

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КРЕМЕНЧУЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ МИХАЙЛА ОСТРОГРАДСЬКОГО**



Т. Ф. КОЗЛОВСЬКА

**ЗАГАЛЬНА ТОКСИКОЛОГІЯ:
ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК



Кременчук 2016

Козловська Т. Ф., Никифорова О. О. Загальна токсикологія : Теоретичні аспекти : навчальний посібник. – Кременчук : КрНУ, 2016. – 150 с.

Призначений для студентів біотехнологічних спеціальностей вищих технічних навчальних закладів, які вивчають дисципліну «Загальна токсикологія». Висвітлені основні питання загальної токсикології, яка знаходиться на перехресті медицини, біології, хімії, фармакології, соціальної екології, екології людини та інших напрямів біотехнології та екології як прикладної науки, пов'язаної з вирішенням питань захисту довкілля від техногенного та антропогенного впливу.

Цей навчальний посібник є спробою поєднати у єдину систему медичні, хімічні, фармакологічні, екологічні та соціально-екологічні проблеми з точки зору впливу на популяції, біоту, соціальне середовище існування людини та може стати допомогою у вирішенні багатьох складних питань із захисту людини від впливу шкідливих чинників довкілля та захисту навколишнього природного середовища від антропогенної діяльності.

Навчальний посібник може бути використаний школярами, студентами, магістрами, аспірантами, викладачами, спеціалістами біотехнологами, екологами та тими, кого цікавлять питання загальної токсикології.

ВСТУП

Усі негативні чинники за їх природою розподіляються на фізичні, хімічні, біологічні та соціальні, які й створюють умови для формування, виникнення та існування екологічної небезпеки будь-якого рівня (локального, регіонального, глобального).

У нашому випадку при вивченні токсикологічних особливостей впливу зазначених чинників на всі компоненти навколишнього природного середовища, біоту та людину, головним проявом небезпеки є токсичність.

У формуванні навколишнього середовища поряд з природними кліматичними, фізико-хімічними та біотичними чинниками приймають участь й антропогенні, тобто ті, які пов'язані з виробничою та побутовою діяльністю людини. У числі тих й інших присутні також токсичні речовини, вивченням впливу яких на живі організми займається загальна токсикологія.

Вона розглядає зазначене в трьох аспектах:

- судьба токсину у довкіллі (вкрай важливо знати – буде він “заблокований” у природному середовищі або почне мігрувати в біосфері);

- накопичення, перетворення та знезараження (детоксикація) токсина, що здійснюється компонентами біосфери;

- дія токсину на клітини, тканини, органи та системи організму, а також на популяції та співтовариства організмів (біоценози).

Загальна токсикологія – наука, яка вивчає вплив полютантів, що виділяються у довкілля та біоту, на всі компоненти біосфери, особливо на людину (D. Bathler).

Основою загальної токсикології є класична токсикологія, але, вона пов'язана з екологічною токсикологією та має чотирикомпонентний предмет дослідження:

- 1) сполуки, які надходять у навколишнє середовище – встановлюють кількість, форми та стан цих сполук з урахуванням їх поведінки;

- 2) міграція, трансформація та накопичення забруднюючих речовин – відбувається географічний транспорт і в межах різноманітної біоти. При цьому хімічна структура речовин

трансформується, а вміст у довкіллі збільшується за рахунок накопичення і поведінка різноманітних компонентів та їх токсичність суттєво відрізняються. Природа цих процесів для основних забруднювачів поки що невідома;

3) вплив на один або більше організм-мішень – з метою оцінки впливів необхідно ідентифікувати природу мішеней (людина, свійська худоба, популяція, екосистема та ін.) та досліджувати тип впливів;

4) відгук популяції, угруповань або екосистем на вплив шкідливих речовин (можливо, трансформованих) у відповідній шкалі часу.

Головними напрямками досліджень загальної токсикології є:

а) ідентифікація забруднюючих речовин, їх форм і компонентів у навколишньому середовищі та в організмі людини;

б) вивчення ефектів впливів забруднюючих речовин на рівні популяції, порівняння з видовими ефектами, виділення найбільш чутливих видів та найбільш важливих ефектів на ці види, які допомагають виявити мішені та точки дії на популяційному рівні;

в) кількісне вивчення міграції полютантів в екосистемі, в тому числі кількості токсикантів, які досягають мішені через повітря, воду, ґрунти, харчові продукти; вивчення часу циркуляції визначених концентрацій токсикантів у цих середовищах, фізіології, метаболізму організмів-мішеней у випадку дії цих концентрацій.

г) вивчення комбінованих ефектів впливу полютантів з метою кількісної на інтегральній оцінці цих впливів на довкілля.

РОЗДІЛ I

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЗАГАЛЬНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

1. ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ТОКСИКОЛОГІЇ ЯК НАУКИ

Історія розвитку токсикології як науки невід’ємно пов’язана із розвитком фармакології, часткою якої токсикологія була до початку XX сторіччя.

Перші відомості про отрути зустрічаються у роботах Платона, Плінія Старшого, Діоскорида, Галена. Великий внесок у розвиток токсикології в середині сторіччя зробив Парацельс та інші вчені-ятрохіміки.

У XVIII сторіччі були видані роботи І. Планке (1775) “Токсикологія або наука про отрути та протиотрути” та “Елементи судової медицини в хірургії” (1781). Російською мовою вони були перекладені тільки у 1799 році та протягом наступних 30 років були єдиним посібником для студентів та лікарів.

Як медико-біологічна наука токсикологія почала формуватись у першій половині XIX сторіччя. У 1818 році вийшло перше видання з судової токсикології (Орфіл). У ньому були сформульовані задачі та принципи токсикології як науки про отрути та їх дія на організм людини.

Розвитку токсикології як експериментальної науки сприяли роботи Бернара, Рабюто, Германа, Гузельмана, Тейлора. Ними були розроблені засоби фізіологічного аналізу дії на організм тварин деяких нейротропних отрут.

Експериментальна токсикологія у Росії почала свій розвиток з другої половини XIX сторіччя, в той самий час були організовані перші токсикологічні лабораторії: Пелікана у Петербурзі та Блосфельда – у Казані.

Патогенез інтоксикації вивчали І.М. Сеченов, С.П. Боткін, В.В. Пашутін, М.П. Кравков. У цей самий час поширюються роботи щодо створення теоретичних основ токсикології: це роботи С.В. Анічкова, Ю.В. Другова, В.М. Карасика, М.В. Лазарева, М.С. Правдіна, О.О. Ліхачова, М.М. Савицького, О.І. Черкеса.

З другої половини XX сторіччя у зв'язку зі з'явленням великої кількості нових хімічних сполук, які підлягали токсикологічному вивченню, спостерігається інтенсивний розвиток токсикології, при цьому паралельно розвиваються такі дисципліни, як біохімія, фармакологія. Під їх впливом стало можливим вивчення тонких механізмів взаємодії хімічних сполук з рецепторами, ферментами, плазматичними мембранами та іншими компонентами біологічних систем.

Дослідження у галузі загальної токсикології дозволили встановити закономірності, які визначають умови розвитку інтоксикацій:

- особливості транспорту та метаболізму хімічних речовин в організмі (елементи токсикокінетики);
- молекулярні механізми фізіологічних реакцій (молекулярна токсикологія);
- залежність токсичного ефекту від величини дози (кількісна токсикологія);
- хімічна будова та фізико-хімічні властивості токсичних сполук;
- стан організму;
- вид тварини;
- стать;
- вік;
- індивідуальна чутливість та інші.

У той самий час, у другій половині XX сторіччя подальший розвиток отримали клінічна, профілактична та промислова токсикологія. Основи останньої були закладені у другій половині XIX сторіччя роботами К. Лемана, які були присвячені вивченню дії промислових отрут на організм експериментальних тварин.

У зв'язку з цим необхідно виділити **чотири етапи розвитку токсикології** як науки:

1) 20-30-ті роки XX сторіччя – проводиться накопичення та узагальнення даних з метою обґрунтування ГДК (гранично допустима концентрація). Були отримані важливі теоретичні розробки в галузі промислової токсикології, розроблені нові методи досліджень, засновані принципи токсикометрії - це сукупність методів кількісної оцінки токсичності та ступеня небезпеки отрут,

нормування рівнів промислових отрут у повітрі робочої зони (ГДК р.з.) та на шкірі (гранично допустимий рівень забруднення).

Гігієнічне нормування промислових отрут дозволило М.С. Правдіну сформулювати поняття “поріг токсичної дії” (поріг гострої дії), що мало рішуче значення для встановлення значень ГДК.

У 1938 році у книзі М.В. Лазарева “Основи промислової токсикології” вперше були сформульовані теоретичні та експериментальні основи гігієнічного нормування, розрахункові та експериментальні методи визначення ГДК.

2) 40-50-ті роки ХХ сторіччя – накопичення експериментальних даних щодо визначення токсичної дії промислових отрут.

3) 60-90-ті роки ХХ сторіччя – теоретичне узагальнення накопиченого експериментального матеріалу, здійснення розробки теорії гігієнічного нормування хімічних сполук у повітрі робочої зони.

4) Кінець ХХ сторіччя та до цього часу – введення поняття “екологічна токсикологія”, становлення екологічної токсикології як науки, задачі, об’єкти та рівні досліджень якої визначають її тісний зв’язок з такими науками, як екологія, біологія, гідробіологія, біофізика, біохімія, мікробіологія, цитологія, гістологія, фізіологія, генетика, ембріологія, фізика, хімія, математика та кібернетика (складання моделей та прогнозів).

Розвиток токсикології здійснюється у тісному зв’язку з такими науками, як біохімія, фізіологія, морфологія, фармакологія, загальна патологія, імунологія.

Крім того, у токсикології використовуються методи, які дозволяють відновлювати в експерименті реальні умови інгаляційного, шкіро-резорбтивного та перорального отруєнь.

Основні школи токсикологічних досліджень

Московська школа: вивчення віддалених наслідків дії промислових отрут, у тому числі онкогенної та мутагенної активності, дії речовин на нащадків (тератогенез).

Санкт-Петербурзька школа: надані оригінальні методи досліджень шкідливого впливу отрут, методи розрахунку ГДК на основі кореляційної залежності між хімічними та фізичними

властивостями речовин та їх біологічною дією, створена концепція про стан збільшеної протидії до отрут, видано довідник “Шкідливі речовини у промисловості” (7 видань російською та 5 видань іноземною мовами; укладачі – М.В. Лазарев та інші).

Київська школа: досліджена токсичність різноманітних груп пестицидів та полімерних речовин, вивчені процеси кумуляції та міжвидової чутливості, патогенезу хронічної інтоксикації, шкіряної резорбції отрут.

Центри токсикологічних досліджень

За кордоном наукові дослідження здійснюються :

1)у Галлі, Лейпцигу, Вюрцбурзі, Гейдельберзі, Гетингені; Каліфорнійський університет, Утрехтський токсикологічний центр (Нідерланди);

2)Київський науково-дослідний інститут фармакології та токсикології;

3)Інститут порівняльної токсикології та токсикології людини (Нью-Йорк);

4)Національний центр токсикологічних досліджень у Джеферсоні (США);

5)Відділ токсикології Лабораторної ради з медичних досліджень у Каргіолтоні (Англія);

6)Центри токсикологічних досліджень у Парижі та Тулузі (Франція);

7)Інститут фармакології та медичної токсикології у Ганновері (Німеччина).

8)Міжнародний союз токсикологів (IUTOX).

РОЗДІЛ 2

КЛАСИЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

Токсикологія – (від грецького *toxikos* – отруйний, той, що служить для змащення стріл) – це наука, що вивчає властивості та механізм впливу отруйних і потенційно токсичних речовин, особливості викликаних ними отруєнь, методи їх попередження і лікування.

Порівняльна токсикологія вивчає особливості реакцій різних видів тварин і рослин на хімічні речовини.

Ветеринарна – особливості реакцій на хімічні речовини сільськогосподарських і промислових тварин.

Медична – вивчає профілактику, діагностику і лікування захворювань, пов'язаних з дією хімічних речовин і віддаленими наслідками.

Клінічна – вивчає діагностику, лікування та профілактику гострих хімічних отруєнь (екзотоксикозів), при цьому застосовуються методи та способи реанімації, хірургічної детоксикації, неврології та психіатрії.

Мета: вивчення клінічних форм гострої та хронічної патології, обумовленої впливом токсичних речовин, діагностика отруєнь, опробування нових протиотрут і методів штучної детоксикації; розробка схем лікування отруєнь і заходів для їхніх попереджень і лікування їх віддалених наслідків.

Лікарська – вивчає токсичні властивості лікарських речовин і їхнє суміщення.

Судова – вивчає та розробляє питання медичного і загально-біологічного характеру стосовно питань правової практики, правосуддя і охорони здоров'я, вивчає питання, пов'язані з дією різних зовнішніх чинників на організм людини і їхньої судово-медичної діагностики:

- розлад здоров'я;
- смертельний наслідок від зброї, електронапруги, високих і низьких температур, барометричного тиску (задушення) і хімічних речовин.

Сільськогосподарська – вивчає вплив на організм людини хімічних речовин, що застосовуються у сільському господарстві (пестицидів, мінеральних добрив, технічних рідин та ін.).

Профілактична або гігієнічна – вивчає токсичні фактори середовища і охорону здоров'я населення від їхньої дії. В залежності від об'єктів дослідження профілактична токсикологія ділиться на:

- промислову (професійну);
- комунальну;
- харчову;
- побутову.

Промислова токсикологія вивчає попередження, діагностику і лікування інтоксикації промисловою отрутою. Її завдання: гігієнічна експертиза токсичних речовин, гігієнічна стандартизація сировини і продуктів, нормування вмісту шкідливих речовин в об'єктах виробничого середовища і біологічних середовищах.

Комунальна і побутова – вивчає попередження, діагностику і лікування отруєнь хімічними речовинами, що широко використовуються у побуті (розчинники, чистячі засоби, різного роду атрактанти, косметичні засоби, фотоматеріали, миючі засоби, лікарські препарати тощо).

Військова токсикологія – розділ токсикології та військової медицини, який вивчає закономірності дії бойових отруйних речовин і розробляє засоби медичного захисту від хімічної зброї. Її завдання:

- встановлення ступеня токсичності та особливостей дії отруйних речовин, інших високотоксичних сполук при різноманітних шляхах надходження в організм;
- вивчення механізму дії отруйних речовин і лікування клінічних проявів, викликаних ними отруєнь;
- пошук ефективних засобів профілактики і лікування отруєнь бойовими отруйними речовинами;
- методи профілактики і лікування випадкових отруєнь (грибами, отруйними рослинами, харчовими токсинами, пестицидами, широко розповсюдженими у побуті хімічними речовинами).

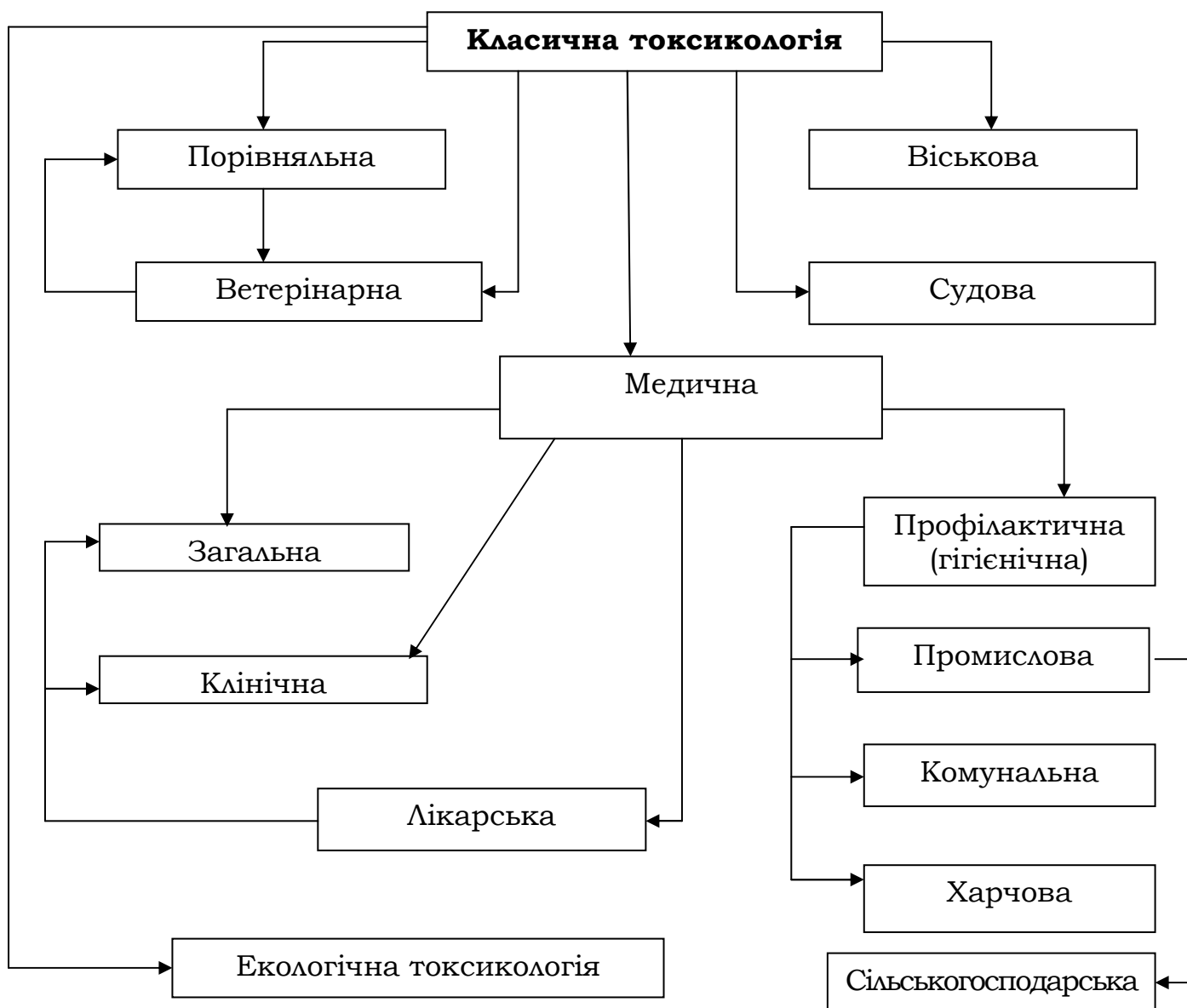


Рисунок 2. 1 – Взаємозв'язок класичної та екологічної токсикології

Завдання класичної токсикології

1. Розвиток концепції про межу дії хімічних речовин.
2. Дослідження молекулярних і фізіологічних механізмів біологічно активних хімічних речовин.
3. Встановлення фізико-хімічних і хімічних параметрів, необхідних для прогнозування токсичності та небезпечності речовин.
4. Удосконалення теорії математичного моделювання інтоксикацій.
5. Розробка нових антидотів (протиотрут).

6. Вивчення загальних механізмів, що лежать в основі токсичної дії хімічних речовин: метаболізм, взаємодія з рецепторами, зв'язок токсичного ефекту з хімічною будовою молекули.

7. Розробка експериментальних моделей інтоксикацій (моделі хвороби).

8. Вивчення видової та вікової чутливості тварин до отрут і екстраполяція цих даних на людину.

2.1. Теоретичні основи класичної токсикології

Токсиканти навколишнього середовища – це шкідливі речовини, які розповсюджуються далеко за межами свого первісного місцеперебування і чинять більш чи менш прихований вплив на тварин, рослини і людину.

Існують полютанти трьох видів: природні, справжні й штучні.

Природні – отруйні речовини, які обертаються в біосфері природним шляхом. Це всі мікотоксини, отрути рослинного і тваринного походження.

Справжні – полютанти, які в результаті діяльності людини потрапили в загальний кругообіг речовин, а також ті речовини, які знаходяться в корисних копалинах, медикаментах і пестицидах.

Штучні – речовини, які в результаті антропогенної діяльності потрапляють у довкілля, є нехарактерними для нього і ніякими шляхами не можуть входити в загальний кругообіг речовин.

Отрути – це речовини, що спроможні викликати отруєння, або це сторонні хімічні сполуки, що порушують в організмі протікання нормальних біохімічних процесів, внаслідок чого можливі прояви розладу фізіологічних функцій, різного ступеня виявлення інтоксикацій впритул до смертельного наслідку.

До отруйних речовин належать ті, які навіть у мінімальних кількостях спроможні викликати порушення життєдіяльності або смерть. Тому мірою токсичності речовини є **доза** – кількість речовини, що спроможна викликати отруєння чи смерть.

Показниками токсичності речовини є LD_{50} і LC_{50} . Залежно від цих величин розрізняють:

1. Сильнодіючі отруйні речовини: бойові отруйні речовини, інсектициди, що мають фосфор та сірку, виробничі ціаністоводневі кислоти, газ арсин, органічні та неорганічні сполуки ртуті, стрихнін, бруцин, кураре та ін.

2. Високотоксичні: основна маса промислових і сільськогосподарських отрут (метиловий спирт, неочищений чотирихлористий вуглець, іціанати – CNO , ізоціанати – NCO , γ – ізомер гексахлорциклогексану).

3. Середньої (помірної) токсичності: бензол, фенол, частина інсектицидів і виробничі 2,4-діхлорфеноксіоцтової кислоти, похідні триазину.

4. Малотоксичні речовини: вуглеводні ряду метана, діетиловий ефір, фосфорорганічні пестициди та гербіциди, похідні сечовини.

Критерій токсичності – це величина смертельної дози речовини при надходженні її в організм через рот, дихальні шляхи і шкіру.

Інтегральний критерій токсичності – ГДК.

Поряд з ГДК існують **окремі критерії небезпеки речовин**:

1. Небезпека отрути – це імовірність виникнення отруєння, а також розвиток уже виниклого отруєння і можливість настання смертельного кінця.

2. Міра леткості речовини: чим більш летка речовина, тим більше імовірність отруєння. Міра леткості – величина максимальної насичуючої концентрації речовини в повітрі при $20^{\circ}C$.

3. Ефективна токсичність (1947 р., Правдін) – це помноження токсичності на леткість:

$$1/LD_{50} * C_{нас}.$$

4. Коефіцієнт імовірності інгаляційного отруєння (КІО):

$$КІО = C_{нас} / LC_{50}$$

Якщо $КІО < 10$ – мало небезпечні речовини;

$КІО = 10-100$ – небезпечні;

$КІО > 100$ – високо небезпечні.

5. Термодинамічна активність – це величина, зворотна ефективній токсичності.

Небезпека отруєння через шкіру (резорбтивно) характеризується величиною смертельної дози речовин при їх аплікації через шкіру. Виходячи з цього, визначається токсичність речовин із розрахунку на одиницю ваги:

- надмірно токсичні <100 мг/кг;
- високотоксичні 100-500 мг/кг;
- середньотоксичні 500-2500 мг/кг;
- малотоксичні >2500 мг/кг.

Ступінь всмоктування через шкіру характеризується коефіцієнтами шкіро-венозного і шкіроорального надходження. Ці коефіцієнти являють собою співвідношення LD₅₀ при аплікації на шкіру до LD₅₀, отриманої при введенні речовини у вену або шлунок.

Чим менше ці коефіцієнти і ближче до 1, тим більш небезпечна речовина. Враховуючи шляхи надходження речовин у об'єкти довкілля, існує ряд класифікацій отрут:

- гігієнічна;
- токсикологічна, де вказується основна ланка патогенеза (наприклад: речовини нервовопаралітичні, загальнотоксичні, задущливі й т.д.);
- клінічна, що характеризує вибіркову токсичність.

Таблиця 2.1 - Клінічна класифікація отрут “вибірковою токсичністю”

Групи отрут	Основний клінічний синдром	Препарати і хімічні речовини
Психо-тропні речовини	Ураження нервової системи (оглушеність, сомноленція, кома)	Барбітурати, транквілізатори, фенотіазини, трициклічні антидепресанти, препарати рослинного походження, фосфорорганічні інсектициди, алкоголь та його сурогати, солі літія
Кардіо-	Первинний	Усі серцеві глікозиди, бета-

тропні речовини	специфічний кардіотоксичний ефект (порушення серцевого ритму і викид крові з шлунку в серце)	адреноблокатори, хінінові препарати, спиртові настоянки трав і плодів (глід, піон, наперстянка, чемериця), розчинні солі барія і препарати калія
Гепато-тропні речовини	Токсичний гепатит	Хлоровані C_xH_y , мікотоксини (мухомори, зморшки, поганки, старі шампіньйони (печериці, несправжні опеньки), алкоголь, феноли, альдегіди
Нефро-тропні речовини	Токсична нефропатія та гостра ниркова недостатність	Етиленгліколь, мурашкова кислота, солі важких металів
Отрути Шлунково-кишкового тракту	Опіки слизової, токсичний гастроентерит	Міцні кислоти і луги, спиртовий розчин йоду, пергідроль, концентрований 30% перекис водню, перманганат калію, формальдегід, скипидар та ін.
Кров'яні отрути	Гемоліз еритроцитів, утворення мет- і карбоксигемоглоб іну	Газ арсин, оцтова кислота, антикоагулянти, антиметаболіти, амід- і нітросполуки бензолу, нітрати, оксид вуглецю (CO)
Отрути, що діють на органи дихання та слизові оболонки	Токсикохімічний бронхіт, пневмонія, токсичний набряк легенів	Газоподібний хлор, хлорпикрин, тринітрохлорбензол, оксиди азоту, пари і аерозолі міцних кислот та лугів, поліцейські газы, лакриматори (сльзоточиві речовини), оцтовий ангидрид, сірковуглець (CS_2), хлорацетофенон

Патогенез “хімічної хвороби” для кожної групи хімічних речовин має свої особливості. Їх вивчають токсикодинаміка і токсикокінетика. Токсикодинаміка досліджує загальний механізм дії отрут. Зміст токсикодинаміки – висока концентрація хімічної речовини здатна викликати пряму фізичну дію на білки, що призводить до їх коагуляції.

Механізм всмоктування хімічних речовин:

1. Пасивна дифузія через мембрани клітини визначається градієнтом концентрації речовини в клітинному і міжклітинному просторі.

2. Фільтрація через пори мембрани залежна, від гідростатичного і осмотичного тиску.

3. Активний транспорт молекулярної речовини проти градієнта концентрації і піноцитоз.

Токсикокінетика вивчає здатність організму різними способами позбутися отрути або зменшити її токсичну дію – це захисна реакція організму з утворенням комплексів між отрутою і альбумінами і гама-глобулінами.

Гігієнічна класифікація отрут заснована на інгаляційному та інтегральному шляхах надходження отрут в організм тварини і подальшої екстраполяції отриманих даних на людину (табл.. 2.2).

Таблиця 2.2 – Гігієнічна класифікація отрут

Характеристика виду	LC ₅₀ або частково смер – тельна концентрація, мг/м ³	LD ₅₀ або частково смертельна доза. мг/кг
Надмірно токсичні	<1	<1
Високотоксичні	1 – 5	1 – 50
Сильно токсичні	6 – 20	51 – 500
Помірно токсичні	21 – 80	501 – 5000
Малотоксичні	81 – 160	5001 – 15000
Практично нетоксичні	>160	>15000

Ступінь токсичності речовин визначається за показником, значення якого відповідає найбільш небезпечному (високому)

класу небезпеки речовини.

Відповідно до гігієнічної класифікації отрут Медведьом Л.І. у 1968р. було надано класифікацію отрутохімікатів:

- сильнодіючі отруйні речовини < 50 мг/кг;
- високотоксичні отрутохімікати 50 – 200 мг/кг;
- середньої токсичності 200 – 1000 мг/кг;
- малотоксичні >1000 мг/кг.

За ступенем небезпеки леткі отрути ділять на 3 групи:

1. Дуже небезпечні (насичуюча концентрація дорівнює або переважає токсичну).
2. Небезпечні (насичуюча концентрація більша за порогову).
3. Мало небезпечні (насичуюча концентрація менша за порогову).

Порогова концентрація – це така концентрація речовини, яка викликає мінімальні статистично достовірні несприятливі зміни в організмі.

Зона гострої токсичної дії – це відношення LD_{50} або LC_{50} до порогових.

Таблиця 2.3 - Визначення класів небезпечності речовин за основними показниками отрут

Показник	Межі для класу небезпеки			
	Надмірно	Високо	Помірно	Мало
ГДКр.з., мг/м ³	<0,1	0,1 – 1	1,1 – 10	>10
Середня смертельна доза при введенні в шлунок, мг/кг	<15	15 – 150	151 – 5000	>5000
Середня смертельна доза резорбтивно, мг/кг	<100	100 – 500	501 – 2500	>2500
Середня смертельна доза в повітрі, мг/м ³	<500	500 – 5000	5001 – 50000	>50000
КПО	>300	300 – 30	29 – 3	<3

Зона гострої токсичної дії	<6	6 – 18	18,1 – 54	>54
Зона хронічної дії	>10	10 – 5	4,9 – 2,5	<2,5

2.2. Отруєння

Отруєння – це патологічний процес, що виникає внаслідок дії на організм отруйних речовин різноманітного походження, які надходять з навколишнього середовища. Залежно від кількості отрути, що потрапила в організм за одиницю часу, може розвиватись гостре, підгостре та хронічне отруєння.

Гостре отруєння виникає протягом кількох хвилин і годин після надходження отрути в організм.

Підгостре – розвивається в результаті повторного надходження в організм меншої кількості отрут.

Хронічне – розвивається поволі при частому багаторазовому попаданні в організм малої кількості токсичної речовини та не дає чіткої картини отруєння.

Залежно від швидкості та характеру протікання отруєння може бути інтоксикація екзогенного та ендогенного походження. Відповідно до цього поділу впроваджені поняття екстремальних факторів і екстремальних станів.

Екстремальні фактори – фактори зовнішнього середовища, що вибірково діють на організм людини (тварини). Екстремальні фактори, що викликають отруєння, призводять до екстремальних станів. Дія екстремальних факторів може призводити до тератогенезу.

Тератогенез – це розвиток вад у період внутрішньоутробного розвитку.

Екстремальні фактори діляться на ендо- та екзогенні.

Ендогенні фактори – спорадичні мутації, що найчастіше призводять до вроджених вад, вони лежать в основі більшості хромосомних хвороб. При цьому, чим старіші батьки та чим більша різниця у їхньому віці, тим більша імовірність народження дитини з відхиленнями. Звідси ендо- та екзогенні фактори називають тератогенними.

Тератогенні фактори діляться на:

- фізичні: механічні і радіаційні;
- хімічні: лікарські речовини, промислові та сільськогосподарські отрути;

- речовини, що використовуються у побуті;

- біологічні: віруси, бактерії та найпростіші.

Тератогенний ефект екзогенних факторів залежить від:

- хімічної будови молекули реагента;
- його молекулярної ваги;
- дози та шляху введення;
- стану організму;
- стадії розвитку ембріону.

Кожна вада розвитку має свій тривалий термін (тератогенний термінаційний період), протягом якого ушкоджуючий фактор може її викликати.

Процеси ушкодження можуть відбуватись на рівні клітин, тканин і органів. Основний вміст клітинного тератогенезу – це порушення поділу клітини. На рівні тканин відбуваються порушення фізіологічного некрозу окремих клітинних мас і адгезії тканин. На рівні органів він призводить до порушення процесу їхнього росту, анатомічного функціонального дозрівання, до порушення переміщень органів у місця їхньої локалізації.

Крім гострих, підгострих і хронічних отруєнь спостерігаються професійні, навмисні та випадкові. Виходячи з усього вище сказанного, розрізняють три типи переважної дії отрут:

- місцева;
- резорбтивна;
- рефлексорна.

Місцева дія виявляється в подразнювальних і опікаючих властивостях речовин на слизову оболонку, дихальні шляхи, порожнини рота, шлунка, кишок, шкіру. На місці проникнення речовини спостерігається опік, запальна реакція тканин і некроз (відмирання). Дуже часто місцева дія сполучається з рефлексорною. Основні патологічні зміни в організмі під час проникнення токсичних речовин виникають при сполученні трьох типів дії отрут.

Основна маса токсичних речовин має, крім усього, політропну дію, тобто однаковий вплив на різні органи і тканини.

Приклади токсичних речовин, що діють на різні органи і тканини:

1. На нервову систему і паренхіматозні органи (печінку, селезінку, легені) діє снодійне, заспокійливе, фосфорорганічні сполуки.

2. Мієлінова оболонка нервових волокон (аксон) – метафос, поліхлор, похідні камфори – розвивається параліч.

3. Гепатотропні отрути: хлоровані C_xH_y , рослинні отрути і протималярійні лікарські препарати (хінін, акридин).

4. Нефротоксичні речовини – сполуки ртуті, CCl_4 , оцтова кислота, сулема і каломель.

5. Речовини, що діють на системи кровотворення (кістковий мозок, селезінка) – свинець і його похідні, сполуки бензолу.

6. Речовини, що діють на дихальні функції крові: CO – утворюється карбоксігемоглобін.

7. Блокатори ферментів тканинного дихання: усі похідні, що містять СН-угрупкування.

8. Гемолітичні отрути: миш'як та його сполуки.

9. Антикоагулянти крові: похідні кумарину і кумарону – порушення скидання крові.

10. Кардіотоксичні речовини: серцеві глікозиди і аконітин – вибірково ушкоджують серцевий м'яз.

11. Подразливі речовини органів дихання і слизових оболонок – сірководень.

12. Опікуючі отрути: луги, кислоти і окисники (перманганат калію, концентрована азотна кислота 96 %, перекис водню).

13. Шкіронаривні речовини: іприт та люїзит.

14. Отрути, що перетворюють гемоглобін у метгемоглобін: анілін, нітроаніліни, толуїдіни.

15. Отрути, що порушують цикл Кребса (цикл трикарбонових кислот): фторацетати і арсеніти.

16. Отрути медіаторної дії (синаптичні отрути): атропін, кураре, кобротоксин, ацетилхолін, адреналін, дигідроерготомін.

17. Гістамінні та антигістамінні речовини: діазолін, димедрол – патогенетична ознака отруєння – судома.

Розвиток токсичного процесу залежить:

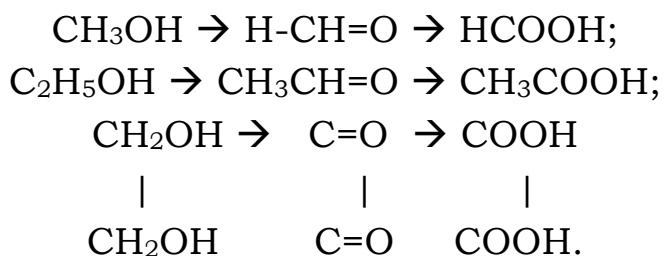
- від властивостей отрути (фізичні властивості, хімічна будова, кількість речовини, яка надійшла в організм);
- від організму, на який діє отрута (шлях всмоктування, особливості розподілу, знешкодження та виведення отрути із організму, віку, статі, стану харчування, особливості індивідуальних реакцій організму);
- від стану середовища, у якому відбувається взаємодія отрути і організму (температура, вологість, атмосферний тиск, наявність інших шкідливих хімічних і фізичних факторів).

Швидкість розвитку інтоксикації та її характер залежать від шляху надходження.

При інгаляційних отруєннях швидкість всмоктування залежить від парціального тиску газу в повітрі, величини легеневої вентиляції, інтенсивності кругообігу в легенях, співвідношення розчинності речовини в системі масло-вода, від специфічної взаємодії отрути з компонентами крові.

Під час всмоктування отруйної речовини в кров отрута спочатку потрапляє через систему воротньої вени в печінку, де за допомогою ферменту цитохром Р-450 підлягає метаболічному окисленню та перетворенню.

При цьому токсичність одних речовин знижується, а інші утворені речовини збільшуються. Останній процес називається “летальним синтезом”:



При всмоктуванні токсичних речовин через лімфатичні вузли іноді спостерігається безпосереднє отруєння клітин головного мозку, оскільки отрута обминає печінковий бар'єр.

2.3. Основні поняття про метаболізм

Метаболізм – це те саме, що і обмін речовин. Метаболізм – проміжний обмін, що охоплює всю сукупність реакцій, головним чином ферментативних, які протікають у клітинах, і забезпечують як розщеплення складних сполук, так й їхній синтез і взаємоперетворення.

Реакції метаболізму, що призводять до біосинтезу складних сполук із простих, називаються анаболічними, а сам процес – анаболізмом. Він характеризується поглинанням тепла ззовні та є ендергонічним.

Якщо процес призводить до синтезу більш простих речовин, то цей процес називається катаболізмом. Ці реакції проходять з виділенням тепла й є екзергонічними.

Під час всмоктування отруйних речовин шкірою кількість всмоктаної речовини залежить від площі всмоктування, часу впливу отрути на шкіру, місця всмоктування (шкіра живота, внутрішня поверхня стегон, пах, статеві органи, пахвові області й передпліччя). Отруєння можуть виникати при одночасному або поступовому надходженні у організм двох чи кількох речовин, тоді говорять про комбіновану дію отрут:

- **сінергізм** – сумісність дії декількох речовин;
- **антагонізм** – послаблення дії однієї речовини при наявності іншої;
- **кумуляція** – повторна дія на організм речовин, що викликають незворотні ефекти, і накопичення викликаних ними змін;
- **сенсibiliзація** – підвищення чутливості організму до речовини при повторному введенні;
- **конкуренція** – дія речовин, що мають структуру, подібну до природної, та вступають у реакцію з біохімічною системою, при цьому дана речовина- конкурент витісняє антагоніста.

На підставі аналізу клінічної картини отруєнь можна виділити провідні групи генетично однорідних симптомів (синдромів), якими виявляється інтоксикація, і обрати необхідну протитотруту або раціональні способи терапії.

У зв'язку з цим виділено **25 синдромів гострої інтоксикації** (Голіков, 1973 р.) (наведені тільки ті, що зустрічаються найчастіше):

1. Синдроми ураження ЦНС:
 - апоплексичний синдром;
 - гострий психотичний стан;
 - затьмарена свідомість;
 - судоминний синдром (екстрапірамідальний);
 - кома.
2. Синдроми ураження органів дихання:
 - асфіксія;
 - бронхоспазм;
 - гіпоксія (глибока недостатність кисню);
 - набряк легень;
 - міастенічний синдром.
3. Синдроми ураження серцево-судинної системи:
 - гіпотонія;
 - недостатність кровообігу і колапс.
4. Синдроми недостатньої функції печінки.
5. Синдроми недостатньої функції нирок:
 - гостра ниркова недостатність (нефротоксичний синдром);
 - уремія;
 - гепаторенальний синдром.
6. Алергічний синдром.
7. Парасимпатичний синдром.
8. Гострий гастроентерит.
9. Синдром ураження шкіри.
10. Подразнення очей.
11. Подразнення верхніх дихальних шляхів.
12. Больовий синдром.

При отруєннях виділяють **4 основні форми екстремальних станів** (ледве переносима або передтермінальна фаза отруєння): шок, колапс, кома, агонія.

Шок викликають речовини опікуючої дії (кислоти, луги, окисники, сулема, гемолітичні отрути, гістамін).

Основним ведучим синдромом є больовий синдром і найчастіше виявляється алергічна реакція (анафілактичний шок).

Колапс – частковий параліч судинно-рухового центру, розлад діяльності серця і парез капілярів.

Викликається серцевими і судинними отрутами, речовинами гіпотоксичної й наркотичної дії.

Кома – викликає порушення діяльності печінки, нирок, ЦНС під дією основної маси наркотиків, транквілізаторів, нефротоксичних речовин. При цьому спостерігається порушення іонного балансу в клітинах.

Агонія – фаза, що передує наступу хімічної смерті. Характеризується глибоким порушенням діяльності вищих регулюючих центрів кори головного мозку і збудженням спинномозкових центрів.

2.4. Чинники, що визначають розподіл токсичних речовин в організмі

Механізми дії факторів, відповідні реакції організму на надходження токсичних речовин вивчає токсикодинаміка і токсикокінетика. Розподіл токсичних речовин залежить від трьох основних факторів:

- просторового;
- часового;
- концентраційного.

Просторовий фактор визначає шляхи надходження і розподіл отрути. Це пов'язано з кровопостачанням органів і тканин, оскільки кількість отрути, що надходить в орган, залежить від об'ємного кровотоку, віднесеного до одиничної маси тканин. Взаємозв'язок трьох основних факторів визначається як патогенез “хімічної хвороби”.

Токсичний процес визначається не тільки кількістю отрути, накопиченої в тканинах, але і чутливістю до неї рецепторів вибіркової токсичності. Особливо небезпечні ті токсичні речовини, що викликають незворотні зміни в клітинних структурах. Це найчастіше спостерігається при хімічних опіках.

Часткові незворотні зміни в органах і тканинах можуть виникати при загальному наркозі (індивідуально). З точки зору

токсикодинаміки вибірковість токсичності отрут найбільш яскраво виявляється в токсикогенній фазі, особливо на етапі резорбції. У цей момент відбувається початок патологічних синдромів гострих отруєнь, а також токсичної коми, анафілатичного шоку, шлунково-кишкових кровотеч, асфіксії.

У соматогенній фазі звичайно присутні синдроми, позбавлені токсичної специфіки і характеризують початок функціональних розладів (ниркова недостатність, пневмонія, сепсис).

Часовий фактор має на увазі вивчення швидкості надходження отрути в організм та її виведення. Він відображає зв'язок між часом дії отрути та її токсичним ефектом.

Концентраційний фактор визначається концентрацією отрути в біологічних середовищах, дозволяє визначити токсикогенну і соматогенну фази отруєння і відповідно корегувати лікування.

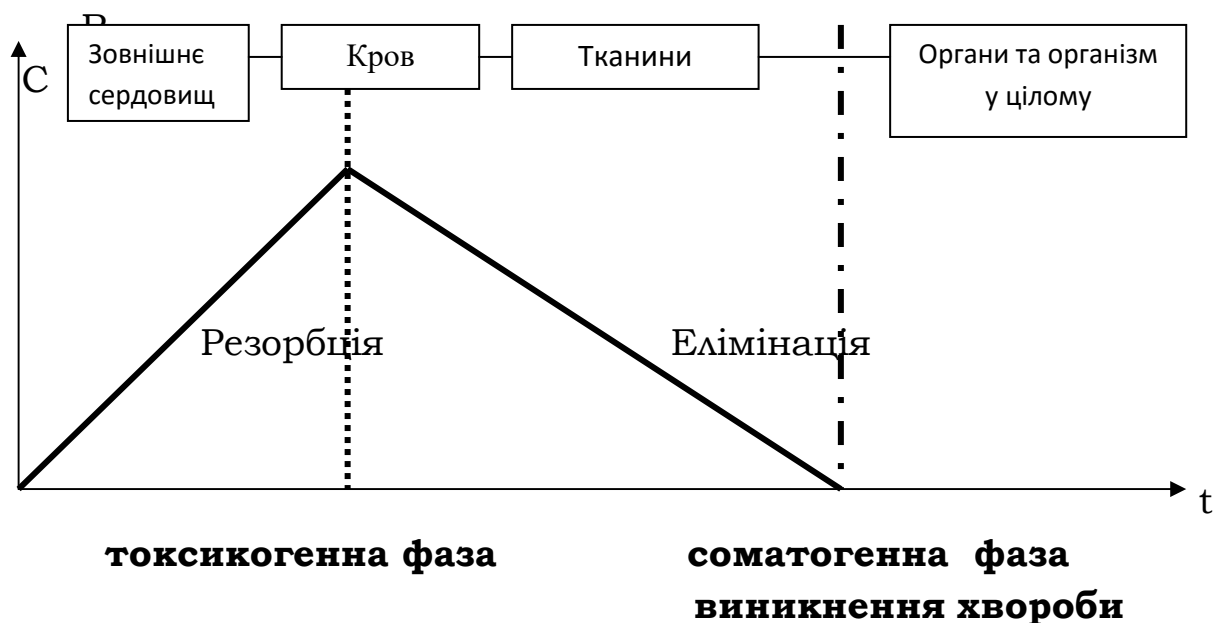


Рисунок 2.2 - Взаємозв'язок факторів розподілу ксенобіотиків

2.5. Поняття про рецептори токсичності

Уперше цей термін був запропонований у 1910 році німецьким вченим Ерліхом. Він вважав, що **рецептори токсичності** – це ділянки великих молекул із структурою, комплементарною ядру клітини. Цей погляд отримав своє поширення і обґрунтування після праць Кларка, який показав, що між чужорідними речовинами і рецепторами виникає зв'язок,

аналогічний зв'язку субстрату із специфічним ферментом (в основному, хімічний зв'язок). Цей взаємозв'язок знайшов своє відображення в патохімічній класифікації отрут (за О.О. Покровським, 1962 р.).

Сутність класифікації: проведено взаємозв'язок між характерними представниками токсичних речовин і механізмом дії отрут на ферменти. Цей взаємозв'язок найчіткіше відображається на прикладі дії мембранотоксинів.

Рецепторами первинної дії отрут можуть бути різні компоненти клітин. Найчастіше як рецептори виступають аміногрупи органічних кислот, нуклеотиди пурінові та піримідинові, медіатори, гормони, деякі ферменти.

Таким чином, для того, щоб будь-яка хімічна речовина могла біологічно впливати, вона повинна володіти афінитетом до рецепторів токсичності та фізико-хімічною активністю.

Афінитет – це ступінь зв'язку речовини з рецептором. Він вимірюється величиною зворотної швидкості дисоціації комплексу “речовина + рецептор”.

Усе вище сказане є основою простої окупаційної теорії Кларка.

Сутність теорії: токсичний ефект речовини пропорційний площі рецепторів, зайнятої молекулами цієї речовини. Максимальний токсичний ефект отрути виявляється тільки тоді, коли мінімальна кількість її молекул здатна зв'язувати і виводити з ладу найбільш життєво важливі клітини-мішені.

У комплексі “речовина + рецептор” грає роль швидкість його утворення, стійкість і здатність до зворотної дисоціації. Вважається, що найміцнішим є зв'язок отрути з рецептором у випадку хімічного ковалентного зв'язку.

Основні типи зв'язків між отрутами і рецепторами,

що впливають на вияв токсичності (за Філатовим, 1976 р.):

- ковалентний зв'язок – специфічна незворотня дія – енергія зв'язку від 200 до 560 кДж/моль;
- Ван-дер-Вальсовий зв'язок – неспецифічна зворотна дія – на рівні взаємодії 2 – 4 кДж/моль;
- іонний і водневий зв'язок до токсичної дії не призводить.

Знання типів зв'язків хімічних і біологічних властивостей токсичних речовин дозволяє використовувати під час лікування отруєнь різного типу антидоти (протиотрути) і методи штучної детоксикації.

Проникнення токсичних речовин, розподіл між органами і тканинами, біотрансформація передбачають їх проникнення через ряд біологічних мембран. Вони мають однакову будову, але відрізняються функціональними властивостями. Біологічна мембрана за Доусоном-Даніелі складається з 3 структур: два білкових шари, один з яких спрямований у бік цитоплазми, а інший – зовні, та бімолекулярний ліпідний шар. Останній є фосфоліпідом, і його молекули орієнтовані таким чином, що гідрофільні групи спрямовані у сторону білка, а гідрофобні поверхні дотикаються.

Виділяють 4 типи мембран:

1. Перешкоджає проходженню іонів і вільно пропускає нейтральні молекули. При цьому швидше дифундують молекули з більш вищим коефіцієнтом розподілення в системі масло-вода, тобто володіють ліпофільними властивостями (жиророзчинні). Ця дифузія підлягає основному закону Фіка:

$$СД = K \cdot A \cdot (C1 - C2) / d,$$

де $СД$ – концентрація токсичної речовини, що потрапила в клітину;

K – коефіцієнт дифузії;

A – площа мембрани;

d – товщина мембрани;

$C1-C2$ – градієнт концентрації по обидві сторони мембрани.

Коефіцієнт дифузії залежить від молекулярної маси речовини, розчинності в ліпідах, здатності до іонізації, просторової конфігурації молекули.

2. Мембрани, які містять певні носії, що пришвидшують дифузію. Це ферменти самих мембран, котрі сприяють транспорту біологічно активних амінокислот, цукрів, нуклеозидів, а останні, в свою чергу, можуть у комплекс переносити токсичну речовину.

3. Здійснюється складний транспорт через мембрану проти градієнта концентрації. Це вимагає витрати енергії, тому в

поверхневих фосфоліпідах мембрани відбувається розщеплення АТФ і частково протікають хімічні реакції.

Таким шляхом проходить водень. Транспорт іонів калію і натрію всередину клітини та з неї.

4. Відбувається дифузія через “поріг” мембрани. Таким чином, в основному проникають у клітини заряджені частинки електроліту, а в міжклітинний простір потрапляють нейтральні молекули. За рахунок цього відбувається відкриття і закриття мембранних пор, а далі передача нервових імпульсів.

2.6. Уява про мембранотоксини і хвороби мембран

До мембранотоксинів належать речовини з екзо- і ендогенними властивостями, а також з фосфоліпазною активністю. Внаслідок дії цих речовин відбувається дезорганізація і руйнування основної рідинно-кристалічної структури мембрани з наступною загибеллю клітин.

Існує 4 механізми пошкодження мембран:

- руйнування мембран власною клітинною фосфоліпазою, активізованої іонами кальцію;
- перекисне окислення ліпідів мембран, активізоване іонами заліза, ультрафіолетовим випромінюванням, дефіцитом кисню;
- механічне пошкодження мембран під час зміни осмотичного тиску в клітинах;
- руйнівна дія антитіл.

В основному це процес ендогенного характеру і найчастіше спостерігається при різних резус-факторах крові.

Класифікація мембранотоксинів (за О.О. Покровським, 1976 р.):

1) екзогенні:

- жиророзчинні вітаміни (А,Е,Д): А-ретинол, Е-токоферол, Д-ергокальціферол;
- синтетичні детергенти (СПАР);
- отрути, що містять тіольну групу (-SH): метилмеркаптан, етилмеркаптан;
- отрути змій, комах і мікроорганізмів;

- мікотоксини;
- активатори перекисного окислення;
- сапоніни: речовини, що містяться в продуктах переробки деревини і в рослинах;

2) ендогенні:

- активатори фосфоліпаз: луги, кислоти, деякі газоподібні оксиди;
- власне фосфоліпази;
- лізоліцетини: вузька група природних антибіотиків;
- гемолізини: ферменти, що викликають руйнування компонентів крові;
- активатори перекисного окислення;
- продукти перекисного окислення;
- жовчні кислоти.

При гострих отруєннях найбільш частою причиною пошкодження мембран є перекисне окислення ліпідів у мембранах лізосом і мітохондрій. Це призводить до збільшення проникаючої дії мембран для H^+ , OH^- , K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . При цьому змінюється осмотичний тиск у клітинах, відбувається розрив мембрани і вихід ферментів у міжклітинний простір, у результаті клітина гине.

Більшість органічних і неорганічних сполук є або електролітами, або слабкими кислотами і основами. Швидкість транспорту через мембрани визначається ступенем іонізації молекули, а також розчинністю нейтральних молекул у жирах.

Ступінь іонізації електролітів розраховується за рівнянням Гендерсона:

$$pH - pK_a = \log C_m / C_i \quad - \text{для кислот,}$$

$$pH - pK_a = \log C_i / C_m \quad - \text{для основ,}$$

де pK_a – негативний $\log$ константи дисоціації речовини;

C_m – концентрація нейтральної молекули або неіонізованої форми;

C_i – концентрація іонізованої форми.

Неоднорідність розподілу протонів у розчині визначається градієнтом його концентрації між позаклітинним середовищем і вмістом клітини, а також протоплазмою клітини та її органелами. Цей процес і визначає вибірккову токсичну дію, і, відповідно, концентрацію токсичної речовини в органах і тканинах.

Слід зазначити, що 90% речовин надходять у живий об'єкт саме цим шляхом. Це пов'язано з великою поверхнею всмоктування легеневих альвеол ($F = 100-150 \text{ м}^2$), малою товщиною альвеолярних мембран, інтенсивною кровотокою і відсутністю бар'єру для проникання токсичних речовин. Основний бар'єр при інгаляційних отруєннях – це бар'єр між повітрям і кров'ю. Він складається з ліпідної плівки, шару альвеолярних клітин, мембрани епітелію і мембрани капілярів. Всмоктування токсичної речовини відбувається за законом простої дифузії в напрямку зменшення градієнта концентрації. Таким чином всмоктуються леткі неелектроліти, насичені й ненасичені C_xH_y , спирти, ефіри, галогенпохідні C_xH_y . Швидкість надходження токсичної речовини визначається її фізико-хімічними властивостями і фізіологічним станом організму (інтенсивність дихання, швидкість кровообігу). Основний показник, за яким визначається токсичність леткої речовини, - це коефіцієнт розчинності у воді. Чим більше його значення, тим більше речовини із повітря потрапляє в кров у та тим більше часу проходить до проявлення перших ознак отруєння.

У верхніх дихальних шляхах затримується 80-90% частинок розміром до 10 мкм, в альвеолах осідає 70-90% частинок розміром до 1 мкм.

2.7. Основні шляхи біотрансформації отрут в організмі

Очищення організму від токсичної речовини відбувається в три етапи:

1. Сам метаболічний процес або біотрансформація.
2. Ниркова екскреція.
3. Позаниркове очищення.

Біохімічний зміст цих процесів: відбувається утворення нетоксичних гідрофільних сполук, які легше, ніж вихідна речовина, втягуються в процеси метаболізму і виводяться із організму екскреторними органами. Під позанирковим очищенням розуміється окислення ксенобіотиків на цитохромі Р-450. При нирковій екскреції основна концентрація токсичної

речовини зосереджується в позаклітинному просторі та кількість речовини, що потрапила в клітину, залежить від афінітету мембрани до даної речовини. Це визначається коефіцієнтом розведення, і в той момент, коли концентрація токсичної речовини, яка потрапила, дорівнює концентрації виведеної речовини, спостерігається стан квазірівноваги.

Окислення на цитохромі Р-450

Чужорідні речовини, що потрапляють в організм, окислюються ферментним шляхом, утворюючи комплекси з альбуміном або безпосередньо окислюючись киснем у клітинах нирок. Окислювально-відновні реакції чисто хімічного і ферментативного характеру є постачальниками електронів у процесах окислення на цитохромі Р-450.

Важливу роль відіграє сам цитохром Р-450. Це складний білок, що складається з апоферменту і гема. Апофермент виконує регуляторну функцію і може зв'язувати сотні різних сполук. Гем переводить кисень із неактивної форми в активну, сприяє проходженню окислювально-відновлювальних ферментних реакцій і вивільняє електрони, необхідні для подальших реакцій.

В деяких випадках постачальником електрона є метаболіт глікогену (нікотинамід, аденін нуклеотиддифосфат). Утворені метаболіти можуть входити до складу подальших реакцій, а також виділятися в незмінному вигляді або у вигляді кон'югатів.

Кон'югація – це процес біохімічного характеру, при якому токсична речовина або її метаболіт сполучаються з ацетилом, метилом, гліцилом, а найчастіше з глюкороновою кислотою.

Вивільнення організму від ксенобіотиків та їх метаболітів відбувається різними шляхами. Елімінація летких речовин у значному ступені здійснюється з видихаємим повітрям. Це стосується, перш за все, багатьох органічних розчинників, коефіцієнт розчинності яких дуже малий.

Як правило, з видихаємим повітрям вивільняються незмінні речовини самі по собі або сумісно зі своїми леткими метаболітами. Тільки у досить малих випадках нелеткі сполуки перетворюються у леткі. Тоді продукти метаболізму вивільняються через легені.

Добре розчинні в воді речовини вивільняються через нирки. В процесі біотрансформації відбувається переважне збільшення

полярності, а внаслідок цього, й водорозчинності метаболітів порівняно з вихідними сполуками. Це підвищує можливості їх виділення з сечею.

Меншу роль відіграє виділення через шлунково-кишковий тракт. Цей шлях має значення тільки при виведенні йонів важких металів. Крім того, деяка кількість речовин може вивільнятися з організму з потом, слиною та молоком.

Відомо, що багато з ксенобіотиків проникають через плаценту в плод. Вважають, що основним механізмом проходження плаценти чужерідними речовинами є дифузія. З'ясовано, що в материнському організмі вміст речовини зменшується за експоненціальним законом, тобто закономірності відповідають звичайному випадку зниження концентрації речовини. Т

Таким чином, можна вважати, що вміст ксенобіотиків у організмі плоду збільшується до максимуму по мірі наближення родів.

При низьких рівнях впливу період напіввиведення отрут з організму не залежить від дози або концентрації. В той же самий час на рівні токсичних та смертельних концентрацій період напіввиведення помітно збільшується.

Таким чином, на основі вивчених літературних даних можна запропонувати модель токсикококінетики змін біологічної активності хімічних речовин при впливу шкідливих екологічних чинників (рис. 2.3).

2.8. Концепції та критерії впливу хімічних речовин на навколишнє середовище

Багатовікова еволюція людських знань супроводжувалась поступовим накопиченням свідчень про шкідливий вплив для людей, тварин та рослин різноманітних чинників довкілля.

На теперішній час основи теорії та практики забезпечують тільки відносну оцінку небезпеки впливу хімічних речовин на живу та неживу природу. Якщо не враховувати екологічні та біологічні параметри, то виникають труднощі у визначенні хімічного впливу та відповідно ризику застосування, особливо при

недостатніх знаннях про вміст цих речовин у довкіллі, обсязі їх виробництва та шляхах розповсюдження.

Наявність техногенних забруднень, побічних продуктів, відходів та продуктів розкладу ще у більшому ступені ускладнює проведення таких оцінок. Відомо, що з 12860 продуктів, які досліджувались при обсязі виробництва вище за 500 т/рік, для 78 % не має ніякої інформації.

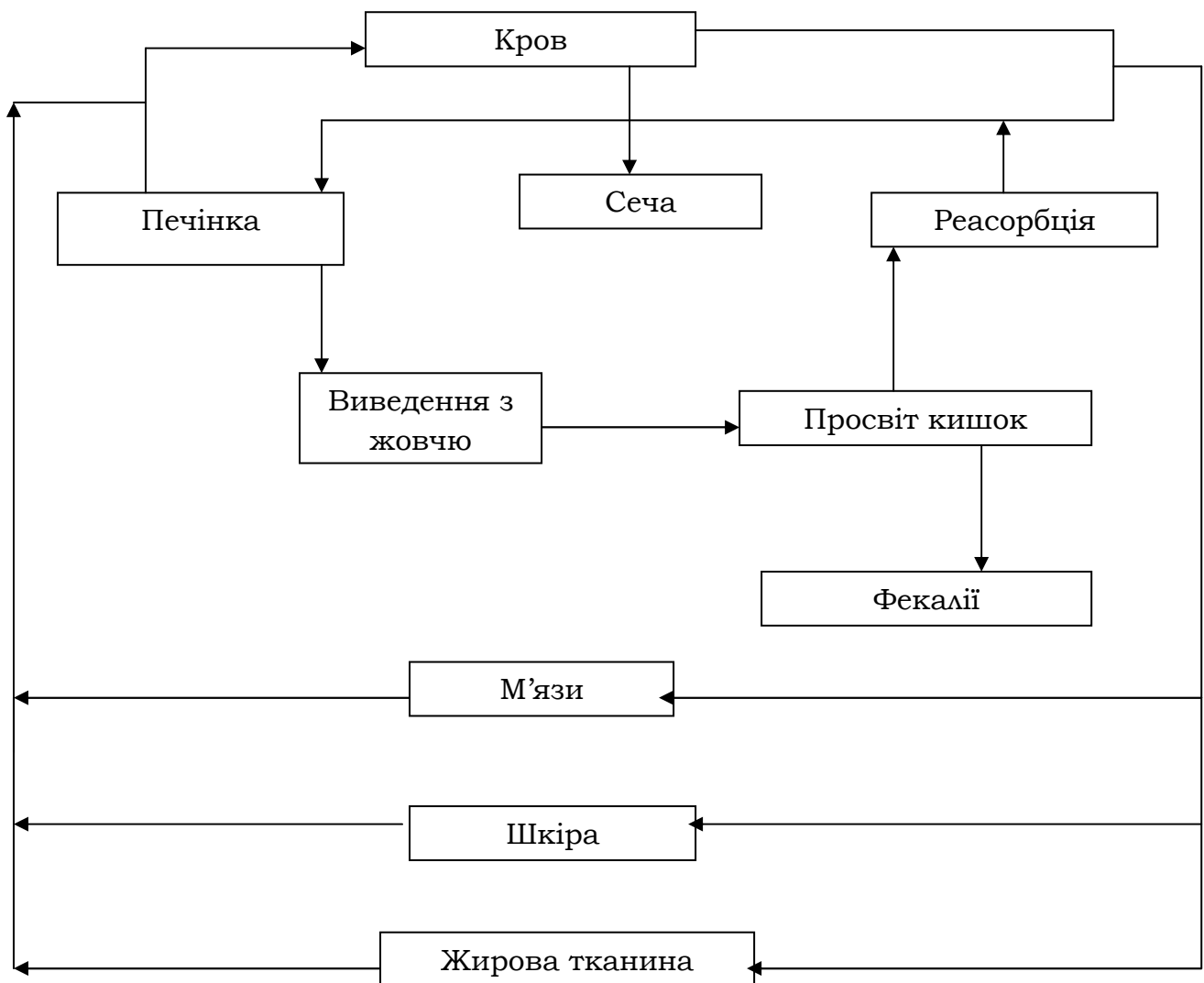


Рисунок 2. 3 – Блок-схема токсикокінетики ксенобіотиків

Існує дві головні причини зв'язку між діяльністю людини та екологічною токсикологією :

- людина змінює навколишнє середовище і виділяє в нього полютанти;
- усі зміни у навколишньому середовищі або біоті можуть діяти прямо чи опосередковано на фізичний, економічний та естетичний добробут людини.

Проблема оцінки ризику та можливої небезпеки хімічного продукту для навколишнього середовища пов'язана із багаточисельними проблемами у знаннях про обсяги виробництва та збит цих продуктів у різних географічних регіонах, їх експозиції та токсичності. Під **експозицією** розуміють концентрацію шкідливої речовини, яка впливає на людину, тварин, рослини або екосистему протягом визначеного часу ("**доза впливу**"). Під потенційним впливом розуміють токсичність для окремої особи, популяції або екосистеми, яка залежить від концентрації шкідливої речовини. Потенційний вплив (токсичність) та експозиція у комплексі визначають ступінь небезпеки даної речовини.

Закон про хімічні продукти ("хімічний закон")

Для того, щоб захистити населення від прямого або побічного впливу хімічних речовин, на національному та міжнародному рівнях були прийняті заходи щодо мінімізації ризику використання хімічних продуктів відповідно з рівнем знань цієї проблеми. У Німеччині та країнах Європейської Спільноти з цією метою у 1982 р. було введено в дію "Закон про хімічні продукти", тобто регулярно здійснюються заходи щодо оптимізації технологій, біологічних та фізико-хімічних випробувань, уточнення термінології, стандартних речовин та методів відбору проб ("Методичний каталог до хімічного закону").

Хімічний закон встановлює правила допуску на ринок всіх нових хімічних продуктів, такі види хімічних матеріалів як матеріали виготовлення вибухівки, медикаменти, засоби захисту рослин, а також ті, які раніше надходили у продаж відповідно інструкцій та постанов державних органів. Але до теперішнього часу всеж таки залишаються невирішеними питання щодо оцінки токсичності хімічних продуктів для людини, а у більшій мірі – відносно до навколишнього середовища.

Підходи та методи випробувань в умовах довкілля потребують подальшого удосконалення, оскільки вони розроблені в основному на імітаційних моделях. Це важливо для оцінки впливу на біологічні об'єкти у зв'язку з тим, що використання даних отриманих у лабораторії недостатньо для оцінки поведінки хімічних продуктів у природних умовах.

У зв'язку з усім вищезгаданим набувають особливого значення еколого-хімічні та еколого-токсикологічні дані для споріднених галузей досліджень.

Основна різниця між екологічною та класичною токсикологією:

- речовини, що виділяються в оточуюче середовище: при цьому встановлюється кількість, форма і стан цих речовин з урахуванням їх поведінки;

- вивчається міграція, трансформація та накопичення забруднюючих речовин : транспорт відбувається географічно в межах різноманітної біоти, при цьому хімічна структура речовини змінюється та відбувається накопичення речовин у навколишньому середовищі;

- вивчається вплив на один або більше організмів – мішеней. Для оцінки впливу необхідно ідентифікувати природу мішені (людина, домашня худоба, популяція, екосистема) і дослідити тип впливу;

- вивчається відгук популяції, групи або екосистеми на вплив забруднюючих речовин з плином часу (враховуються також зміни структури речовин).

Дослідженням впливів цих речовин на організм на різних рівнях організації живої матерії (клітина, окремий орган та організм в цілому, популяція, екосистема) займається **екологічна токсикологія**. При таких дослідженнях виявляються зміни стану та виникають передбачення щодо можливості прямого або непрямого шкідливого впливу. Екологічна токсикологія базується на дослідженнях екологічної хімії. Остання знаходиться на межі цілої низки наукових дисциплін, серед яких необхідно назвати біологічні та геологічні науки. У той же самий час екологічна токсикологія тісно пов'язана із медико-фармакологічними дисциплінами.

Екологічна хімія вивчає зміни хімічних речовин під впливом чинників навколишнього середовища, причому центральною задачею є вивчення поведінки антропогенних речовин, тобто їх вмісту (концентрація у довкіллі), процесів розкладу, перетворення та накопичення в організмах та довкіллі. Медичними дисциплінами, які безпосередньо пов'язані із

екологією, є фармакологія та токсикологія, а останнім часом все у більшому обсязі залучається й епідеміологія. Сума результатів, отриманих на основі хімічних та медичних досліджень, є основою для повноцінної характеристики шкідливих речовин, у тому числі змін, які викликані перетвореннями цих речовин, а також їх впливом на організм. В екологічній токсикології шкідливі речовини характеризуються поняттям полютанти. Екологічна токсикологія – це наука, яка вивчає вплив виділених полютантів у оточуюче середовище.

Екологічна токсикологія – наука, яка пов'язана з екологією та токсикологією і належить до природознавчих галузей медико-біологічних знань, що ґрунтується на використанні досягнень сучасних технологічних дисциплін для профілактики та протидії шкідливому впливу.

Екологічна токсикологія як предмет науково-виробничої діяльності людей вивчає властивості та вплив отруйних чинників (токсикантів) на світ живої природи і визначає характер патологічних змін шляхом патогенних змін у тканинах, органах, організмах, довкіллі (повітря, вода, ґрунт, харчові продукти). У назві “екологічна токсикологія” яскраво проявляється її зв'язок із дослідженням екосистем, причому не має значення, які екосистеми розглядаються - природні або культурні (створені людиною), міські, сільські або лісогосподарські екосистеми.

Під шкідливим впливом в екотоксикології розуміють:

- явні зміни звичних коливань чисельності популяції;
- довгострокові або незворотні зміни стану екосистеми.

Головна мета екологічної токсикології – вивчення можливих ефектів впливу та змін здоров'я людини, з'ясування кількісно-якісних закономірностей дії механізмів безпосереднього та опосередкованого впливу отрут-токсикантів на існування різноманітного живого світу довкілля та запобігання ушкоджуючому розвитку процесів біоценозу, виявлення ступеня шкідливого впливу та розробка лікувальних заходів, виявлення змін видового складу та функцій екосистеми.

Можливі наслідки та форми шкідливого впливу хімічних речовин можливо класифікувати наступним чином:

- цілеспрямоване знищення окремих видів рослин і тварин (альгіцидні, фунгіцидні, акаріцидні, гербіцидні, інсектицидні заходи, особливо в урбанізованих екосистемах);
- широке розповсюдження зменшення видового різноміття організмів (використання пестицидів та добрив у аграрних екосистемах);
- масоване забруднення (забруднення узбережь, естуаріїв річок нафтою при аваріях танкерів);
- постійне забруднення біотопів (евтрофікація річок та озер внаслідок потраплення в них значної кількості розчинних та зв'язаних сполук азоту та фосфору);
- глибокі зміни біотопу (засолення прісноводних біотопів; “сучасне погіршення стану лісів”);
- повне руйнування екосистеми внаслідок випадіння імпактної структури (біотопу) та її функцій (біоценозу) (знищення мангрових лісів внаслідок застосування гербіцидів як хімічної зброї).

У зв'язку з цим можливо наступним чином визначити **екологічну токсикологію**:

- вивчає пряму та опосередковану дію речовин на екосистему, в тому числі й на людину, параметри токсичності та небезпеки, заходи профілактики і лікування, а також форми корисного використання токсичної дії ксенобіотиків (Г. Красовський);
- науковий напрям дії екогенних хімічних речовин на живі організми, на популяції організмів та біоценози, що входять до екосистеми (І. Баришников).

Екотоксикант впливає на основні показники біоценозу (сукупність живих організмів, яка взаємодіє у довкіллі), сам біоценоз, а лише потім на екосистему, як на більш широке явище за кількісно-якісними проявами. Екотоксикант може впливати на:

- видову різноманітність (кількість видів);
- густину популяції (кількість особин популяції на одиницю площі регіону);
- біомасу (загальна кількість органічних речовин з урахуванням їх енергії на одиницю площі регіону).

Якщо під екологічною токсикологією розуміти один з напрямків досліджень екосистем, то її важливими складовими повинні бути проблеми **зберігання** (при роботі з непорушеними екосистемами) та **відновлення** (для пошкоджених екосистем). Тут ведеться мова про контрольні кількісні параметри росту організмів та обміну речовин. Функції екосистеми можливо проаналізувати на основі вивчення наступних функціональних властивостей:

- цикли живлення (біохімічні колообіги важливіших речовин живлення, наприклад, цикли вуглецю, фосфору та азоту);
- ланцюги живлення (шлях речовин живлення від первинного до кінцевого використовувача);
- характер розподілу та біопродуктивності (розподіл у просторі та часі біопродуктивності організмів);
- енергетичні цикли (наприклад, визначення швидкості “переоберту” піраміди живлення);
- механізми регулювання (кібернетика та математичне моделювання).

2.9. Вплив на окремі особи та популяції

Здібність (або її відсутність) організму виводити сторонні речовини, які надійшли у нього, та відновлювати порушену фізіологічну рівновагу в значній мірі залежить від навколишніх умов і молекулярно-біологічного потенціалу самого організму.

Обидві ці мети можуть бути досягнені тільки шляхом функціонального моделювання. Для того, щоб створити функціональну екотоксикологічну модель, необхідно скласти логічну послідовність досліджень.

На проміжній стадії на основі отриманого масиву даних та характерних ознак необхідно зробити вибірку найбільш надійних та інформативних даних.

В принципі всі рослини й тварини здібні в значній мірі виводити доволі значні концентрації природних або інших сторонніх речовин з організму екскрекцією (наприклад, водорозчинні метаболіти), або пов'язуя їх у своїх тканинах (наприклад, галогеновані органічні сполуки у жирових тканинах).

Усі процеси розкладу, екскреції та відкладення (зв'язування) являють собою виведення (або елімінування); вони відбуваються в організмі або послідовно, або одночасно (що спостерігається рідше).

Якщо виключити з розгляду природні метаболіти, які можуть використовуватись як лікарські препарати, що слід віднести до компетенції біохімічної кінетики, то фармако- та токсикокінетику можливо об'єднати в межах кінетики проходження через організм людини чужерідних хімічних сполук, тобто ксенобіотиків.

Газоподібні ксенобіотики в реальних умовах надходять у організм інгаляційно. Якщо речовина є достатньо стійкою та не піддається біотрансформації, або швидкість останньої невелика, то відбувається накопичення речовини в організмі. Це є наслідком накопичення та динамічного процесу розподілу, у якому кров відіграє роль проміжної фази: отримуючи речовину з повітря, кров віддає її тканинам, що відрізняються між собою "ємністю" для даної речовини та кровопостачанням. Це призводить до характерної картини накопичення достатньо стійких речовин у крові, коли зростання концентрації в артеріальній крові на перших кроках помітно попереджає зростання концентрації у венозній крові. Але поступово встановлюється рівновага, тобто концентрація речовин у повітрі, що вдихується, дорівнює концентрації речовин у повітрі, що видихується.

Рівняння, що відображає зміни концентрації речовини в артеріальній крові (C) при його вдиханні, розглядається як функція концентрації на вдихі (C_0) та фізіологічних параметрів:

$$dC/dt = (\lambda C_0 - C)M/V_\Lambda + \lambda F(C_v - C)/V_\Lambda ,$$

де M – легенева вентиляція;

V_Λ – об'єм легень;

F – хвилинний об'єм серця;

C_v – концентрація речовини у венозній крові;

λ – коефіцієнт розподілу речовин між кров'ю та повітрям.

Рівняння, які описують зміни концентрацій у різних тканинах (частках) організму, є такими:

$$dC/dt = f_i (\lambda_i C - C_i)/\lambda_i V_i,$$

де C_i – концентрація речовини в різних тканинах (частках) організму;

λ_i – коефіцієнт розподілу речовини між кров'ю та різними частками тканин організму;

V_i – об'єми цих тканин або їх часток;

f_i – кровоток через тканини або їх частки.

Концентрація речовини у венозній крові визначається наступним рівнянням:

$$C_B = \sum f_i C_i / F \lambda_i.$$

Газоподібні речовини, швидкість біотрансформації яких можна порівняти зі швидкістю їх надходження в організм, підкоряються таким же закономірностям при їх накопиченні в організмі, що й повільно трансформуючи або зовсім неметаболізуючи. Відмінність полягає в тому, що цей процес є більш складним, оскільки крім накопичення та розподілу помітну роль відіграють процеси розпаду речовин.

Зовсім по-іншому відбуваються процеси надходження в організм речовин, які швидко метаболізують. Деякі з них розпадаються вже на поверхні слизової оболонки та всмоктуються в кров у вигляді метаболітів. В інших випадках метаболіти утворюються в крові або при проходженні через печінку (ефект першого циклу). Насичення організму речовинами, що швидко розкладаються, у цьому випадку не відбувається, що відображається при їх затримці при диханні.

Через шкіру в організм людини надходять газоподібні, рідкі та тверді речовини, переважно неелектроліти. Для електролітів проникненість шкіри викликає сумніви, але можна вважати, що вона незначна. Виключенням є важкі метали та їх солі, які в незначному ступені всмоктуються через шкіру. Серед органічних похідних отрут, що викликають інтоксикацію при проникненні через шкіру, перше місце займають ароматичні нітро- та аміносполуки, фосфорорганічні пестициди, деякі хлоровані вуглеводні та металоорганічні сполуки.

Концентрація сполук, які надходять транс'епідермальним шляхом у венозну кров, помітно перевищує таку в крові артеріальній. У випадку відносно малої кількості речовини, що всмоктуються транс'епідермальним шляхом, та достатньої

біотрансформації в печінці, артеріальна кров може не містити речовину зовсім.

Основною умовою проникнення речовин через шкіру є ліпідорозчинність, яка сполучена з розчинністю у воді. Розчинні в жирах речовини здібні пройти через усі жирові прошарки. Подальше всмоктування речовин з гідрофобними властивостями може бути ускладненим внаслідок поганої розчинності їх в крові. Серед інших чинників, які сприяють проходженню шкіряного бар'єру, слід відмітити температуру, поверхню зіткнення та тривалість контакту.

У зв'язку з цим виникає протилежність експериментальних даних при досліджах на тваринах та при екстраполяції на людину. Це пов'язано з тим, що шкіра ссавців більш проникнена, ніж шкіра людини. Крім того, для правильного перенесення експериментальних даних на людину слід пам'ятати про різницю у співвідношенні поверхні тіла та його об'єму у дрібних та великих тварин.

При надходженні токсичних речовин через рот у виробничих умовах може відбуватись поглинання пилу, при палінні, прийомі їжі тощо. Деякі сполуки, особливо ліпідорозчинні, можуть всмоктуватись в кров уже в порожнині роту. Всмоктування в шлунку залежить від характеру його вмісту та ступеня заповнення. Шлункові секрети можуть значно змінювати отрути, а також збільшувати їх розчинність. Інша можливість перетворень отрут у кишковому тракті пов'язана з діяльністю кишкових бактерій.

При всмоктуванні з шлунку та кішок речовини перш за все попадають у печінку, де відбуваються ті чи інші перетворення багатьох отрут. В основному, ці перетворення спрямовані на знезараження отрут, але можливий й інший процес – утворення більш небезпечних сполук (“летальний синтез”).

Вивільнення організму від ксенобіотиків та їх метаболітів відбувається різними шляхами, головні з яких – нирки та кишки. Елімінація летких речовин, які є досить частими об'єктами досліджень у токсикінетиці, у значному ступені відбувається з видихаємим повітрям.

Якщо накопичуються речовини, які підвернені достатньо швидкій біотрансформації, то слід очікувати більш складну картину біотрансформації порівняно з речовинами, більш інертними. Слід зазначити, що речовина, окрім накопичення в біологічній системі, підвернена біотрансформації, швидкість якої залежить від особливостей біологічної системи та природи речовини.

Вплив (W) можна надати у вигляді інтегралу різности “сума концентрацій (K) речовин, що поглинаються, мінус сума концентрацій речовин (E), що виділились протягом часу t:

$$W = \int (K - E)dt.$$

Звідси ясно, що неможна підійти до сублетальної концентрації, якщо величина E наближається до K. Тому люба крива залежності “вплив – доза” починається з нуля. На рис. 2.4 надані ідеалізовані криві такої залежності, граничні дози (пороги) та відповідні ступені нанесеного шкідливого впливу.

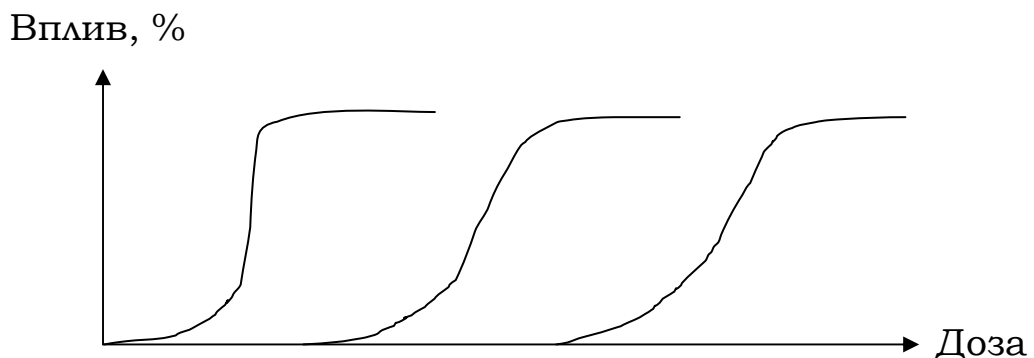


Рисунок 2.4 – Теоретична залежність впливу дози (доза надана на логарифмічній шкалі; надані залежності у різному положенні та різної крутизни)

У зв’язку з цим важливим є проведення комплексу робіт щодо вивчення характеру та закономірностей розповсюдження, накопичення, деструкції, біоаккумуляції (рис. 2.5), трофічних перетворень забруднюючих речовин, їх трансформація в екосистемах, перехід із одного середовища в інше на локальному, регіональному і глобальному рівнях, взаємодія з біотичними та абіотичними складниками біосфери, шляхів надходження токсичних речовин із НС на всі рівні організації живої матерії (від молекулярного до популяційно-видового).

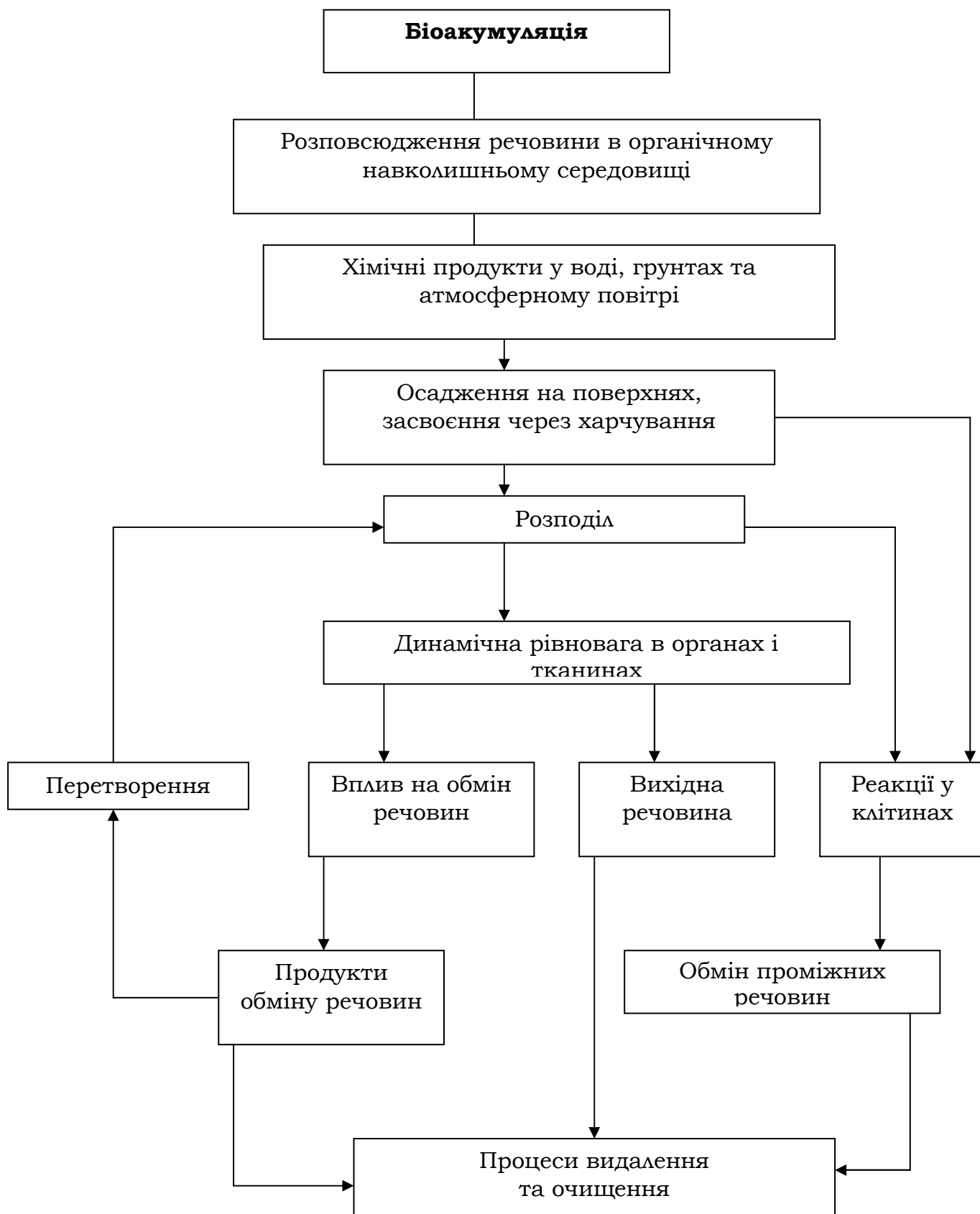


Рисунок 2.5 - Біологічні процеси, які визначають поведінку хімічних продуктів у довкіллі

Межа накопичення, окрім концентрації у зовнішньому середовищі та коефіцієнта розподілу, залежить від співвідношення величин постійних накопичення та біотрансформації, що можна бачити при $t \rightarrow \infty$. Хід накопичення визначається експоненціальним законом з постійною, яка дорівнює сумі постійних накопичення та біотрансформації.

Таким чином, базовим критерієм для прийняття моделі за основу є випробування її адекватності в реальних умовах, в екосистемі (верифікація) (рис. 2.6).

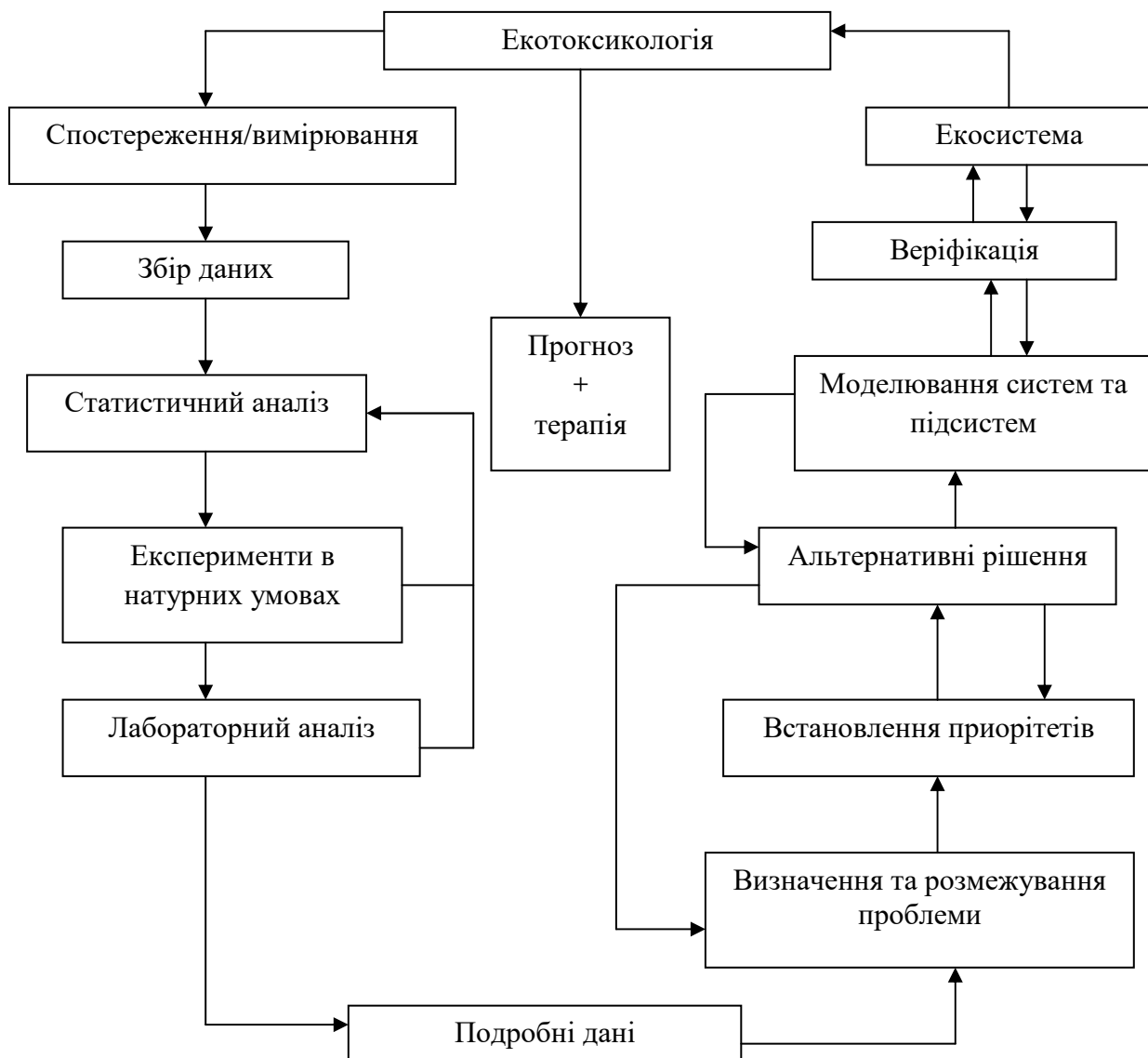


Рисунок 2.6 - Використання результатів досліджень екосистем та прикладного системного аналізу для створення штучних функціональних модельних систем

Різноманітний вплив починається з токсичного порога, нижче якого не визначається вплив речовини. Йому відповідає поняття експериментально визначаємого порога концентрації – мінімальна концентрація, яка викликає вплив речовини. Таким чином, інтегральний показник токсичності – ГДК – визначають розрахунковим шляхом, її значення повинно знаходитись між токсичним порогом та порогом концентрації. Визначення ГДК полегшує оцінку ризику впливу відповідних речовин на чутливі до них організми.

Час та ефект шкідливого впливу не завжди корелюють один з одним. Помітними бувають біохімічні зміни, порушення поведінки, різні форми сублетальних явищ на фізіологічному/морфологічному рівні, довгострокові шкідливі ефекти, які призводять до загибелі організму або до швидкої смерті. Перелічені вище явища не завжди відбуваються в указаній послідовності. За рахунок збільшення швидкості екскреції, наприклад, через нирки або у одноклітинних через стінки клітини, токсична концентрація може знову знизитись до “переносимого” значення. Крім того, інактивовані спочатку шкідливою речовиною ферментні системи після регенерації можуть відновити свою метаболічну активність та сприяти детоксикації.

2.10. Мутагенність та канцерогенність

Існуючий стан навколишнього середовища, недружній по відношенню до людини, викликає необхідність задуматися над сенсом таких специфічних понять, як «мутації», «мутагенність», «мутаген», «антимутаген» і ін.

Під час ділення клітини кожна хромосома в ній подвоюється. Хромосома - органоїд клітинного ядра; сукупність хромосом визначає спадкові властивості кліток і організму. Хромосоми містять ДНК (дезоксирібонуклеїнова кислота), білки двох видів - гістони (з лужними властивостями) і негістонові білки (з кислотними властивостями), РНК (рібонуклеїнова кислота). Всі білки пов'язані з ДНК. Хромосоми інтенсивно забарвлюються основними фарбниками, тому і були такі названі німецьким ученим В. Вальдейером в 1888 г. (*chromo* - колір, *soma* - тіло).

Більшість клітин кожного виду мають постійний подвійний (диплоїдний) набір хромосом або каріотип, який складений з двох одинарних (гаплоїдних) наборів, одержаних від батька і матері. Гаплоїдним набором володіють тільки статеві клітини, а диплоїдним - усі інші, тобто соматичні. Число хромосом у різних видів різне, в клітинах людини диплоїдний набір складає 46 хромосом. У результаті утворюються дві клітини, кожна з яких містить точну копію набору материнських хромосом. Відмінностей між материнською і дочірніми клітками не повинно бути.

Той же принцип лежить в основі утворення клітин, у результаті злиття яких (запліднення) утворюється новий організм. Відмінністю є те, що ці клітки утворені не в результаті звичайного ділення (мітозу), а в результаті мейозу, внаслідок чого вони мають зменшений в 2 рази набір хромосом. Усі хромосоми складаються з ділянок, що володіють певною біохімічною функцією і здійснюють специфічний вплив на ознаки і властивості організму. Ці ділянки є генами.

Поняття „ген” вперше запропоновано в 1909 р. датським ученим В. Іогансеном для визначення елементарної одиниці спадковості, що відповідає за прояв якої-небудь ознаки (грец. *genos* - походження). Проте надати точне визначення гену все ще важко. Можливі 3 варіанти:

- ген як одиниця рекомбінації;
- ген як одиниця мутації;
- ген як одиниця функції.

У процесі мейозу гени, локалізовані в негомологічних хромосомах, успадковуються незалежно один від одного, а гени, розташовані в гомологічних хромосомах, можуть утворювати нові комбінації в результаті обміну ділянками хромосом (кросинговера і рекомбінації). Таким чином забезпечується поява нових поєднань ознак у дітей. Поява ж генів, не присутніх в генотипі батьків, без мутацій неможлива. Генотип - сума всіх генів організму або спадкова конституція.

Пастухам уже давно були відомі випадки, коли домашні тварини народжували вродків. У Стародавньому Римі народження вродка вважалось зловісною ознакою (*monere* - провіщати, звідси відбувається *monstrum* - чудовисько).

У 1886 р. нідерландський ботанік Хуго де Фриз звернув увагу на групу рослин, які за своїми зовнішніми ознаками різко відрізнялися від інших, хоча у загальних рисах були схожі. Такий раптовий стрибок в зовнішньому вигляді він назвав мутацією (*mutation* - зміна).

На теперішній час під мутацією розуміють зміну кількості або структури ДНК. Мутація призводить до зміни генотипу, яка може бути успадкована від клітини, що мутує, клітинами, що утворилися в результаті її ділення (мітозу або мейозу). Мутації, що виникли в статевих клітинах (*генеративні мутації*), передаються наступним поколінням організмів, тоді як мутації в соматичних клітинах (*соматичні мутації*) успадковуються тільки дочірніми клітинами, що утворилися шляхом мітозу. Соматичні мутації у ряді випадків призводять до розвитку ракової пухлини.

У природних умовах мутації з'являються під впливом внутрішнього і зовнішнього середовища, причому в нормі їх частота не перевищує $1 \cdot 10^{-5}$, іншими словами, 1 мутація на 100 тис. поколінь або 1 особина, що мутує, на 100 тис. особин. Але під впливом деяких чинників частота мутацій може збільшитися. Такі чинники називаються мутагенними. В результаті робіт Р. Дж. Меллера в 20-і роки ХХ в. було встановлено, що частоту мутацій можна підвищити в порівнянні з їх спонтанним рівнем, впливаючи на організм рентгенівськими променями. Це був перший відкритий мутагенний чинник. Таким чином, за походженням чинники, що впливають на частоту мутацій розподіляються на фізичні, хімічні, біологічні.

До фізичних чинників належать усі іонізуючі випромінювання (рентгенівські і γ -лучи і β -частинки), ультрафіолетові промені (особливо з довжиною хвилі 250-280 нм, також викликають рак), космічне випромінювання.

До хімічних чинників належать багато хімічних сполук, зокрема іприт, кофеїн, формальдегід, колхіцин, ртуть і її похідні, епоксидні смоли, ацетальдегід, свинець і його сполуки, оксиди азоту, ароматичні вуглеводи, пестициди, мінеральні добрива, все зростаючу кількість лікарських препаратів, харчових консервантів і фарбників.

Біологічними чинниками, що мають мутагенну активність, є віруси (збудники кору, віспи, епідемічного паротиту) і бактерійні токсини.

За своїм походженням мутації можуть бути: геномними, хромосомними (структурні зміни хромосом), генними (точковими).

Геномні мутації виникають внаслідок кратної зміни наборів хромосом або геномів. Н. Грін відносить цей тип мутацій до хромосомних під назвою *поліплоїдія*. У рослин вона зустрічається набагато частіше, ніж у тварин, наприклад, із 300 тис. відомих видів покритосеменних більше половини - *поліплоїди*; оскільки більшість рослин здібна до вегетативного розмноження, це не позначається на потомстві. Поліплоїдні організми часто володіють сприятливими ознаками - крупнішими розмірами, витривалістю, стійкістю до захворювань. Більшість сучасних культурних рослин - поліплоїди. Однією з речовин, що викликає певний вид поліплоїдії, є алкалоїд колхіцин, який використовується для виведення нових сортів тютюну, томатів, цукрового буряка. У тварин поліплоїдія майже невідома.

Хромосомні мутації включають зміни числа хромосом і їх макроструктури. Вони здійснюють набагато більшу дію на фенотип, ніж генні мутації.

Фенотип - сума ознак особини на певній стадії її розвитку, результат взаємодії між генотипом і навколишнім середовищем.

До хромосомних мутацій належать:

гетероплоїдія (анеуплоїдія) - додавання або брак якої-небудь хромосоми. Один із найбільш поширених прикладів - синдром Дауна, вперше описаний в 1866 р. лікарем Дауном і виражається в затримці розумового розвитку дитини, зниженої опірності хворобам, природжених серцевих аномаліях. Як правило, з синдромом Дауна народжуються діти у матерів, яким більше 35 років. Із досягненням жінкою віку 36 років вірогідність появи синдрому Дауна у її майбутньої дитини збільшується в 11 разів. У літературі, проте, є дані про зв'язок концентрації фтору у воді і частотою народження дітей з синдромом Дауна. Так, при вмісті у воді до 0,2% фтору частота народження хворих дітей складає 0,39 на 1000 новонароджених, а при 1,0-2,6% - вона зростає до 0,58. У цьому випадку виходить, що вік матері відходить на другий план,

адже вода і зубна паста фторуються для зниження захворюваності карієсом.

Делеція - втрата хромосомою деякої ділянки, що складається з декількох генів. Це може спричинити летальний результат.

Інверсія - вирізування ділянки хромосоми, яка повертається на 180°, а потім знову вбудовується на колишнє місце, але з іншим орієнтуванням.

Трансформація - обмін негомологічними хромосомами окремими ділянками.

Дуплікація - додавання спорідненої ділянки хромосомам.

Як видно, хромосомні мутації надзвичайно різноманітні за своїм походженням.

Генна мутація - результат зміни нуклеотидної послідовності ДНК у певній ділянці хромосоми.

Нуклеотид - мономер ДНК, що складається з цукру (дезоксирибоза), азотистої підстави (аденін, гуанін, цитозин і тімін або урацил) і залишку фосфорної кислоти, і створюючий при конденсації полінуклеотид - молекулу ДНК. Генні мутації діляться на дупликації, вставки, делеції, інверсії і заміни, подібно хромосомним. Генні мутації, виникаючи в гаметах, можуть впливати на долю всієї популяції. Встановлено, що одного разу з'явившись, *летальний ген* (ген, наявність якого, особливо в гомозиготному стані, приводить організм до загибелі) вже не зникає з популяції людей. Соматичні мутації, ймовірно, виникають дуже часто і залишаються непоміченими, але в деяких випадках при цьому утворюються клітки з підвищеною швидкістю росту і ділення. Ці клітки можуть дати початок пухлинам - або доброякісним, які не роблять особливого впливу на весь організм, або злоякісними, що приводить до ракових захворювань.

Багато мутацій приводять до летального результату. У людини, наприклад, близько 20% вагітностей закінчуються природним викиднем в терміни до 12 тижнів, і в половині цих випадків можна виявити хромосомні аномалії. Більшість генних мутацій рецесивна по відношенню до нормального алеля; будучи рецесивними, вони можуть залишатися в популяції впродовж багатьох поколінь, поки їм не вдасться зустрітися.

З погляду співвідношення спадкових і екзогенних чинників у

виникненні захворювань людини можна виділити 4 види хвороб.

I. Спадкові хвороби, обумовлені мутаціями:

- *хромосомні хвороби* (їх частота в популяціях людини досягає 1%, до може бути вище у разі збільшення екологічного неблагополуччя);

- *генні* (гемофілія).

II. *спадкові хвороби*, при яких для прояву генів-мутантів, необхідні відповідні дії шкідливих чинників навколишнього середовища (неправильний режим харчування, перевтома, екзогенні інтоксикації). До таких хвороб належить спадковий цукровий діабет.

III. *Захворювання*, що визначаються чинниками навколишнього середовища, в яких спадковість відіграє допоміжну роль. До них належать гіпертонічна хвороба, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, алергічні захворювання, ожиріння.

IV. *Захворювання*, виникнення яких практично не залежить від спадкових чинників. До них належать травми, інфекції, опіки.

Забруднення навколишнього середовища, ресурсів, сировини для різноманітного типу виробництв призводить до збільшення захворюваності у всіх названих групах, оскільки деградація середовища мешкання обумовлює, з одного боку, збільшення числа генетичних мутацій; з іншою - веде до збільшення числа випадків неспадкових захворювань.

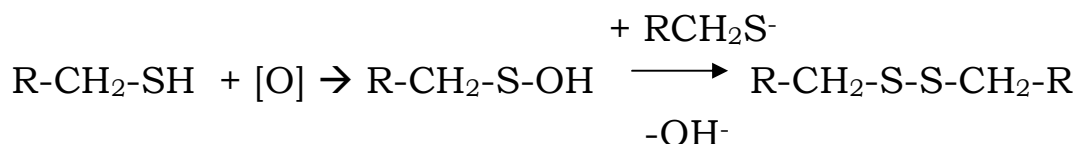
На даний час створені фармакологічні препарати, що є «антимутагенами». Вперше феномен антимутагенезу був виявлений А. Новіком і Л. Сишлордалі в 1952 р. як зниження рівня спонтанної мутабельності. *Антимутагени* - це фізичні і хімічні агенти, що перешкоджають виникненню і знижують частоту мутацій (ферменти, що перешкоджають дії внутрішніх мутагенів, видиме світло, низька температура і т.і.). Природними ж антимутагенами є багато овочів, які ми вживаємо в їжу. Наприклад, корисні як антимутагени вітаміни Е, С, А і К₁, серед рослин корисні такі, що знижують ймовірність мутагенезу в N раз: капуста - в 8-10 разів, екстракт яблук - у 8 разів, м'ятний лист - у 11 разів, зелений перець - в 10 разів, баклажани - в 7 разів, виноград - у 4 рази. Відомо, що зниження генотоксичної дії

пестицидів на сільськогосподарські культури можна добитися, виводячи спеціальні сорти з високим вмістом антимуґагенів і, тим самим, пристосувавши їх до інтенсивної хімізації сільськогосподарського виробництва.

Обсяг біоаккумуляції шкідливої речовини залежить перш за все від її властивостей, умов довкілля, екзогенних чинників та ендогенних факторів самого організму.

Шкідливі речовини можуть надходити з води та повітря (пряме надходження) або через ланцюги живлення (побічне надходження). Баланс між процесом надходження шкідливої речовини, з одного боку, та накопиченням й виділенням – з другого, у більшості залежить від внутрішніх процесів організму, тобто від його здібності до накопичення та видалення шкідливих речовин. Багато ферментів специфічно інгібуються хімічними речовинами, що надходять у організм, наприклад, внаслідок реакції основної тіольної групи з окислювачем.

При цьому меркаптани та сполуки сірки, які є аналогічними пероксидам, перетворюються на сульфонові кислоти, а потім – у дисульфіди:



Перетворення у пептидах та білках декількох груп цистеїну частіш за все призводить до втрати каталітичної активності деяких ферментів.

Ціаніди гальмують ферментативні реакції різними шляхами: утворюють стабільні комплекси з багатьма іонами металів або ліквіднують їх та переводять фермент у дезактивовану форму. Ціаніди реагують також з карбонільними та простетичними групами або розривають дисульфідні мостки. Це, у свою чергу, впливає на прояву мутагенних або канцерогенних властивостей хімічних речовин, які надходять з довкілля у організм людини.

Це проявляється внаслідок тривалого контакту таких речовин, які містяться у повітрі та харчових продуктах. З даними, отриманими на основі експериментів на тваринах, канцерогенна дія здійснюється внаслідок двохступеневого механізму:

“генотоксична ініціація” та “епігенетичне промотирування”. **Ініціатори** в процесі взаємодії з ДНК викликають незворотні соматичні мутації, причому при досить малих дозах ініціатору; можливо для цього впливу не існує порогових значень концентрації, нижче яких він (вплив) не виявляється.

Промотору потрібен більш довгий час впливу на організм, щоб викликати появу пухлини. Промотори мають велике значення, оскільки вони посилюють дію ініціатора, а їх особистий вплив на організм впродовж деякого часу є зворотним. На основі експериментів на тваринах встановлено, що фенобарбітал, ДДТ хлороформ є промоторами, або гепатоканцерогенами. Це визначено внаслідок збільшення пренеопластичних клітинних утворень. Доказана мутагенна дія поліароматичних вуглеводнів (наприклад, бензпіренів), нітрозароматичних сполук та багатьох пестицидів, які є типічними хімічними продуктами, що надходять у водойми та ґрунти. Багато сполук володіють генотоксичним потенціалом, тобто здібні призводити до значних генетичних змін. Мутагени можуть викликати генетичну мутацію або призвести до мутацій більш крупних біохімічних одиниць (наприклад, хромосом, ДНК), утворенню адуктів, розриву ланцюгів, неможливості відновлення структури. Нступними стадіями мутації можуть стати хромосомна аберація, обмін хроматід та ін. Процес виникнення мутації можна легко уявити на прикладі реакцій алкілюючих речовин. При введенні алкільних груп в основу ДНК (наприклад, гуанін) останні виводяться з ДНК, що призводить до припиняє воспроизведення послідовності основ у ланцюгу ДНК. Нітрити також сприяють мутаціям, оскільки відбувається дезамінування до гіпоксантинів. Наприклад, урацил і гіпоксантин також здібні до реакцій приєднання, а це призводить у свою чергу до змін транскрипції ланцюга ДНК. Розглянутий вплив хімічних речовин на гени залежно від того, відбувається воно у статевій клітині або соматичній, призводить або до змін, які передаються нащадкам, або до фенотипічних змін у організмі. Зазвичай мутагенними впливами звуться тільки ті, які викликають зміни послідовності нуклеотидів гену, що визначають будову білка. У нерепліцируємих соматичних клітинах зміни процесу транскрипції призводять до незворотних пошкоджень ДНК, а

потім і до змін фенотипу клітин. Але, завдяки тому, що такі зміни не передаються нащадкам, їх неможна звати генетичними у звичайному розумінні цього терміну.

Хромосомні аберації у статевих клітинах призводять до загибелі ембріону або до аномалій розвитку новонароджених. Впливи на соматичні клітини, які викликані хімічними речовинами, важко розпізнавати або прогнозувати. Це пояснюється тим, що такі клітини ізолюються та замінюються на здорові організмом.

Основні критерії виникнення мутагенезу (канцерогенезу) під впливом хімічних речовин:

- активування ферментів, зміни ДНК, а також інших макромолекул та нуклеофільних груп у разі впливу електрофільних речовин;

- клітини лише обмежено здібні удаляти хімічно модифіковані ділянки ДНК та відновлювати її структуру;

- здібність хімічних речовин активувати ферменти у значній мірі залежить від типу клітини та стадії її розвитку (фаза проліферації), а також від виду організму;

- канцерогенез - багатоступеневий процес, обумовлений послідовністю синергічно діючих чинників, які частково залежать від "мікророзташування" ракової клітини;

- промотори утвоєння пухлини лише умовно мутагенні, але мутагенні хімічні речовини можуть виявитись промоторами появи пухлини; мутації лише у визначених умовах призводять до утворення пухлин;

- хімічні канцерогени діють лише безпосередньо (без метаболічного активування, наприклад, алкілгалогеніди, епоксиди, сульфаталкільні ефіри), або опосередковано через метаболіти (після попереднього активування внаслідок біохімічного окислення або гідроксилування, як наприклад, поліароматичні вуглеводні, азо-, N-нітрозосполуки, ароматичні аміни, метали).

Досить чутливою характеристикою оцінки токсичності хімічної речовини є дослідження порушень поведінки організму внаслідок сумарного впливу на біохімічні та фізіологічні процеси. У цьому разі неможлива узагальнена екстраполяція даних по CL_{50}

на важливі “реакції організму”. Виявлено відхилення реакцій організму на 10-15 %.

Отримані дані порівнювали із результатами при дослідженнях гострої токсичності (визначення CL_{50} протягом 5 діб). Для явної зміни поведінки, обумовленої впливом хімічних препаратів, достаньо значно менших концентрацій, ніж необхідно для визначення CL_{50} .

У зв'язку з цим виникає питання адаптації людини та всього живого до нового хімічного оточення внаслідок значного техногенного навантаження на навколишнє природне середовище та на середовище існування людини.

2.11. Адаптація людини до хімічного оточення

Сучасна виробнича діяльність людини суттєво змінила вигляд Землі, створила нове хімічне оточення, яке містить велику кількість високоактивних у біологічному відношенні хімічних сполук, з якими не тільки людина, але й всі живі організми планети ще не стикались. Контакт людини з цими речовинами відбувається за різноманітних умов його трудової діяльності та побуту, протягом тривалого часу, навіть всього людського життя та стосується різних структурних рівнів та вікових етапів його розвитку.

Якісні та кількісні антропогенні зміни хімічного складу навколишнього природного середовища, яке оточує людину та всю біосферу в цілому, безперервно продовжуються. У зв'язку з цим виникло багато проблем щодо пристосування людства до нового хімічного оточення, тобто виникли проблеми нових “хімічних хвороб”, пов'язаних з постійним надходженням хімічних речовин у компоненти довкілля та їх перетворення в нові, більш токсичні, речовини.

Якщо дія зовнішніх чинників не руйнує, не знешкоджує систему, то через де який час, не зважаючи на тривалий вплив забрудненого середовища, зміни в системі зменшуються або зовсім зникають. Система за параметрами дослідження повертається в початкове становище. Вона продовжує існувати та в цілому нормально функціонувати, зберігаючи при цьому

гомеостаз. Такими є загальні, чисто феноменологічні зміни, які відбуваються у природних саморозвинутих та самокерованих системах, які здібні активно пристосовуватись до змін зовнішнього середовища.

На основі всього вищезазначеного **процес адаптації** можливо визначити наступним чином – це активні зміни природних систем у відповідь на зміни довкілля з метою забезпечення не тільки гомеостазу цієї системи, але й самого її існування, не зважаючи на тривалий вплив змінених зовнішніх умов. У цьому випадку мова може йти про досягнення гомеостазу у сфері біологічних, психологічних та соціальних явищ. Необхідно підкреслити, стан гомеостазу повинен досягатись без напруги адаптаційних та без участі компенсаторних механізмів.

Відносно живих організмів стан адаптації характеризується пристосуванням живої системи до умов існування. Воно здійснюється завдяки змінам у системі адекватно діючим впливам. Внаслідок цього забезпечується стійкий або навіть підвищений рівень специфічної життєдіяльності та репродукуємості живої системи в умовах тривалого впливу нових умов.

Адаптація людини до несприятливих зовнішніх екологічних чинників навколишнього середовища (фізичних, хімічних та біологічних) повинна включати в себе декілька видів адаптації, а не тільки біологічну, притаманну всьому живому світу.

Адаптація екологічна - стосовно хімічного чинника середовища вона полягає у регулюванні, регламентуванні хімічного оточення людини, у максимально можливому обмеженні введення в нього різноманітних ксенобіотиків, чужих організму людини речовин. Рішення, що приймаються людством з екологічної адаптації, виходять з можливостей адаптації людини по соціальній, психологічній, біологічній, та в той же самий час забезпечують умови для реалізації цих видів адаптації. Таким чином, найбільш важливим напрямком адаптаційної діяльності людини є збереження, по можливості, природних, натуральних параметрів навколишнього середовища, до яких він еволюційно пристосований, або навіть у поліпшенні цих параметрів. До цього належить також створення навколо людини штучного, у тому

числі й хімічного, мікро середовища (замкнених екологічних систем).

Адаптація соціальна – її можна розділити на два підвиди:

- адаптація соціальна як така, яка полягає у збереженні, або підвищенні в умовах нового хімічного оточення всіх соціальних якостей, які притаманні найбільш розвинутій частині людства – гуманізм, прагнення до всебічних знань, професіоналізм, інтелектуальність тощо;

- адаптація “трудова”, яка відповідає збереженню або підвищенню працездатності людини, як фізичної, так й психологічної, в умовах тривалого впливу нового хімічного оточення.

Адаптація психологічна (психічна) – реакції людини на фізичні, хімічні та біологічні зміни навколишнього середовища обов’язково включають в себе й психічні реакції (зміни внутрішнього, духовного світогляду людини в процесі взаємовідносин із соціальним середовищем). Психологічна (психічна) адаптація складається із збереження або підвищення інтелектуальних та емоційних здібностей людини, а також творчого потенціалу, необхідних для виконання їм різноманітних соціальних функцій.

Адаптація біологічна – її можливості досить обмежені. Відносно нового оточення людина не підготовлена. Було б нереальним, якби людина володіла адекватною захисною реакцією стосовно всіх відомих та ще невідомих хімічних сполук, а також до тих, які не мають аналогів у природі та створені внаслідок техногенних зусиль. Але біологічна адаптація людини суттєво відрізняється від біологічної адаптації мікроорганізмів, рослин і тварин. У останніх вона полягає у змінах своїх біологічних властивостей відповідно змін зовнішнього середовища, чим й забезпечується їх нормальне існування та розмноження у змінених умовах мешкання. Ці зміни здійснюються не тільки фенотипічно, але й генотипічно. Вони обов’язково повинні зберігатись у тварин у стані гомеостазу.

У людини біологічна адаптація не повинна супроводжуватись суттєвими, навіть короточасними, змінами його біологічних параметрів, у тому числі поведінкових показників, в умовах

впливу змінених чинників зовнішнього середовища.

Повна адаптація людини до змін умов навколишнього середовища при інтенсивному хімічному забрудненні можлива тільки при поєднанні адаптації соціальна, психологічна та біологічна. Але самим важливим є те, що адаптований стан людини – це стан здоров'я, а не хвороби, тобто це норма – в нових умовах. Біологічна адаптація здійснюється тільки фенотипічно.

Таким чином, виходячи з усього вище зазначеного, можливо запропонувати наступне поняття **“адаптація людина”** - це створення самою людиною умов, що забезпечують збереження гомеостазу на всіх системно-структурних рівнях його організму та припускають коливання біологічних параметрів тільки в межах статистичної норми при повному збереженні або, навіть, при підвищенні психічних та соціальних здібностей людини.

При вирішенні питань адаптації людини до значного хімічного забруднення необхідно з'ясувати механізми адаптації. Загально відомо, що хімічні токсичні речовини, які надходять в організм ззовні, схильні до різноманітних перетворень. Внаслідок цих реакцій організм фактично взаємодіє не тільки з хімічною сполукою, що надійшла в організм, а з цілим комплексом речовин з різним ступенем та різним характером біологічної активності. На теперішній час чітко з'ясовано, що будь яка речовина схильна до біотрансформації. При цьому утворюються похідні з суттєво іншим типом біологічної активності. Слід ураховувати, що відносно прості хімічні речовини внаслідок зв'язування з білками можуть утворювати досить активні антигени, які в змозі суттєво змінити імунобіологічні властивості організму (сенсibilізація, алергізація тощо).

Не зважаючи на те, що метаболізм ксенобіотиків відіграє важливу роль у формуванні адаптації людини до хімічних змін навколишнього середовища, це не є єдиним шляхом досягнення адаптивного стану. Є інші, й вони досить специфічні.

На теперішній час встановлено, що різноманітні хімічні антропогенні чинники докiлля на рівнях, які перевищують допустимі, несприятливо впливають на стан здоров'я населення. Це пов'язано з тим, що ціла низка хімічних токсичних речовин проявляють мутагенну дію, впливають на збільшення чисельності

хромосомних аберацій у соматичних статевих клітинах, а це, у свою чергу, призводить до реакції відгуку, новоутворень, загибелі плоду у період вагітності, аномалій розвитку, безпліддя. Такий вплив токсичних речовин, що знаходяться у атмосферному повітрі, питній воді, харчових продуктах, відображаються на функціонуванні життєво важливих органів - печінки, нирок, кровоутворюючих органів. Екзогенні хімічні речовини при надходженні у організм людини під дією оксидаз із змішаними функціями, локалізуються переважно у печінці, перетворюються у кисеньмісткі сполуки та їх похідні, кон'югують із сірчаною або глюкореновою кислотами та виводяться з організму. Процеси біотрансформації (метаболізму) забруднювачів навколишнього середовища в організмі супроводжуються порушенням процесів окислювального фосфорілювання, що призводить до дисбалансу енергетики у клітинах та їх загибелі. Це все і призводить до віддалених біологічних негативних ефектів (канцерогенне, ембріотоксичне, тератогенне та ін.).

Можливим шляхом змін у стані здоров'я населення при екзогенному надходженні забруднюючих речовин є утворення в організмі людини стереоізомерів, подібних за структурою до нейромедіаторів, що дозволяє пояснити хвороби органів чуття та нервової системи, розвиток анафілактичної реакції. В організмі людей була також виявлена присутність метаболітів кислотного характеру - аліфатичні кислоти (за даними медичних обстежень). Наявність цих сполук пояснює виникнення захворювань шкіри, підшкірної клітковини, а також органів дихання.

Глибокі біохімічні зміни, які відбуваються в організмі внаслідок метаболічних перетворень екзогенних хімічних речовин за схемою:

порушення енергетики у клітинах → збільшення швидкості перекисного окислення ліпідів → пошкодження мембран клітин → алкілювання гуанінових основ нуклеїнових кислот → патологічні процеси (наприклад, виникнення новоутворень).

Критеріально значним тестом, який свідчить про наявність новоутворень в організмі, може бути динаміка вмісту у крові людини іонів цинку (Zn^{2+}) та міді (Cu^{2+}), оскільки останні є

регуляторами цілої низки біохімічно важливих процесів - окислювально-відновлювального, гідролізу та переносу груп азотного циклу.

Результати статистичного аналізу медичного обстеження населення виявили наступну тенденцію: зростання інфекційних захворювань внаслідок погіршення якості питної води; хвороб ендокринної та нервової систем; хронічних аномалій та змін у серцево-судинній системі; виявлено велику кількість захворювань органів чуттів, шкіри, дихання з бронхо-алергічною симптоматикою; високий рівень захворюваності новоутвореннями.

Проте, є значна кількість даних про вплив техногенного забруднення на виникнення і розвиток окремих хвороб. Так, виявлена чітка залежність між рівнем захворюваності гострими пневмоніями, ларинготрахеїтами, бронхітами і ступенем забруднення навколишнього середовища в різних районах промислових центрів з розвиненим виробництвом.

Один із самих загальних методичних підходів по пропонованому напрямку досліджень полягає в тому, що дається кількісна просторово-тимчасова характеристика на досліджуваних територіях сукупності факторів техногенного навантаження, проводиться вивчення здоров'я населення за комплексом показників.

Для оцінки стану навколишнього середовища необхідно застосовувати методологію, засновану на трьох основних концепціях екологічної адаптації населення при хімічному забрудненні:

- 1) аналіз повітряного середовища і викидів в атмосферу – головний фактор створення екологічної ситуації в місті;
- 2) якість питної води;
- 3) аналіз акумуляційних середовищ, що включають сніг, рослини, хімічний склад яких досить точно визначає тривалий техногенний вплив на середовище.

Одним з найбільш вивчених комплексних чинників навколишнього середовища є забруднення атмосферного повітря. Найбільш поширеними забруднювачами повітря вважаються оксид вуглецю (CO), сірчистий ангідрид (SO₂), оксиди азоту (NO_x)

та аерозольні речовини (пил). В атмосферному повітрі частіше за все міститься не одна, а декілька хімічних речовин, у зв'язку з чим, їх вплив на організм відрізняється від впливу тільки одного забруднювача, причому, реакція організму на комплекс забруднюючих речовин залежить від їх співвідношення та концентрації. Встановлено, що сумісна дія невеликих концентрацій оксида вуглецю (II), двооксида сірки та оксидів азоту пригнічує імунобіологічну реактивність організму, а на захворюваність кровоносної системи впливають:

- забруднення атмосферного повітря оксидами сірки, вуглецю, азоту, фенолом, бензолом, аміаком, сірчистими сполуками, сірководнем, олефіновими вуглеводнями, жирними кислотами, ртуттю;

- забруднення питної води нітратами, нітритами, хлоридами, солями магнію (Mg^{2+}) та кальцію (Ca^{2+}).

На захворюваність органів дихання впливає забруднення атмосферного повітря пилом, оксидами сірки, азоту, вуглецю, фенолом, аміаком, вуглеводнями, двооксидом кремнію (SiO_2), хлором, ртуттю, наявність у довкіллі хлор- та фосфорорганічних сполук. Захворюваність органів травлення може бути викликана забрудненням довкілля пестицидами та отрутохімікатами, недостатністю або надлишками мікроелементів у зовнішньому середовищі, забрудненням атмосферного повітря сірковуглецем (CS_2), сірководнем, пилом, оксидами азоту, хлором, фенолом, двооксидом кремнію, фтором. Хвороби сечостатевої системи можуть викликатися недостатністю або надлишком цинку, свинцю, йоду, кальцію, марганцю, кобальту, міді, заліза у зовнішньому середовищі, забрудненням повітря аліфатичними ненасиченими вуглеводнями.

Таким чином, організм людини як генетично, так й фенотипічно не підготовлений у достатньому ступені до змін, які відбуваються у навколишньому середовищі. Необхідно розробити у зв'язку з цим стратегію й тактику екологічної адаптації до нового хімічного оточення.

РОЗДІЛ 3

ЛІКАРСЬКА ЕКОЛОГІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

Лікарська токсикологія вивчає токсичні властивості лікарських речовин і їхню сумісність, вплив на живі об'єкти (людину), їх метаболізм та побічну дію. Але лікарська токсикологія не може існувати без хімічної токсикології, яка допомагає вирішувати складні питання екологічної токсикології – захисту людини від шкідливого впливу наслідків антропогенної діяльності.

Хімічна токсикологія – розділ екологічної токсикології, який вивчає методи аналізу отруйних та сильнодіючих речовин та продуктів їх перетворення в органах, тканинах та рідинах організму. Вона розробляє нові та вдосконалює існуючі методи виділення отруйних та токсикологічно важливих речовин з біологічних об'єктів та вивчає методи їх аналізу. Хімічна токсикологія дає:

- теоретичне обґрунтування методів виділення отруйних та сильно діючих речовин з різноманітних об'єктів біологічного походження;

- вивчає та розробляє методи очищення токсикологічно важливих речовин, які виділені з органів, тканин та рідин організму;

- вивчає придатність окремих хімічних реакцій, фізичних та фізико-хімічних методів з метою виявлення та кількісного визначення токсикологічно

важливих речовин, які виділені з біологічного матеріалу.

Хіміко-токсикологічний аналіз - сукупність науково обґрунтованих методів, які застосовуються на практиці з метою виділення, виявлення та кількісного визначення отруйних та сильнодіючих речовин.

Різноманітність об'єктів дослідження є характерною рисою хіміко-токсикологічного аналізу. Ці об'єкти можна розділити на наступні групи:

- 1) об'єкти, які виділені з трупів унаслідок отруєння токсичними речовинами (тканини, органи трупів, біологічні

рідини). До цієї групи об'єктів відносять кров, сечу, промивні води шлунку та інші.

2) Об'єкти, які можуть бути причиною отруєнь, – залишки харчових продуктів, вода, напої, частини рослин, медикаменти, гриби, різноманітні хімічні речовини та інші.

3) Частки одягу, плями на ній, флакони від ліків, посуд, з якого були прийняті отруйні речовини, та інші об'єкти, які містять у собі наслідки злочину.

Залежно від засобів ізолювання, які застосовують у хіміко-токсикологічному аналізі, отруйні та сильнодіючі речовини підрозділяють на чотири групи:

- речовини, які ізолюють з біологічного матеріалу шляхом перегонки з

 - водяною парою;

- речовини, які ізолюють з біологічного матеріалу шляхом настоювання

- об'єктів дослідження з підкисленим спиртом або з підкисленою водою;

- речовини, для ізолювання яких проводять мінералізацію біологічного матеріалу;

- речовини, які ізолюються з біологічного матеріалу при настоюванні

 - його з водою або органічними розчинниками без підкислення (мінеральні

 - кислоти, луг, солі лужних металів, деякі пестициди та інші).

3.1 Метаболізм ліків та отрут

Усі речовини, які надходять до організму різними шляхами, проходять у ньому всмоктування, розподіл (механічний транспорт) та виділення. Швидкість проходження речовин залежить від особливостей їх будови та фізико-хімічних властивостей, а також від спорідненості до різноманітних біологічних молекул, що полегшує або уповільнює швидкість проходження цих етапів.

Вчення, яке описує швидкість протікання різних етапів проходження речовин в організмі, зветься хемобіокінетикою,

тобто рух хімічних речовин у живому організмі. Хемобіокінетика включає три групи понять – фармакокінетику, токсикокінетику та біокінетику.

Фармакокінетика обмежується рамками вивчення лікарських речовин. Токсикокінетика вивчає токсичні речовини, а біокінетика – природні для організму речовини.

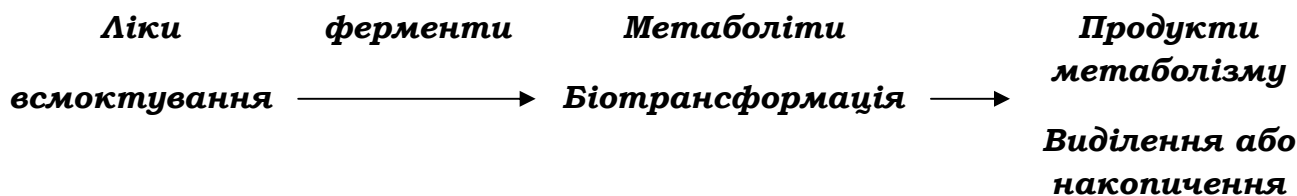
Перетворення речовин у організмі залежить від швидкості їх метаболічної трансформації під дією різноманітних ферментів. Метаболізм біогенних речовин та ксенобіотиків, які використовуються як ліки, зводиться до закономірностей ферментативної кінетики.

Біогенні речовини, які є природними субстратами ферментів, перетворюються зі швидкостями, що характерні для каталітичних властивостей даних ферментів.

Біотрансформація ксенобіотиків залежить від наявності ферментів, які здатні каталізувати їх перетворення. Якщо такі ферменти відсутні, то ксенобіотики метаболічно інертні, їх присутність у організмі описується тільки всмоктуванням, транспортом та виділенням.

Ферменти, які каталізують перетворення ксенобіотиків, повинні бути мало специфічними відносно субстрату, оскільки даний субстрат належить до категорії чужорідних.

Метаболізм ліків у організмі відповідає наступній схемі:



Метаболізм ліків вивчають шляхом визначення лікарських речовин та їх метаболітів у біологічних рідинах, тканинах та екскретах, а також активності та кінетики ферментів, які беруть участь у метаболізмі ліків.

3.2 Фази метаболізму ксенобіотиків та його залежність від будови ксенобіотиків

Біогенні речовини, на відміну від ксенобіотиків, включаються в звичайний хід метаболізму. Ксенобіотики проходять у своєму перетворенні дві основні фази:

- модифікація (несинтетична);
- кон'югація (синтетична).

Фаза модифікації – це процес ферментативної модифікації початкової структури ксенобіотику, в результаті якої або проходить розрив зв'язків у молекулі ксенобіотику, або “вводяться” додаткові функціональні групи у молекули (наприклад, гідроксильна, амінна), або вивільняються свої функціональні групи, які заблоковані в початковій молекулі (наприклад, шляхом гідролізу ефірних, пептидних зв'язків). У результаті модифікації підвищується розчинність ксенобіотика (він стає більш гідрофільним). Додаткові функціональні групи необхідні, щоб речовина вступала у фазу кон'югації.

Фаза кон'югації – процес утворення ковалентних зв'язків між ксенобіотиком та біомолекулами організму (наприклад, глюкореновою кислотою, сульфатами), яке відбувається за участю ферментів. При кон'югації синтезується нова речовина, однією часткою якої є ксенобіотик, другою – речовина, що кон'югується, біомолекула.

До несинтетичних перетворень належать окислення–відновлення, ізомеризація, циклізація–дециклізація, гідроліз. Ці процеси відбуваються за допомогою відповідних ферментів – оксидоредуктаз, ізомераз, ліаз, гідролаз. Залежно від числа функціональних груп у молекулі модифікованого ксенобіотику може бути декілька його кон'югацій, причому кожна з функціональних груп зв'язується з речовиною, яка піддається кон'югації.

Ксенобіотики або виводяться з організму, або накопичуються у тканинах. Ксенобіотики виводяться:

- а) у незмінному вигляді (не піддаються дії ферментів);

б) у вигляді метаболітів (після модифікації ферментами);

в) у вигляді кон'югатів (після дії ферментів, які сприяють кон'югації);

г) у вигляді хімічних комплексів з біомолекулами (наприклад, речовини, які містять метали, зв'язуються з цистеїном – глутатіоном та виводяться у вигляді комплексів).

В організмі накопичуються тільки ті ксенобіотики, які здатні до взаємодії з макромолекулами (білками, нуклеїновими кислотами, ліпідними структурами). Наприклад, хлорорганічні сполуки, добре розчинні у ліпідах, мало перетворюються в організмі, а тому довго виводяться. Вони накопичуються в тканинах, багатих ліпідами. Важкі метали (ртуть, кадмій, срібло, миш'як, свинець) та препарати металоорганічних сполук зв'язуються з білками і також накопичуються в організмі.

Речовини, які вводяться до організму, можуть виявляти як лікувальні, так і отруйні властивості. Як правило, лікарський засіб дає і лікувальний, і побічний (токсичний) ефекти. Чим більше активна речовина, тим швидше вона проявляє токсичні властивості. Зміни біологічної активності виявляються у вигляді:

а) дезактивації, тобто втрати лікарської або біологічної активності речовин;

б) активації, тобто проявлення активності неактивного препарату;

в) модифікації основного ефекту, тобто речовина після метаболізму проявляє інші властивості, ніж початковий препарат.

Зміни токсичності проявляються у вигляді:

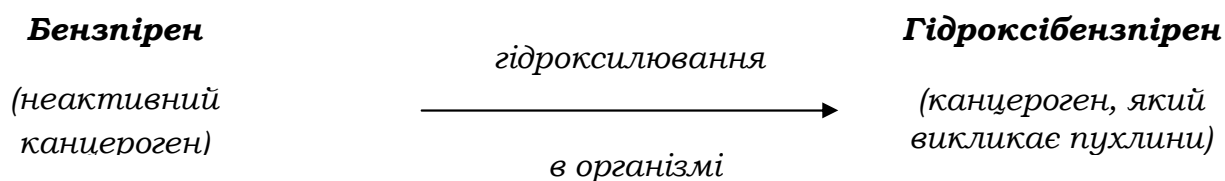
а) дезинтоксикації, тобто втрата або зниження токсичності речовини;

б) токсифікації, тобто посилення токсичності речовини.

Дезактивація спостерігається при втраті або зв'язуванні функціональних груп препарату, які мають провідне значення для проявлення біологічної активності.

Активація спостерігається при вивільненні у ході метаболізму функціональних груп (від яких залежить біологічна активність), що заблоковані в початковому препараті.

Друга можливість – це придбання в ході метаболізму функціональних груп, необхідних для проявлення активності речовини:



Модифікація основного ефекту проявляється як варіант активації.

Дезинтоксикація схожа на дезактивацію і є захисною реакцією на токсичний вплив речовини. Наприклад, фенол – токсична речовина, а продукт його кон'югації в організмі фенолсульфат – нетоксичний.

Токсифікація проявляється у вигляді посилення побічної дії речовини. За механізмом вона схожа з активацією. Іноді токсифікація виникає внаслідок синтезу з речовин у ході метаболізму так званих “летальних” молекул. “Летальний” (смертельний) синтез із чужорідної речовини призводить до блокування в обміні речовин та загибелі організму. Наприклад, фторацетат, який вводиться до організму, вступає в тканинах у цикл Кребсу та з нього утворюється токсичний продукт – фторцитрат, який блокує аконітгідратазу та перетворення у циклі Кребсу. Явище токсифікації застосовують при створенні препаратів у боротьбі з гризунами та іншими шкідниками сільського господарства.

Сучасна екологічна ситуація в Україні складається таким чином, що застосування деяких ліків з одного боку посилює негативні явища впливу шкідливих речовин на організм людини внаслідок їх кумуляції та взаємодії одних речовин з іншими та з ліками і продуктами їх біотрансформації.

Перш за все, при цьому необхідно враховувати фізичну та хімічну взаємодію ліків та їх вплив на внутрішні органи людини. Результат фізичної та хімічної взаємодії ліків може значно змінювати очікуваний лікувальний ефект. Взаємодія ліків здійснюється інтракорпорально та екстракорпорально. Важливе

значення мають також фармакокінетичні та фармакодинамічні реакції.

3.3 Хімічна взаємодія ліків

Хімічна взаємодія ліків відбувається як ззовні організму – у складній лікарській формі, що надається, - так і у внутрішніх середовищах організму – після прийому комбінації ліків. Результатом хімічної взаємодії ліків може бути терапевтичне знецінення лікарської композиції або зміни її ефекту. Часто відбувається посилення токсичності за рахунок знов утворених речовин. Унаслідок хімічної взаємодії ліків найбільш частіше виникають реакції окислення, розпаду або гідролізу, взаємної нейтралізації, подвійного обміну.

Результатом екстракорпоральної хімічної взаємодії може бути випадіння осаду у рідких лікарських формах. Зміна концентрацій водневих іонів (pH) у рідких лікарських формах порушує білкові тіла ферментних та органопрепаратів, інактивує хімічну структуру ліків. Негативна взаємодія ліків у розчинах указана у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 - Негативна взаємодія ліків в інфузійних розчинах

Препарати, що взаємодіють		Причина несумісності
Гепарин	Гентаміцину сульфат, гідрокортизон, канаміцин, стрептоміцину сульфат	Утрата активності, можливо випадіння осаду
Папаверину гідро хлорид	Еуфілін	Розпад препарату
Препарати групи пеніцилінів (у тому числі напівсинтетичні)	Гентаміцину сульфат, канаміцин, тетрацикліни	Порушення розчинності, утворення осаду
Карбеніциліну дінатрієва сіль	Гентаміцину сульфат, канаміцин	Зменшення ефекту гентаміцину,

		інактивація
Тетрацикліни	Гідрокортизон, натрія гідрокарбонат, пеніциліни, солі кальцію, сульфаніаміди, цефалоспорин	Утворення осаду
Ціанкобаламін	Аскорбінова кислота, нікотинова кислота, фолєва кислота, піридоксин, рибофлавін, тіамін	Різде посилення алергічності обох сполук; розпад вітамінів іоном кобальту
Еуфілін	Дибазол, тифен	Утворення погано розчинених у воді основ

На базі цієї несумісності екстракорпоральна хімічна взаємодія ліків завжди призводить до небажаних результатів.

Тому, найбільш ефективними антидотами є ті, які інактивують токсичний агент шляхом хімічної взаємодії з ним.

До протиотрут, які знайшли застосування у медичній практиці, належить унітіол (*Unithiolum*) – речовина, що нейтралізує сполуки миш'яку, вісмуту, ртуті, свинцю та інші.

Усі ці сполуки, так звані тіолові отрути, вступають у взаємодію з сульфгідрильними групами ферментних білків та блокують їх. При цьому утворюються стійкі нетоксичні комплекси. Внаслідок цього вивільняються уражені отрутою сульфгідрильні групи ферментів, які відновлюють свою активність.

Слід зазначити, що більшість антидотів є також терапевтичними препаратами. Так, унітіол та, особливо пеніциламін, ефективні при лікуванні гепатолентикулярної дистрофії, яка обумовлена порушеннями обміну міді.

Таким чином, хімічна взаємодія ліків має два боки: негативну, що пов'язана зі складанням нераціональних або небезпечних для хворих екстампоральних композицій, та позитивну, яка обумовлена створенням потужних та вкрай необхідних протиотрут.

3.4 Фармакокінетична взаємодія ліків

Фармакокінетика – це розділ фармакології, який вивчає надходження, всмоктування та перетворення лікарської речовини в організмі та виведення токсичних сполук з організму.

Новітні дослідження показали, що на всіх етапах комбіновані лікарські препарати можуть між собою взаємодіяти, а це впливає на терапевтичний ефект, що очікується.

Результати взаємодії ліків можуть виявлятися вже на шляхах усмоктування їх з системи травлення. Головну роль при цьому відіграє зменшення інтенсивності всмоктування, внаслідок чого змінюється терапевтичний ефект одного або двох ліків. Частіше за все спостерігається зниження вищезазначеного ефекту, тому що відбувається утворення комплексів (хелатів), які не володіють фармакологічною активністю.

До хелатоутворюючих речовин відносять пероральні препарати, які вивільняють іони кальцію (глутамінат, пангамат, лактат, глюконат кальцію), магнію (панангін, аспаркам, оксид магнію, сульфат магнію) та алюмінію (альмагель). Ці препарати легко утворюють хелатні комплекси з серцевими глікозидами, бутадіоном та саліцилатами, що знижує терапевтичну дію. Цей факт важливий, тому що ставить під сумнів призначення деяких лікарських комбінацій (наприклад, серцеві глікозиди у сполученні з пангаматом кальцію та панангіном з метою поліпшення переносимості сульфаніламідних препаратів).

Лікарський препарат, який попадає у кровоносну систему, циркулює частково у вільному стані. Значна частина лікарської речовини вступає в зв'язок з білками крові, головним чином – альбумінами.

Останнім часом встановлено, що при комбінованому застосуванні ліків вони часто конкурують між собою за зв'язок з білками крові. Деякі ліки мають велику спорідненість з білками крові та тканин, які витісняють з білкових комплексів та природні метаболіти. Незв'язані з білками активні компоненти ліків досягають органів мішеней та реагують з рецепторами, які

розташовані на мембранах клітин та клітинних органел або з клітинами плазматичного ретикулуку.

Рецептор – це молекула, яка завдяки біохімічним властивостям та особливостям просторового розташування функціональних груп, володіє підвищеною спорідненістю з даним лікарським агентом. Індивідуальна специфічність рецептору пояснює вибірковість (цілеспрямованість) дії лікарських засобів, наприклад, атропіну, норадреналіну, гістаміну, сіркотоніну, хлордіазеноксиду та інші.

Ліки володіють взаємодією на рівні клітинних мембран (алостеричний ефект) та на рівні рецепторів. Ця взаємодія має такі варіанти:

- обидві комбіновані речовини діють на рецептор (мембрану) односпрямовано (феномен синергізму, адгезії);
- сполуки діють на рецептор (мембрану) протилежно (феномен простого або конкурентного антагонізму).

Наступним фармакокінетичним етапом є перетворення лікарських засобів, їх метаболізм, який призводить у більшості випадків до втрати біологічної активності.

Інактивація ліків – процес ферментативний, який може протікати у будь-яких тканинах організму, але в основному протікає у печінці. Ферментів, які застосовуються в інактивації, не існує. Метаболізм ліків реалізується у процесі природного обміну речовин: окисленням, гідролітичним розщепленням, метилюванням, деметилюванням, відновленням тощо.

Процеси інактивації різних ліків відбуваються з різною інтенсивністю та мають характерні відмінності. Частіше за все лікарський препарат пасивно підлягає впливу ензимів, що метаболізують. Але існують ліки, які сприяють затриманню процесів метаболізму шляхом ковалентного зв'язування або деструкції інактивуючих ферментів. Класичним інгібітором є левоміцетин.

Більш розповсюдженими є ферментоіндуктори, тобто ліки, введення яких до організму викликає підвищення інтенсивності метаболізму. Класичними ферментоіндукторами є снодійні засоби барбітурового ряду.

Особливо слід визначити кофеїн та нікотин, які випадають із зору лікарів, оскільки вони широко застосовуються щодня. Кофеїн та нікотин є фармаоактивними речовинами і дуже часто знижують дію інших ліків, які використовуються комбіновано.

Кінцевим етапом фармакокінетики ліків є їх виділення, в основному, у вигляді продуктів метаболізму. Так, встановлено, що сульфаніламід затримують виділення пеніцилінів.

3.5 Фармакодинамічна дія ліків

Останнім часом все частіше спостерігається мала ефектиivність ліків, що застосовуються, або виникають ускладнення медикаментозної терапії. Однією з причин є поверхнева оцінка можливої взаємодії ліків і, як наслідок, фармакодинамічна несумісність комплексу ліків, що використовуються.

Фізична та хімічна взаємодія припускає пряме реагування ліків одного з одним. При фармакодинамічній взаємодії відмічаються зміни не самих ліків, а їх ефектів. У цьому випадку можливо як взаємопосилення односпрямованих впливів, так і послаблення ефекту при протилежних впливах ліків на конкретні структурні та функціональні системи організму. Фармакодинамічна взаємодія базується на біохімічних та фізико-хімічних реакціях. Однак, ці реакції, які відбуваються в організмі на мембранному та субклітинному рівнях, протікають не між ліками – одно з одним, а між ліками та функціональними системами клітин. Це й є сутність фармакодинамічної взаємодії. Вона повинна розцінюватись як взаємодія ліків на рівні клітинних мішеней. При цьому розпізнають синергічну (односпрямовану) та антагоністичну (різноспрямовану) взаємодію ліків.

При синергічній взаємодії ліків виділяють адицію та потенціювання односпрямованих впливів.

Адиція – це посилення ефекту при поєднанні застосування препаратів однієї і тієї ж фармакологічної групи. Такі речовини реагують з рецепторами однієї та тієї ж категорії, що викликає посилення ефекту. Поєднання двох речовин у повних дозах дає подвійний ефект; поєднання двох напівдоз дає ефект, який

дорівнює ефекту повної дози однієї з речовин. Це має практичне значення.

Класичним прикладом практичного використання адиції може бути застосування таблеток аскофену, який є комбінацією напівдоз ацетилсаліцилової кислоти та фенацитину. Жарознижуюча та анальгетична дія аскофену відома, але зменшення дози позбавляє препарат подразнюючих властивостей кислоти та токсичної дії фенацитину.

Потенціювання – різке посилення загального ефекту при поєднанні застосування препаратів, які можуть бути з різних фармакологічних груп, але діючих односпрямовано.

Класичний приклад – комбінація папаверину гідрохлориду з гідротартратом платифіліну. Ці речовини – спазмолітики, але з різним механізмом дії, за рахунок чого й відбувається посилення загального ефекту дії.

Можливість отримання потенційованої дії шляхом односпрямованого впливу на різноманітні рецептори може реалізовуватись не тільки у людському організмі, але й в мікробному тілі. Це є основою для комбінованої дії антибіотиків, сульфаніламідів та інших хіміотерапевтичних засобів.

В антагоністичній взаємодії ліків виділяють антагонізм прямий, конкурентний, окремий та двобічний, а також частковий. Кожен з видів антагоністичної взаємодії має свої характерні особливості, які залежать від того, чи реагують речовини з одними і тими ж рецепторами.

Конкурентний антагонізм демонструє різну ступень спорідненості різноманітних речовин з рецепторами токсичності. У випадку окремої або часткової взаємодії ліків спостерігається результат взаємодії різноманітних рецепторів.

Прямий, або істинний, антагонізм ліків є односистемним, оскільки при цьому різна дія ліків реалізується в межах однієї системи.

Окремий антагонізм – це феномен конкурентного антагонізму. Це явище виникає, якщо в організмі одночасно циркулюють дві сполуки, які близькі один до одного за своєю хімічною природою та просторовою структурою. У зв'язку з цим обидві речовини зв'язуються з одним і тим же рецептором

клітини. Конкуренцію витримує речовина, у якої спостерігається більша аналогія у хімічній дії на рецептори, або знаходиться в організмі в більшій концентрації.

Прикладом конкурентного антагонізму є взаємовідносини між морфіном та налорфіном – речовиною, яку використовують при лікуванні гострого отруєння морфіном.

Морфін та налорфін є структурними аналогами. Будова їх відрізняється тільки тим, що морфін має у азоту піперидинового кільця метильний залишок, а налорфін – амільний. Але цей залишок забезпечує налорфіну більшу спорідненість до опіатних рецепторів; налорфін зв'язується з опіатними рецепторами, внаслідок чого токсична дія морфіну (на дихальний центр) послаблюється.

В останні роки різко зросло застосування антибіотиків у лікуванні різноманітних хвороб. Найбільш ефективним виявилось комбінування антибіотиків різних за своєю природою та механізмом дії.

Поєднання антибіотиків передбачає зниження розвитку резистентних штамів мікроорганізмів, полегшення боротьби зі змішаною інфекцією та підвищення ефективності дії за рахунок потенціювання, який досягається одночасним впливом на різнобічну діяльність мікроорганізмів.

Але поєднання використання різноманітного типу антибіотиків є фармакологічно несумісним та викликає різке посилення токсичного впливу.

Наприклад, при одночасному використанні стрептоміцину з неоміцинами (неоміцин, мономіцин) посилюється ототоксичний ефект стрептоміцину, поширюються випадки незворотніх дегенеративних змін слухового нерву.

У хворих з патологією печінки поєднане використання стрептоміцину з тетрациклінами (табл. 11.2) ускладнюється жировою інфільтрацією печінки внаслідок блокування важливих ферментних систем (тетрацикліни знижують активність процесів окислювального фосфорилування, а стрептоміцин знижує активність ксантинооксидази), зменшується хіміотерапевтичний ефект.

Одночасне введення пеніциліну з неоміцином викликає патологічне підвищення зсідання крові, що може бути причиною тромбофлебітів. У деяких випадках одночасне введення, наприклад, пеніциліну та левоміцетину, знижує ефективність антибіотиків (табл. 11.3).

3.6 Побічна дія ліків

У деяких випадках у фармакотерапії виявляються негативні наслідки – побічна дія лікарських препаратів.

Згідно І.С. Чекмана (1980) побічні реакції ділять на чотири групи:

- алергічні процеси негайного та повільного типу;
- токсичні ускладнення, які обумовлені абсолютним та відносним передозуванням ліків, особливостями фармакодинаміки;
- порушення імунологічних властивостей організму (суперінфекція, дисбактеріоз, кандидамікоз);
- синдроми “відміни”, які спостерігаються після припинення введення кортикостероїдів, інсуліну, антикоагулянтів, а також явища абстиненції (внаслідок відміни кокаїну, морфіну, промедолу, алкоголю та інші).

Близька до наведеної вище класифікація Є.М. Тарєєва, який пропонує відрізняти у побічній дії ліків наступні види: токсичні; специфічні; неспецифічні; тератогенні; мутагенні.

Ця класифікація розкриває генезис окремих його синдромів та, тим самим, визначає відповідне патогенетичне лікування.

Таблиця 3.2 - Комбіноване застосування двох протимікробних препаратів (за Чорномордиком А.Б., 1983)

Препарати	Пеніцилін	Оксацилін	Ампіцилін	Цефалоридин	Ерітроміцин	Гентаміцин	Канаміцин	Тетрациклін	Левоміцетин	Ріфампіцин	Сульфаніламідні препарати	Нітрофуранін	Нітроксолин
Пеніцилін	+	+	++	+	+++	++	++	±	±	-	++	++	++
Оксацилін	+	+	+++	++	+++	+++	++	+	±	++	++	+++	+++
Ампіцилін	++	+++	+	++	+	+++	++	+	++	+++	++	+++	+++
Ерітроміцин	++	+++	+	+++	+	+++	++	+++	++	+++	+	+++	+++
Стрептоміцин	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+++	+	++	++
Цефалоридин	+	++	++	+	++	-	-	+	+	++	-	+++	+++
Гентаміцин	++	+++	+++	+	+++	+	-	++	++	++	+	+++	+++
Канаміцин	++	++	++	-	++	-	+	-	+	++	+	++	++
Тетрациклін	±	+	+	+	+++	++	-	+	+	++	-	+	+
Левоміцетин	±	+	+	+	++	++	+	+	++	++	++	+	++
Ріфампіцин	-	++	+++	++	+++	++	++	++	++	+	++	+++	+++
Сульфаніламідні	++	++	++	-	+	+	+	++	-	++	+	++	++

«+++» - поєднання рекомендовано; «-» - не допустимо; «+» - допустимо; «±» - малоімовірно.

Таблиця 3.3 - Фармакологічна несумісність антибіотиків з лікарськими препаратами

Антибіотики	Препарати, з якими спостерігається несумісність	Причина несумісності
1	2	3
Антибіотики	Барбітурати	Зниження антибактеріальної активності, посилення біотрансформації у печінці, тому що барбітурати є індукторами мікросомальних ферментів
	Гідрокортизон та інші глюкокортикоїди	Зниження опору інфекції
Ністатин	Глюкоза, глюкорортикоїди	Зниження активності ністатину
Пеніциліни	Гліцерин, глюкоза	Розклад та втрата активності антибіотику
Пеніциліни (бензилпеніциліну калієва та натрієва сіль)	Бутадіон	Уповільнення виділення антибіотика, зростання його токсичності
	Неоміцину сульфат	Підвищення зсідання крові, токсична дія на травний тракт
	Перекис водню, препарати йоду	Гідроліз та інактивація антибіотиків
	Солі важких та лужно-земельних металів	Утворення важкорозчинних солей
	Спирти, оксид цинку	Розклад та втрата активності антибіотиків

Препарати групи стрептоміцину	Глюкоза	Окислення антибіотиків, зниження антибактеріальної активності
	Лобеліну Гідро хлорид	Зменшення стимулюючого впливу на дихання
	Натрію тіосульфат	Окислення антибіотиків, зниження антибактеріальної активності
	Тетрацикліни	Зменшення хіміотерапевтичного ефекту, можливий розвиток жирової інфільтрації печінки та дисбактеріозу
Тетрацикліни	Окислювачі	Гідроліз, інактивація антибіотиків

В останні роки пропонується друга класифікація побічної дії. При цьому виділяються як окремі види негативної реакції місцевого та рефлексного характеру, а також толерантність, лікарська залежність та дисбактеріоз. Неспецифічна побічна дія може називатись “лікарська алергія”, “алергічні реакції повільного типу”, “лікарський анафілактичний шок” та “лікарська хвороба”.

Токсична побічна дія виникає у випадку абсолютного або відносного передозування лікарських речовин. Це може виникати при швидкому насиченні організму ліками. Абсолютне передозування пов'язане з помилкою лікаря або зі спробою суїциду. Відносне передозування виникає у випадках призначення середніх доз ліків хворим з недостатньою функцією органів виділення та повільним знешкодженням ліків печінкою та іншими органами. Прямий токсичний ефект мають тільки ті ліки, яким притаманні властивості кумуляції. Токсичні ефекти іноді виникають при швидкому введенні ліків у терапевтичних дозах.

Специфічна побічна дія залежить від особливостей хімічної структури речовини та від нюансів її фармакодинаміки. Певну роль у виявленні специфічної побічної дії відіграє спосіб застосування речовини (шлях її введення), та лікарська форма, у

якій вона призначається. До специфічних побічних дій відносять: небажаний ефект на місці введення (виведення), обширні та різкі рефлекторні реакції, резорбтивні впливи на інші системи організму, толерантність та лікарську залежність. До побічної дії можливо також віднести зниження вітамінної забезпеченості організму, дисбактеріоз, утворення стійких та лікарськи залежних штамів мікроорганізмів, реакції загострення інфекційного процесу внаслідок масового розпаду збудників та інше.

Прикладом залежності побічної дії ліків від хімічної структури є антипірін, амідопірін, анальгін та бутадіон – фенільні похідні піразолону. Вони відрізняються один від одного чисельністю сторонніх ланцюгів у піразолоновому гетероциклі. Від антипірину до бутадіону зростає число кількості радикалів. У силу цього зростають протиалергічні, антипіретичні та анальгезуючі властивості, а також вплив на капілярне проникнення.

При лікуванні похідними піразолону виникають диспепсичні явища, шлункова кровотеча, загострення захворювань шлунково-кишкового тракту.

Своєрідною побічною дією є толерантність (звикання) до ліків, тобто при тривалому систематичному введенні деяких речовин реакції відгуку організму стають слабкішими. Механізм цього явища не є однозначним. З одного боку чітко встановлено, що при повторному введенні деяких речовин помітно прискорюються реакції їх ензиматичної інактивації у організмі.

Лікарська залежність – це перебудова більш глибока та постійна. Загальний механізм базується на тому, що систематичне повторне введення речовини робить постійною її присутність у внутрішніх середовищах організму, обумовлює залучення у біохімічні процеси, які відбуваються у тканинах. Унаслідок цього змінюється метаболізм, а таким чином, і функціонування тканин. До цієї життєво важливої умови організм поступово адаптується, наприклад, до змін температури, тиску, характеру травлення та інше.

Створюється новий, відмінний від звичайного, метаболічний гомеостаз. У цих умовах ненадходження отрут порушує рівновагу біохімічних процесів. Унаслідок цього розвивається та поширюється синдром недостатності (абстиненція), який

ліквідується тільки надходженням нової кількості отрути. Біохімічні процеси толерантності протилежні механізмам лікарської залежності та спрямовані не на порушення, а на зберігання активності речовини.

Зовсім іншу природу мають неспецифічні побічні явища, які є комплексом алергічних реакцій з негайною та повільною проявою. Виходячи з цього неспецифічні побічні явища іменують лікарською алергією.

Негайна проява лікарської алергії відповідає алергічним реакціям негайного типу: анафілактичному шоку, гемолітичній кризі, бронхіальній астмі. Класичним прикладом такої гострої прояви лікарської хвороби є “пеніциліновий шок”. Існує думка, що значну роль у розвитку негайної прояви лікарської хвороби відіграє безпосереднє вивільнення тканинами гістаміну.

Дуже часто побічний ефект викликають антибіотики. Препарати цієї групи викликають одночасно і токсичний, і специфічний побічний вплив, що призводить до розвитку лікарської хвороби з негайними та повільними реакціями.

Тератогенна, ембріотоксична та мутагенна дія лікарських препаратів здатна викликати дефекти ембріонального розвитку, загибель ембріону та успадкування мутацій, які виникли внаслідок шкідливого впливу на хромосомний апарат гаметичних клітин людини.

Усі антибіотики проявляють побічну дію фармакологічного, алергічного та біологічного характеру. До фармакологічних належать: токсичні та нейротоксичні ефекти, вплив на всі види обміну речовин, небажані зміни функцій різноманітних органів та систем.

Алергічна дія, або лікарська хвороба, включає в себе дерматити, астму, ураження печінки та органів кровотворення, анафілактичний шок. Біологічна побічна дія для антибіотиків проявляється суперінфекціями, виникненням стійких штамів збудників, вторинними гіповітамінозами, порушенням захисних реакцій. Антибіотики володіють також всіма видами негативного впливу на запліднення, ембріогенез та життєдіяльність нащадків. Перш за все, це відноситься до пеніцилінів, стрептоміцинів та тетрациклінів.

В експерименті було доказано, що при введенні вагітним самкам тварин 8000 ОД пеніциліну на день у 35% з них виникали аборти, а у 45% доношених плодів відмічені аномалії кінцівок у вигляді екто- та синдактилії. Крім того, відмічено відставання цих тварин і в післянатальному розвитку (маса, довжина тіла та розвиток окремих органів).

Багаточисельні аномалії розвитку виникали також при введенні вагітним самкам сульфату стрептоміцину (250 мг/кг). При цьому були визначені ділянки головного мозку з пікнотичними ядрами, порушення розвитку сітківки, гідроцефалія, дефекти кінцівок, укорочення тулубу.

Найбільша ембріотоксична та тератогенна активність є у тетрациклінів. При їх введенні вагітним самкам виявлено значне зменшення чисельності зародків та аномалії розвитку у живих плодів. Крім того, тетрацикліни викликають жирову дистрофію паренхіматозних органів. Установлено також, що тетрацикліни накопичуються у зонах костеніння скелету, зменшують мінералізацію та ріст кісток. Аномалії скелету виникають у 92% випадків. Імовірно, що все вищезгадане пов'язано з утворенням комплексів похідних тетрацикліну з солями кальцію. Негативний вплив пеніцилінів, стрептоміцинів та тетрациклінів пов'язують з їх впливом на молекулярному рівні.

Так, пеніцилін затримує поновлення нуклеїнових кислот (РНК та ДНК) у тканинах тварин. Стрептоміцин також знижує вміст РНК та ДНК у клітинах печінки, кісткового мозку, селезінки. У зв'язку з цим є думка, що пеніцилін та стрептоміцин у великих дозах викликають не тільки тератогенний, але й мутагенний ефект. Стосовно тетрациклінів є дані, що вони зменшують утворення нуклеопротейдів, викликаючи зниження вмісту білка у клітинах унаслідок гальмування білкового синтезу.

3.7 Локалізація метаболізму ліків у організмі

Залежно від місця перетворення біогенних препаратів та ксенобіотиків можливо виділити порожнинний (ентеральний),

зовнішньо-клітинний (гуморальний) та клітинний, або тканинний, метаболізм ліків.

Порожнинний, або ентеральний метаболізм ліків – здійснюється гідролітичними ферментами, які надходять у порожнину шлунково-кишкового тракту. Гідроліз біогенних препаратів відбувається за участю травних ферментів підшлункової залози та кишківнику. Ксенобіотики, до структури яких входять пептидні, карбоксиефірні, глікозидні, амідні, фосфорамідні зв'язки, також піддаються гідролізу. В цьому процесі беруть участь протеолітичні та ліполітичні ферменти, ферменти, які гідролізують глікозидні зв'язки.

Зовнішньоклітинний, або гуморальний, метаболізм ліків – відбувається у зовнішньоклітинних рідинах (після всмоктування препарату та в період його циркуляції в організмі), тобто у крові, лімфі, спинно-мозковій та у міжклітинній рідинах. У зовнішньоклітинних рідинах у невеликих кількостях є інші ферменти, наприклад алкогольдегідрогеназа, яка окислює спирти, амінооксидази, але активність цих ферментів невелика. Роль гуморальної ланки метаболізму в загальному обсязі перетворень препарату не дуже велика. У процесі здійснюється гідроліз препаратів, але якщо гідроліз має суттєве значення в інактивації лікарської речовини, то цю ланку метаболізму необхідно враховувати.

Клітинний (тканевий) метаболізм ліків. Перш за все речовина транспортується від місця введення до клітин та проникає в них через клітинні мембрани. Після цього речовина перетворюється під дією ферментних систем. У плазмі крові вони або розчиняються у рідкому середовищі, або адсорбуються головним чином на альбуміні. Зв'язані в розчиненому стані з білками вони досягають клітин (тканин). У клітини речовини проникають шляхом простої та полегшеної дифузії, а крупні молекули – за допомогою ендоцитозу. Якщо ксенобіотики є синтетичними похідними біогенних речовин, то можливий їх активний транспорт через клітинні мембрани з використанням систем транспорту природних речовин.

Перетворення ксенобіотиків відбувається в різних органах клітин печінки. Найбільш потужна система метаболізму знаходиться у ендоплазматичному ланцюгу (у мітосомах). Мітосоми є фрагментами ендоплазматичного ланцюга, які утворюються при розтиранні тканин та самовільно замикаються у спеціальні структури у вигляді пухирців. Відповідно до локалізації метаболізм ксенобіотиків розподіляється на мітосомальний та зовнішньомітосомальний.

Ферментативні реакції перетворення ксенобіотиків розподіляють на наступні групи:

- 1) окислювально-відновні реакції;
- 2) гідролітичні реакції;
- 3) синтетичні реакції, або реакції кон'югації;
- 4) інші реакції (ізомеризації, дециклізації за допомогою ізомераз, ліаз).

Найбільш розповсюдженими є окислювально-відновні реакції за допомогою НАДФ·Н-[•] та НАД·Н-залежних ланцюгів окислення мембран мітосом печінки (класифікація О.І. Арчакова).

НАДФ·Н залежні реакції

Окислення ксенобіотиків

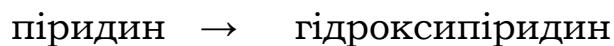
➤ Окислювальне N-, S- і O - деалкілювання. Наприклад, окислювальне

N- деалкілювання диметиланіліну протікає за схемою:

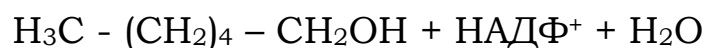
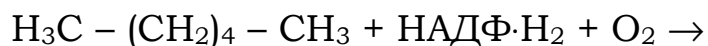


➤ Гідроксилування карбоциклічних та гетероциклічних сполук,

наприклад,



➤ Гідроксилування аліфатичних сполук, наприклад,



➤ N-окислення з утворенням N - оксидів та N - гідроксиламінів, наприклад,



➤ S - окислення та десульфування. Наприклад, фенілтіосечовина піддається S - окисленню за схемою:

фенілтіосечовина → фенілсечовина

➤ Окислювальне дезамінування. Наприклад, амфетамін (психотропний) препарат дезамінується за схемою:

амфетамін → фенілацетон

Окислення природних субстратів

- 1) ω – Окислення ненасичених жирних кислот.
- 2) Гідроксилювання різних стероїдів, простагландінів.

Реакції відновлення антибіотиків

Особливістю цих реакцій є те, що відновлення сполук відбувається не на рівні цитохрому P₄₅₀, а на рівні флавопротеїду. З флавопротеїду водень надходить на субстрат.

○ Відновлення азотосполук: азобензол → анілін

○ Відновлення нітросполук: нітробензол → анілін

НАД·Н залежні реакції

I. Утворення ненасичених жирних кислот з насичених.

II. Відновлення семідегідроаскорбінової кислоти.

III. Реакції гідроксилювання:

Гідроксилювання кінуреніну;

Гідроксилювання фенолів та аніліну.

У більшості випадків гідроксилювання ксенобіотиків призводить до зниження їх токсичності. Але іноді монооксигеназний ланцюг, який окислює нетоксичний бензпірен, призводить до утворення токсичного гідроксибензпірену, що й є канцерогеном.

Умови, які визначають метаболізм ліків

Метаболізм ліків залежить від багатьох чинників. До їх числа належать: генетичні, вікові, органоспецифічні, нейроендокринні, спосіб введення та чинники навколишнього середовища.

3.8. Молекулярно-генетичні механізми, які визначають метаболізм ліків

Швидкість метаболізму ліків залежить від кількості ферментів, які забезпечують модифікацію та кон'югацію препарату, що надходить до організму.

При ферментопатіях, які пов'язані з дефектом ферментів, що приймають участь у перетворенні ліків, спостерігається зниження швидкості метаболізму лікарських засобів. Оскільки у більшості своїй метаболізм ліків призводить до зниження активності та токсичності, то при ензимопатіях може проявитись завищена чутливість тканин організму до введених ліків та висока його токсичність. Ферментопатії метаболізму ліків є причиною негативної дії багатьох ліків.

Вікові фактори метаболізму ліків

Вік суттєво впливає на метаболізм ліків. У немовлят та дітей до восьми тижнів слабо розвинений ферментативний апарат метаболізму ксенобіотиків. У них низька активність монооксигеназного ланцюгу окислення ліків (у тому числі й вміст цитохрому P₄₅₀) та інших ферментів, тобто УДФ – глюкуронозилтрансферази, у порівнянні з дорослим організмом. Тому у новонароджених зустрічаються фізіологічні жовтухи. Вікову недостатність цих ферментів не слід плутати з ферментопатіями. По мірі розвитку організму фізіологічна недостатність ферменту зникає; ензимопатії залишаються і у дорослої людини. Вікова недостатність знешкодження ліків у дітей призводить до того, що у них швидше, і від меншої дози, проявляються побічні ефекти ліків.

Органоспецифічні чинники метаболізму ліків

Основним органом метаболізму ліків є печінка. Тому при патології печінки виникають порушення знешкодження ліків, що теж призводить до підвищення їх токсичності та незвичайно високої активності.

Нейроендокринні фактори, які визначають метаболізм ліків

Стан нейроендокринної системи впливає на активність ферментів метаболізму ліків. Стан напруги, стресу веде до підвищення виділення кортикотропіну та відповідно глюкокортикоїдів, які збільшують активність ферментів метаболізму ліків. З різною дією на активність ферментів метаболізму ліків жіночих та чоловічих статевих гормонів пов'язані статеві відмінності інактивації ліків. Андрогени є індукторами ферментів монооксидазного ланцюга окислення та

кон'югації ліків, тому у чоловіків ліки знешкоджуються швидше. Жінки повільніше інактивують лікарські засоби. Можливо, це пов'язано з тим, що естрогени та прогестрон пригнічують гідроксилювання ксенобіотиків у мікросомах печінки та активність УДФ-глюкуронозилтрансферази.

Залежність метаболізму ліків від способу введення

Спосіб введення ліків визначає шляхи їх перетворень. При ентеральному способі введення ліки піддаються гідролітичному розщепленню ферментами шлунково-кишкового тракту, при всмоктуванні з кров'ю воротної вени у той же час надходить у печінку. Тому ентеральний спосіб введення обумовлює інтенсивні метаболічні перетворення ліків та їх швидку інактивацію. Таким чином, ентеральний спосіб введення є безпечнішим стосовно прояву токсичних властивостей препарату, з другого боку - це вимагає достатньо високих доз для розвитку специфічного ефекту. Особливості метаболізму ліків при їх ентеральному введенні дозволяють розробляти препарати кишкової дії. Для цих цілей блокуються активні хімічні групи препарату, які вивільнюються при гідролізі його ферментами кишківника.

При парентеральному способі введення ліків зовсім не проходять етап порожнинного метаболізму і не одразу надходять у печінку. Тому швидкість метаболізму значно менша, а імовірність проявлення побічної дії більша. Однак, у цьому випадку необхідна менша кількість препарату для досягнення його максимального ефекту.

Вплив чинників зовнішнього середовища на метаболізм ліків

Багаточисельні фактори зовнішнього середовища впливають на активність ферментативних систем тканин організму, які приймають участь у метаболізмі ліків і, тим самим, змінюють їх ефективність і токсичність. Відмічено вплив таких зовнішніх факторів, як світловий режим, температура середовища, радіація та інші. Дія цих факторів на ферменти реалізується не прямо, а окремо – через нейроендокринну систему. У той же самий час вплив ендокринних факторів на різноманітні ферменти, які знешкоджують ліки, нерівнозначний: на одні ферменти вони можуть чинити індукуючу дію, на інші – або не впливати, або

пригнічувати їх активність. У зв'язку з цим вплив зовнішніх факторів на метаболізм різних груп лікарських засобів (а, таким чином, на їх активність та токсичність) залежить від того, як вони впливають на активність ферментів, що метаболізують конкретну хімічну групу лікарських речовин.

Збільшення тривалості світла знижує активність ферментних систем мікросомального окислення у печінці, у нічний час їх активність збільшується. У зв'язку з цим швидкість метаболізму препаратів ферментами ендоплазматичного ретикулулу печінки вночі збільшується, а вдень – зменшується. Вплив на організм іонізуючого опромінення знижує здібність до знешкодження монооксигеназного ланцюгу окислення ліків у печінці.

Режим харчування також суттєво змінює метаболізм ліків. Голодування призводить до пригнічення активності ферментів мікросомального окислення більшості ліків та підвищує імовірність лікарської інтоксикації. Недостатність у їжі білків виявляє той же самий вплив на метаболізм ліків, що і до голодування. При гіповітамінозах B_1 і B_2 знижується гідроксилювання ксенобіотиків у мікросомах печінки. Ці дані лікарі застосовують для обґрунтування схем та режиму призначення різних ліків.

Слід особливо розглянути механізм регуляції різними ліками та іншими сполуками, з якими зіштовхується людина, ферментативних процесів метаболізму ксенобіотиків. Серед них є речовини - індуктори та інгібітори синтезу цих ферментних систем.

На наступний час відомо більше 200 препаратів, які виявляють індукуючу дію на ферменти метаболізму ліків, перш за все, мікросомальних. До них належать бутадіон (протизапальне), амідопірин (болезаспокійливе), новокаїн (місцево знеболюючий), етиловий спирт та інші. Найбільш потужним індуктором є фенобарбітал (снодійне). Він різко збільшує синтез ферментів мікросомального окислення у печінці, що впливає на генетичний апарат клітин печінки. Збільшення кількості ланцюгів мікросомального окислення призводить до підвищення метаболізму природних сполук та ксенобіотиків, які окислюються ферментами цього ланцюгу. Крім того, фенобарбітал індукує синтез ЦДФ-глюкуронозилтрансферази та полегшує протікання

фази кон'югації у метаболізмі різних речовин. Інші препарати володіють подібною, але значно слабкішою, дією.

Явище лікарської (наприклад, фенobarбіталової) індукції пояснює звикання до снодійних препаратів, які належать до барбітуратів, та до інших лікарських засобів, які знешкоджуються за допомогою окислення у монооксидазному ланцюгу ендоплазматичного ретикулуму печінки і глюкоронідної кон'югації. Таким чином, фенobarбітал "готує" ґрунт, щоб знешкодити самого себе та інші речовини, тому його корисно вводити у практику, наприклад, при отруєннях або для посилення метаболізму ендогенних речовин (наприклад, білірубін у при фізіологічній жовтяниці новонароджених і природжених гіпербілірубінеміях).

Індукторами ферментів лікарського метаболізму є біогенні препарати – тіамін, рибофлавін, їх коферменти, карнітин, пантотенова кислота, андрогени, анаболічні стероїди та інші; препарати естрогенів та прогестерону пригнічують ці ферменти.

Таким чином, за допомогою препаратів біогенного походження та ксенобіотиків можливо спрямувати метаболізм ендогенних речовин та сполук, які надходять до організму людини, у необхідному напрямку, в ході якого змінюються їх токсичність та активність.

3.9. Кон'югація ксенобіотиків, її механізм та значення

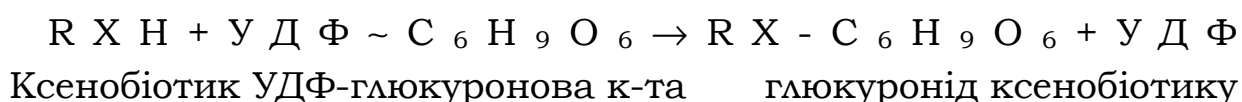
Кон'югаційна, або синтетична, фаза необхідна для утворення нетоксичних продуктів метаболізму ліків. За механізмом реакції кон'югації діляться на два типи.

I тип реакцій. По-перше активуються речовини, що кон'югуються, тобто біомолекули, а потім вони переносяться на ксенобіотики з утворенням кон'югату. Цей тип реакцій кон'югації спостерігається в усіх тканинах організму.

II тип реакцій. Спочатку активується ксенобіотик, який потім переноситься на біомолекулу, що кон'югується, з утворенням кон'югату. Це рідкісний тип кон'югації. Він спостерігається тільки у печінці та нирках.

Є різні групи реакцій кон'югації I та II типу залежності від природи речовини, що приймає участь у кон'югації. У I типі реакції кон'югації виділяються глюкоронідна, сульфатна, ацетильна, метильна, тіосульфатна, а у II типі – гліцинова, глютамінова кон'югації.

Глюкуронідна кон'югація. Джерелом залишків глюкуронової кислоти у цьому процесі є ЦДФ – глюкуронова кислота. Такому типу кон'югації підлягають природні сполуки (глюкуроніди білірубину, стероїдних гормонів, вітаміну Д та інші) і ксенобіотики. Останні можуть вступати у реакцію кон'югації. Якщо вони мають або придбали у ході модифікації гідроксильну, карбоксильну, аміногрупу (біля ароматичного кільця) і, за винятком, SH-групу. Реакція кон'югації за участю УДФ-глюкуронозилтрансфери за схемою:

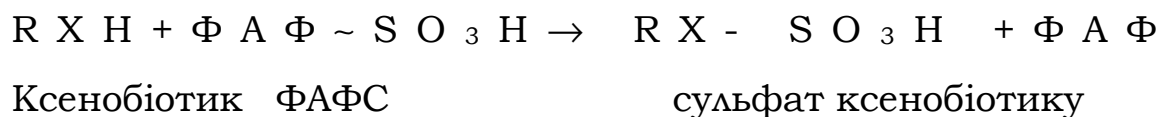


Серед ксенобіотиків (ліків та отрут) глюкуронідні кон'югації піддаються феноли, поліфеноли, фенольні стероїди, ароматичні аміни та інші.

Сульфатна кон'югація. В цьому процесі попередньо утворюється активна форма речовини, що підлягає кон'югації, - 3'-фосфоаденозин- 5'-фосфосульфат (ФАФС).

Його можна записати як ФАФС~SO₃H, він є джерелом рухливих сульфатних груп, які використовуються для кон'югації природних сполук та ксенобіотиків. Останні – це ендogenous токсичні продукти гниття білків у кишківнику: індол, скатол, феноли, а також стероїди, йодтироніни, токофероли, нафтохінони та інші. Взагалі це повинні бути циклічні структури (карбоциклічні або гетероциклічні), які містять вільні OH- та NH₂ – групи.

Реакція сульфатної кон'югації відбувається за участю спеціального ферменту сульфотрансфери за схемою:

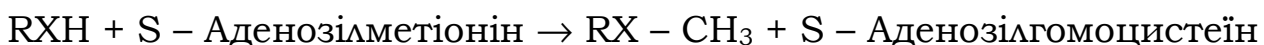


Слід зазначити, що більшість речовин, структура яких підходить для сульфатної кон'югації, можуть з рівною долею ймовірності підлягати глюкуронідній кон'югації. Все залежить від умов в місці локалізації ферментів, які здійснюють цю або іншу кон'югацію, та стосовно специфічності цих ферментів до субстрату.

Ацетильна кон'югація. Джерелом рухливих ацетильних груп є ацетин-КоА, який утворюється в ході розпаду вуглеводів, триацетилгліцеринів та амінокислот. Ацетилюванню можуть підлягати природні речовини та ксенобіотики, які мають вільну NH_2 -групу. N-ацетилювання є необхідною біохімічною реакцією для синтезу похідних моносахаридів (N-ацетилглюкозаміну, N-ацетилгалактозаміну, нейрамінової кислоти), що використовуються у синтезі гетерополісахаридів. N-ацетилювання є одним зі шляхів знешкодження біогенних амінів – сіркотоніну, гістаміну. N-ацетилювання гістонів та негістонових білків хроматину є важливим механізмом регуляції транскрипції ДНК. Для природних речовин є відомим випадок O-ацетилювання – це реакція утворення ацетилхоліну.

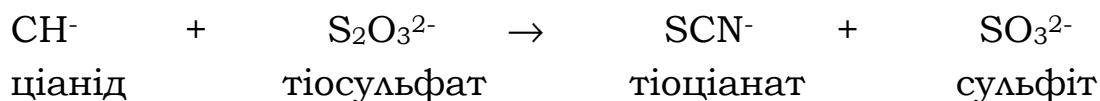
Серед ксенобіотиків, які підлягають ацетилюванню, можна назвати сульфаніламідів, гідразиди ізонікотинової кислоти, похідні аніліну, препарати яких широко застосовують у лікарській практиці.

Метильна кон'югація. В речовині, яка кон'югує у цій реакції, є метильні групи – активна група метіоніну S-аденозилметіонін. Останній бере участь у багаточисленних реакціях метилювання природних сполук. Він є донором метильних груп для реакцій кон'югації ксенобіотиків (RXH), які протікають за участю метилтрансфераз за схемою:



Міетилюванню підлягають ксенобіотики, які містять NH_2 – групу або азот у гетероциклі, OH - і SH -групи, тобто відбувається їх N-, O- і S – метилювання. Серед препаратів, які застосовуються в медицині, підлягають метилюванню моно- та поліфеноли, гетероциклічні сполуки класу піридину, хіноліну, ізохіноліну, тіоурацилу та інші.

Тіосульфатна кон'югація. Ця реакція використовується при ферментативному знешкодженні ціанідів. Речовина, яка кон'югує в реакції, є сірка тіосульфату. Перенос сірки від тіосульфату до іону ціаніду каналізується специфічним ферментом тіосульфат-сульфідтрансферазою (попередня назва - роденаза) за схемою:



Тіоціанат є менш токсичним, ніж ціаніди. Джерелом тіосульфату у тканинах людини є сіркомісткі амінокислоти. Тіосульфатна кон'югація можлива з ціанідами неорганічного (синільна кислота, ціаніди натрію та калію) та органічного (ацетонітрил, акрилонітрил, ціанідринглюкозиди та галогенціаніди) походження, якщо останні вивільняють у ході гідролізу в організмі ціанід-іон.

Гліцинова кон'югація. Належить до кон'югації II типу, яка потребує попередньої активації субстрату, але не кон'югує речовину.

Субстратом кон'югації можуть бути будь-які карбонові кислоти. Але аліфатичні, як правило, утворюються не дуже часто, тому основним субстратом є циклічні карбонові кислоти.

Механізм гліцинової кон'югації можна розглянути на прикладі утворення гіпурової кислоти. Згідно механізму реакції кон'югації II типу при утворенні гіпурової кислоти, перш за все, активується бензойна кислота за участю арілацил-КоА-синтетази за схемою:



Потім відбувається перенос бензоїлу на аміногрупу гліцину. Цей процес каталізується ацил-N-трансферазою, яка специфічна для ацилювання гліцину, але не інших амінокислот.



Аналогічно відбувається утворення гліцинових кон'югатів інших сполук: ароматичних кислот (нікотинової), фенілзаміщених оцтових кислот (феніл оцтова, гідратонова), β -заміщеної пропіонової кислоти, похідні акрилових, стероїдних кислот.

Глутамінова кон'югація. Рідкісний вид кон'югації, яка спостерігається у великих кількостях хворих фенілкетонурією. У них утворюються значні кількості фенілоцтової кислоти, яка у печінці та нирках активується з утворенням фенілацетил-КоА, а потім переноситься на NH_2 -групу глутаміну. При цьому утворюється кон'югат-фенілацетил-глутамін, який виділяється із сечею. Глутамінова кон'югація ксенобіотиків у нормі в людини не спостерігається.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА РИЗИКУ ТА МОДЕЛІ ОЦІНКИ ТОКСИЧНИХ ВПЛИВІВ

Практичний зміст залучення екотоксикологічних досліджень та виконання практичних санаційних заходів полягає в запобіганні розвитку шкідливого впливу токсикантів на екосистему та зниження **екологічного ризику** – імовірність випадкової чи закономірної події, що приносить суб'єктивно негативні результати, або визначення шляхом розрахунку величини імовірності негативної події (захворювання, смертельного випадку тощо під час надзвичайного випадку, аварії, катастрофи).

Зміст екологічного ризику знаходиться у визначенні умов, що забезпечують максимально дозволений (“розумний”) ризик. За його величину прийнята кількість жертв внаслідок термінової або викладеної загибелі 1 людини на млн. мешканців/рік при гіпотетичній аварії чи катастрофі. Рівень ризику загибелі 1 людини на 100 млн. вважається зневажливо малим ризиком.

Для екосистеми максимально дозволений ризик знаходиться на рівні вірогідності загибелі 5% видів, що входять у біоценоз.

Однак існує інший підхід до визначення ризику – багатомірний. Він базується на численних факторах, відповідальних за сприйняття ризику та впливаючих на прийняття пов'язаних з ризиком рішень. Ці фактори, які виявлені психологами, мають якісний характер. Щоб порівнювати ступіні прояву цих факторів, їм приписують умовні одиниці (наприклад, по п'ятибальній системі, якщо даний фактор вважається дуже сильним, то його “вагу” приймають за 5, а якщо – дуже слабким, то за 1). Після цього усі “ваги” суммується, в цьому полягає істотність так званого психометричного підходу до ризику, що використовує його багатомірне визначення. Багатомірне визначення носить якісний характер, воно корисно при вияві пріоритетів людей у їх відношенні до сукупності небезпечних подій або процесів.

Небезпека – це загроза людям і всьому тому, що являє для них цінність. Небезпека являється ймовірною категорією, яка може

змінюватися у просторі і часі. Під характеристикою небезпеки, пов'язаної з конкретною подією або процесом, слід розуміти ймовірність прояву цієї події або процесу у даному місці у заданий час. Небезпеки різноманітних подій або процесів зіставляють шляхом усереднення ймовірностей і їх прояву по просторовим та часовим параметрам.

У ряді випадків просторову та часову залежність імовірності прояву небезпеки можна розглядати окремо одну від одної. Тоді, у відповідності з теоремою множення імовірностей, ймовірність небезпеки P можна визначити у вигляді множення:

$$P = P_s \cdot P_t,$$

где P_s , P_t – відповідно ймовірності небезпеки, що залежать від просторових та часових характеристик.

У інших випадках небезпека проявляється у визначених обставинах, при втіленні сукупності деяких подій $S_1, S_2 \dots S_n$. Тоді її ймовірність може бути виражена за допомогою формули повної ймовірності :

$$P = \sum_i P(G/S_i) \cdot P(S_i),$$

де $P(G/S_i)$ - умовна ймовірність небезпеки G , то ймовірність, що проявляється при умові здійснення деякої події S_i ; $P(S_i)$ - ймовірність цієї події.

Отже, ризик, на відміну від небезпеки, неможливо розглядати у відриві від можливих наслідків прояву даної небезпеки. Ризик – кількісна міра небезпеки з урахуванням її наслідків. Наслідки прояву небезпеки завжди приносять збиток, який може бути економічним, соціальним тощо. Отже, оцінка ризику повинна бути пов'язана з оцінкою збитків. Чим більше очікуваний збиток, тим значніше ризик. Крім того, ризик буде тим більше, чим більше ймовірність прояву відповідної небезпеки. Тому ризик R може бути визначений як множина ймовірної небезпеки розглядаємої події або процесу P на магнітуду очікуваного збитку Z :

$$R = P \cdot Z$$

Таким чином, поняття “ризик” поєднує два поняття – “ймовірність небезпеки” та “збиток”.

У сучасній науковій літературі розглядається декілька різновидів ризику, кожний з яких має свої особливості. На думку Рао Комуру, існує п'ять таких різновидів:

- ризики, що погрожують безпеці (safety risks);
- ризики, що погрожують здоров'ю (health risks);
- ризики, що погрожують суспільному добробуту (environmental risks);
- фінансові ризики (financial risks).

Ризики, що загрожують безпеці зазвичай характеризуються малими ймовірностями, але важкими наслідками, вони проявляються швидко, до них, вчасності, можуть бути віднесені нещасні випадки на виробництві. Ризики, що загрожують здоров'ю, навпаки мають дуже високу ймовірність і часто не мають важких наслідків, багато з них проявляються з визначеною затримкою. Під ризиками загрози середовищу існування Рао Комуру розуміє необмежену кількість ефектів, міріади взаємодій між популяціями, екосистемами на мікро- та макрорівнях при наявності дуже істотних невизначеностей, як у самих ефектах, так і у їх причинах. Ризики, що загрожують суспільному добробуту, обумовлені тим, як суспільство сприймає та оцінює діяльність даного об'єкту (промислового, сільськогосподарського, військового), в якому ступені ця діяльність пов'язана з раціональним використанням природних ресурсів, як вона відображається на стані навколишнього середовища; негативне сприйняття діяльності розглядаємого об'єкту проявляється швидко і виявляється стійким. Фінансові ризики, пов'язані з можливими втратами власності або прибутку, неотриманням страхової премії або прибутку від інвестицій, враховуючи інвестиції у природоохоронні заходи.

Скоріш за все, розподіл ризиків по перерахованим різновидам являється умовним. Дуже часто ризики, що споріднені із загрозою стану середовища існування, одночасно являються ризиками для життя і здоров'я людей.

До наступного часу сформувалося шість типів аналізу ризику, вони мають наступні особливості:

1) Аналіз хімічного ризику охоплює ризики, що викликані неконцерогенними речовинами. Характерна риса хімічних

ризиків полягає в тому, що проявляються лише у тих випадках, коли доза токсиканту перевищує визначену величину, яка називається граничною. Мета цього аналізу – знайти значення гранично-допустимих концентрацій токсичних речовин у воді, повітрі та групах, для чого служать експерименти, що проводяться на тваринах.

2) Аналіз канцерогенного ризику розглядається окремо від інших типів у силу важливості та необхідності частого використання. Розвиток злоякісних утворень (ракових пухлин). Може бути викликано хімічними речовинами (канцерогенами) або іонізуючими випромінюваннями. Канцерогенна дія іонізуючих випромінювань вважається безпороговою. Аналіз канцерогенних ризиків базується на використанні вірогідно статистичних уявлень.

3) Епідеміологічний аналіз ризику призначений встановити кореляції (статистичні залежності) та причинні зв'язки між властивостями джерел ризику та кількістю індукованих захворювань. Цей тип аналізу виконується, як правило, при дослідженні профзахворювань людей, але із-за недостатності даних допускає екстраполяцію результатів, що утримуються у процесі дослідів над тваринами.

4) Ймовірносний аналіз ризику призначений для того, щоб забезпечити безпеку складних та потенційно небезпечних технологічних процесів, раніше історично перший тип аналізу ризику, після проведених у США складних розрахунків ймовірностей усіляких аварій на реакторах атомних електростанцій.

Важлива особливість цього типу аналізу полягає в тому, щоб використовувати так званий метод дерев, що враховує всі можливі відмови обладнання, технологічних вузлів та крупних блоків, причому кожна відмова характеризується власною ймовірністю.

Це дозволяє не тільки розрахувати ймовірності складних подій, але й оцінити їх конкретні наслідки (наприклад, викид у атмосферу визначеного токсиканту або радіонукліду).

5) Апостеріорний аналіз ризику, у сферу якого входять як природні катастрофи (землетруси, повені тощо), так і споріднена з

небезпекою діяльність людей (аварії на транспорті, гострі отруєння пестицидами, захворювання раком у результаті паління, тощо). Термін “апостероїдний” означає, що даний тип аналізу використовує результати статистичної обробки проявів небезпечних подій та процесів у минулому.

б) Якісний аналіз ризику необхідно використовувати в тих випадках, коли кількісне розглядання небезпечної події або процесу виявляється практично неможливим.

Наприклад, дуже важко оцінювати належним образом ризику, обумовлені кислотними дощами або глобальною зміною клімату.

Усі перераховані види аналізу ризику мають безпосереднє відношення до екологічного ризику, під яким розуміють сукупність ризиків, що загрожують здоров'ю та життю людей, та ризиків загрози стану середовища існування.

Усі оцінки кінцевих ефектів впливу забруднюючих речовин на навколишнє середовище надаються тільки у кількісному вираженні, причому враховуються особливості кожного компонента окремо.

Головні напрямки досліджень екологічної токсикології:

1) ідентифікація забруднюючих речовин, їхніх форм та компонентів у екосистемі, в котрій вони знаходяться;

2) вивчення ефектів впливу забруднюючих речовин (біохімічні, фізіологічні, анатомічні, біоритмічні, поведінки, морфологічні, генетичні) на окремі індивідууми або невеликі групи окремих видів, внаслідок чого можна виділити дослідницький тест-об'єкт;

3) вивчення ефектів впливу забруднюючих речовин на популяційному рівні, порівняння з видовими ефектами, виділення найбільш чутливих видів і найбільш важливих ефектів у них, що дозволяє виявити тест-об'єкт на популяційному рівні;

4) кількісне вивчення міграції полутантів у екосистемі, в тому числі кількість токсикантів, що досягли мішеней або тест-об'єктів через повітря, воду, ґрунт, їжу;

5) вивчення часу циркуляції визначених концентрацій токсикантів у цих середовищах, фізіології, метаболізму організмів –мішеней під час впливу цих концентрацій;

б) вивчення комбінованих ефектів впливу полютантів для кількісної та інтегрованої оцінки їхнього впливу на навколишнє середовище.

Ідентифікація небезпеки має на увазі облік тих факторів, що здатні створити несприятливий вплив на здоров'я людини. Ідентифікація небезпеки - це складний і багатобічний процес, що вимагає аналізу різноманітної інформації. Метою виконання цього етапу є виявлення факторів фізичної, хімічної та біологічної природи, що являють собою найбільшу загрозу для здоров'я людини.

У результаті здійснення першого етапу оцінки ризику повинні бути отримані відповіді на наступні питання:

- які фактори (хімічні речовини, фізичні впливи та ін.), що є присутніми у навколишньому середовищі району дослідження, можуть викликати несприятливі для здоров'я ефекти?
- Який несприятливий вплив можуть зробити ці фактори?
- Яка нова інформація необхідна для обговорення та аналізу небезпеки цих факторів?

При виконанні робіт щодо ідентифікації небезпеки прийнято виділяти два основних аспекти: теоретичний і практичний.

Теоретичний аспект включає методологію встановлення ознак властивостей хімічних речовин, які дозволяють віднести їх до шкідливого для здоров'я людини фактора.

Практичний аспект полягає в розгляді принципів відбору з усього різноманіття забруднення конкретного шкідливого агента чи групи речовин для проведення досліджень з оцінки ризику у визначеному регіоні. Варто підкреслити, що стосовно практичної діяльності цей етап роботи, як правило, має на увазі інвентаризацію промислових викидів у компоненти довкілля, а також облік і реєстрацію хімічних речовин, що використовуються у промислових та інших цілях.

Для проведення робіт з етапу ідентифікації небезпеки доцільно користуватись оцінкою ризику впливу хімічних речовин (розрахунок дозового навантаження, критерії оцінки ризику канцерогенних і неканцерогенних ефектів).

При виявленні в ході інвентаризації викидів канцерогенів обчислюється ранговий індекс канцерогенної небезпеки ($HR_{іканц.}$)

за формулою:

$$HR_{\text{іканц.}} = E \times W_c \times P / 10000,$$

де W_c – ваговий коефіцієнт канцерогенної активності (таблиця 4.1);

P – чисельність популяції під впливом;

E – величина умовної експозиції (обсяг річного викиду, т/рік).

Таблиця 4.1 - Вагові коефіцієнти для оцінки канцерогенних ефектів (W_c)

Фактор канцерогенного потенціалу (мг/кг)	Група по класифікації US EPA	
	A/B	C
< 0.005	10	1
0.005 – 0.05	100	10
0.05 – 0.5	1000	100
0.5 – 5.0	10000	1000
5.0 – 50.0	100000	10000
> 50.0	1000000	1000000

Для неканцерогенів обчислюється ранговий індекс неканцерогенної небезпеки ($HR_{\text{інеканц.}}$) по формулі:

$$HR_{\text{інеканц.}} = E \times T_w \times P / 10000, \quad (4.1)$$

де T_w – ваговий коефіцієнт неканцерогенної активності (таблиця 4.2); P – чисельність популяції під впливом;

E – величина умовної експозиції (обсяг річного викиду, т/рік).

Таблиця 4.2 - Вагові коефіцієнти для оцінки канцерогенних ефектів (T_w)

Безпечна доза, мг/кг	Безпечна концентрація, мг/м³.	Ваговий коефіцієнт
< 0.00005	< 0.000175	100000
0.00005 – 0.0005	0.000175 – 0.00175	10000
0.0005 – 0.005	0.00175 – 0.0175	1000
0.005 – 0.05	0.0175 – 0.175	100
0.05 – 0.5	0.175 – 1.75	10
> 0.5	> 1.75	1

На цьому ж етапі можливе проведення вибірових скринінгових досліджень довкілля з метою виявлення тих "небезпек", що можуть бути не враховані при інвентаризації. У цьому випадку використовують дані фундаментальних досліджень про несприятливу дію тих чи інших факторів.

Другий етап - оцінка експозиції - це одержання інформації про реальні дозові навантаження для різних груп населення. Під оцінкою експозиції розуміють процес виміру кількості агента у конкретному компоненті середовища мешкання, що знаходиться у зіткненні з, так званими, прикордонними органами людини (легені, шлунково-кишковий тракт, шкіра) протягом якого-небудь точно встановленого часу, що супроводжується оцінкою частоти, тривалості та шляхів впливу. Експозиція хімічної природи може бути виражена як загальна кількість речовини у довкіллі (в одиницях маси, наприклад, мг), або як величина впливу (маса речовини, віднесена до одиниці часу - наприклад, мг/добу), чи величина впливу з урахуванням маси тіла (наприклад, мг/кг-добу).

Найбільш важливими кроками при оцінці експозиції є:

- ✓ уточнення ймовірних джерел забруднення навколишнього середовища та їх визначення, якщо це не було зроблено на першому етапі;
- ✓ оцінка маршрутів впливу з обліком якісних і кількісних змін при переносах токсичного агента;
- ✓ оцінка ймовірних шляхів контакту (надходження) агента з організмом людини;
- ✓ аналіз частоти і тривалості впливу;
- ✓ визначення кількісних характеристик експозиції (концентрації, дози);
- ✓ ідентифікація груп населення, що піддаються впливу, з урахуванням віку, способу життя, професійного, соціального статусу тощо.

Відомо, що об'єкти навколишнього середовища є, з одного боку, акумуляторами шкідливих речовин та, з іншого боку, шляхами передачі цих речовин від джерела забруднення до людини. При цьому маршрут руху шкідливих субстанцій часто складний та не завжди піддається чіткій конкретизації. При оцінці експозиційних навантажень прийнято виділяти три типи

впливу:

- ✓ гостре - при тривалості впливу менше 2 тижнів;
- ✓ підгостре - при тривалості впливу до 7 років;
- ✓ хронічне - при тривалості впливу більш 7 років.

Оцінка ризику, як правило, розглядається у вигляді розрахунку середньодобової дози (ADD) або її надходження. Стандартне рівняння для розрахунку середньодобової або дози середньодобового надходження має наступний вигляд:

$$ADD (I) = (C \times CR \times ED \times EF) / (BW \times AT \times 365), \quad (4.2)$$

де ADD – середньодобова доза (I – середньодобове надходження);

C – концентрація речовини в середовищі мешкання, мг/м³;

CR – швидкість надходження (обсяг щодня вдихуваного повітря м³/добу або кількість споживаної питної води л/добу та ін.);

ED – тривалість впливу, років;

EF – частота впливу, днів/рік;

BW – маса тіла людини;

AT – період усереднення експозиції, років;

365 – число днів у році.

Найбільша кількість питань пов'язана із реалізацією оцінкою ризику через оцінку залежності "доза-ефект". Від дози залежить реакція організму та визначається експериментально на рівні досить високих, явно діючих, доз, а оцінка реального рівня забруднення здійснюється методом екстраполяції. Так, при відносно тривалому впливі токсичної речовини у стабільних умовах залежність "доза-час-ефект" може бути описана наступним рівнянням:

$$E = E_m - \exp [-k^n \eta \square C^n (t_{\text{заг}} - t_{\text{равн}})], \quad (4.3)$$

де E – токсичний ефект при даній концентрації і даному часі впливу;

E_m – максимальний ефект;

n – стехіометричний коефіцієнт біологічної реакції;

k – константа швидкості реакції, яка лімітує;

t_{заг.} – загальний час впливу ксенобіотику;

$t_{\text{равн.}}$ - час установлення рівноваги між концентраціями ксенобіотику у зовнішньому середовищі й в організмі;

η - коефіцієнт розподілу організм/навколишнє середовище;

C - концентрація токсичної речовини у навколишньому середовищі.

Для хімічних речовин, які володіють вибірковою токсичністю, необхідно враховувати цю специфічність. Для практичного застосування системи оцінки ризику користаються більш простими формулами, основними з яких є:

1) Лінійна або лінійно-експонентна моделі

$$\text{Risk} = UR \times C \times t \quad (4.4)$$

$$\text{Risk} = 1 - \exp(-UR \times C \times t), \quad (4.5)$$

де Risk - ризик виникнення несприятливого ефекту, обумовлений як імовірність виникнення цього ефекту при заданих умовах;

C - реальна концентрація речовини, що здійснює вплив за час t ;

UR - одиниця ризику, обумовлена як фактор пропорції зростання ризику залежно від величини діючої концентрації (дозы), як правило, визначається експертними методами при статистичному аналізі експериментального чи медико-статистичного матеріалу, отриманого різними шляхами в порівнянних ситуаціях.

2) Гранична модель припускає наявність порога, нижче якого фактор дослідження практично не діє:

$$\text{Risk} = H * (C - C_t), \quad (4.6)$$

де H - функція Хевисайда $\{H(x)=0 \text{ при } x<0 \text{ і } H(x)=1 \text{ при } x>0\}$;

C - концентрація впливу;

C_t - гранична концентрація.

3) Модель індивідуальних порогів дії (нормально-ймовірносний розподіл частоти ефектів) вперше використаний для визначення гострої токсичності хімічних речовин.

$$\text{Risk} = \frac{(a+b \cdot \lg(C))}{\sqrt{2\pi}} \times \int_{-\infty}^{\infty} e^{-t^2/2} dt, \quad (4.7)$$

C - концентрація, що впливає;

a і b - емпіричні коефіцієнти, значення яких залежать від класу небезпеки речовини.

Фактично, вибір моделі залежить від тієї концептуальної системи, яка прийнята для оцінки ризику. Наприклад, на території Росії застосовуються наступні:

- ✓ система гігієнічного регламентування (система гранично припустимих концентрацій - ПДК);
- ✓ міжнародний підхід (розроблений EPA US);
- ✓ методи оцінки ризику, засновані на вітчизняних принципах гігієнічного регламентування шкідливих факторів навколишнього середовища, приватних моделях і результатах епідеміологічних досліджень.

4) Система ГДК базується на наступних положеннях:

➤ принцип пороговості розповсюджується на всі ефекти несприятливого впливу;

О дотримання нормативу (ПДК і ін.) гарантує відсутність несприятливих для здоров'я ефектів; перевищення нормативу може викликати несприятливі для здоров'я ефекти, при цьому до останнього часу був відсутній практичний механізм визначення конкретних форм цих ефектів та їх кількісного визначення;

➤ канцерогенні ефекти оцінюються за беспороговим принципом, при цьому нормування здійснюється за рівнем прийнятного ризику.

Ризик являє собою імовірність (при іншій інтерпретації - кількість додаткових випадків) захворювань раком при впливі фактору, що оцінюється.

Можлива також оцінка ризику комплексної та комбінованої дії (у випадку впливу однотипних отрут). Розрахунок імовірності рефлексорних реакцій (як правило, відчуття запаху та інших органолептичних ефектів) базується на основі використання граничного вмісту шкідливих речовин в об'єктах навколишнього середовища. Як ефект оцінюється не ризик прояви додаткових випадків захворювань, а ймовірність рефлексорних реакцій (відчуття дратливості, неприємного запаху і ін.) чи ефектів психологічного дискомфорту, що також розцінюється як факт порушення здоров'я.

Так, при нормуванні припустимого вмісту шкідливих домішок, що володіють рефлексорним ефектом, для атмосферного повітря використовують ГДК м.р, що служить для попередження розвитку негайних токсичних ефектів. Значення K_3 і тангенсу кута нахилу прямої служать підставою для віднесення розглянутої речовини до одного з чотирьох класів небезпеки. Математичні перетворення дозволяють застосовувати наступні формули для прогнозування ризику виникнення рефлексорних ефектів при забрудненні атмосферного повітря з урахуванням класу небезпеки речовин:

$$\mathbf{1 \text{ клас}} \text{ Імов} = -9.15 + 11.66 * \lg (C/\text{ПДК}_{\text{м.р}}) \quad (4.8)$$

$$\mathbf{2 \text{ клас}} \text{ Імов} = -5.51 + 7.49 * \lg (C/\text{ПДК}_{\text{м.р}}) \quad (4.9)$$

$$\mathbf{3 \text{ клас}} \text{ Імов} = -2.35 + 3.73 * \lg (C/\text{ПДК}_{\text{м.р}}) \quad (4.10)$$

$$\mathbf{4 \text{ клас}} \text{ Імов} = -1.41 + 2.33 * \lg (C/\text{ПДК}_{\text{м.р}}) \quad (4.11)$$

Аналогічні підходи застосовуються і при оцінці якості питної води, у випадку присутності речовин, які нормуються за органолептичними показниками.

На еколого-токсикологічному підході до аналізу навколишнього середовища базуються всі системи і програми моніторингу, як національні, так і міжнародні. Стратегія моніторингу токсичного забруднення навколишнього середовища формується на двох головних напрямках:

1) еколого-токсикологічний підхід до аналізу антропогенного впливу на оточуюче середовище;

2) використання концепції оцінки ризику (аналіз, оцінка та управління ризиком).

У огляду на те, що основний вклад у формування якості навколишнього природного середовища вносить хімічне забруднення, необхідно встановити взаємозв'язки між рівнем останнього, яке є до того ж основою створення токсикологічного забруднення, та станом прояви техногенної небезпеки. Дуже важливим моментом є те, що питання формування екологічної безпеки в цілому неможливо розглядати без уяви про механізми перетворення хімічних речовин на всіх трофічних ланцюгах живлення.

При встановленні взаємозв'язку між рівнем хімічного забруднення компонентів біосфери та станом прояви техногенної небезпеки необхідним елементом є виявлення змін видового складу та функцій водних й наземних екосистем. Наслідки впливу хімічного забруднення можуть проявитись як у кількісному, так й в якісному відношенні. Дослідження коливань видового складу, а також взаємозв'язків видів на одному трофічному рівні має переважно якісний характер. Поряд із структурно-видовими змінами мають значення й функціональні порушення в екосистемі. Зміни об'ємних показників росту рослин є чутливим методом визначення можливого впливу шкідливих речовин, особливо на межах токсичного впливу. Зниження показників біопродуктивності вищих рослин, у тому числі й водних, у деяких випадках кількісно визначається через декілька років. Як додатковий показник змін у біосфері може служити зниження фотосинтетичної активності. Функції різноманітних гео(гідро)екосистем можна проаналізувати на основі вивчення наступних функціональних властивостей (по мірі зниження шкідливого впливу):

- повне руйнування екосистеми внаслідок випадіння цілісної інтактної структури (біотопу) та її функцій (біогенозу) (знищення лісів при використанні гербіцидів);
- глибокі зміни біотопу (засолення ґрунтів, підвищення мінералізованості вод);
- постійне забруднення біотопів (евтрофікація річок, озер внаслідок надходження в них значних кількостей розчинених і зв'язаних сполук азоту та фосфору);
- зменшення біорізноманіття видів гідро екосистем (використання пестицидів та добрив у аграрних екосистемах);
- цілеспрямоване знищення окремих видів флори та фауни (альгіцидні, фунгіцидні, акаріцидні, гербіцидні, інсектицидні заходи, особливо в урбанізованих екосистемах);
- харчові цикли (біогеохімічні коло обігу важливіших харчових речовин, наприклад, вуглецевий, фосфатний, азотний цикли);
- ланцюги живлення (шлях харчових речовин від первинного до кінцевого споживача);

- енергетичні цикли (визначення швидкості “переоберту” (turn-over) харчової піраміди);

- механізми регулювання (кібернетика та математичне моделювання).

Хімічні речовини, які потрапляють у компоненти навколишнього середовища, впливають на динаміку популяцій, в першу чергу, особливо чутливих дафній та ракоподібних. Іноді спостерігається значний підйом щільності заселення порівняно з контрольними біотопами. Ці результати пояснюються не стимулюючою дією хімічних речовин на фітопланктон, а вторинним явищем – відмиранням відповідних популяцій. При цьому спостерігається очевидне порушення рівноваги (гомеостазу) внаслідок однократного цілеспрямованого введення хімічних речовин. Таким чином, для повної оцінки хімічного забруднення екосистем необхідно розглядати поряд з безпосереднім токсичним впливом речовин відносно чутливих до них видів (популяцій) організмів також й акумуляцію токсичних речовин на різних ступенях основного ланцюга харчування і пов’язане з цим зниження активності харчування та продуктивності.

Ланцюги та сітки харчування з екологічної точки зору є важливими параметрами екосистем, оскільки вони дозволяють описувати перенос речовини та енергії, а також перетворення у коло обігу автотрофних та гетеротрофних популяцій. Крім того, вони є основою для підбору математичних моделей, на базі яких можна оцінити стабільність та регенеративні можливості екосистеми, що забруднена шкідливими хімічними речовинами.

Таким чином, сумарні ГДК не відображують норму ефекту, який викликаний сполученою дією токсичних речовин (елементів) на організм людини, оскільки вони отримуються розрахунковим шляхом, виходячи із співвідношення спостерігаємої концентрації забруднювача та прийнятими для них ГДК:

$$\sum C_i / \text{ГДК}_i \leq 1.$$

Найбільш вірним буде вираз, який можна використовувати як узагальнюючий показник токсичності середовища (ПТС) та інтегральну токсичність середовища (ІТС):

$$\text{ПТС} = \text{ГДК}_N \sqrt{(C_i / \text{ГДК}_i)^{2\mu_N/\mu_i}},$$

де C_i – концентрації забруднюючих речовин, мг/м³;

N – фіксована нормована речовина;

i – окремий параметр;

μ , μ_1 – фонові концентрацій речовин у водоймі до шкідливого впливу й після.

$$ITS = 1 - \lg M / \lg n,$$

де M – середня сума концентрацій окремих речовин як доля їх ефективних концентрацій, які визначені за стандартним відгуком організму, тобто AK_{50} (летальна концентрація у 50% випадків);

n – кількість речовин у суміші.

Якщо $ITS = 0$, то хімічні речовини здійснюють незалежну дію а біоту; $ITS = 0,01-1$ – частична адитивна дія; $ITS = 1$ – адитивна дія; $ITS > 1$ – нададитивна дія.

В основу принципів гігієнічного нормування антропогенного навантаження на природні екосистеми та соціоекосистеми покладена система ГДК. Але для оцінки фактичного стану навколишнього середовища необхідно поряд із встановленням критеріїв оцінки якості природного оточуючого середовища відшукувати методи оцінки небезпеки існуючих рівнів впливу несприятливих чинників. Мірою небезпеки забруднення навколишнього середовища для здоров'я населення є ймовірність прояви тих або інших несприятливих ефектів. При вивченні останніх у характеристику здоров'я групи населення, що обстежується, включають один або декілька показників – демографічні, захворюваність, фізичний розвиток тощо). Комплексна характеристика здоров'я включає й оцінку предпатологічних становищ, що в більшому ступені відповідає задачам дослідження при вивченні дії чинників малої інтенсивності. Частіш за все використовують вибірковий метод і менше – суцільне спостереження за станом здоров'я та захворюваністю.

Проведені дослідження з встановлення кількісних залежностей між показниками стану здоров'я населення та ступенем забруднення навколишнього середовища можуть бути розподілені на методологічній основі на три великих групи:

- оцінка змін захворюваності груп населення, як відрізняються за умовами життя лише інтенсивністю впливу

досліджуємого фактора, з побудуванням на цій основі математичних залежностей “доза-ефект”;

- побудування математичних моделей залежності рівнів захворюваності населення від впливу комплексу факторів навколишнього середовища з кількісною характеристикою часткової участі кожного фактора, який входить до складу вивчаємого комплексу;

- встановлення закономірностей часу надходження тих чи інших змін у стані здоров'я населення протягом життя при дії визначеного сполучення факторів навколишнього середовища з побудуванням математичних моделей на основі залежності “доза – час - ефект”.

При вивченні предпатологічних станів, коли досліджується стан резистентності організму до хвороботворних впливів, які є безпосередньою причиною захворювання, необхідно перш за все дослідити ті системи, що головним чином відповідають за розвиток захворювань. При цьому безпосередній зв'язок між діючим фактором та зміною резистентності вивчаємої системи та підвищенням рівня захворюваності даної нозологічної форми може й не простежуватись.

При вивченні захворюваності населення у зв'язку з впливом шкідливих екологічних факторів природного середовища необхідно вирішити питання про достатність вибірки вивчаємого населення або окремої вікової групи, що у кожному випадку визначається комплексом задач, які охоплює це дослідження. Обов'язковий обсяг вибірки охоплює 7-10 % населення або дослідної вікової групи. При цьому необхідно також враховувати показники якості навколишнього середовища, тобто забруднення атмосферного повітря, якість питної води, шумовий режим, метеорологічні параметри та широкий спектр соціальних факторів. В останні роки знайшли широке використання інтегральні оціночні показники – коефіцієнт комбінованої дії, показник перевищення ГДК з урахуванням класу його небезпеки.

Загальні підходи до встановлення кількісних залежностей рівнів захворюваності населення від рівня хімічного забруднення довкілля (комплекс факторів навколишнього середовища) повинен включати в себе декілька послідовно пов'язаних етапів:

- деталізована розробка методики отримання необхідної інформації (на основі поточної або ретроспективної вибірки);
- обґрунтування репрезентативності вибірки групи населення, що обстежується;
- визначення математичних методів обробки інформації;
- аналіз результатів досліджень;
- розробка пріоритетних профілактичних та оздоровчих рекомендацій за результатами проведеного дослідження;
- впровадження наукових результатів у систему моніторингу на імпактічному рівні досліджень;
- оцінка ефективності профілактичних та оздоровчих заходів, що пропонуються та вже здійснені.

Стан здоров'я населення локальних та регіональних соціоекосистем формує у комплексі з якістю навколишнього середовища загальну екологічне оточення антропогенного походження. У зв'язку з цим хімічна обстановка – це сукупність умов факторів, які характеризуються просторово-часовими параметрами хімічного забруднення навколишнього середовища, рівнями полів концентрацій шкідливих речовин у різних середовищах та дозовим навантаженням на людей та інші об'єкти живої природи, за допомогою яких створюються можливості оцінити вплив цієї обстановки на здоров'я та життєдіяльність людей, стан екосистем, об'єкти навколишнього середовища.

Таким чином, **хіміко-токсикологічна безпека** – це сукупність певних властивостей об'єктів навколишнього середовища та створених умов, при яких з урахуванням економічних, соціальних факторів та науково-обґрунтованих допустимих дозових навантажень хімічних шкідливих речовин, утримуються на розумово низькому мінімально-можливому рівні ризику виникнення аварій на хімічно небезпечних об'єктах, прямий або непрямий вплив цих речовин на довкілля і людину, та виключаються віддалені наслідки впливу хімічних шкідливих речовин для теперішнього та наступного поколінь.

На базі всього вищезазначеного виникає можливість забезпечити порівняльний аналіз не тільки на імпактічному, але й на регіональному рівнях з ранжуванням за ступенем забруднення

навколишнього середовища, рівням захворюваності населення та його окремих вікових і статевих груп.

Як уже було зазначено, якість навколишнього середовища формується внаслідок впливу антропогенних забруднювачів хімічної природи та відгуків на них різноманітних екосистем. У зв'язку з цим важливим є поряд з екологічним моніторингом звернути увагу на хімічний моніторинг як складову екологічного моніторингу.

Хімічний моніторинг належить до інгредієнтного моніторингу, може класифікуватись за характером середовища, у якому здійснюється спостереження за хімічним забрудненням, за видами контролюємих хімічних речовин.

У числі інгредієнтів можуть розглядатись шкідливі хімічні речовини, які забруднюють довкілля при нормальних режимах експлуатації та функціонування промислових та інших об'єктів, а також сильнодіючі отруйні речовини, викид та скид яких у навколишнє середовище призводить до аварій на об'єктах, що використовують, виробляють та зберігають ці речовини.

Кінцевим результатом організації та здійснення хімічного моніторингу є розробка необхідних даних для регулювання якості навколишнього середовища та підтримання його на певному рівні, нормалізація хімічної обстановки у випадках значного забруднення довкілля при викидах, які перевищують допустимі рівні, при аваріях на об'єктах з сильно діючими отруйними речовинами та прийняття інших заходів щодо забезпечення хімічної безпеки.

Базуючись на аналізі літературних даних щодо організації та методів охорони навколишнього середовища та моніторингу його антропогенних змін як вихідні дані для розробки концепції хімічного моніторингу й, відповідно, хімічної безпеки необхідно прийняти:

- характер та рівні антропогенного забруднення повітряного та водного середовищ техногенно навантажених територій та відповідні методи прогнозування подальшого забруднення.

Подібно екологічному моніторингу хімічний повинен містити у собі чотири функціональних блоки (рис. 4.1).

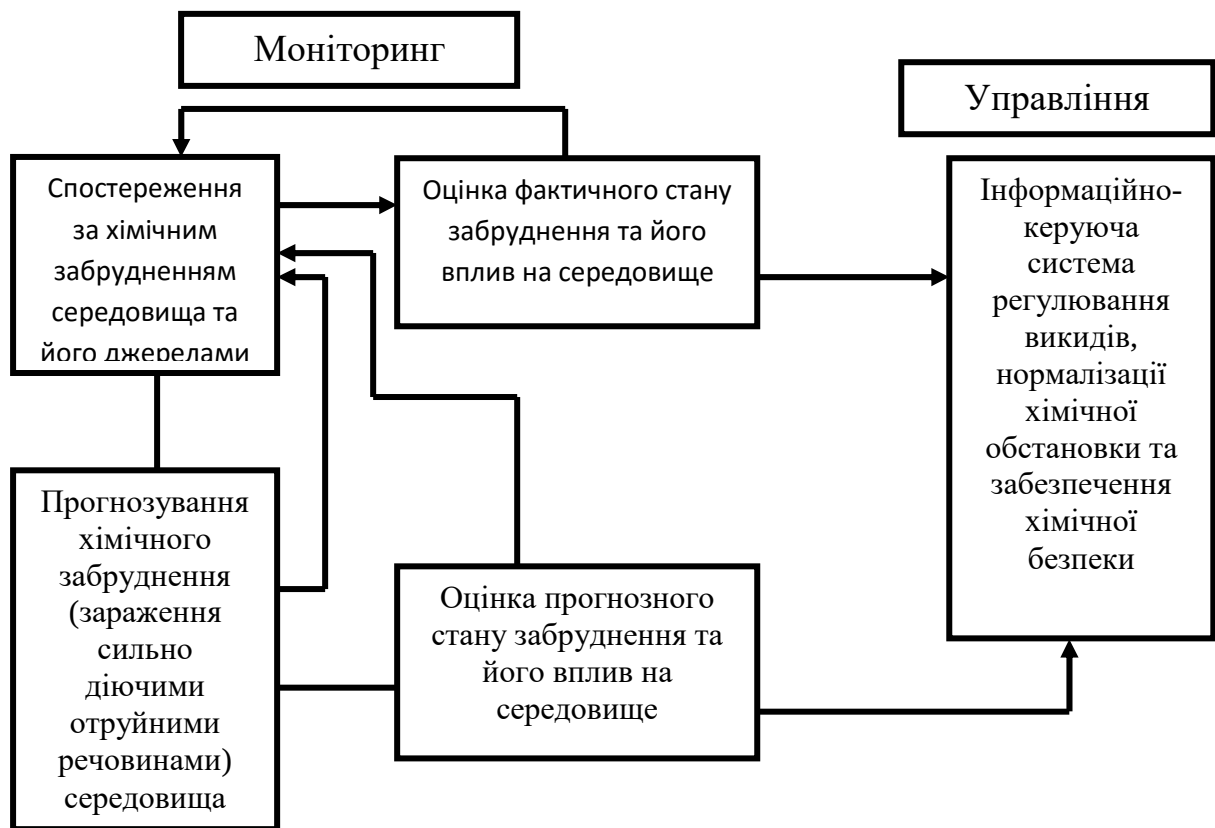


Рисунок 4.1 - Блок-схема хімічного моніторингу

Іншими напрямками хімічного моніторингу є:

- загальноприйняті пріоритети охоплюємих моніторингом територій та зон, природних середовищ, джерел забруднення та інгредієнтів;
- можливі напрямки забезпечення сумісного спостереження, оцінки та прогнозування забруднення повітряного басейну при нормальних умовах функціонування об'єктів й в аварійних випадках.

У число задач хімічного моніторингу на регіональному рівні слід включити:

- спостереження, оцінку й прогноз розповсюдження та переносу забруднюючих хімічних речовин через національні границі з сусідніми державами та визначення вкладу в цей перенос тих чи інших держав;
- визначення фонових рівнів забруднень;

- отримання даних, необхідних для оцінки та прогнозування впливу на біосферу хімічних забруднень навколишнього природного середовища.

При створенні системи хімічного моніторингу сильно діючих токсичних отруйних речовин критеріями повинні бути ГДК, МДК (мінімальна діюча концентрація); DL_{50} , DC_{50} та інші. При цьому моніторинг хімічного зараження СДОР з урахуванням високої токсичності та небезпеки забруднювачів та пов'язаних з цим особливостей організації та здійснення, слід підрозділити на два взаємопов'язаних види:

- імпактний внутрішній хімічний моніторинг СДОР, який організується усередині об'єктів (цехах, на виробничих ділянках, складах тощо), що виробляють, зберігають та використовують у технологічних процесах СДОР, в межах санітарно-захисних зон цих об'єктів (інакше зветься об'єктовим);

- імпактний зовнішній хімічний моніторинг СДОР, який організується за межами розглядаємих об'єктів, з урахуванням можливих зон розповсюдження викидів СДОР у навколишньому середовищі.

Таким чином, можливо запропонувати організаційно-функціональну структуру системи сумісного спостереження, оцінки й прогнозу забруднення (зараження) оточуючого середовища полютантами та СДОР (рис. 8).

Виходячи з усього вищезазначеного, головним результатом досліджень є функції та основні положення щодо управління хімічною небезпекою та ризиком, які полягають у наступному:

- стеження за рівнями хімічного забруднення природного середовища у регіоні або у локальній соціоекосистемі з використанням інформації, яка надходить з пунктів спостережень, з регіональних, локальних (міських, районних, обласних) систем хімічного моніторингу;

- прогнозування та оцінка хімічної обстановки, яка складається, при викидах (скидах), що перевищують допустимі рівні, та при аваріях на об'єктах з СДОР;

- виробка пропозицій та рекомендацій для прийняття рішень на регіональному рівні щодо запобігання збитків, заходів з

ліквідації хімічного забруднення та зниження рівнів хімічного ризику.

До числа управлінських функцій превентивного характеру, виконання яких забезпечує вирішення як оперативних задач, так й вибір стратегій хімічної безпеки, належать:

- створення розподілених баз даних, які відображають фізико-географічний, соціально-економічний та демографічний характер регіону, основні характеристики та стан стаціонарних пересувних об'єктів, хімічно небезпечних об'єктів, ймовірні типи аварій з викидами СДОР, можливі масштаби хімічного забруднення довкілля, кліматичні, синоптичні та метеорологічні умови в регіоні тощо;

- формування банку методик і моделей, які адекватно відображують динаміку розвитку можливих аварій, пов'язаних з викидами сильно діючих отруйних речовин, процеси розповсюдження шкідливих хімічних речовин у навколишньому середовищі;

- розробка регіональної бази знань щодо управління хімічною безпекою та ризиком, на основі інтеграції методик, моделей, систем управління базами даних, а також систем штучного інтелекту (рис. 4.2, 4.3).

Еколого-токсикологічні дослідження здійснюються в рамках діяльності наступних організацій:

1. Науковий комітет з проблем навколишнього середовища (SCOPE).

2. Міжнародна програма хімічної безпеки (IPCS).

3. Наукова група з методології оцінки оптимальності хімічних речовин при ВОЗ (Всесвітня організація охороні здоров'я) (SGMSEC).

4. Міжнародний реєстр потенційно токсикологічних хімічних речовин (IRPTC) – довідник.

5. Програма ЮНЕП (глобальна програма моніторингу).

6. Науковий комітет НАТО.

7. Міжнародна академія безпеки НС (IAES).

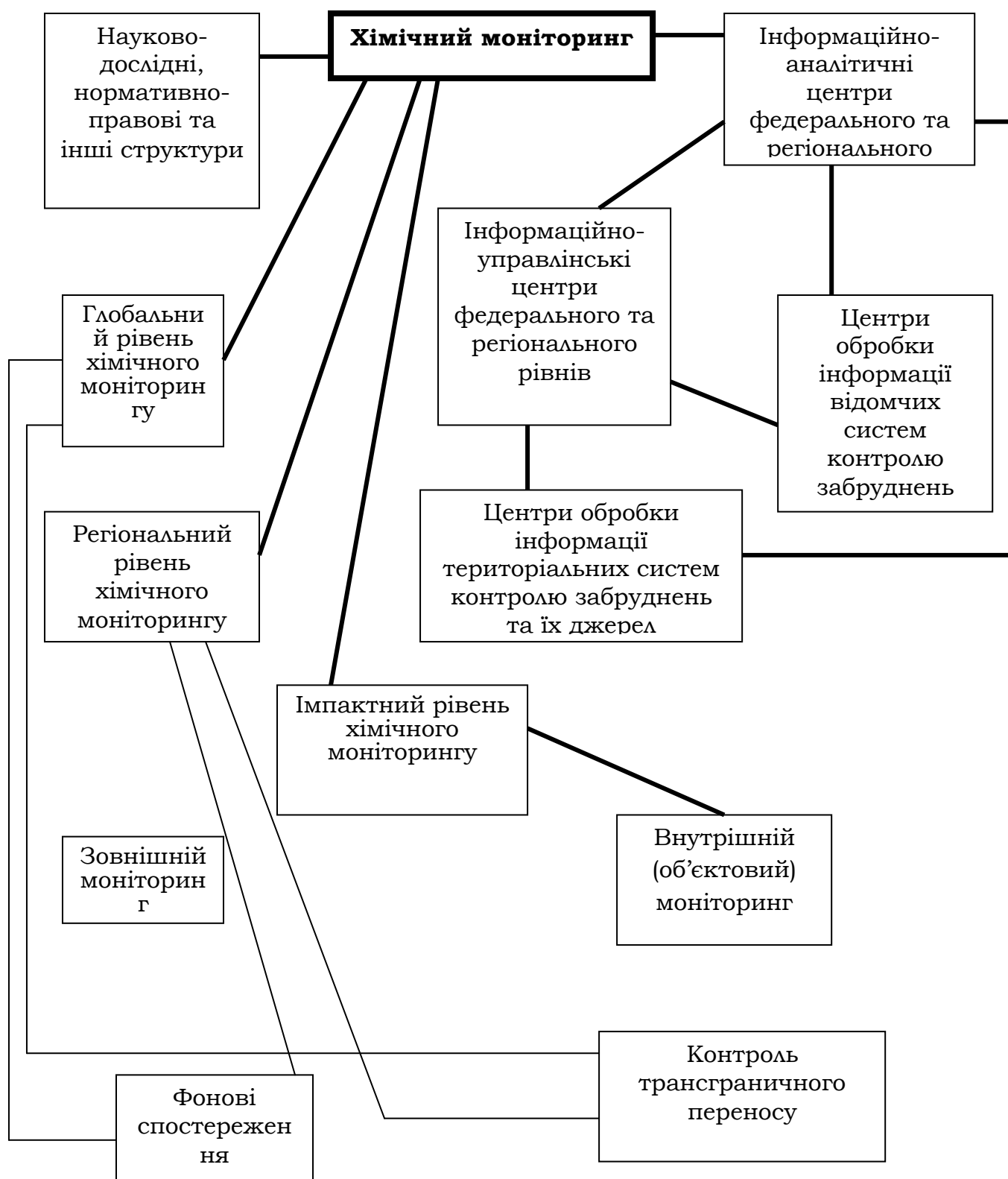


Рисунок 4.2 - Блок-схема організаційно-функціональної структури хімічного моніторингу

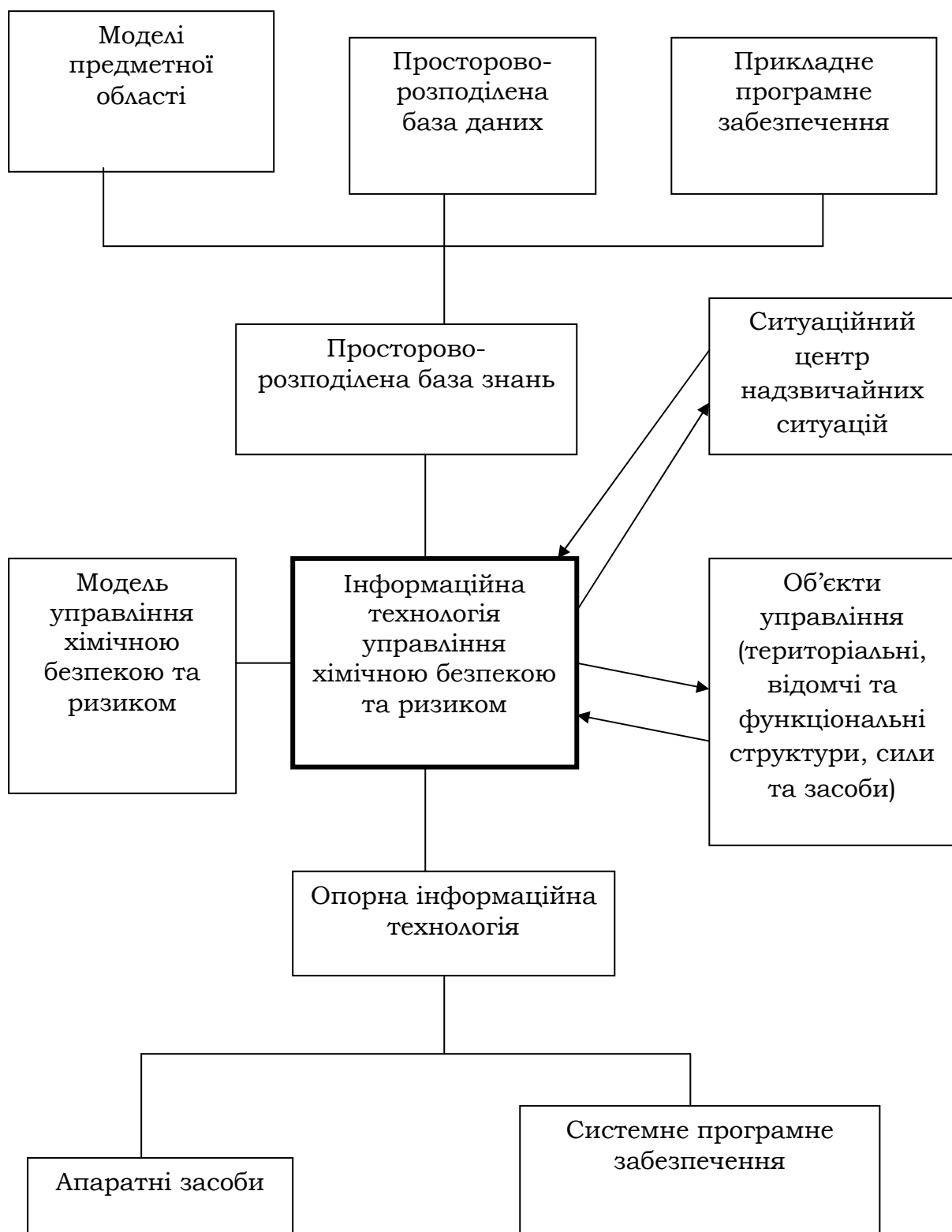


Рисунок 4.3 - Схема формування інформаційної технології управління хімічною безпекою та ризиком на регіональному та імпактічному рівнях

Будь-яка оцінка хімічної речовини в плані небезпеки для організму або ризику використання в природних об'єктах незалежно від того, стосується це навколишнього середовища або самої людини, складається з двох незалежних та рівнозначних складових – експозиції та токсичності (екотоксичності). Будь-яка з них сама по собі не дає можливості оцінити вплив хімічної речовини на довкілля. В граничному випадку “сама отруйна” речовина при нульовій експозиції абсолютно безпечна, а “малоотруйна” речовина у великій концентрації (з більшою долею ймовірності) может виявитись токсичною.

У той самий час, як токсикологічні та екотоксикологічні властивості є внутрішньо притаманними даній речовині, оскільки вони обумовлені її структурою, у випадку дії сумішей та взаємодії між компонентами їх значення для організму визначається чутливістю рецепторів організму. Експозиція лише частково пов'язана з властивостями речовин. Основними параметрами, які визначають вплив речовини, є об'єм та характер використання, а також властивості навколишнього середовища, у яке вона надходить та обумовлює її рухливість та вміст у природних об'єктах.

В останні роки для визначення можливої дози будь-якої однієї речовини (або в специфічних умовах, або у вигляді відносної потенційно можливої концентрації) здійснюється дослідження окремих природних середовищ. У цьому випадку виявляється можливим встановити зв'язок між напрямками накопичення шкідливих речовин (доза) та токсичністю, встановленою при відповідних випробуваннях. Внаслідок таких досліджень виявлені шляхи надходження шкідливих токсичних речовин у навколишнє середовище:

- з точених джерел;
- з поверхневих, відповідно дифузних джерел;
- безперервне надходження, наприклад, зі стічними водами, димовими газами;
- разові надходження, наприклад, при аваріях (порушення роботи очисних споруд, аварії на транспорті), менше – при перевантаженні виробництва.

Більш прості моделі (відповідно, більш специфічні) моделі визначаються дозою, яка виникає при безпосередньому надходженні речовин у середовище. При цьому для більш глибокої оцінки необхідно залучати дані про розподіл речовин у природному середовищі внаслідок переносу та розкладу з урахуванням властивостей навколишнього середовища.

Найбільш важливими є наступні властивості речовин:

- відносна молекулярна маса, парохор;
- температура плавлення, кипіння;
- тиск пари, леткість;
- розчинність у воді;
- ліпофільність (розподіл між водою та ліпідами)
- константа дисоціації;
- константа комплексоутворення;
- хімічна реакційна активність.

У випадку аварій (нещасних випадків) слід мати на увазі й точку спалаху, вибухоздібність, в'язкість, густину, щільність тощо.

Властивості речовин можуть змінюватись залежно від властивостей природного середовища, які, в свою чергу, можуть змінюватись у часі та просторі, що ускладнює будь-які узагальнення, тобто точні “значення” властивостей речовин можна встановити лише для певного місця та часу (або заданими вимірювань протягом певного проміжку часу).

У зв'язку з цим найбільш важливими властивостями такого середовища, як грунт, для якого характерна просторова неоднорідність властивостей, є наступні:

- види й кількість глинистих мінералів;
- розмір частинок та пористість;
- обмінна ємкість;
- рН, електрична проводимість ґрунтових розчинів;
- окислювально-відновний потенціал;
- температура;
- вміст вологи;
- склад та кількість органіки;
- біологічна активність/біомаса.

Відповідно для водного середовища необхідно враховувати наступні властивості:

- осадові донні матеріали та їх склад;
- жорсткість (сольоність);
- суспендовані матеріали та їх сорбційні властивості, комплексоутворююча здібність;
- розчинні органічні сполуки та їх здібність до комплексоутворення;
- рН;
- температуру;
- окислювально-відновний потенціал;
- біомасу.

Для повітря як природного середовища найбільш важливе значення мають кліматичні характеристики, а також властивості частинок, які знаходяться у повітрі.

Доза впливу речовини як результат всіх цих взаємодій може бути орієнтовно оцінена або розрахована для більш специфічних випадків за допомогою моделей різної складності. Але головна проблема полягає не в математичних розрахунках, а у постійній змінності властивостей середовища у часі та у відсутності систематичних знань про кількісні взаємодії речовин при змінах зовнішніх чинників.

Як правило, на основі стандартного еколого-токсикологічного випробування встановлюють межі лише можливої небезпеки, причому значення порогу впливу встановлюють з урахуванням лише якісних доказаних небезпечних властивостей, таких як мутагенність і канцерогенність. Якщо речовина володіє будь-якими специфічними властивостями або поріг дії значно вище очікуваного впливу, експертна оцінка інтенсивності впливу не викликає значних труднощів.

Таким чином, задачею класичної токсикології є захист людини від дії токсичних речовин, і головна проблема полягає у використанні результатів, отриманих *in vitro* та в експериментах на тваринах, для організму людини. Екологічна ж токсикологія спрямована на охорону не певного індивіда, а на збереження функцій та різноманіття екосистем та на захист видів, страждаючих від впливу шкідливих речовин. За небагатьма

виключеннями, екотоксикологічні випробування здійснюють токсикологічними методами на одному або декількох видах, а результати переносяться на все різноманіття видів екосистеми та проводиться оцінка екологічних наслідків токсичних впливів. Оскільки неможливо провести дослідження за всіма видами, які мешкають в екосистемі, то екотоксикологічні випробування можливо використовувати лише як перше початковий орієнтир. По мірі накопичення наукових даних за основними проблемами екології, особливо за показниковим та важливим функціональним екофізіологічним параметрами, а також по залежності між поведінкою та структурою речовини, можливо очікувати подальших уточнень до підходів щодо оцінки шкідливих речовин. Це зробить можливою розробку екологічно орієнтованих технологій.

Одним з найбільш перспективних при оцінці екотоксикологічної небезпеки хімічних речовин може стати **екотоксикологічний профільний аналіз**. Це ефективний метод випробування (експрес-аналіз) впливу хімічних токсикантів на навколишнє природне середовище. Результати, отримані за ним, не є кінцевими для використання в законодавчих актах. За допомогою цього методу можна лише провести ідентифікацію потенційно небезпечних для довкілля речовин з тим, щоб потім відібрати для подальшого вивчення найбільш токсичні та небезпечні в екологічному відношенні.

Основою для оцінки ризику є припущення про те, що відношення хімічної речовини до навколишнього середовища визначається наступними параметрами:

- об'єм використання;
- галузь застосування;
- здібність до розкладу;
- вид та екологічна поведінка продуктів перетворення;
- розсіювання;
- акумуляція у оточуючому середовищі.

Якщо перші два чинники можна визначити на основі статистичних даних, то останні визначаються у лабораторних умовах. Тому для опису поведінки хімічних речовин у навколишньому середовищі обрані п'ять швидких тестів з метою

встановлення наступних властивостей хімічних токсикантів (ксенобіотиків):

- удержування, розподіл та екскреція у щурів;
- біоаккумуляція у риб;
- біоаккумуляція у водоростях;
- перетворення, розклад та акумуляція у біологічно активному мулі;
- фотомінералізація.

На першій стадії профільного аналізу здійснюють випробування відомих речовин з метою визначення вказаних вище параметрів. Ці речовини обираються з різних класів сполук та охоплюють широкий спектр фізико-хімічних та токсичних властивостей. Результати досліджень наносять на відповідну шкалу таким чином, щоб параметри, які належать даній речовині, утворювали екотоксикологічний профіль. Так, наприклад, було встановлено, що нітропарафіни (насичені нітровуглеводні), крім 2-нітропропану, мають слабку тенденцію до накопичення, високу здібність до розкладу та низьку токсичність. Але вони мають відносно невелику мінералізацію до CO_2 в ґрунті та пригнічують зріст водоростей. Не зважаючи на це, нітропарафіни вважаються досить безпечними.

Подальша схема оцінки базується на аналізі розподілу по класах небезпеки – позитивний, негативний, ненадійний відносно впливу на навколишнє середовище. Існують різні можливості нормування, але в будь-якому випадку комбінація числових значень повинна складати в сумі число від 1 до 3. Тоді, вважається, що:

- 1-1,5 - малий потенціал небезпеки;
- 1,5-2,5 – ненадійний відносно впливу на популяції, види, екосистеми, біоту;
- 2,5-3,0 – високий ступінь небезпеки.

4.1. Оцінка небезпеки токсикологічного забруднення довкілля

Токсичне забруднення навколишнього середовища – це присутність токсикантів у довкіллі, що призводить до загибелі

живого, випадання із складу груп організмів-мешканців чистих зон і заміни їх еврибіонтними видами.

З метою оцінки небезпеки токсичного забруднення довкілля розроблені критерії змін у природному середовищі:

- повітряного середовища;
- водних об'єктів;
- ґрунту;
- геологічного середовища;
- наземних екосистем (флора, фауна);
- біогеохімічна характеристика.

Критерії оцінки атмосферного повітря

До них належать критичні навантаження (максимальні значення випадань) і критичні рівні забруднюючих речовин - максимальні значення концентрацій.

Критерій – це сукупність показників, що характеризують погіршення стану здоров'я людини і стану навколишнього середовища.

Показники вимірюються параметрами, які являють собою межі інтервалів, що описують ступінь екологічного неблагополуччя територій. Параметри встановлені для наземної рослинності, лісових та водних екосистем за NO_x , SO_2 , HF , O_3 (критичні рівні), за сполуками сірки та азоту, також за значеннями рН (критичні навантаження).

Основними хімічними показниками є концентрації найбільш небезпечних токсичних речовин з урахуванням класу небезпеки, в тому числі речовин, які мають кумулятивні властивості в тканинах організмів і гідробіонтів.

З метою сукупної оцінки стану довкілля використовується сумарний розрахунковий показник для хімічних речовин, що перевищують ГДК (індекс забруднення):

Оцінка стану водних екосистем заснована на гідробіологічних параметрах, що характеризують розвиток усіх екологічних груп водних спілок: фіто- і зоопланктона, зообентоса, іхтіофауни, а також на показниках біотестування токсичності. Також враховується ступінь евтрофікації прісноводних і морських екосистем. Як основний показник ступеня виснаження водних

ресурсів взято норму беззворотнього вилучення поверхневого стоку.

Оцінка стану ґрунту враховує наступні критерії екологічного неблагополуччя:

1. Фізична деградація ґрунтів.
2. Рівень хімічного та біологічного забруднення.

Величини параметрів встановлені для наступних показників:

- 1) площа вилучених з сільськогосподарчого обороту земель;
- 2) знищення гумусового горизонту;
- 3) перевищення рівня ґрунтових вод;
- 4) радіоактивне забруднення;
- 5) перевищення ГДК хімічних речовин з урахуванням класів небезпеки;
- 6) зниження рівня активізації мікробної маси;
- 7) фітотоксичність за даними біотестування.

Як додатковий показник використовують показники частки сільськогосподарської продукції (за іонами важких металів та пестицидами). Експертно встановлюються параметри середньої родючості ґрунтів сільськогосподарської продукції.

Зміни у геологічному середовищі оцінюють за інтенсивністю та масштабним проявом сучасного напружено деформованого стану верхніх частин літосфери, за параметрами критичних швидкостей деформації та за масштабом очікуваного сейсмічного ефекту.

Оцінка ступеня деградації наземних екосистем проводять за критеріями, що характеризують негативні зміни в їхній структурі та функціонуванні.

У зоні надзвичайної екологічної ситуації стан екосистем характеризується змінами у співвідношенні основних трофічних груп і питомої ваги однієї з груп у межах 20 – 50% з порушенням взаємозв'язку в середині системи. Процеси деградації у цьому випадку поворотні.

У зонах екологічного лиха зміни неповоротні та екосистема втрачає середовищно- і ресурсовиробничі функції.

Критерії оцінки стану рослинності розрізняють залежно від географічних умов та типів екосистем:

- зменшення біорізноманітності;

- щільність популяції видів-індикаторів;
- площа корінних асоціацій;
- лісистість;
- запас деревини основних лісоутворюючих порід;
- ушкодження деревостоїв та хвойних порід техногенними викидами;
- площа засівів, ушкоджених шкідниками;
- проективне покриття і продуктивність пасовищної рослинності;
- змінення ареалів рідкісних видів.

Критерії стану тваринного світу визначаються показниками на рівні зооценозу окремих видів і популяцій:

- зменшення біорізноманіття;
- щільність популяції видів-індикаторів;
- зниження чисельності мисливсько-промислових видів.

Критерії біогеохімічної оцінки : при цьому розглядаються території з різкими змінами хімічного елементарного складу компонентів НС:

- співвідношення С і N у ґрунтах;
- співвідношення С і N у поверхневих водах;
- співвідношення С і N у рослинах і рослинних кормах;
- вміст токсичних хімічних речовин у рослинах і рослинних кормах (свинець-Pb, ртуть - Hg, миш'як - As, кадмій - Cd, кобальт - Co, нікель - Ni, хром - Cr та інші).

Якість природного середовища оцінюється з позицій загально-екологічних і санітарно-гігієнічних вимог.

Критерії оцінки змінення середовища мешкання людини оцінюються за наступними медико-демографічними показниками:

- захворюваність;
- дитяча смертність;
- медико-генетичні порушення;
- специфічні та онкологічні захворювання, пов'язані із забрудненням довкілля.

Показники на обстежених територіях порівнюють з показниками контрольних (фонових) територій. Для контролю використовуються ті території, на яких реєструються найбільш сприятливі показники (медико-демографічні).

Основні показники:

- 1.Зміни структури і збільшення перинатальної смертності (в 1,3-1,5 р).
- 2.Збільшення дитячої смертності;
 - а) немовлят до 1 року (1,3-1,5 разів);
 - б) дитяча від 1 до 4 років (1,5 р. і більше).
- 3.Медико-генетичні показники - збільшення частоти вроджених вад розвитку новонароджених і спонтанних викидів (1,5 р. і більше).
- 4.Зміни захворюваності дітей та дорослих:
 - а) збільшення розповсюдженості за окремими нозологічними формами і віковими групами;
 - б) зміни структури захворюваності (1,5-2 р. і більше).
- 5.Онкологічні захворювання (захворюваність і смертність):
 - а) окремі форми (1,5-2 р. і більше);
 - б) злоякісні новоутворення у дітей (1,5-2 р. і більше).
6. Специфічні захворювання, пов'язані із забрудненістю територій.

Додаткові показники:

- 1) збільшення порушень репродуктивної функції жінок: ускладнення проходження і наслідків вагітності (число випадків на 1000);
- 2) зміни маси тіла, зросту, округлення голови у новонароджених (критерії встановлюються за експериментальними оцінками);
- 3) середня тривалість життя чоловіків і жінок (відставання від аналогічних показників на контрольних територіях за роками):

Група	Чоловіки	Жінки
при народженні	3,2-3,6	2,5-3,6
у віці 15 років	3,4-4,0	2,5
35 років	2,5-3,0	2,0-2,4
65 років	2,0-2,3	1,7-1,8

- 4) психічний розвиток дітей (враховується частка дітей з відхиленнями 10-20% від середньостатистичної обстеженої кількості дітей;

5) зміни імунного статусу (критерії встановлюються за експериментальними оцінками).

4.2. Методи оцінки токсичності середовища

Насамперед оцінюється токсичність води і ґрунту. Токсичність води можна оцінити за допомогою хімічних і біологічних методів.

Основні характеристики методів оцінки токсичності води (за Никаноровим А.А.)

Ознака	Хімічні методи	Біологічні Методи	
		Біоіндикація	біотестування
Тип індикації	індикація	індикація	індикація
Об'єкт аналізу	Вода	водні спільноти	Вода
Мета аналізу	Виміри концентрацій хімічних речовин	Оцінка стану природних спільнот	Інтегрована оцінка токсичності на тест-організмах
Показники токсичності	Перевищення встановлених регламентів	Негативні зміни в спільнотах	Розвиток патологічних змін у тест-організмів впритул до загибелі
Регламенти	ГДК	Не встановлені	Відсутність гострої та хронічної токсичної дії
Метрологічні характеристики	Огріхи, збіжність, відтворюваність	Не встановлені	Збіжність і відтворюваність

Хімічні методи виміру концентрацій забруднюючих речовин у воді дозволяють перевірити їх відповідність встановленим нормативам якості води (ГДК) для конкретного типу водоспоживання (рибогосподарського, питного, рекреаційного).

Методи біоіндикації – це традиційні гідробіологічні методи, що дозволяють отримати дані про відгук водних біоценозів на антропогенний вплив.

Недолік: не вдається виявити можливі адаптаційно-приспосованих змін в спільнотах і відрізнити щорічні циклічні коливання від впливу антропогенного фактора.

Методи біотестування – це характеристика впливу на водні об'єкти; при цьому можна отримати дані про токсичність конкретної проби води, забрудненої хімічними речовинами антропогенного та природного походження.

Біотестування дозволяє дати реальну оцінку токсичних властивостей води у зв'язку з присутністю в ній комплексу забруднюючих хімічних речовин та їхніх метаболітів.

Стан водних об'єктів оцінюється за відповідними реакціями водних організмів - це класичні методи, що використовуються в токсикометрії з метою розробки регламентів хімічних речовин.

Під час біотестування в ході розробки ГДК визначають параметри, що характеризують токсичність (МНК, LC⁵⁰, ЕК⁵⁰). Біотестування на гідробіонтах проводять у випадках розробки рибогосподарських ГДК, коли оцінюють небезпеку забруднення водних екосистем.

Біотестування використовують для оцінки токсичних промислових стічних вод на різних етапах їхнього очищення, частіше всього, під час впровадження нових технологій і під час розробки ГДС підприємств.

Інтегральний показник токсичності (ГДК) в окремих випадках дозволяє виділяти специфічні реакції на окремі хімічні речовини або групи речовин. Біотестування не визначає конкретний тип речовини, це проводиться за допомогою хімічних методів.

Галузь використання методів біотестування токсичності водного середовища (за Никаноровим А.А.)

Галузь Біотестуван ня	Параметри токсичност і та норматив	Мета біотестування	Тест-об'єкт
Хімічні Речовини	LC ₅₀ , МНК, ГДК, ЕК ₅₀ , ОБРВ	Рибогосподарське нормування, контроль токсичності у міжнародній торгівлі	Гідробіонти – представни ки основних трофічних рівнів води, екосистемн ий або стандартни й набір тест- об'єктів
Виробничі, технологічні й стічні води (то чечні джерела забрудненн я)	Коефіцієнт розведення (кратність розведення)	Оцінка ефективності очищення, виявлення небезпечних компонентів, регламентація викидів, екологічна паспортизація підприємств	Набори біотестів
Природні води (неточечні джерела забрудненн я)	ГТД, ХТД, LB50	Перевірка відповідної якості води встановленим регламентом, оцінка токсичного стану водних об'єктів, виявлення зон екологічного лиха	Набори біотестів

LC₅₀ – летальна концентрація для 50% тест-об'єктів;

ЕК₅₀ – ефективна концентрація для 50% тест-об'єктів;

МНК – максимальна недіюча концентрація, мг/л;

ГТК – гостра токсична дія;

ХТД – хронічна токсична дія;

LV50 – час загибелі 50% тест-об'єктів.

В основу розробки ГДК покладено принцип взаємозв'язку між величинами ефекту та величинами впливу.

Вплив – це концентрація шкідливих речовин і час експозиції.

Час експозиції – це період, протягом якого організм перебуває під дією дослідницького фактора.

Вплив та час експозиції є основними параметрами, що визначають ступінь впливу токсичної речовини на живий організм. Для опису цього взаємозв'язку використовується рівняння Хабера.

$$E = C * T,$$

де С – концентрація токсиканта, мг/м³ (мг/л);

Т – час експозиції.

Це рівняння застосовується тільки для речовин, що мають кумулятивний ефект. Для речовин, для яких нехарактерна кумуляція, використовується формула Майєра.

$$E = k * C.$$

Виходячи з обох рівнянь, можна порівняти різні параметри токсичності, якщо брати за постійні величини або концентрацію, або час. У результаті отримуємо криві “доза-ефект”, “концентрація-ефект”. Іноді використовують криві “час-ефект”.

Різниця в часі реагування на одну і ту саму речовину і різних тест-об'єктів будуть відображати різницю в їх чутливості. У результаті токсикологічного експерименту на тест-об'єктах вдається отримати криві розподілення організмів та їх тест-реакцій стійкості до токсичного впливу.

На основі отриманих даних визначається наявність гострої або хронічної токсичної дії. Гостра токсична дія викликається більшими концентраціями, ніж хронічна токсична дія. В деяких випадках тест-об'єкти на вплив більших концентрацій реагують стимуляцією роботи життєво важливих організмів, а при малих концентраціях спостерігається пригнічення і загибель. Це явище називається фазністю реагування.

На відміну від визначення токсичності хімічних речовин з метою розробки ГДК, біотестування для природних і стічних вод проводиться за відсутністю конкретного складу цих вод. У результаті біотестування буде залежати від комбінованих ефектів впливу всіх наявних забруднюючих речовин, трансформації, метаболізму, гідрохімічного режиму.

У випадку оцінки токсичності ґрунтів визначаються концентрації пестицидів та вміст іонів важких металів. Концентрація пестицидів у ґрунті є результатом поєднання адсорбції, десорбції, випарування, переносу з ґрунтовими водами, хімічного та мікробіологічного перетворень. Продукти розпаду пестицидів здатні довго утримуватись у ґрунті, продукти їх трансформації не завжди визначаються хімічними методами, а кінцевий результат метаболізму може давати більш токсичні сполуки, ніж токсична речовина. Внаслідок адаптації шкідливих тварин і рослин до пестицидів, їх використана кількість стає неефективною, а тоді концентрації пестицидів значно перевищують ГДК внаслідок збільшення витрат, і тому постає питання про визначення залишкової кількості пестицидів у ґрунті, рослинах та продуктах харчування. У зв'язку з цим найбільш ефективним методом біотестування є метод фітоіндикації на проростках рослин.

Існує два етапи аналізу навколишнього середовища:

1. Аналіз ефектів впливу різних факторів і наслідків цих впливів.

2. Визначення допустимих впливів на елементи біосфери і вироблення екологічних критеріїв допустимих навантажень.

Допустиме навантаження – це таке навантаження, яке не викликає небажаних наслідків, змін у організмів, що мешкають на землі, та людей, і не призведе до погіршення якості природного середовища.

Допустимий вплив пов'язано з наступними уявленнями:

- про високу і прийнятну якість природного середовища;
- про допустимі й критичні реакції екосистем та інших елементів біосфери на вплив;
- про стан екосистем в інтервалах, обмежених вище згаданими реакціями;

- про допустимі та критичні величини факторів впливу і усереднених у просторі на всіх рівнях організації живої матерії;
- про допустимі коливання якості природного середовища;
- про допустимі та критичні навантаження на біосферу в цілому.

Існують два рівні впливу шкідливих чинників на природні системи:

1. Рівень критичного впливу. Починаючи з нього, може мати місце загибель або незворотна деградація даної системи.
2. Рівень допустимого впливу. Він завжди нижче критичного.

4.3. Державна реєстрація потенційно небезпечних хімічних і біологічних речовин

Ця система є обов'язковою комплексною діяльністю з охорони природи та здоров'я людини.

Мета реєстрації: виявлення та накопичення фізико-хімічної, еколого-токсикологічної, гігієнічної та іншої інформації про небезпечні речовини, їх облік та регламентація, надання цієї інформації всім організаціям та громадянам. Уся вищезначена інформація збирається та узагальнюється в документі "Державний реєстр".

У цьому реєстрі надаються відомості про токсичність та небезпеку хімічних і біологічних речовин:

1. Величини екологічних та санітарних нормативів ШР (ГДК, ОБРВ, ОДУ, МДУ, ДОК, ПДУ).
2. Методи контролю за вмістом ШР в різних середовищах.
3. Законодавчі акти, нормативні та інші документи, що регламентують поводження з потенційно небезпечними речовинами.
4. Відомості про речовини, заборонені для виробництва та застосування.

Державна реєстрація є обов'язковою для всіх вітчизняних індивідуальних речовин та імпортованих. У результаті видається свідоцтво про Державну реєстрацію потенційно небезпечної хімічної або біологічної речовини.

Підставою для видачі свідоцтва є наступні чинники:

- галузь застосування речовини;
- ступінь її чистоти та наявність домішок;
- фізико-хімічні властивості;
- умови безпечного зберігання, використання, транспортування та утилізації;
- про токсичність речовини, кумулятивність, клінічну картину гострого отруєння, уражених органів і системах, діючі дози, подразнюючі, шкірно-резорбтивні, сенсibiliзуючі, ембріотропні, гонадотропні, тератогенні, мутагенні, канцерогенні ефекти;
- про гігієнічні нормативи та класи небезпеки;
- про методи визначення та науково-технічну документацію на ці методи в різних середовищах (повітря, вода, ґрунт);
- про першу допомогу при отруєннях;
- про екологічну безпеку:
 - стабільність в абіотичних умовах;
 - трансформація у навколишньому середовищі;
 - біологічна дисиміляція;
 - біологічне та хімічне споживання кисню (БСК та ХСК);
 - токсичність для риб, дафній, ракоподібних, водоростей, ґрунтових безхребетних у модельних та природних екосистемах;
 - про рибогосподарські нормативи (ГДК, ОДУ);
 - про вплив на органолептичні властивості води і дію на самоочисну здатність водоймищ.

4.4. Лімітуючі показники шкідливості

Для кожного об'єкта або фактора довкілля, для яких устанавлюються нормативні екологічні критерії, враховуються всі несприятливі впливи шкідливих чинників природного, техногенного та антропогенного походження.

Кожному виду несприятливого впливу відповідає свій лімітуючий показник шкідливості:

- а) для атмосферного повітря - органолептичний; рефлексорний; санітарно-побутовий; санітарно-токсикологічний; специфічний; показник віддалених наслідків;
- б) для ґрунтів:

- органолептичний;
- загально-санітарний;
- фітокумуляційний;
- санітарно-токсикологічний;
- міграційний;
- транслокаційний;

в) для водних об'єктів:

- органолептичний: зміни якості об'єктів середовища, що виявляється в появі сторонніх запахів, присмаку, зміні кольору, зовнішнього вигляду і форми;
- рефлекторний: подразнююча дія на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів і кон'юнктиву очей;
- загально-санітарний: зміна чисельності сапрофітної мікрофлори, її видового складу і активності;
- міграційний водно-повітряний: збільшення рівня міграції в системі середовища до небезпечних меж;
- санітарно-токсикологічний: резорбтивна дія на організм людини;
- фітокумуляційний: накопичення вмісту шкідливих речовин у продуктах харчування рослинного походження;
- специфічний: алергійна, гонадотоксична, тератогенна, ембріотоксична дія речовини в дозі нижче рівня її дії;
- показник віддалених наслідків: визначається мутагенна та канцерогенна дія.

Отже, при визначенні лімітуючих показників шкідливості лабораторний експеримент повинен бути поставлений таким чином, щоб за кожним із показників визначити мінімальну концентрацію або дозу. З усіх отриманих чисельних значень кожного показника вибирають найбільше і встановлюють лімітуючий показник шкідливості.

Лімітуючі показники шкідливості розраховуються з метою визначення здатності речовини до накопичення в організмі або об'єктах навколишнього середовища.

При розрахунку коефіцієнтів кумуляції та запасу враховуються:

n – кількість забруднюючих речовин; DE_{50} – ефективна доза або кількість речовини, що викликає очікуваний ефект у 50%

експериментальних тварин. ДЕ визначається як похідна концентрації на час впливу речовини (за формулою Хабера); DE_{50nl} – порівнюваний зразок або контроль в експерименті..

$$C_{cum} = \Sigma (DE_{50n} / DE_{50nl}.$$

Значення коефіцієнта кумуляції повинно бути не більше 0,1 від стандартної допустимої дози.

Коефіцієнт запасу використовують для визначення величини максимальної недіючої концентрації (МНК). Для цього визначається кут нахилу прямої в координатах “концентрація-час”.

Кути нахилу прямих характеризують клас небезпеки речовини: 1 клас (надмірно небезпечні речовини) – до 150° ; 2 клас (високо небезпечні) – від 137° до 150° ; 3 клас (помірно небезпечні) – від 125° до 137° ; 4 клас (мало небезпечні) – до 125° .

Для кожного класу небезпеки розроблені диференційовані коефіцієнти запасу: 1 клас – 5-8; 2 клас – 4-5; 3 клас – 2-4; 4 клас – 1,5-2 (рис. 3.7). Із зменшенням кута нахилу збільшується коефіцієнт запасу.

При використанні такої графічної залежності відпадає необхідність вивчення рефлекторних реакцій, так як коефіцієнт запасу їх уже враховує. Коефіцієнт запасу береться тим більше, чим вище кумуляційна, сенсibilізуюча, шкіро-резорбтивна дія отрути і чим далі різниця при визначенні віддалених наслідків.

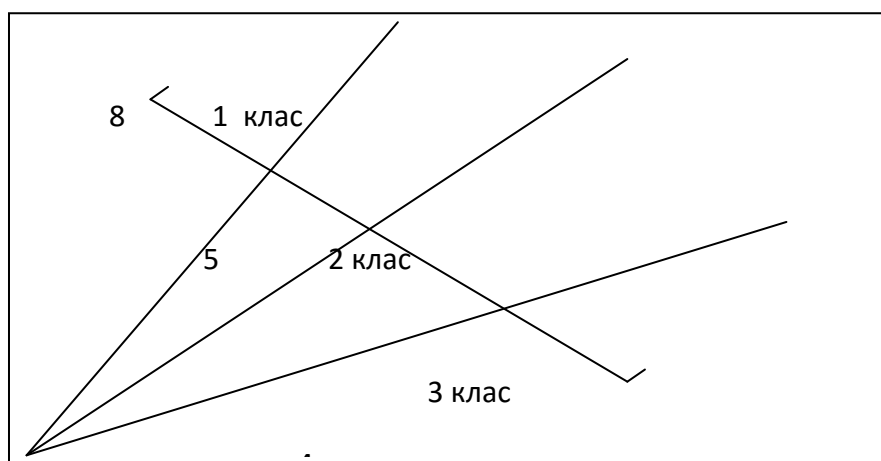


Рисунок 4.4 - Номограма визначення класу небезпеки та коефіцієнта запасу

Коефіцієнти кумуляції та запасу є основою зміни нормування

атмосферних забруднень. При цьому враховуються наступні положення:

1. Допустимою може бути визнана тільки така концентрація тієї чи іншої речовини в атмосфері, яка не чинить на людину прямого чи опосередкованого шкідливого чи неприємного впливу, не знижує її працездатності, не впливає на самопочуття.

2. Звикання до шкідливих речовин, присутніх у повітрі, повинно розцінюватися як несприятливий ефект, що доводить недопустимість таких концентрацій (для речовин, що мають запах).

3. Недопустимими слід вважати такі концентрації атмосферних забруднень, які несприятливо діють на рослинність, клімат місцевості, прозорість атмосфери і побутові умови існування людей.

Усередненими показниками попередніх трьох положень є концентрації максимально-разова і середньодобова.

Максимально-разова концентрація встановлюється для всіх хімічних речовин без винятку, що широко застосовуються у промисловості та сільському господарстві.

Середньодобова концентрація визначається як середнє арифметичне значення разових концентрацій, отриманих через однакові проміжки часу і в обов'язкові терміни (через 1 годину, 7, 13, 19 годин), а також при реєстрації протягом доби. Середньодобова концентрація встановлюється з метою попередження рефлексних реакцій, пов'язаних з піковими, короткочасними коливаннями концентрацій окремих речовин (20-30 хвилин).

ГДКр.з. (робочої зони) шкідливих речовин у повітрі – це концентрація, яка при щоденній роботі протягом 8 годин не викликає відхилень у здоров'ї робітника, його нащадків, а також не викликає віддалених наслідків.

ОБРВ – орієнтовно безпечний рівень впливу – використовується як тимчасовий гігієнічний норматив державного нагляду за відсутністю значень ГДК.

4.5. Токсикометрія та її роль у еколого-токсикологічних дослідженнях

Токсикометрія – сукупність методів кількісної оцінки токсичності та ступеня небезпеки отрут, нормування рівнів промислових отрут у повітрі робочої зони (ГДК р.з.) та на шкірі (гранично допустимий рівень забруднення).

Основні задачі токсикометрії:

- гігієнічна стандартизація;
- гігієнічне нормування;
- токсикологічна експертиза.

Засновником токсикометрії є М.С. Правдін. Особливе значення він надавав гігієнічній стандартизації – необхідна передумова гігієнічного нормування.

Для отрут-сумішей перед нормуванням повинно проводити гігієнічну стандартизацію. Потім технічно стандартизований продукт повинен пройти попередню токсикологічну експертизу з метою визначення токсичності даного зразка у порівнянні з іншими, вже вивченими, зразками продукту.

На теперішній час задачі токсикометрії складаються з наступного:

- первинна токсикометрична оцінка токсичності та небезпеки нових хімічних речовин;
- токсикологічна характеристика технологічних процесів;
- обґрунтування рекомендацій щодо можливих змін у процесі виробництва та синтеза речовин з метою запобігання утворення шкідливих напівпродуктів або окремих сполук.

Необхідність виконання цих задач призвела до визначення медико-технічних вимог щодо планування виробничих приміщень, апаратури та санітарно-технічного обладнання, у тому числі, до очисного, індивідуальним засобам захисту персоналу. В основі всіх перелічених заходів знаходиться встановлення величин ГДК у різноманітних середовищах:

- у повітрі робочої зони;
- у атмосферному повітрі;
- у воді водоймищ, річок, водозаборів.

На основі ГДК приймається проект рішення, що є також юридичною основою санітарного контролю.

Оцінка небезпеки хімічних сполук

Небезпека отрут – імовірність виникнення та розвитку отруєнь у реальних умовах виробництва та використання різноманітних речовин. Ступінь небезпеки отрути характеризується фізико-хімічними константами – розчинністю (у воді та жирах) та леткістю.

З метою обліку інгаляційної небезпеки речовин Lehman (1912) використав поняття “двофазна токсичність” – відношення токсичності до леткості. Іншим аналогом цього поняття є “ефективна токсичність”. Дуже часто дія отрути викликає не тільки “класичне” отруєння, але й може супроводжуватись лише зниженням працездатності організму та прихованою здатністю до загальних захворювань. Тому особливе значення надається дії отрути у зоні токсичного впливу. З цією метою надається схема проведення експерименту, у якому визначається “верхній та нижній параметри токсичності” при одноразовому введенні речовини. Під цими поняттями розуміють смертельні та порогові концентрації отрут, а їх співвідношення складає “розмір зони токсичної дії” (ЗТД). Чим менша ЗТД, тим легше інтоксикація може перейти у смертельну. Вузька ЗТД потребує, щоб допустима концентрація знаходилась як умога нижче порогу токсичної дії. Небезпека хронічного отруєння оцінюється ступенем кумулятивності речовин.

Метрологічну основу токсикометрії з метою гігієнічної стандартизації, гігієнічного нормування та токсикологічної експертизи складає вчення про зв'язок між хімічною структурою та дією речовин, вчення про їх комбінований ефект.

Методи токсикометрії

Основними властивостями методів повинні бути:

- динамічність;
- кількісність;
- чутливість;
- гігієнічна значимість.

Динамічність – вивчення властивостей речовин у динаміці, виявлення “кривої токсичності” як форми фармакодинамічних властивостей отрут.

Кількісність – вивчення кількісних змін інтенсивності дії речовин, які можуть бути відображенням якісних змін.

Чутливість – дозволяє своєчасно визначити передпатологічні зміни в організмі, які виникають внаслідок контакту з низькими (реальними виробничими) концентраціями. Оскільки необхідно враховувати протилежну дію великих та малих доз, то отримані дані не екстраполюють, а проводять безпосереднє дослідження біологічної дії низьких концентрацій речовин.

Гігієнічна значимість – не всі зміни, які відбуваються в організмі під впливом хімічних речовин, можуть бути показниками їх шкідливого впливу. Особливо трудно кваліфікувати гігієнічну значимість дії низьких концентрацій речовин, в тому числі, прояви їх метатоксичної дії, яка свідчить про перед патологічний стан, а тому, такі концентрації можуть розглядатись як шкідливі.

Для рішення профілактичних задач промислової токсикології М.С. Правдін вважав необхідним виділяти низькі концентрації або дози речовин, які викликають первинні явища шкідливої дії, під назвою **порогових**. Для визначення порогових концентрацій в експерименті на тваринах необхідно досліджувати інтегральні функції – нервову збудність, м'язеву працездатність, використання кисню, вищу нервову діяльність.

Спостереження на людині

Цей експеримент є обов'язковим для ліквідації розриву між даними про дії отрут на тваринах у лабораторії та перенесенням його на людину у виробництво. Тому, необхідно знайти показники шкідливості, перед патологічні або фізіологічні, які є сигналом про можливість виникнення патологічного впливу отрут на організм. Таким токсиметричним показником є **“передінтоксикаційна депресія”**:

♦ зниження фізіологічних функцій, безпосередньо пов'язаних з виробничим процесом, яке викликано дією екзогенної хімічної речовини та не виходить за межі фізіологічних коливань.

Ознаки “передінтоксикаційної депресії”:

- психічна діяльність;
- збуджуваність нервово-м'язевої системи;
- працездатність м'язів;
- обмін речовин;

- стан окислювальних процесів.

На теперішній час виділені зони гострої, хронічної та специфічної дії, де обов'язково враховуються:

Z_{ac} – показник небезпеки розвитку гострого отруєння;

Z_{ch} – показник небезпеки розвитку хронічного отруєння;

Z_{sp} – показник небезпеки вибіркової дії отрут (подразнююча, сенсibiliзуюча дія на репродуктивну функцію, судини та ін.)

$$Z_{ac} = CL_{50} / Lim_{ac} ; \quad Z_{ch} = Lim_{ac} / Lim_{ch} ;$$

$$Z_{sp} = Lim_{integr} / Lim_{sp}.$$

З метою виявлення неспецифічних реакцій організму на тривалий вплив хімічних чинників малої інтенсивності в токсикології використовують інтегральні тести, які дозволяють реєструвати початкові функціональні зміни з боку ЦНС (метод умовних рефлексів, тести поведінки та інші), серцево-судинної, ендокринної систем та інші.

Чутливість токсикологічних тестів збільшується при вивченні дії хімічних чинників на експериментальних моделях патологічного стану, а це, в свою чергу, використовується при розробці токсикологічних нормативів. Цим займається **токсикологічна експертиза**.

Токсикологічна експертиза є масовим видом токсикологічної оцінки промислових отрут. Вона містить:

1) визначення летальних доз та концентрацій на шляхах їх введення, які адекватні шляхам надходження отрут у промислових умовах (шлунок, дихальні шляхи, шкіра, слизові оболонки);

2) визначення кумулятивної активності з наступним розрахунком орієнтовано безпечного рівня впливу (ОБРВ);

3) встановлення порогових концентрацій сполук та речовин;

4) встановлення структурних основ біологічної активності сполук;

5) виявлення закономірностей та причин зміни чутливості до отрут у онтогенезі;

6) визначення закономірностей поглинання отрут організмом (розподіл, перетворення та виведення);

- 7) встановлення причин виникнення загальної захворюваності, онтогенезу, зниження репродуктивної функції;
- 8) розробка критеріїв шкідливості;
- 9) вивчення механізмів дії отрут;
- 10) експериментальне обґрунтування патогенетичної терапії інтоксикацій, у тому числі промисловими отрутами.

Таким чином, **екологічна токсикологія** займається рішенням цілої низки теоретичних та практичних задач:

- 1) пошуком критеріїв норми та патології, а також оцінки шкідливого впливу токсичних речовин на живий організм;
- 2) виявленням закономірностей прояви токсичних ефектів, у тому числі встановленням зв'язків між молекулярною структурою токсину та біологічним ефектом його після дії;
- 3) вивченням особливостей матеріальної та функціональної кумуляції (накопичення) токсинів у довкіллі та живій речовині біосфери;
- 4) дослідженням форм адаптації організму до токсичної дії;
- 5) розробкою засобів діагностики отруєнь організму;
- 6) підбором організмів та їх функцій з метою біотестування токсичності;
- 7) визначенням нешкідливих та гранично допустимих рівнів забруднення навколишнього середовища токсичними речовинами;
- 8) розробкою технологій отримання біопрепаратів, які замінять пестициди у сільському та лісному господарстві, хімічні препарати – у медицині;
- 9) підбором біофільтрів для очищення стічних вод та оздоровлення повітряного середовища населених пунктів;
- 10) розробкою токсикометричних методик.

Слід зазначити, що надходження та удержання хімічної речовини залежить від її здібності зв'язуватись з наявними в ній біологічно активними молекулами. Розділення на обмежені компартменти (ділянки клітин, тканин, органів, частин тіла, в яких речовина розподілиться рівномірно) в організмі визначається не тільки процесами переносу в плазмі та міжклітинному просторі, але й біотрансформацією речовин, а також проникненістю

міжклітинних мембран. Систематизовані зміни небезпечні в часі (рис. 4.5).

Швидкість виведення регулює метаболічні процеси або конкурують з ними. Має значний вплив також здібність зв'язуватись у комплекси з молекулами-лігандами, які знаходяться в клітині. Але, якщо зв'язується велика кількість молекул, то ступінь впливу залежить ще й від стійкості зв'язків та від того, буде порушення функцій клітин зворотним, чи ні.

Основна маса біохімічних реакцій в живих організмах є ферментативними, їх кінетика описується рівнянням Міхаеліса-Ментен. Вважається, якщо концентрація токсичної речовини, а також число та стійкість зв'язків у клітині відомі, то можна однозначно визначити індивідуальний поріг чутливості. Наприклад, якщо при дії токсичної речовини на молекулу ДНК відбувається зворотна зміна генетичного коду, то цей напрямок має випадковий (стохастичний) характер. При цьому неможливо встановити поріг токсичної дії для кожної окремої молекули, тому мова може йти тільки про ймовірносний розрахунок моменту часу, після якого відбудеться порушення.

Схема, наведена на рис. 3.8, не враховує пристосувальних реакцій особин/популяції на шкідливу дію речовини, в також процесів детоксикації. В ній не враховані додаткові ендогенні чинники, наприклад, пол, репродуктивні функції, а також процеси старіння. Тому робити висновки про популяції та екосистеми у розумінні реакції індивідуального організму одного виду повинно на основі надійних експериментальних даних на відповідному рівні організації живої матерії.

Порушення поведінки – неврологічні та ендокринні, хемотаксис, фотогеотаксис, рівновага, орієнтування, бігство, мотивація, здібність до навчання.

Біохімічні реакції – ферментна та метаболічна активність, синтез амінокислот та стероїдних гормонів, мембранні зміни, мутації ДНК тощо.

Фізіологічні зміни – споживання кисню, осмотична та іонна регуляція, перетравлення та екскреція їжі, фотосинтез, фіксація азоту.

Морфологічні зміни – зміни в клітинах, тканинах, зміни самих клітин, тканин, утворення пухлин, анатомічні зміни.

Зміни індивідуального життєвого циклу – ембріональний розвиток, швидкість росту, репродукція, здібність до регенерації.

Популяційні зміни – зниження чисельності особин, зміни вікової структури, зміни генетичного матеріалу.

Екологічні наслідки – динамічні зміни біогео(гідро)ценозів, екосистем, їх структури і функцій.

Таким чином, на теперішній час основи теорії та практики екологічної токсикології забезпечують лише відносно надійну оцінку небезпеки впливу хімічних речовин на живу та неживу природу. Якщо не враховувати екологічні та біологічні параметри, то виникають труднощі у визначенні хімічного, а й відповідно, токсичного впливу та ризику використання, особливо при недостатніх знаннях про вміст речовин, обсягах їх виробництва та шляхах розповсюдження. Наявність техногенних забруднень, побічних продуктів, відходів и продуктів розкладу ще в більшому ступені ускладнює проведення таких оцінок.

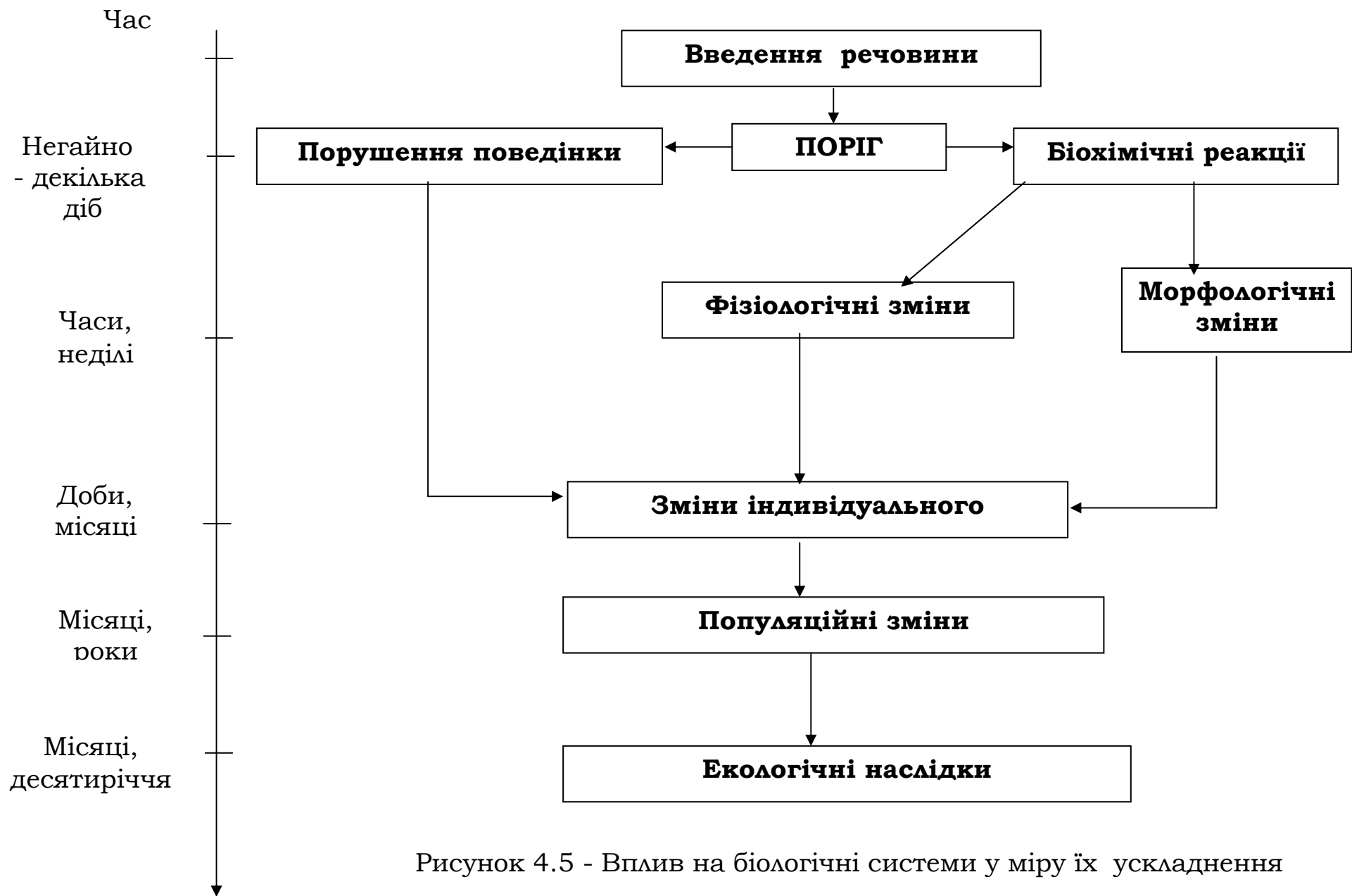


Рисунок 4.5 - Вплив на біологічні системи у міру їх ускладнення

РОЗДІЛ 5

ПРАКТИЧНІ МЕТОДИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

Експериментальні методи дослідження еколого-хімічних процесів у живій та неживій природі надзвичайно різноманітні. Це, переважно хімічні методи дослідження розкладу та перетворення речовин, які надходять у навколишнє середовище, в абіотичних та біотичних природних середовищах. Тому необхідно знати методи вивчення впливу хімічних речовин (ксенобіотиків) на біологічні системи, які базуються на використанні модельних систем в лабораторних та натурних умовах.

Основною метою постановки еколого-хімічних експериментів є отримання даних по ряду критеріїв – стійкість речовин, їх тенденції до розсіювання, швидкість перетворень в біотичних та абіотичних середовищах, а також збір екотоксикологічних даних та виробка підходів до виявлення зв'язку між будовою речовини та її активністю. Для вирішення цих задач пропонується три експериментальних підходи.

1) Експериментальні дослідження впливу специфічного одиничного чинника навколишнього середовища на хімічний продукт, який знаходиться в довкіллі.. До них належать також дослідження механізмів таких впливів та їх взаємодія. У цьому підході найбільший інтерес являють дослідження в галузі хімії, біології, ґрунтознавства, біохімії, фармакології, екології. Такого роду дані вірно відображають поведінку простих систем, за допомогою математичних моделей можна описати поведінку хімічного продукту в цілому як суму ефектів впливу навколишнього середовища.

Другим методом аналізу впливу навколишнього середовища є порівняльне дослідження хімічних продуктів. При цьому зовсім необов'язково проводити точні дослідження поглинання речовин, акумуляції, розкладу, розподілу, а лише порівняти їх поведінку в стандартних умовах. Прикладом такого порівняльного дослідження є профільний тест на небезпеку для навколишнього середовища.

Основою для оцінки значення окремих чинників оточуючого середовища є результати випробувань в рамках таких наукових

дисциплін, як екологія, хімічна екологія та геологічні науки, які можуть залучатись для рішення задач, які стоять перед екологічною токсикологією.

2) Експерименти в природних комплексних системах навколишнього середовища або імітуючи такі системи. В таких випадках здійснюють визначення всіх окремих чинників впливу досліджуємої системи на модельну хімічну речовину, причому дослідження проводять тільки хімічними методами. Збір біологічних і метеорологічних даних має на меті лише встановити стан екосистеми та забезпечити можливість порівняння різних експериментів. Ідентифікація окремих впливових чинників довкілля проводиться після оцінки результатів і має головною метою пошук таких чинників і механізмів, які здійснюють основний вплив на речовину, що досліджується, в якісному та кількісному відношенні.

3) Аналіз проб навколишнього середовища з ідентифікацією всіх хімічних речовин, які надходять до нього, а також їх кількісне визначення до залишкових кількостей.

Повторенням такого типу аналізів проб однакового типу впливу через певні проміжки часу можна з'ясувати напрямок змін концентрації в часі, а також безпосередньо зміни матеріального складу навколишнього середовища. При такому підході до постановки експерименту виникають труднощі й при самому аналізі, й при забезпеченні репрезентативності отриманих аналітичних даних. Такі дослідження найбільш доцільні для проб простого складу, тобто мало компонентних природних середовищ, наприклад, у повітрі або воді. Особливо важливі проби тканин людини й дослідження крові для оцінки дози впливу (експозиції) на населення. Перевагою цього, останнього, підходу є можливість одночасного вивчення змін якості навколишнього середовища та змін вмісту природних речовин.

Для достовірного складання матеріального балансу антропогенних органічних хімічних речовин неможливо обійтись без використання речовин, які містять мічені атоми. Дослідження хімічної поведінки (акумуляція, екскреція, розклад тощо) на прикладі спеціально відібраних видів організмів лише грубо якісно можна розповсюдити на природні екосистеми. Однак це дозволяє

провести порівняння різноманітних речовин за такими чинниками, як акумуляція в харчових ланцюгах або розклад в організмах.

Усі еколого-хімічні лабораторні експерименти дають якісно достовірні результати з проведення досліджень модельної хімічної речовини, оскільки досліджується вплив конкретного чинника навколишнього середовища на хімічну речовину, а при дослідженнях використовуються перевірені хімічні методи.

Відповідність кількісних даних, отриманих в лабораторії, і даних, необхідних для еколого-хімічних оцінок, які відносяться до природних умов, буде тим точніше, чим більша кількість чинників навколишнього середовища враховується в експерименті й чим ближчі значення чинників до природних (наприклад, набір живильних речовин для мікроорганізмів).

Особливе значення має концентрація речовини в експерименті. Вона повинна, по можливості, бути того ж порядку, що й досліджуєма речовина. Але такі дослідження можливі лише тоді, коли є відомою кінетика всіх конкуруючих паралельних реакцій.

Наприклад, дослідження мікробіологічного розкладу шкідливих речовин штамами мікроорганізмів, що культивуються у лабораторії, дають якісні результати, які можуть бути використані при вивченні процесів очищення стічних вод. Але вони недостатньо інформативні для реального навколишнього середовища.

Ефективність перетворення ДДТ під дією пліснявого грибка *Mucor alternans*, наприклад значно знижується у присутності інших ґрунтових мікроорганізмів та шкідливих речовин.

5.1. Хімічні дослідження в біологічних системах

Експериментальні дослідження поглинання, розподілу та перетворення сторонніх хімічних речовин в організмах проводяться на основі хімічних, біохімічних і фармакологічних методів.

До них належать визначення впливу окремих чинників, таких як динаміка ресорбції, розподіл або перерозподіл речовини,

його виділення та перетворення в клітинних та субклітинних системах, а також з'ясування чутливості до речовини тканин та механізм впливу. Для повноцінного дослідження випробування проводять, як правило, *in vivo*, але здійснюють досліди *in vitro* с ізольованими органами, тканинами, органелами клітин рослин і тварин. За допомогою гомогенізаторів печінки та тонких зрізів шкіри ссавців можна вивчати процеси метаболізму шкідливої речовини. При дослідженнях ізольованих хлоропластів рослин детально простежують вплив гербіцидів на інтенсивність фотосинтезу.

В зв'язку з цим одною з основних проблем екологічної токсикології (хімії) є питання про те, який вплив здійснюють біогенні чинники на хімічну речовину, що знаходиться в організмі. В результаті досліджень перетворень в окремих організмах хімічних речовин отримані лише якісні результати поведінки систем навколишнього середовища. Але баланс розподілу, виділення та перетворення хімічних речовин, особливо у вищих, не прив'язаних до місця організмів, повинен використовуватись для оцінки поведінки цієї модельної речовини в навколишньому середовищі з урахуванням продуктів його перетворення.

З легко леткими речовинами експерименти бажано проводити у замкнених контролюємих системах, щоб безпосередньо визначати виділення в газову фазу. Крім того, для всіх експериментів є обов'язковим проведення контрольних дослідів, які відрізняються від основних експериментів тільки відсутністю діючої хімічної речовини. Якщо, наприклад, досліджують вплив мікрофлори шкіри на розклад хімічних речовин у теплокровних тварин, то необхідно знати й природний склад мікрофлори шкіри. Крім того, здійснюють експерименти, які спрямовані на отримання практичного результату, з тим, щоб тип та величина експозиції були близькі до реальних умов і тим самим, можна було б здійснити прогноз фактичної поведінки речовини в умовах навколишнього середовища.

Досліди *in vitro* є корисними як для токсикологічної оцінки речовин, так й для порівняння процесів перетворення різних речовин. При цьому важливо провести визначення швидкості перетворення, ідентифікацію утворених речовин, а також

з'ясувати їх зв'язки з біомолекулами, з тим, щоб виявити головні чинники впливу. Для складання балансу речовин та ідентифікації продуктів перетворення на основі результатів дослідів *in vitro* з клітинними або субклітинними культурами можна отримати данні двох видів:

- встановити учасників реакцій в процесах перетворень речовин (наприклад, ферменти, носії електронів тощо);
- за відносно короткий час досліду провести якісне та кількісне визначення продуктів обміну речовин.

5.2 Використання сполук з міченими атомами

Якщо необхідно вивчити хімічні продукти, залишкові кількості яких неможливо визначити аналітичними методами, використовують сполуки з міченими атомами. Наприклад, завдяки трасологічним методикам та радіохроматографії глибоко вивчені реакції багатьох сполук в процесі обміну речовин у живих організмах (цикл Кельвіна, фотосинтез), склад живильних речовин, які використовуються та утримуються рослинами. Використання ізотопу ^{14}C сприяло вивченню процесів фотосинтезу та розподілу асимільованих речовин у рослинах.

Модельні дослідження для ідентифікації невідомих сполук перетворення в комплексних системах (матрицях) потребують використання вихідних речовин, які містять мічені атоми, оскільки практично неможливо розробити достатньо чутливі аналітичні методи визначення залишків всіх припущених продуктів перетворень і матриць, в які вони включаються.

Для еколого-токсикологічних експериментів щодо визначення матеріального балансу обміну речовин необхідно віддати перевагу радіоактивним ізотопам. Велике значення як ізотопні мітки в органічних речовинах, які забруднюють довкілля, мають ^{14}C , ^3H , ^{35}S , ^{32}P , ^{36}Cl . Ці атоми випромінюють β -частинки низької енергії, за виключенням ^{32}P (1,7 МеВ). Атоми, які виділяють високоенергетичне γ -випромінення, використовують тільки в тому випадку, коли не має в розпорядженні атомів з β -випроміненням. Вони практично не застосовуються в еколого-токсикологічних

дослідженнях, оскільки можуть викликати побічні хімічні та біологічні зміни, крім того, вимірювальне обладнання виявляє таке випромінювання з відносно низькою чутливістю. Якщо необхідно з'ясувати послідовність перетворень вуглецевого скелету органічної речовини, що дуже важливо при ідентифікації механізму його перетворень аж до мінералізації в довкіллі, то слід надати перевагу ізотопу ^{14}C , оскільки його період напіврозпаду 5730 років. Третій використовують тільки для вирішення спеціальних задач, наприклад, для дослідження механізмів реакцій.

Використання ^{35}S , ^{32}P або ^{36}Cl в органічних молекулах потребує в тих випадках, коли необхідно простежити поведінку цих атомів після їх відщеплення від органічної молекули та можливого приєднання до інших сполук, наприклад, до біомолекул. При постановці експерименту слід враховувати відносно короткий період напіврозпаду ^{32}P (14,2 діб), ^{35}S (87,5 діб). Ізотоп ^{13}N внаслідок дуже короткого періоду напіврозпаду (9,96 хв) можна використовувати для вивчення біологічних механізмів лише в дуже коротких експериментах.

При використанні подвійних міток – атомів ^{14}C сумісно з будь-яким іншим радіоактивним елементом – можна в експерименті для визначення будови вуглецевого скелету органічної молекули, а також для вивчення поведінки атомів S, P, Cl тощо.

Щоб забезпечити максимальну чутливість визначення речовин, які містять радіоактивні мітки, необхідна висока питома активність (відношення загальної активності до молярної маси, мБк/ммоль), але в цьому випадку необхідно враховувати можливий авторадіоліз органічних сполук. Протягом усього експерименту він не повинен викликати будь-яких помітних змін структури речовини.

Практично в експериментах застосовують питому активність для більшості еколого-токсикологічних (хімічних) досліджень біля 72 мБк/ммоль. При цьому чутливість визначення речовини виявляється достатньою та не викликає занепокоєність виникнення променевої хвороби.

5.3 Застосування стабільних ізотопів

До стабільних ізотопів належать ^{15}N , ^{13}C , ^{18}O та інші. Головна перевага стабільних ізотопів полягає в тому, що їх можна вводити в будь-яких кількостях, не побоючись шкідливих наслідків від їх випромінювання. Їх недоліком є більш складний й дорогий аналіз, для здійснення якого необхідний мас-спектрометр, а також високі вимоги до складу та чистоти проб. Недоліком ізотопів кисню та азоту є можливість ізотопного обміну, оскільки ці елементи знаходяться, як правило, в найбільш реакційноздібних групах органічних і неорганічних молекул. В експериментах з останніми необхідно враховувати (наприклад, при дослідженні мінералізації груп органічних молекул, які містять атоми кисню та азоту) коливання вмісту стабільних ізотопів у природних матеріалах. В живих організмах вони можуть застосовуватись в складі різних хімічних сполук, наприклад, полімерів, газів, рідин та твердих речовин. Основна проблема при дослідженнях з використанням стабільних ізотопів полягає в тому, що необхідно забезпечити у вивчаємій системі – тваринній, рослинній або ґрунті – визначений надлишок ізотопу-мітки порівняно з його природним вмістом. При біологічних дослідженнях стабільний ізотоп вводять в організм, що вивчається, а потім проводять аналіз складу через визначені проміжки часу у відповідному органі або пробах ґрунту. Аналіз проводять після попередньої хімічної підготовки проби в мас-спектрографах високого розв'язування. Утворені молекулярні іони розділяються в магнітному полі, а потім реєструються.

5.4 Методика вимірювання балансу антропогенних речовин у навколишньому середовищі

Для вивчення поглинання, перетворення та виділення сторонніх навколишньому середовищу речовин мікроорганізмами застосовують їх окремі види, змішані культури, які виділені з ґрунтів або водного середовища. Здібність адаптації цих мікроорганізмів до шкідливої речовини з'ясовують шляхом постійного підвищення концентрації токсиканта. В усіх дослідах з мікроорганізмами використовують такі параметри, як поглинання

речовин клітинами, перетворення, всмоктування та виділення, а також ідентифікують речовини, що утворились та виділились. Для з'ясування шляхів метаболізму речовин ідентифіковані продукти випробують на тих же самих видах мікроорганізмів. Слід підкреслити, що лабораторні досліди з мікроорганізмами та змішаними культурами, які вирощені на синтетичних живильних середовищах, можуть дати лише якісну уяву про перетворення в реальному середовищі. Це пов'язано з відмінностями в щільності популяції, складі джерел харчування, активності процесів перетворення речовин, які не можуть повністю відповідати процесам, що відбуваються в умовах реального навколишнього природного середовища. Абіотичними чинниками, які можуть суттєво впливати на засвоєння, накопичення та перетворення шкідливих речовин, є температура води, жорсткість і рН. Але найбільшу інформацію про середній баланс речовин, які мають практичне значення, отримують в дослідях при пероральному введенні. Якщо при такому шляху введення відбувається абсорбція речовини, то її приходиться враховувати, а також характер живлення. Дози, які надходять в організм, у будь-якому випадку повинні бути допустимими з санітарно-гігієнічної точки зору та приблизно однаковими з концентраціями цих же речовин у компонентах навколишнього середовища. В цьому випадку забезпечується можливість порівняння впливів з ситуацією у довкіллі за рахунок однакової експозиції (на відміну від токсикологічних досліджень, при яких усі параметри впливу відносять до маси тварин).

Еколого-хімічні та еколого-токсикологічні дослідження дозволяють вирішити, яким шляхом утворився виділений та ідентифікований продукт розкладу – хімічним або за участю ферментів – можливо шляхом визначення оптичної активності продукту, оскільки ферментативні реакції відбуваються з утворенням оптично асиметричних активних сполук.

Методика експериментальних досліджень поведінки будь-якої хімічної речовини в тій або іншій системі навколишнього середовища суттєво відрізняється від того, який тип перетворень має місце – біотичний або абіотичний. Після дослідження (здійснення) балансу хімічної речовини в реальному оточуючому

середовищі визначають сумарний вплив системи на речовину, що досліджується. Слід враховувати, що чим точніше система відображає реальну, тим більшій дійсності відповідають отримані результати. При роботі з природними системами навіть відбір проб є втручанням у природні процеси. В контролюємих умовах такі варіації фізико-хімічних чинників є імітацією різних умов навколишнього середовища.

Експерименти в комплексних системах без змін рН, температури, кліматичних умов дають відомості тільки на даний момент. Аналіз даних дає інформацію про перенос, перетворення, сорбцію в ґрунтах, засвоєння речовин рослинами, перенос в ґрунтових розчинах тощо. При імітації ланцюгів живлення наземних і водних організмів можна також досліджувати накопичення та видалення речовин, а також склад продуктів перетворення.

Типовими системами, які застосовуються при дослідженні базису надходження та видалення шкідливих речовин, є наземні та водні системи.

Т. Ф. Козловська, О. О. Никифорова. Загальна токсикологія :
Теоретичні аспекти. – Кременчук: КрНУ, 2016. – 150 с.

Укладачі доцент, канд. хім. наук Козловська Т. Ф.,
ст. викл. Никифорова О. О.

Кафедра біотехнологій та біоінженерії

Відповідальний за випуск Никифоров В. В.

Підписано до друку “___” _____2017. Формат 60 90/16

Ум.друк.арк._____ Замовлення №_____

Тираж_____прим.

39600 м. Кременчук, вул. Першотравнева, 20,

КРЕМЕНЧУЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
МИХАЙЛА ОСТРОГРАДСЬКОГО

Видавничий відділ КрНУ

Кременчук 2016