневих вод різних категорій використання: господарсько-питного, культурно-побутового, рибогосподарського. Для перших двох основних категорій є санітарно-гігієнічні нормативи (табл. 9.8).

**Ґрунт.** ГДК забруднюючих речовин визначаються особливостями відновлення ґрунтів, хімічним складом токсикантів та їх токсичністю. Забруднюючі речовини надходять в ґрунт з атмосферного повітря, з поливними водами, в якості твердих відходів, при внесенні різних добрив і пестицидів.

Відновлення біологічної продуктивності ґрунтів, забруднених важкими металами, - одна з важливих і складних проблем збереження агроценозів.

Таблиця 9.7

**Гранично допустимі концентрації деяких шкідливих речовин в повітрі**

Речовина	ГДК, мг/м <sup>3</sup>	
	максимально разова	середньодобова
ШЗ	0,2	0,2
Ацетон	0,35	0,35
Ртуть	-	0,0003
Свинець	-	0,0007
SO <sub>2</sub>	0,5	0,05
Я28	0,008	0,008
СО	1	травня
Хлор	0,1	0,03
Хлорофос	0,04	0,02

Таблиця 9.8

**ГДК деяких шкідливих речовин у водних об'єктах господарсько-питного та культурно-побутового призначень**

Речовина	ГДК, мг/л	Речовина	ГДК, мг/л
Алюміній	0,5	Аміак (по азоту)	2,0
Ацетон	2,2	Бенз(а)пірен	0,000005
Бензин	0,1	Кадмій	0,001
Залізо	0,3	Марганець	0,1
Мідь	1,0	Нафта	0,1
Ртуть	0,0005	Цинк	1,0
Нітрати (по NO <sub>3</sub> )	45,0		

В даний час для деяких важких металів встановлено орієнтовно допустимі кількості (ОДК) їх вмісту, які використовуються в якості ГДК (табл. 9.9).

Таблиця 9.9

**ОДК важких металів у ґрунті**

Метал	ОДК, мг/кг	Форма елемента
Ртуть	2,1	Валовий вміст
Свинець	32,0	Теж
Хром	0,05	»
Марганець	1500	»
Ванадій	150	»
Мідь	3,0	Рухливі з'єднання
Нікель	4,0	Теж
Цинк	23,0	»
Кобальт	5,0	»

**Проблеми екологічного нормування.** При вирішенні завдань екологічної токсикології доводиться виходити з визнання неможливості повного запобігання забруднення природного середовища навіть при умовах вдосконалення виробництва.

Було б неправильно вважати, що питання регламентації антропогенного впливу виникло лише в останні роки. У широкому практичному плані перед людиною завжди стояла проблема: що, де і скільки можна дозволити собі при взаємодії з природою. Було потрібно підбирати для землеробства відповідні культури, дотримуватися правильного вибору агротехніки, термінів і норм сівби, регулювати інтенсивність поливу, пасовищних навантажень і т.д. Додамо до цього багату практику лісівництва, зокрема використання розрахункових лісосік.

В даний час нормування забруднюючих речовин в природних біоценозах базується на санітарно-гігієнічних принципах і нормах, тобто на пріоритетності захисту, передусім людини. З цих принципів виходять токсикологи і гігієністи при встановленні ГДК різних речовин у воді, повітрі, ґрунтах і продуктах харчування.

Разом з тим сучасні гігієнічні нормативи вмісту шкідливих речовин у

навколишньому середовищі (повітря, вода, ґрунт, продукти харчування), орієнтовані на захист від прямого токсичного впливу перш за все системи організменного і суборганізменного рівнів, що не може гарантувати збереження природного середовища. Свідченням недостатності класичних токсикологічних підходів є збільшення площ деградованих токсичним забрудненням наземних і водних екосистем, окремі компоненти яких більш чутливі до токсикантів, ніж людина. Тому дотримання гігієнічних ГДК ще не гарантує захист природних комплексів (в основному за рахунок ефектів біотрансформації та акумуляції токсикантів).

Наприклад, при тривалому впливі сірчистого газу в концентраціях, що не перевищують санітарно-гігієнічні норми для повітря, серйозно уражаються хвойні ліси. Відомо також, що лишайники гинуть в міській атмосфері, яка за санітарно-гігієнічним стандартам вважається допустимою для людини. У багатьох країнах, у тому числі і в Росії, нерідкі випадки використання питної води, в якій можуть вижити далеко не всі прісноводні організми. При деяких забрудненнях ґрунту нафтою або важкими металами сильно страждає ґрунтова мезофауна, в той час як сільськогосподарська продукція з цих ділянок може відповідати санітарним нормам для продуктів харчування. Перерахування подібних прикладів можна продовжувати, але вже зрозуміло, що не всі об'єкти природних біоценозів можна «унормувати» по регламентам людини. Тут потрібні інші підходи, що враховують надорганізменний характер екологічної токсикології та її прикладних аспектів.

Визначальними в стратегії екологічного нормування повинні бути принципи збереження природних екосистем, а не заміна або пристосування їх до потреб людини.

Будь-які підходи до екологічного нормування засновані на понятті допустимого навантаження. У широкому сенсі під допустимим антропогенним впливом на природне середовище слід розуміти таке, яке не впливає на якість природного середовища або змінює її в допустимих межах, тобто не руйнує існуючі екосистеми і не викликає несприятливих наслідків у найважливіших популяціях, в першу чергу у людини.

Екологічне нормування на ландшафтно-географічному рівні може бути реалізовано через обґрунтований вибір обмеженого числа біогеоценозів, що підлягають регламентації. У рівній мірі нормування навантаження на окремі біоценози може бути здійснено через регламентації стану окремих популяцій або їх співтовариств, віднесених до критичних ланок відповідних біоценозів.

Розробка екологічних нормативів можлива лише на основі кількісної оцінки обмеженого числа параметрів, що характеризують стан регламентованого об'єкта. Це передбачає необхідність серйозної формалізації та спрощення реальних процесів функціонування природних популяцій та їх взаємини з компонентами біоценозу. Виділені показники повинні відображати неспецифічні відповіді систем на різноманітні види токсичного впливу, що дозволить розглядати їх як характеристик поєднаної дії багатьох токсичних факторів та оцінити їх вплив інтегральними показниками.

Тільки єдина система екологічного та санітарного нормування в змозі сьогодні забезпечити добробут людини і природного середовища та їх захист від зростаючого пресу промисловості та сільського господарства. Таким чином, в екологічній токсикології при нормуванні повинні бути представлені три напрямки:

- 1) польові дослідження конкретних територій, схильних до токсичного впливу;
- 2) експериментальне вивчення механізмів токсичності;
- 3) теоретичні розробки концепції стійкості природних систем.

В сучасних умовах забезпечення збереження природних екосистем і благополуччя людства можливе лише на шляху повної взаємної інтеграції цих напрямів.

## 9.6. Характеристика деяких екотоксикантів, небезпечних для людини

Як екотоксиканти найбільшу небезпеку для людини представляють речовини, які тривалий час зберігаються в навколишньому середовищі і організмі і здатні, діючи в малих дозах, ініціювати хронічні інтоксикації, аллобіотичні стани і спеціальні форми токсичного процесу. До числа таких екотоксикантів насамперед належать полігалогеновані ароматичні вуглеводні і деякі метали: ртуть, свинець, кадмій та ін. (їх характеристики дано у розділі 7), а також ФОС і ХОС.

**Полігалогеновані ароматичні вуглеводні (ПАВ).** Ця група речовин включає в себе галогенопохідні деякі ароматичних вуглеводнів, наприклад діоксину, дібензофурану, біфеніл, бензолу та ін. ПАВ можуть утворюватися при взаємодії хлору з ароматичними вуглеводнями в кисневому середовищі, зокрема при хлоруванні питної води, спалюванні осадів стічних вод, термічному розкладанні хімічних продуктів, вихлопах автомобілів і т.д.

**Діоксини.** В даний час налічується кілька десятків родин цих отрут, а загальне число сполук перевищує тисячу.

2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-діоксин (ТХДЦ, діоксин) – найтоксичніший представник цієї групи. ТХДЦ відноситься до супертоксикантів. Це кристалічна речовина, добре розчиняється у ліпідах і органічних розчинниках, особливо в хлорбензолі. У воді не розчинний, не леткий.

Діоксини відрізняються надзвичайною стійкістю, накопичуються в організмах тварин, передаються по харчових ланцюгах. Діоксини, що надійшли в організм із зараженою їжею або інгаляційно, піддаються повільній біотрансформації. Значна частина токсиканту накопичується в жировій тканині. Період напіввиведення у людини - п'ять-сім років. Для токсичного процесу характерний тривалий прихований період. Перебіг навіть гострого ураження вкрай млявий. У клінічній картині спостерігається спочатку синдром загальної інтоксикації (виснаження, загальне пригнічення, лейкоцитоз та інші симптоми). Пізніше додаються симптоми органоспецифічної патології, характерна ембріотоксична і тератогенна дія. ТХДЦ має виражені канцерогенні властивості.

**Поліхлоровані біфеніли (ПХБ).** Це клас синтетичних хлормістких поліциклічних сполук, що використовуються як інсектициди. Вони знаходять широке застосування при виробництві електрообладнання, охолоджуючих рідин, в якості наповнювачів при виробництві барвників, мастильних матеріалів для турбін. При гострому впливі ПХБ мають порівняно низьку токсичність. Смертельна доза коливається від 0,5 до 11,3 г/кг. В організм людини ПХБ можуть проникати через шкіру, легені, шлунково-кишковий тракт. Потрапивши в кров, речовини швидко накопичуються в печінці і м'язах, звідти перерозподіляються в жирову тканину. ПХБ метаболізують в основному в печінці з утворенням гідроксильованих фенольних сполук. Основні шляхи виведення - з жовчю у вміст кишечника і через нирки з сечею. Період напіввиведення ПХБ з організму людини - до трьох років. Дія ПХБ приводить до падіння маси тіла, випадання волосся, набряків, пригнічення дії кісткового мозку, порушення репродуктивних функцій. Отримано численні дані, що свідчать про мутагенну дію ПХБ.

**Хлоровані бензоли (ХБ).** Ця група хімічних сполук використовується в якості органічних розчинників, пестицидів, фунгіцидів, компонентів хімічного синтезу. Хімічна структура ХБ визначається кількістю атомів водню, заміщених атомами хлору в молекулі бензолу. Як правило, впливу ХБ піддається персонал хімічних підприємств. Проте останнім часом досить велика кількість ХБ виявляють і в навколишньому середовищі - повітрі, ґрунті, воді. Чим вище ступінь хлорування молекули, тим нижче розчинність в воді. ХБ - ліпофільні речовини, здатні до біоаккумуляції в тканинах тварин і людини. Метаболізують в печінці до хлорованих

фенолів. В організмі ХБ зв'язуються з клітинними білками і піддаються перетворенням шляхом дегалогенування молекули. Хлоровані феноли виділяються з сечею і калом. ХБ здатні викликати ураження печінки, нирок, щитовидної залози.

**Фосфорорганічні пестициди (ФОП).** В даний час відомі десятки тисяч фосфорорганічних сполук. Багато з них використовується як пестициди для боротьби з шкідниками сільськогосподарських культур і деякими видами тварин з метою покращення врожайності та збереження матеріальних цінностей, створених людиною.

ФОП можуть перебувати в різних агрегатних станах, більшість з них представляють собою маслянисту рідину, або кристалічний порошок. Нерозчинні або мало розчинні у воді, добре розчинні в органічних розчинниках, маслах і жирах, більшість володіє неприємним запахом. Серед ФОП є речовини з різним ступенем летючості. У навколишньому середовищі ФОП мало стійкі, легко гідролізуються в лужному середовищі ( $\text{pH} > 8$ ), меншою мірою - в кислих розчинах ( $\text{pH} < 2$ ). Більшість ФОП розкладаються в рослинах, ґрунті, воді протягом місяця.

Застосовувані пестициди повинні відповідати таким вимогам:

- Висока вибірковість дії відносно організмів-мішеней;
- Нешкідливість для людини;
- Мала стійкість у навколишньому середовищі.

Однак всі ФОП володіють певною, іноді високою токсичністю для людини. При обробці рослин можуть створюватися концентрації, небезпечні як для живої природи, так і для здоров'я людей.

Номенклатура ФОП надзвичайно обширна; широке застосування мають: азунтол, бідрін, бірлан, бромофос, дихлофос, карбофос, меназон, меркаптофос (сістокс, деметон), метафос, метилмеркаптофос, октаметил, тіофос, фозолон, фосфамід, фталофос (імідан) та ін.

Постійно досліджуються і виробляються нові пестициди. При цьому на зміну високо небезпечним для людини препаратам приходять менш небезпечні.

Механізми впливу ФОП на біологічний об'єкт характеризуються однотипністю, в невеликому ступені варіюючи від однієї речовини до іншої. В даний час встановлено, що головний фактор, що викликає порушення функцій організму, складається в дії ФОП на ферментні системи, в першу чергу на холіноестеразу, каталізують гідролітичні розщеплення ацетилхоліну.

У випадках зниження активності холіноестерази і накопичення внаслідок цього в крові і тканинах ацетилхоліну виникає ряд розладів у вигляді порушення нервової системи. Відбуваються звуження бронхів (бронхоспазм), посилення слино-і потовиділення, звуження зіниць, зниження ритму серцевої діяльності, посилення моторики шлунка і кишечника, падіння кров'яного тиску і т.д.

Багато ФОП мають переважну дію на інші ферментні системи. При отруєннях спостерігаються зниження згортання крові, накопичення в організмі молочної кислоти. Під дією пестицидів порушується калій-натрієвий обмін.

Ознаки інтоксикації ФОП можуть виявлятися відразу або через декілька годин після впливу. Отруєння розвиваються при попаданні цих речовин через шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи і шкірні покриви. Умовно процес інтоксикації можна розділити на кілька стадій.

Перша стадія характеризується психомоторним збудженням, міозит, стисненням у грудях, задишкою, появою вологих хрипів у легенях, пітливістю, підвищенням артеріального тиску.

На другій стадії відзначаються клоніко-тонічні судоми, порушення дихання через наростання бронхореї, коматозний стан.

Третя стадія характеризується пригніченням дихального центру аж до повної зупинки дихання. Підтримання життя можливо тільки шляхом апаратного дихання,

надалі відбуваються параліч дихальних м'язів та кінцівок, розлад серцевого ритму, падіння артеріального тиску.

**Хлорорганічні пестициди (ХОП).** ХОП це хлорпохідні багатоядерних вуглеводнів, циклопарафінів, бензолу та ін. Більшість з них погано розчиняються у воді, але добре розчиняються в органічних розчинниках і жирах. Більшість ХОП стійкі до тих  $\neg$  температурного впливу, вологи та інших факторів зовнішнього середовища. В силу значної хімічної стійкості ХОП десятиліттями зберігаються в ґрунті, накопичуючись при систематичному їх застосуванні.

Характерною і негативною властивістю ХОП є висока здатність до кумуляції. Повторне попадання в організм різними шляхами сприяє розвитку хронічних отруєнь. Позитивною властивістю ХОП є їх відносно менша токсичність порівняно з ФОП.

ХОП накопичуються переважно в органах і тканинах, багатих жирами і ліпідами. З організму вони виводяться в основному через ШКТ.

ХОП - отрути політроїного дії з переважним ураженням центральної нервової системи і паренхіматозних органів, зокрема печінки.

Серед ХОП широко відомий ДДТ (дихлордифенілтрихлоретан), ра  $\neg$  неї вироблений у великих кількостях.

## Лекція 10 РАДІАЦІЙНА НЕБЕЗПЕКА

### 10.1. Радіаційний фон

**Природний радіаційний фон.** На населення земної кулі безперервно діє природний радіаційний фон. Це постійний компонент проживання в біосфері, до дії якого людина і всі живі організми пристосувалися. Природний радіаційний фон складається з трьох складових:

- Космічна радіація (протони,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -випромінювання, електромагнітне випромінювання);
- Випромінювання природних радіоактивних речовин, присутніх в ґрунті;
- Випромінювання радіоактивних речовин, що знаходяться в організмі і потрапляють в організм з повітрям, їжею, водою.

Сумарна доза, створювана природним випромінюванням, варіює в досить широких межах і залежить від сонячної і космічної активності, природних умов. Природний радіаційний фон дає приблизно третину так званої популяційної дози загального фону, тобто середню дозу іонізуючого випромінювання, що припадає на частку кожного жителя країни, континенту за рік.

**Техногенно посилений радіаційний фон.** Ще одну третину дози отримує людина при медичних процедурах - рентгенографії, флюорографії, просвічування і т.д. Іншу частину популяційної дози дає перебування людини в сучасних будинках. У будівельних матеріалах (цеглі, бетоні і ін.) присутні, хоча і в малих кількостях (іноді - в значних), радіоактивні елементи, наприклад уран, торій, радон, радіоактивний ізотоп калію та ін.

Додатковий внесок у техногенно посилений фон вносять викиди сучасних теплових станцій, що працюють на вугіллі, оскільки вугілля містить розсіяні радіоактивні елементи, що концентруються при спалюванні палива і розсіюються в атмосфері з наступним випадання їх на ґрунт.

При польотах на літаках людина також отримує підвищену дозу іонізуючого випромінювання. На висоті 12000 м природний радіаційний фон збільшується в 1,5-2 рази, а в зв'язку з цим відповідно збільшується і доза опромінення людини.

Потенційну небезпеку як зовнішнього, так і внутрішнього опромінення представляє перевезення залізничним та іншими видами транспорту небезпечних вантажів класу 7 (радіоактивні матеріали). До типу таких вантажів належать: радіоактивна сировина (руди урану і торію), ядерне паливо, радіоактивні відходи та ізотопна продукція.

Викид радіоактивних речовин і матеріалів в навколишнє середовище можливий в результаті аварій на атомних електростанціях, а також при порушенні вимог техніки безпеки переробки і умов захоронення радіоактивних відходів. Є також певна ймовірність опромінювання при виробництві та використанні різних радіонуклідів в техніці, науці й медицині. Таким чином, існує не тільки потенціальна, а й реальна небезпека опромінення як персоналу, що має пряме ставлення до роботи з радіоактивними речовинами і матеріалами, так і населення певного регіону, країни, континенту.

### 10.2. Одиниці радіоактивності

Для кількісної характеристики радіоактивного випромінювання та його дії на біологічні об'єкти використовують кілька одиниць. Ця обставина пов'язана з існуванням різних видів випромінювань і особливостями їх дії на живі організми.

Активність радіоактивного джерела характеризують числом розпадів, що відбуваються за одиницю часу, і висловлюють в *беккерелях* (Бк):



$$A = dN_0/dt.$$

Активність тієї чи іншої речовини, радіоактивного ізотопу визначається кількістю атомів, що розпадаються за одиницю часу, і, відповідно, число частинок, що випускаються і  $\gamma$ -квантів іонізуючого випромінювання прямо пропорційно його активності.

В результаті розпаду кількість радіоактивних атомів речовини зменшується з плином часу. Відповідно знижується і його активність. Зменшення активності підпорядковується експоненціальному закону:

$$C_t = C_0 \exp(-t \cdot 0,693/T),$$

де  $C_t$  - активність речовини протягом часу  $t$ ;

$C_0$  - активність речовини в початковий момент;

$T$  - період напіврозпаду.

Період напіврозпаду  $T_{1/2}$  характеризується часом, за який кількість радіоактивного ізотопу зменшується на половину. Період напіврозпаду для кожного радіонукліда має певне значення і може становить від часток секунди до мільярдів років. Так, періоди напіврозпаду нуклідів  $^{238}\text{U}$ ,  $^{60}\text{Co}$  і  $^{215}\text{At}$  рівні  $4,468 \cdot 10^9$  років, 5,271 року і  $1 \cdot 10^{-4}$ с відповідно.

Під дією випромінювань, що випускаються радіоактивними ізотопами, в опромінену об'єкті виникають і накопичуються різні порушення. Прийнято вважати (хоча в даний час все частіше піддається сумніву), що зміни, що відбуваються в опроміненій речовині або організмі, повністю визначаються поглиненою енергією радіоактивного випромінювання. Поглинена енергія випромінювання служить зручною фізичною величиною, що характеризує дію радіації на організми.

На VII Міжнародному конгресі радіологів, що відбувся в 1953 р. в Копенгагені, енергію будь-якого виду випромінювання, поглиненого в одному кілограмі речовини, рекомендовано називати **поглиненою дозою**:

$$D = dW/dm.$$

Одиниця поглиненої дози - *грей* (*Гр*) відповідає поглинанню 1 Дж енергії будь-якого виду іонізуючого випромінювання 1 кг опроміненої речовини.

На практиці часто використовується і застаріла одиниця поглиненої дози - *рад* (*rad*, за першими літерами англійського словосполучення radiation absorbed dose - поглинена доза випромінювання). Один рад відповідає такій поглиненій дозі, при якій кількість енергії, яка виділяється 1 г будь-якої речовини, рівна 100 ерг, незалежно від виду та енергії іонізуючого випромінювання. Таким чином, для будь-якого опроміненого матеріалу:

$$1\text{Гр} = 1\text{Дж/кг} = 100\text{рад}.$$

Відгук живого організму на опромінення визначається не стільки поглиненою дозою, скільки мікроскопічним (тобто на рівні окремих молекул) розподілом енергії по чутливих структурах живих клітин. Тому виникла необхідність ввести таку вимірну величину, яка враховувала б не тільки виділення енергії, а й біологічні наслідки опромінення. З міркувань простоти і зручності біологічні ефекти, викликані будь-якими іонізуючими випромінюваннями, прийнято порівнювати з дією на організм рентгенівського або  $\gamma$ -випромінювання. Зручність в цьому випадку полягає в тому, що для рентгенівського випромінювання задані дози і їх потужності порівняно просто виходять (наприклад, за допомогою каліброваних джерел рентгенівського випромінювання), добре відтворюються і надійно вимірюються.

Щоб можна було порівнювати вплив інших видів випромінювання з рентгенівським або  $\gamma$ -випромінюванням, введена так звана еквівалентна доза.

**Еквівалентна доза** визначається як добуток поглиненої дози на деякий коефіцієнт якості ( $K$ ), що залежить від виду випромінювання:

$$D_{екв} = DK.$$

Одиницею еквівалентної дози будь-якого виду випромінювання в біологічній тканині, який створює такий же біологічний ефект, як і поглинена доза в 1 Гр зразкового рентгенівського або  $\gamma$ -випромінювання, є *зіверт (Зв)*.

Коефіцієнт якості для  $\gamma$ -випромінювання прийнятий рівним одиниці; для теплових нейтронів  $K = 1$ ; для швидких нейтронів  $K = 10$ ; для  $\alpha$ -частинок  $K = 20$ . Це означає, що в останньому випадку навіть порівняно малі поглинені дози випромінювання можуть викликати серйозні ураження організму.

Еквівалентну дозу можна виражати і в *берах* (бер - біологічний еквівалент рентгена):

$$1 \text{ Зв} = 100 \text{ бер.}$$

Органи чуттів людини не можуть зафіксувати наявність радіації. Тому без спеціальних приладів ми не можемо судити ні про рівень радіації, ні про її наявність чи відсутність, а отже, і про небезпеку. В приладах для виявлення радіації повинні використовуватися ті ж радіаційні ефекти, які завдають шкоди живим організмам, зокрема іонізація часток повітря. В якості такої одиниці в 1928 р. був прийнятий рентген (Р).

У сучасній дозиметрії рентген розглядається не як одиниця, що характеризує поглинену енергію і тим самим безпосередньо пов'язаний з біологічним ефектом, а як одиниця, що визначає іонізуючу здатність рентгенівського і  $\alpha$ -випромінювань в  $1\text{см}^3$  повітря.

**Експозиційна доза** (Кл/кг) визначається за іонізацією повітря і представляє собою відношення сумарного заряду всіх іонів одного знака, створених в повітряному об'ємі іонізуючим агентом, до маси повітря в цьому об'ємі:

$$D_{екс} = dQ / dm$$

$$1 \text{ Кл/кг} = 3,88 \cdot 10^3 \text{ Р.}$$

Основні одиниці радіоактивності, їх розмірності і позасистемні одиниці (кюрі, рад, бер, рентген) наведені в табл. 10.1.

Таблиця 10.1

### Одиниці радіоактивності

Фізична величина	Одиниця	Позначення
Активність джерела	бекерель кюрі	Розпад/с $1 \text{ Кі} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Бк}$
Поглинена доза	грей рад	Дж/кг 100 ерг/г
Еквівалентна доза	зіверт бер	$1 \text{ Зв} = 1 \text{ Гр/К}$ $1 \text{ Зв} = 100 \text{ бер}$
Експозиційна доза	кулон на кілограм рентген	Кл/кг 1 ел.ст.од./ $1\text{см}^3$ повітря
Потужність поглиненої дози	грей за секунду радий за секунду	Гр/с рад/с
Потужність еквівалентної дози	зіверт в секунду бер в секунду	Зв/с бер/с
Потужність експозиційної дози	кулон на кг в секунду рентген в секунду	Кл/(кг·с) Р/с

### 10.3. Дія іонізуючого випромінювання на організм

Енергія, яка випромінюється радіоактивними речовинами, поглинається навколишнім середовищем, в тому числі людиною і тваринами. Іонізуюче випромінювання при впливі на організм людини може викликати два види ефектів, які клінічною медициною відносяться до хвороб: детерміновані порогові ефекти (променева хвороба, променевиї дерматит, променева катаракта, променеве

безпліддя, аномалії у розвитку плоду і ін.) і стохастичні (ймовірнісні) безпорогові ефекти (злоякісні пухлини, лейкози, спадкові хвороби).

Первинна дія випромінювань на організм полягає у взаємодії заряджених частинок ( $\alpha$ - і  $\beta$ -випромінювання) з електронними хмарами атомів сполук, що входять до складу живої клітини.

$\gamma$ -випромінювання вибиває з атома електрон, який потім веде себе подібно до  $\beta$ -частки. Рентгенівське випромінювання, що відрізняється від  $\gamma$ -випромінювання довжиною хвилі, володіє подібною біологічною дією на живий об'єкт. Ефективність дії випромінювання визначається дозою, проникною та іонізуючою здатностями, які залежать від природи і енергії випромінювання, а також від виду опромінюваного середовища,  $\gamma$ -випромінювання володіє найбільшою проникаючою здатністю.

Для трьох видів випромінювання з енергією 1 MeV пробіг у повітрі висловлюється наступними відстанями:  $\alpha$ -частинки - близько 1 см,  $\beta$ -частинки - приблизно 4 м,  $\gamma$ -випромінювання - кілька сотень метрів.

У воді проникаюча здатність випромінювань в 1000 разів менша, ніж у повітрі. Коли організм піддається дії випромінювання ззовні,  $\alpha$ -частинки затримуються зовнішніми шарами шкіри та одягом; проникаюча здатність  $\beta$ -випромінювання в твердих середовищах також невелика,  $\gamma$ -випромінювання пронизує все тіло. При внутрішньому опроміненні, коли радіонукліди попадають в організм, іонізуюче дію  $\gamma$ -випромінювання залишається таким же, як і при зовнішньому опроміненні, в той час як  $\alpha$ - і  $\beta$ -випромінювачі можуть викликати серйозні порушення у внутрішніх органах. Відносна здатність різних видів випромінювань, що викликають іонізацію середовищ, може бути виражена таким зразковим співвідношенням:

$$\alpha:\beta:\gamma = 100:10:1.$$

Важливим фактором при впливі іонізуючого випромінювання на організм є тривалість опромінення. Зі збільшенням потужності дози пошкоджуюча дія випромінювання зростає. Чим більш дробне опромінення за часом, тим менше його вражаюча дія, тому що в проміжках між опроміненням організм частково відновлюється.

Зовнішнє опромінення  $\alpha$ - і  $\beta$ -частками менш небезпечне, ніж  $\gamma$ -квантами. Корпускулярне випромінювання (за винятком, нейтронного) має невеликий пробіг в тканини і не досягає кровотворних і інших внутрішніх органів. При зовнішньому опроміненні необхідно враховувати велику проникаючу здатність  $\gamma$ - і нейтронного випромінювання.

Для розуміння дії випромінювання на живі організми важливе значення має знання його первинного дії на воду. Процеси, які відбуваються під дією випромінювання у воді, називають *радіолізом води*. Відомо, що в організмі людини міститься 50-60% води. Механізм таких перетворень залежить від характеру опромінюваного середовища, потужності джерела випромінювання, виду випромінювання та інших факторів. Достовірні відомості про продукти радіолізу води отримані Мені, Хаструлдом і Тейтом за допомогою методу мас-спектрометрії в паровій фазі при низьких тисках. Вони ж визначили потенціал появи відповідних іонів (табл. 10.2).

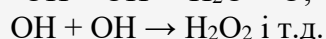
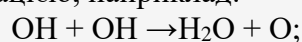
Відносні виходи деяких іонів складають наступні значення:  $\text{H}_2\text{O}^+$  - 100;  $\text{OH}^+$  - 20;  $\text{H}^+$  - 20;  $\text{H}_3\text{O}^+$  - 20;  $\text{O}^+$  - 2;  $\text{H}_2^+$  - 0,5. Загальний висновок: чим менший потенціал появи іона, тим в більшій кількості він утворюється. Відзначимо, що в газовій фазі іон  $\text{H}_3\text{O}^+$  з'являється відносно рідко. У рідкій же фазі він утворюється при дисоціації води і досить стійкий. Ця обставина вказує на залежність механізму утворення активних частинок від виду середовища.

Таблиця 10.2

**Продукти, що утворюються при радіолізі води**

Іон	Ймовірний процес	Потенціал появи іона, еВ
H <sub>2</sub> O <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O → H <sub>2</sub> O <sup>+</sup> + e	13,0
ОН <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O → Н + ОН <sup>+</sup> + e	18,7
O <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O → H <sub>2</sub> + O <sup>+</sup> + e	18,8
O <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O → 2Н + O <sup>+</sup> + e	28,1
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O <sup>+</sup> → Н + H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	13,8
H <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O → ОН + Н <sup>+</sup> + e	19,5
H <sub>2</sub> <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O → O <sup>+</sup> + e	23,0
Н <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> O → ОН + Н <sup>-</sup> - e	5,6
Н <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> O → O + Н + Н <sup>-</sup> - e	8,5
O <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> O → 2Н + O <sup>-</sup> - e	7,5
O <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> O → Н + Н <sup>+</sup> + O <sup>-</sup>	23,7
O <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> O → Н <sup>+</sup> + Н <sup>+</sup> + O <sup>-</sup> + e	36,0

Подальша взаємодія активних частинок, що утворюються при радіолізі води, може бути пов'язана з їх рекомбінацією, наприклад:



Активні частинки мають властивості сильних окислювачів, і їх взаємодія з молекулами білків, клітинними структурами викликає в організмі ряд перетворень, які негативно позначаються на його функціонуванні. Утворені пероксиди окислюють багато молекул і іонів, в тому числі іони Cu (I) в Cu (II) у ферментах, що містять мідь. На наступному етапі порушується дія ферменту цитохромоксидази, який перестає каталізувати останню стадію окислювального процесу в організмі. У зв'язку з цим порушується нормальне природне протікання біохімічних процесів і обмін речовин в організмі.

Необхідно також враховувати безпосередню дію випромінювання на органи і тканини організму. У разі іонізуючого випромінювання передається така велика кількість енергії, що молекули не тільки різного складу, але й одного виду можуть брати участь в різноманітних біохімічних процесах. При цьому можливі як зшивання біополімерів, так і їх розрив не тільки з подальшим відновленням первісної структури, але і з її порушенням.

При радіаційному ураженні клітини можуть відбуватися розрив хромосом, гальмування синтезу нуклеїнових кислот, синтез чужорідних білків. У результаті в організмі можливе порушення процесів на генному рівні, що буде відображатися на наступних поколіннях. Радіонукліди, що потрапили в організм людини, надають деструктивну дію на клітини та органи, руйнують комплекс ферментів, що захищають від старіння, погіршують діяльність травних органів. Радіонукліди можуть володіти і загальнотоксичною дією (наприклад, уран і його сполуки).

В залежності від поглиненої дози випромінювання та індивідуальних особливостей організму викликані зміни можуть бути оборотними або необоротними. При невеликих дозах уражена тканина відновлює свою функціональну діяльність. Великі дози при тривалому впливі можуть викликати необоротне ураження окремих органів або всього організму. Біологічний ефект іонізуючого випромінювання залежить від сумарної дози й часу опромінення, виду випромінювання, розмірів опромінюваної поверхні та індивідуальних особливостей організму.

Будь-який вид іонізуючого випромінювання викликає біологічні зміни в організмі як при зовнішньому (джерело перебуває поза організмом), так і при внутрішньому опроміненні (радіоактивні речовини потрапляють всередину організму, наприклад, пероральним або інгаляційним шляхом).

Ступінь чутливості різних тканин і органів до дії опромінення не однакова. У порядку збільшення чутливості органи і тканини можна розташувати в наступній послідовності: лімфатична тканина, лімфатичні вузли, селезінка, зобна залоза, кістковий мозок, зародкові клітини.

По відношенню до дії випромінювань виділяють три групи критичних органів у порядку убування радіаційної чутливості:

I група - все тіло, гонади (статеві залози), червоний кістковий мозок;

II група - м'язи, щитовидна залоза, жирова тканина, печінка, нирки, селезінка, шлунково-кишковий тракт, кристалик ока та інші органи, за винятком тих, які відносяться до I та III груп;

III група - шкірний покрив, кісткова тканина, кисті, передпліччя, лодижка і стопи.

Велика чутливість кровотворних органів до радіації лежить в основі визначення характеру променевої хвороби. При одноразовому опроміненні всього тіла поглиненою дозою 0,5 Гр через добу після опромінення може різко скоротитися число лімфоцитів (білих кров'яних тілець), тривалість життя яких і без того незначна - менше доби. Зменшиться також і кількість еритроцитів (червоних кров'яних тілець) після двох тижнів після опромінення (тривалість життя еритроцитів приблизно 100 діб). У здорової людини налічується порядку  $10^{14}$  червоних кров'яних тілець, і при щоденному відтворенні (в середньому  $10^{12}$ ) у хворого променевою хворобою таке співвідношення порушується, і в результаті організм може загинути.

Ступінь поразки організму залежить також від розміру опромінюваної поверхні. Зі зменшенням опромінюваної поверхні зменшується і біологічний ефект. З практики, наприклад, відомо, що при опроміненні фотонами ( $\gamma$ -квантами) поглиненою дозою 4,5 Гр ділянки тіла площею 6 см<sup>2</sup> помітного ураження організму не спостерігалося, а при опроміненні такою ж дозою всього тіла реєструвалося до 50% смертельних випадків.

Встановлено, що смертельні поглинені дози для окремих частин тіла мають таке значення:

- Голова - 20 Гр;
- Нижня частина живота - 30 Гр;
- Верхня частина живота - 50 Гр;
- Грудна клітка - 100 Гр;
- Кінцівки - 200 Гр.

При опроміненні дозами, які в 100 - 1000 разів перевищують смертельну, людина може загинути під час опромінення. Поглинута доза випромінювання, що викликає ураження окремих частин тіла, а потім смерть, перевищує смертельну поглинену дозу опромінення всього тіла.

Радіоактивні речовини можуть потрапити усередину організму при вдиханні повітря, зараженого радіоактивними речовинами, із зараженою їжею або водою, через шкіру, а також через відкриті рани. Слід мати на увазі, що засвоєння радіонуклідів через неушкоджену шкіру в 200-300 разів менше, ніж через кишечник (винятком є оксид тритію і ізотопи йоду).

Через шкіру досить активно проникають ізотопи йоду, молібдену і рідкоземельних елементів. У значно менших кількостях - цезій, стронцій і особливо трансуранові елементи.

Проникнення твердих часток у дихальні органи залежить від ступеня дисперсності частинок. Встановлено, що частки пилу розміром менше 0,1 мкм поведуться так само, як молекули газу, тобто при вдиху вони попадають разом з повітрям у легені, а при видиху разом з повітрям видаляються. У легенях при цьому може залишатися незначна частина твердих частинок такого розміру. Великі частки розміром більше 5 мкм майже усі затримуються носовою і ротовою порожнинами.

Через травний тракт радіоактивні речовини найчастіше попадають внаслідок недотримання правил техніки безпеки. Проникнення радіоактивних забруднень через рани або шкіру можна попередити, якщо дотримуватись відповідних застережних заходів. Небезпечність радіоактивних елементів, що потрапляють в організм людини, тим більше, чим вища активність відповідного радіонукліда і чим більша іонізуюча здатність певного виду випромінювання.

Розподіл радіонуклідів в організмі обумовлено їх біологічною активністю і фізико-хімічними властивостями, в тому числі здатністю утворювати колоїди, гідролізуватися, знаходитися в дисперсійному стані і т.д. Знання характеру розподілу радіонуклідів необхідно для оцінки їх біологічної активності і ступеня опромінення організму.

Всі радіонукліди за характером свого розподілу в організмі умовно ділять на чотири групи:

1) остеотропні (що накопичуються в скелеті) -  $^{32}\text{P}$ ,  $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{95}\text{Zr}$ ,  $^{140}\text{Ba}$ ,  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{238}\text{U}$ ,  $^{239}\text{Pu}$  (цитрат);

2) переважно накопичуються в органах з ретикулоендетеліальною тканиною (сукупність захисних клітин) –  $^{140}\text{La}$ ,  $^{144}\text{Ce}$ ,  $^{147}\text{Pm}$ ,  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{239}\text{Th}$ ,  $^{239}\text{Pu}$  (нітрат);

3) специфічно беруть участь в обміні речовин і вибірково накопичуються в окремих органах і тканинах –  $^{131}\text{I}$  в щитовидній залозі,  $^{59}\text{Fe}$  в еритроцитах,  $^{65}\text{Zn}$  в підшлунковій залозі,  $^{99}\text{Mo}$  в райдужній оболонці ока;

4) рівномірно розподіляються по всіх органах і тканинах -  $^3\text{H}$ ,  $^{40}\text{K}$ ,  $^{86}\text{Rb}$ ,  $^{95}\text{Nb}$ ,  $^{106}\text{Ru}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ .

Ю.І. Москальов показав, що існує певний зв'язок між валентністю елементів, атомним радіусом, біохімічною активністю елементів і їх розподілом в організмі. Одновалентні катіони (літій, натрій, калій, рубідій, цезій) рівномірно розподіляються в організмі, двовалентні (берилій, кальцій, стронцій, барій, радій) переважно накопичуються в скелеті, трьох- і чотирьохвалентні (лантан, церій, прометій, гафній, торій, америцій) - в печінці, селезінці, лімфатичних вузлах, п'яти-, шести- і семивалентні елементи (фтор, хлор, бром, телур, ніобій, сурма, полоній) відкладаються в нирках або розподіляються рівномірно .

Остеотропні елементи хімічно зв'язуються з кістковою тканиною і тому дуже важко виводяться з організму. Стронцій відноситься до типових остеотропних (накопичується в кістках) нуклідів - основна частина стронцію в організмі знаходиться в скелеті, причому накопичення відбувається нерівномірно і в різних кістках може розрізнятися в два-три рази.

Вміст йоду в щитовидній залозі в тисячі разів перевищує середньотканинну дозу.

Зазначений характер розподілу в значній мірі умовний, так як локалізація нуклідів залежить від їх фізико-хімічних властивостей, функціонального стану організму та інших факторів. Важлива також життєва потреба організму в тому чи іншому елементі. Продукти ядерного поділу (ПЯП) в організмі розподіляються вкрай нерівномірно в силу значної різниці їх властивостей. Ці обставини обумовлені і нерівномірністю опромінення органів і тканин, що має біль – велике значення в генезі пошкоджень ПЯП.

Ступінь небезпеки радіоактивного опромінення залежить також від швидкості виведення речовини з організму. Елементи, що утворюють в організмі легко розчинні солі і накопичуються в м'яких тканинах, легко і швидко видаляються з організму. Наприклад, натрій, калій, хлор та інші елементи, що вживаються людиною з їжею, не затримуються на тривалий час в організмі. Радіоактивні ізотопи благородних газів (аргону, ксенону, криптону і ін.) є хімічно і біологічно неактивними, не входять до складу з'єднань, що утворюють тканину, тому також швидко виводяться з організму природним шляхом. Найбільш небезпечні в цьому відношенні радіонукліди з

великими (більше 100 років) і середніми (30-50 років) періодами напіврозпаду. Радіоактивний розпад підпорядковується експоненціальним законам, тому можна вважати, що основна маса нукліда розпадається за 10 періодів напіврозпаду.

Узагальнюючи сказане вище, наведемо характерні особливості дії іонізуючих випромінювань на біологічний об'єкт.

1. Дія іонізуючих випромінювань на організм не відчутна людиною. У людей відсутній орган почуттів, який сприймав би іонізуюче випромінювання. Людина може проковтнути, вдихнути радіоактивну речовину або отримати зовнішнє опромінення без всяких первинних відчуттів. Однак при дуже великих дозах можуть виникнути опіки та інші пошкодження шкірних покривів аж до смертельних результатів. Дозиметричні прилади грають роль додаткових органів чуття, призначених для сприйняття і кількісної оцінки іонізуючого випромінювання.

2. Дія іонізуючого випромінювання проявляється в плині прихованого (інкубаційного) періоду. Цей період часто називають періодом мнимого благополуччя. Тривалість його тим менше, чим більше доза опромінення.

3. В організмі відбувається приховане підсумовування доз опромінення, згодом неминуче приводить до променевих захворювань.

При щоденному впливі випромінювання дозою 0,002-0,005 Гр наступають зміни в крові.

4. Випромінювання впливає не тільки на даний організм, але і на його потомство (так званий генетичний ефект).

5. Різні органи живого організму мають свою чутливість до іонізуючого випромінювання.

6. Не кожен організм у цілому однаково реагує на опромінення.

7. Біологічний ефект іонізуючого випромінювання залежить від частоти опромінення. Одноразове опромінення у великій дозі викликає великі наслідки, ніж фракціоноване.

8. Накопичення та розподіл радіонуклідів в організмі залежить від їх фізико-хімічних властивостей і багатьох інших факторів.

#### 10.4. Нормування опромінення населення

Антропогенне забруднення навколишнього середовища радіонуклідами вимагало регламентації опромінення людини та розробки заходів захисту. Цією складною проблемою займаються вчені багатьох країн.

При розробці норм безпеки виходять з концепції, що абсолютно безпечних рівнів опромінювання немає. Нормативи повинні повністю виключати можливість виникнення детермінованих (мають поріг) ефектів (променева хвороба, порушення кровотворення, катаракта, променеві опіки та ін.) і обмежити (звести до прийняттого для індивідуума і суспільства) рівень стохастичних ефектів, які не можуть бути виявлені сучасними методами досліджень на тлі існуючого їх рівня.

*Радіаційна безпека населення* (РБН) визначається як стан захищеності сьогодення і майбутнього поколінь людей від шкідливого для їх здоров'я впливу іонізуючих випромінювань.

РБН гарантована Федеральним законом «Про радіаційну безпеку населення» № 3-ФЗ від 09.01.96 р. «Громадяни Російської Федерації, іноземні громадяни та особи без громадянства, які проживають на території Російської Федерації, мають право на радіаційну безпеку. Це право забезпечується за рахунок проведення комплексу заходів щодо запобігання радіаційного впливу на організм людини іонізуючого випромінювання вище встановлених норм, правил і нормативів» (ст. 22).

Нормами радіаційної безпеки (НРБ-99) встановлені слідуєчі категорії опромінюваних осіб:

- Персонал (групи А і Б);
- Все населення, включаючи осіб з персоналу, поза сферою і умов їх виробничої діяльності.

Для категорій осіб, що опромінюються встановлені основні межі доз (табл. 10.3).

Таблиця 10.3.

**Основні межі доз для категорій осіб, що опромінюються**

Нормовані величини	Межі доз	
	Персонал (група А)	Населення
Ефективна доза	20 мЗв на рік в середньому за будь-які послідовні п'ять років, але не більше 50 мЗв на рік	1 мЗв на рік в середньому за будь-які послідовні п'ять років, але не більше 5 мЗв в рік
Еквівалентна доза за рік в кришталику ока	150 мЗв	15 мЗв
на шкірі	500 мЗв	50 мЗв
кистях і стопах	500 мЗв	50 мЗв

Норми опромінення людини поширюються на такі види впливу іонізуючого випромінювання:

- В умовах нормальної експлуатації техногенних джерел випромінювання;
- В результаті радіаційної аварії;
- Від природних джерел випромінювання;
- При медичному опроміненні.

Зазначені вимоги не поширюються на джерела випромінювання, що створюють при будь-яких умовах поведження з ними:

- Індивідуальну річну ефективну дозу не більше 10 мкЗв;
- Індивідуальну річну еквівалентну дозу в шкірі не більше 50 мкЗв і в кришталику не більше 15 мкЗв;
- Колективну ефективну річну дозу не більше 1 чел.·Зв.

Вимоги не поширюються також на космічне випромінювання на поверхні Землі і внутрішнє опромінення людини, створюване природним калієм.

У будинках, що експлуатуються середньорічна еквівалентна рівноважна об'ємна активність дочірніх продуктів радону і торону в повітрі жилих приміщень не повинна перевищувати 200 Бк/м<sup>3</sup>.

При вмісті в питній воді природних і штучних радіонуклідів, що створюють ефективну дозу менше 0,4 мЗв за рік, не потребується заходів щодо зниження її радіоактивності.

При проведенні профілактичних медичних рентгенологічних досліджень і наукових досліджень практично здорових осіб річна ефективна доза їх опромінення не повинна перевищувати 1 мЗв.

У разі виникнення радіаційної аварії мають бути вжиті практичні заходи для відновлення контролю над джерелом випромінювання і зведення до мінімуму доз опромінення, числа піддаються опроміненню людей, радіоактивного забруднення навколишнього середовища, економічних і соціальних втрат, викликаних радіоактивним забрудненням.

Якщо передбачувана доза випромінювання за короткий термін (дві доби) досягає рівня, при перевищенні якого можливі клінічно визначені детерміновані ефекти (табл. 10.4), необхідне термінове втручання (заходи захисту).



При багаторазовому опроміненні протягом життя захисні заходи стають обов'язковими, якщо річні поглинені дози перевищують значення, наведені в табл. 10.5. Перевищення цих доз призводить до серйозних детермінованих ефектів.

При аварії, що спричинила за собою радіоактивне забруднення великої території, на основі контролю і прогнозу радіаційної обстановки встановлюють зону радіаційної аварії. У цій зоні проводять контроль радіаційної обстановки і здійснюють заходи щодо зниження рівнів опромінення населення. Захисні заходи проводяться на основі зонування забруднених територій і з урахуванням величини річної ефективності дози, яка може бути отримана жителями в відсутність заходів радіаційного захисту. Під річною дозою тут розуміється ефективна доза, середня у жителів населеного пункту за поточний рік, обумовлена штучними радіонуклідами, що надійшли в навколишнє середовище в результаті радіаційної аварії.

Постраждалим від радіоактивного опромінення необхідно надати термінову допомогу. Особи, які одержали дози 2 Гр і більше, мають потребу в першочерговій медичній допомозі; у них через 0,5-3 год. виникають блювота, загальна слабкість, головний біль. Насторожує також легка загальмованість, гіперемія шкіри та склер, тобто характерні ознаки променевої хвороби. Таким постраждалим необхідно забезпечити спокій, тепло, розстебнути одяг, яка утруднює дихання, після чого терміново госпіталізувати їх найбільш щадним транспортом.

Таблиця 10.4

#### Прогнозовані рівні опромінення, при яких необхідне термінове втручання

Орган або тканина	Поглинута доза в органі чи тканині за дві доби, Гр
Все тіло	1
Легені	6
Шкіра	3
Щитовидна залоза	5
Кришталік ока	2
Гонади	3
Плід	0,1

Таблиця 10.5

#### Рівні втручання при тривалому опроміненні

Орган або тканина	Річна поглинена доза, Гр
Гонади	0,2
Кришталік ока	0,1
Червоний кістковий мозок	0,4

### 10.5. Виведення радіонуклідів з організму

Шкідлива дія іонізуючого випромінювання особливо відображається на стовбурових клітинах кровотворної системи кісткового мозку і тканинах кишечника. У організмі відбуваються зміни на молекулярному рівні, при цьому утворюються хімічно активні сполуки та радикали в тканинах і рідких середовищах, що веде до появи в крові продуктів патологічного обміну - токсинів. Подальша дія випромінювання супроводжується зміною функцій нервової та ендокринної систем, порушенням регуляції діяльності інших систем організму, тому при попаданні радіонуклідів в організм їх необхідно якнайшвидше вивести з нього.

Для виведення радіонуклідів з організму застосовують потогінні й сечогінні засоби, пересадку кісткового мозку, спеціальні хімічні препарати.

У якості сорбентів радіонуклідів добре зарекомендували себе **активоване вугілля**, **углен** (жаростійке електропровідне волокно), **ентеродез**, **АУВМ** (активований вуглецевий волокнистий матеріал) та ін. Наприклад, для виведення з

організму і запобігання всмоктування цезію-137 ( $T_{1/2} = 30$  років), стронцію-90 ( $T_{1/2} = 27,7$  року), Берилію-10 ( $T_{1/2} = 1,6 \cdot 10^6$  років), Берилію-7 ( $T_{1/2} = 53,3$  діб) застосовують **фероцин**. Для виведення лантанідів і актинідів - **пентацин**. Ці препарати застосовують внутрівнено і інгаляційно. Радіозахисними є **цистамін** (шість таблеток на один прийом) і **калію йодид** (по одній таблетці в день протягом 10 днів), протиблювотним засобом - **етаперазін** (по одній таблетці на прийом). Кнут Ховен запропонував препарат «**берлінська лазур**», який не виводиться зі шлунка три місяці, не руйнуючись і зберігаючи свою дію. Препарат **ентеросгель** знижує вміст радіонуклідів в організмі людини в 500-800 разів за два тижні.

Встановлено, що видалення радіонуклідів з організму можна проводити як медикаментозними, так і не медикаментозними способами. Для цих цілей добре зарекомендували себе препарати на бджолиному меді (**апілактоза, екстрамед, колострол**), **мумію**, різного роду **пектини** і ряд інших.

Високу ефективність дають цілеспрямоване харчування та періодичне голодування. Для видалення радіонуклідів в раціон харчування рекомендується включати якомога більше овочів, фруктів і ягід. Найбільш корисні в цьому відношенні морква, редька, гранати, родзинки, чорноплідна горобина, журавлина, горіхи, хрін, часник, цибуля, буряк, картопля, капуста білокачанна, урюк, курага. Рекомендуються також молочні продукти: сметана, вершки, сир. Кальцій, що в них міститься зменшує накопичення радіоактивного стронцію-90, що відкладається в кістках. З м'ясних продуктів найкраще вживати птицю; корисні риба і морські продукти (морська капуста, кальмари, чорна ікра).

Антирадіаційною дією володіє рослинна олія. У невеликих кількостях рекомендуються етиловий спирт (горілка), таблетки глюконата кальцію. З круп'яних страв найбільш ефективні вівсяна і гречана каші. Рекомендуються також пити відвари чорносливу, кропиви, проносних трав, соки (виноградний, гранатовий, буряковий, томатний), хлібний квас. Такі напої, особливо з м'якоттю, добре сорбують шкідливі речовини і сприяють тим самим прискореному виведенню радіонуклідів із організму. Перед їжею доцільно приймати одну-дві таблетки активованого вугілля.

До продуктів, небезпечних для здоров'я в умовах підвищеної радіації, відносяться кава, холодець, кістковий жир, яловичина; варені яйця, так як стронцій (в тому числі і радіоактивний), що міститься в шкаралупі, частиною переходить при варінні в білок.