

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Р.Р. Ахмеджанов, М.В. Белоусов

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ЧАСТЬ I. ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

*Рекомендовано в качестве учебного пособия
Редакционно-издательским советом
Томского политехнического университета*

Издательство
Томского политехнического университета
2011

УДК 574,504.03,504.75,502

ББК 20.1

A95

Ахмеджанов Р.Р.

A95 Медико-биологические основы безопасности жизнедеятельности. Часть I. Основы токсикологии: учебное пособие / Р.Р. Ахмеджанов, М.В. Белоусов; Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2011. – 102 с.

В пособии рассмотрены вопросы общей и промышленной токсикологии, даны общие закономерности токсикокинетики (пути поступления вредных веществ в организм, их распределение и биотрансформация в организмах). Рассмотрены специфические механизмы действия токсикантов. Даны основы экологической токсикологии и санитарно-гигиенического нормирования химических веществ.

Предназначено для студентов, обучающихся по направлению «Техносферная безопасность».

УДК 574,504.03,504.75,502

ББК 20.1

Рецензенты

Доктор медицинских наук, профессор

НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН

В.И. Агафонов

Доктор медицинских наук, профессор СибГМУ

О.И. Уразова

© ГОУ ВПО НИ ТПУ, 2011

© Ахмеджанов Р.Р., Белоусов М.В., 2011

© Обложка. Издательство Томского
политехнического университета, 2011

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
I. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТОКСИКОЛОГИИ	
1.1. Предмет и задачи.....	5
1.2. Основные термины и обозначения.....	5
1.3. Анатомо-физиологические аспекты организма. Местные и общие реакции организма на повреждение.....	10
2. Основные понятия токсикокинетики.....	18
2.1. Пути поступления ядов в организм.....	18
2.3. Барьеры для чужеродных веществ в организме.....	20
2.4. Депонирование веществ в организме.....	22
2.5. Элиминация веществ из организма.....	23
3. Основные понятия токсикодинамики.....	24
3.1. Рецепторы.....	24
3.2. Виды действия химических веществ на организм	26
3.3. Функциональные изменения, вызываемые химическими веществами в организме.....	27
3.4. Эффекты при повторном поступлении химических веществ в организм.....	27
3.5. Эффекты при совместном поступлении химических веществ в организм.....	29
3.6. Зависимость токсических эффектов химических веществ от дозы.....	30
4. Виды токсичности.....	32
4.1. Острая и хроническая токсичность.....	32
4.2. Специальные формы токсического процесса.....	34
4.3. Избирательная токсичность.....	39
5. Классификации вредных веществ.....	48
6. Токсикологические характеристики некоторых классов веществ.....	50
6.1. Отравления фосфорорганическими соединениями (ФОС).....	50
6.2. Отравления алифатическими хлорированными углеводородами.....	51
6.3. Отравления кровяными ядами.....	52
6.4. Отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка.....	52
6.5. Повреждающее действие ионизирующих излучений.....	53
6.6. Суперэкоотоксиканты.....	56
II. ОСНОВЫ ЭКОТОКСИКОЛОГИИ. НОРМИРОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ	
2.1. Экологическая токсикология.....	58
2.2. Санитарно-гигиеническое и экологическое нормирование.....	64
<i>Приложение</i>	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

ВВЕДЕНИЕ

"Токсикология, с одной стороны, дает возможность открыть обман или преступления, а с другой стороны, удерживает злонамеренных людей от преступления и в этом случае оказывает нравственное влияние на общественный быт и сохранение здоровья"
(А. Нелюбин)

В настоящее время во внешней среде зарегистрировано около 10 млн ксенобиотиков – низкомолекулярных органических веществ, не вступающих в нормально протекающие биохимические реакции организма (эти вещества организм не может использовать для поддержания жизнедеятельности и «строительства»). Ежегодно их количество возрастает на несколько тысяч; в организм человека попадает около 100000 чужеродных различных веществ, в их число входят отходы промышленности, полимеры, пестициды, лекарства, пищевые добавки, лаки, краски, моющие средства.

Вне зависимости от путей проникновения в человеческий организм, подавляющее большинство химических веществ изменяет протекание биохимических реакций в организме, а следовательно, способно влиять на жизненно важные процессы, протекающие в организме, и обуславливать различные патологические процессы, в том числе раковые заболевания, наследственные аномалии, нарушения иммунитета, оказывать токсическое действие на плод и вызывать уродства.

Изучение процессов взаимодействия ксенобиотиков с человеческим организмом, путей проникновения химических веществ из окружающей среды в организм, их токсичности и влияния на функционирование клеток, органов, тканей и всего организма в целом, является важнейшим аспектом человеческого знания, необходимым для понимания механизмов и профилактики влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на человека. Вышеперечисленные вопросы и составляют предмет и задачи токсикологии.

Глубокое понимание множественности форм проявлений токсического процесса экологами, современным врачом, врачами, специалистами в области управления совершенно необходимо для: правильной организации изучения токсичности новых химических веществ и интерпретации получаемых результатов, выявления пагубных последствий действия токсикантов на человека и окружающую природу, планирования и проведения мероприятия по санации выявленных очагов химической опасности для отдельного человека, коллективов, населения в целом.

I. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТОКСИКОЛОГИИ

1.1. Предмет и задачи

Токсикология – в точном переводе с греческого означает учение о ядах, от *toxos* – состав для смазывания наконечников стрел или лук, а *logos* – учение.

Токсикология – наука, изучающая яды (токсичные вещества), пути их попадания в организмы (животные и человеческие, растительные), процессы их распределения и выведения из организма, их взаимодействие и влияние на организмы, механизмы, локализацию и последствия этого влияния. Иными словами, **токсикология** - наука о вредном воздействии на человека, животных и растения химических веществ, поступающих в окружающую среду в результате деятельности человека (а также естественного происхождения).

Главная цель токсикологии – распознавание, профилактика опасных для организмов воздействий химических веществ, а также лечение заболеваний, возникающих вследствие этого воздействия.

Соответственно, токсикологию условно можно разделить на несколько взаимосвязанных направлений. Это:

Токсикокинетика – изучает процессы «движения» ядов в организме (всасывание, распределение, депонирование, биотрансформацию, элиминацию и экскрецию).

Токсикодинамика – изучает механизмы действия ядов на организмы

Профилактическая токсикология - занимается предупреждением потенциально опасного, вредного воздействия веществ на живые организмы и экосистемы.

Клиническая токсикология - исследует заболевания, возникающие вследствие влияния на человека химических веществ окружающей среды.

Промышленная токсикология - изучает действие на человека вредных веществ, встречающихся в производственных условиях, с целью разработки санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на создание наиболее благоприятных условий труда.

Экотоксикология – раздел токсикологии, изучающий действие веществ на живые объекты, популяции, экосистемы. При этом основное внимание уделяется не отдельным организмам, а их связям, т.е. биоценозам и экосистемам, а также трансформации веществ в окружающей среде.

1.2. Основные термины и обозначения

Что такое **яд, ядовитое или токсичное вещество**? Парацельс писал: «Все есть яд, и ничто ни лишено ядовитости». Действительно, самые безобидные вещества (в том числе компоненты пищи, лекарства) при определенных условиях могут вызывать тяжелые отравления. Чтобы подойти к пониманию того, что есть яд, необходимо учитывать следующее:

1. В понятие «яд» необходимо вложить обязательное взаимодействие вещества с организмом. Существование яда исключается, если нет взаимодействия. Ибо нет «абстрактных» ядов.

2. «Ядом» может считаться вещество вызывающее патологическую реакцию организма, т.е. когда количество и качество вещества превышает физиологическую норму или порог адаптации организма.

3. Вещество становится «ядом» только при определенных условиях (способ и скорость поступления в организм, доза, состояние организма).

Таким образом, «**Ядом**» - может являться любое химическое вещество, которое при обязательном взаимодействии с живым организмом вызывает со стороны последнего *токсический процесс* (комплекс патологических реакций) иногда заканчивающийся смертью.

«Помимо термина «Яд» в токсикологии используют и другие термины, характеризующие химические вещества, как потенциальную или, реализовавшуюся причину повреждения биологических систем. *Токсикант* – более широкое понятие, употребляющееся, не только для обозначения веществ вызывающих интоксикацию, но провоцирующих и другие формы токсического процесса, и не только организма, но и биологических систем различных уровней организации: клеток (цитотоксикант), популяций (экологический токсикант)". (Куценко С.А. 2002).

Токсичность – свойство (или способность) химических веществ, действуя на биологические системы немеханическим путем, вызывать их повреждение или гибель. Применительно к организму человека, - это способность вызывать нарушение работоспособности, заболевание, интоксикацию или гибель.

На проявление химическими веществами токсичности может влиять целый ряд факторов:

1. Видовые особенности организмов - представители различных видов живых существ по-разному, как в количественном, так и качественном отношении, реагируют на действие химических веществ (межвидовые различия). Неодинаковая токсичность одного и того же соединения для различных организмов обусловлена как наследуемыми, так и приобретенными особенностями их морфо-функциональной организации, сказывающимися на токсикокинетике и токсикодинамике веществ (скорость резорбции, количество рецепторов, биотрансформация, экскреция и др).
2. Индивидуальные, генетически обусловленные особенности реакций организма на действие токсикантов.
3. Возрастные особенности организма - чувствительность организма к токсикантам в эти периоды различна. Это обусловлено процессами развития, созревания и дифференциации тканей, возрастными особенностями морфологии, физиологии и биохимии органов и систем организма.
4. Масса тела - более высокая, в сравнении с нормой, масса тела как правило является следствием избыточного накопления жировой ткани. Вещества, накапливающиеся в жире в этом случае действуют слабее. Ожирение

нередко сопровождается нарушением функций печени, поэтому у тучных людей характер токсического действия некоторых ксенобиотиков может существенно изменяться.

5. Беременность - Во время беременности изменяются многие параметры организма: масса тела, соотношение объемов интра- и экстрацеллюлярной жидкости, содержание жировой ткани, скорость эвакуации желудочного содержимого, концентрация белков плазмы крови, относительный объем сердца, кровоснабжение почек, интенсивность клубочковой фильтрации и т.д. Все это естественно приводит к значительному изменению чувствительности беременных к токсикантам. К тому же измененный гормональный фон сказывается на активности энзимов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. В большинстве случаев практически не возможно предсказать, как изменится токсичность вещества при беременности.

Токсический процесс - формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящих к её повреждению (т.е. нарушению её функций, жизнеспособности) или гибели называется токсическим процессом. Внешние, регистрируемые признаки токсического процесса называются его ***проявлениями***.

Токсический процесс на клеточном уровне проявляется: обратимыми структурно-функциональными изменениями клетки (изменение формы, средства к красителям, подвижности и т.д.); преждевременной гибелью клетки (некроз, апоптоз); мутациями (генотоксичность).

Токсический процесс со стороны органа или системы проявляется: функциональными реакциями (спазм гортани, кратковременное падение артериального давления, учащение дыхания, усиление диуреза, лейкоцитоз и т.д.); заболеваниями органа; неопластическими процессами.

Токсический процесс на уровне целостного организма проявляется: болезнями химической этиологии (интоксикации, отравления); транзиторными токсическими реакциями - быстро и самопроизвольно проходящими состояниями, сопровождающимися кратковременной утратой дееспособности (явление раздражение глаз, дыхательных путей; седативно-гипнотические состояния; психодислептические состояния и т.д.); **аллобиозом** - стойкими изменениями реактивности организма на воздействие физических, химических, биологических факторов окружающей среды, а также психические и физические нагрузки (аллергия, иммуносупрессия, повышенная утомляемость и т.д.); специальными токсическими процессами - развивающимися лишь у части популяции, как правило, в особых условиях (действие дополнительных веществ; в определенный период жизнедеятельности организма и т.д.) и характеризующимися продолжительным скрытым периодом (канцерогенез, эмбриотоксичность, нарушение репродуктивных функций и т.д.).

Токсическое действие веществ, регистрируемое на популяционном и биогеоэкологическом уровне, может быть обозначено как экотоксическое. Экотоксический процесс на уровне популяции проявляется:

- ростом заболеваемости, смертности, числа врожденных дефектов развития, уменьшением рождаемости;
- нарушением демографических характеристик популяции (соотношение возрастов, полов и т.д.);
- падением средней продолжительности жизни членов популяции, их культурной деградацией.

Отравление (интоксикация) – заболевание (болезнь), возникающее при воздействии яда на организм.

В зависимости от продолжительности взаимодействия химического вещества и организма, кратности воздействия, выраженности патологических процессов отравления могут быть острыми, подострыми и хроническими.

Острое отравление - развивается в результате однократного или повторного действия веществ в течение ограниченного периода времени (как правило, до нескольких суток).

Подострое отравление - развивается в результате непрерывного или прерываемого во времени (интермитирующего) действия токсиканта продолжительностью до 90 суток.

Хроническое отравление - развивается в результате продолжительного (иногда годы) действия токсиканта, как правило, в дозах, не вызывающих проявлений токсического процесса при однократном поступлении в организм..

В зависимости от локализации токсического процесса интоксикация может быть местной и общей.

Местной называется интоксикация, при которой патологический процесс развивается непосредственно на месте аппликации яда. Возможно местное поражение глаз, участков кожи, дыхательных путей и легких, различных областей желудочно-кишечного тракта. Местное действие может проявляться альтерацией тканей (формирование воспалительно-некротических изменений - действие кислот и щелочей на кожные покровы и слизистые; ипритов, люизита на глаза, кожу, слизистые желудочно-кишечного тракта, легкие и т.д.) и функциональными реакциями (без морфологических изменений - сужение зрачка при действии фосфорорганических соединений на орган зрения).

Общей называется интоксикация, при которой в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма, в том числе удаленные от места аппликации токсиканта. Причинами общей интоксикации, как правило, являются: резорбция токсиканта во внутренние среды, резорбция продуктов распада пораженных покровных тканей, рефлекторные механизмы.

В большинстве случаев интоксикация носит смешанный, как местный, так и общий характер.

В зависимости от интенсивности воздействия токсиканта (характеристика, определяющаяся дозо-временными особенностями действия) интоксикация может быть тяжелой, средней степени тяжести, и легкой.

Тяжелая интоксикация - угрожающее жизни состояние. Крайняя форма тяжелой интоксикации - смертельное отравление.

Интоксикация средней степени тяжести - интоксикация, при которой возможны длительное течение, развитие осложнений, необратимые повреждение органов и систем, приводящее к инвалидизации или обезображиванию пострадавшего (химический ожег кожи лица).

Легкая интоксикация - заканчивается полным выздоровлением в течение нескольких суток.

Кроме того, в зависимости от способа и причины отравления различают:

- профессиональные отравления (например, на химическом производстве);
- случайные отравления (например, бытовые);
- лекарственные отравления (передозировка лекарств в результате ошибки врача или употребления наркотиков);
- суицидальные отравления.

Болезнь – сложная общая реакция организма на повреждающее воздействие факторов внешней (и внутренней) среды. Это качественно новый жизненный процесс, сопровождающийся структурными, метаболическими и функциональными изменениями разрушительного и приспособительного характера в тканях и органах, приводящими к снижению приспособляемости организма к непрерывно меняющимся условиям внешней среды.

С понятием «болезнь» неразрывно связаны такие понятия, как «норма» или «здоровье».

Норма (здоровье)- такая форма жизнедеятельности организма, которая обеспечивает ему наиболее совершенную деятельность и адекватные условия существования во внешней среде (в том числе и нормальную трудовую деятельность для человека). Таким образом, это **состояние полного благополучия**.

Причина болезни (этиологический фактор) – фактор, который вызывает заболевание и сообщает ему специфические черты. Различают внешние и внутренние причины болезней.

Внешние причины болезней – различные повреждающие факторы внешней среды (воздействие ядов, инфекции, механические травмы, химические и термические ожоги и т.д.)

Внутренние причины болезней – генетические факторы, пол, раса, возраст, перенесенные заболевания, физиологические состояния (беременность, голод и т.д.)

1.3. Анатомо-физиологические аспекты организма. Местные и общие реакции организма на повреждение

Клетка представляет собой структурно-функциональную единицу организма, а также единицу развития всех живых организмов. Выделяют две основные части клетки: ядро и цитоплазму.

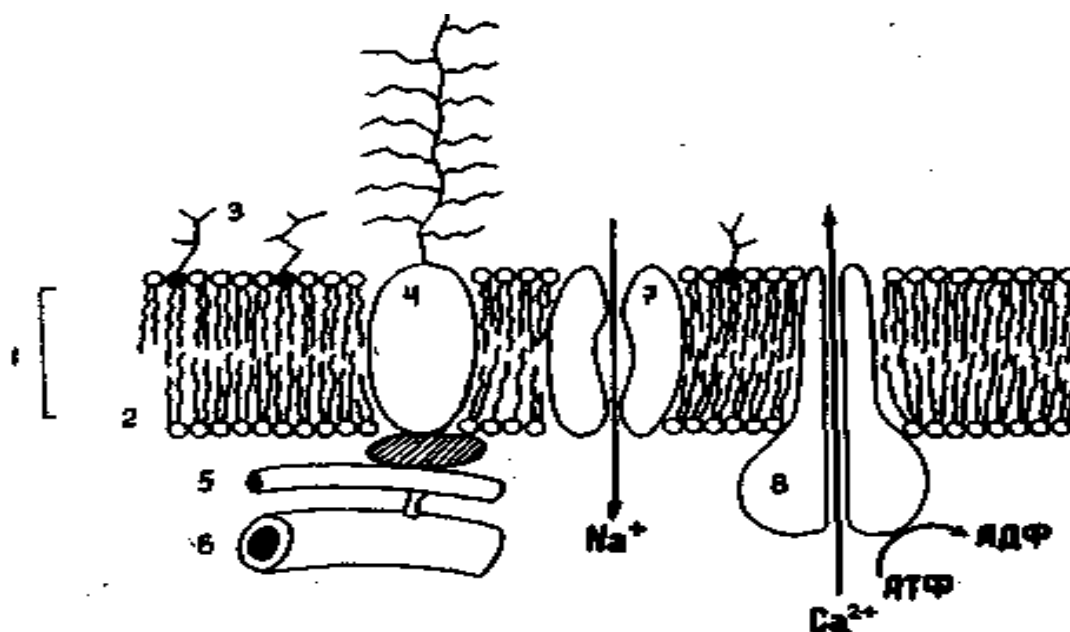


Рис. 1 Общая схема строения биологических мембран:

1, 2 – липидный бислой; 3, 4 – белки и гликопротеиды, погруженные в наружную цитоплазматическую мембрану (*гликокаликс*); 5, 6 – белки плазматических мембран (лизосом, митохондрий и т.д.); 7, 8 – мембранные ферменты, ионные каналы.

В цитоплазме различают цитолимфу, органоиды и включения. Цитолимфа – жидкая фаза цитоплазмы, содержащая в растворенном состоянии продукты жизнедеятельности клеточных структур.

Включения – структуры, являющиеся нерастворимыми продуктами жизнедеятельности клеточных структур.

Органоиды включают в себя наружную цитоплазматическую мембрану, эндоплазматическую сеть, лизосомы, митохондрии. Эти органоиды имеют мембрану и называются *мембранными органоидами*.

В основе строения всех мембранных органоидов лежит биологическая мембрана (Рис.1). Все мембраны имеют принципиально единое строение, в основе которого липидный бислой. Мембраны органоидов отличаются друг от друга наборами входящих в их состав белков. Липидный бислой клеточной и внутриклеточных мембран выполняет две основные функции:

I – *барьерную функцию*. В нормально функционирующей клетке срединная часть липидного бислоя представляет собой сплошную, пленку образованную углеводородными «хвостами» фосфолипидных молекул. Эта пленка, по свойствам близкая к расплавленному парафину, практически непроницаема для ионов и молекул водорастворимых веществ, таких, как углеводы, аминокислоты, белки, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Повреждение этого сплошного барьера приводит к нарушению регуляции внутриклеточных процессов и тяжелым расстройствам обмена веществ в клетке;

II – *матричную (структурную)*. Липидный слой мембран формирует в клетке особую жидкую фазу, отделенную от водной фазы цитоплазмы поверхностями мембран. На этой поверхности раздела фаз и внутри липидной фазы «плавают» многочисленные ферменты, многие субстраты биохимических реакций, белковые клеточные рецепторы, гликолипиды и гликолипопротеиды. Во многих клетках до 80 % белков связано с мембранами или входит в их состав. Липидный бислой выполняет, таким образом, роль структурной основы или матрицы для всех этих белковых, липопротеидных, гликопротеидных и гликолипидных компонентов мембран. От свойств липидной фазы мембран, таких, как вязкость, поверхностный заряд, полярность, зависит работа мембранных ферментов и рецепторов.

Наружная цитоплазматическая мембрана (НЦМ) отделяет содержимое клетки от окружающей среды. С наружной стороны в НЦМ погружены многочисленные белки и гликопротеиды, являющиеся рецепторами (воспринимающими структурами). К функциям НЦМ относится транспорт различных веществ в клетку.

Эндоплазматическая сеть (ЭПС) – система каналов и полостей, образованных мембранами, занимающая центральное положение вокруг ядра и составляющая 30-50 % объема цитоплазмы. Различают гладкие и гранулярные мембраны ЭПС. На гладких мембранах ЭПС идет биосинтез жиров и углеводов, на гранулярных мембранах – синтез белков. ЭПС является внутриклеточной циркуляционной системой связывающей отделы клетки.

Лизосомы – небольшие овальные тельца диаметром около 0,4 мкм, окруженные мембраной. В лизосомах находятся ферменты, способные расщеплять белки и нуклеиновые кислоты. Одна из причин разрушения внутриклеточных структур и гибели клетки при воздействии различных повреждающих факторов в большинстве случаев связана с увеличением проницаемости мембран лизосом и выходом лизосомальных ферментов в цитоплазму.

Митохондрии – «энергетические станции» клетки. На внутренних мембранах митохондрий упорядоченно (в виде «каскада») расположены ферменты, обеспечивающие синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

К немембранным органоидам относятся рибосомы и ядро.

Рибосомы – сферические частицы диаметром 15-35 нм, содержат приблизительно равное количество белков и рибонуклеиновых кислот (РНК), в цитоплазме могут располагаться свободно или могут быть прикреплены к мембранам ЭПС. Основная функция рибосом сводится к сборке белковых молекул необходимых для жизнедеятельности клетки.

Ядро – главная составная часть клетки. Клеточное ядро содержит дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), т.е. гены, и благодаря этому выполняет две главные функции: 1) хранения и воспроизведения генетической информации; 2) регуляции процессов обмена веществ происходящих в клетке.

Нарушение жизнедеятельности организма человека при заболевании всегда, так или иначе, связано с изменением функционирования клеток. При этом нарушение функций одних клеток может быть первопричиной развития болезни в целом, тогда как состояние других клеток может быть нарушенным вследствие неблагоприятных изменений в организме, связанных с развитием патологического процесса. Например, при инфаркте миокарда происходит нарушение функционирования, а затем и гибель клеток сердечной мышцы вследствие острого недостатка кислорода. В результате того, что часть сердечной мышцы не участвует в сокращении, нарушается кровоснабжение организма, которое может привести к серьезной гипоксии и нарушению функций клеток других органов: почек, мозга, печени. При многих интоксикациях первично повреждаются клетки печени или почек, а нарушение функционирования этих, органов сопровождается отравлением других клеток организма продуктами метаболизма. Первично или вторично повреждение клеток, оно в любом случае неблагоприятно отражается на состоянии организма и должно быть ликвидировано как можно быстрее. Но для того чтобы найти правильное средство предупреждения или защиты клеток от нарушения их функций, надо знать, почему и как повреждаются клетки в живом организме.

Функции и строение нервной системы. Нервная система предназначена:

- для осуществления взаимодействия организма с окружающей средой и приспособления к ней;
- для объединения органов и систем в единое целое и согласования их работы;
- на основе физиологических процессов ощущения, восприятия и мышления на высшем этапе развития нервная система осуществляет психическую деятельность.

Нервную систему делят по топографическому признаку на центральную (ЦНС) и периферические отделы и системы. К центральной нервной системе относятся спинной и головной мозг. К периферической – нервные корешки, узлы, сплетения, нервы и периферические нервные окончания. Различают два типа центробежных (идущих от центра) нервных волокон:

- двигательные – идут от ЦНС к скелетным мышцам, не прерываясь;

- вегетативные – идут к внутренним органам, сосудам, дыхательным путям, коже.

Структурной и функциональной единицей нервной системы является нейрон, т.е. нервная клетка. Другим важным элементом нервной системы является *синапс* – функциональный контакт двух нервных клеток или нервной клетки и клетки исполнительного органа. В структуре синапса различают пресинаптическую мембрану (передающую) и постсинаптическую мембрану нервной клетки или исполнительного органа. Между пре- и постсинаптической мембранами существует синаптическая щель шириной 20-40 нм. Биологическая роль синапса сводится к передаче импульса по нервному волокну с использованием *медиатора* – вещества, передающего сигнал (адреналин, норадреналин, ацетилхолин) из ЦНС в исполнительный орган.

Из ЦНС по нервному волокну поступает электрический импульс. Это вызывает деполяризацию пресинаптической мембраны, в результате чего происходит выделение медиатора (например, ацетилхолина) в синаптическую щель. Медиатор связывается с рецепторами постсинаптической мембраны, изменяет их конформацию, что приводит к деполяризации (разрядке) постсинаптической мембраны, передаче импульса и появлению биологического отклика (в виде функционирования исполнительного органа или ткани).

Нарушение функционирования и повреждение клеток в патологии

Нарушение функционирования клетки, вызванное действием неблагоприятных факторов, например недостатком кислорода или действием токсических соединений, может вначале и не привести к повреждению клетки: как только восстановятся нормальные окружающие условия, клетка вновь вернется в состояние, близкое к исходному.

Следовательно, нарушение функционирования данной конкретной клетки еще не есть ее повреждение. Ввиду фундаментальной значимости понятия «повреждение» для патологии клетки остановимся на определении этого понятия.

Повреждение клетки. Повреждением называется изменение функционирования клетки, которое сохраняется некоторое время после удаления повреждающего агента. В основе повреждения лежит разрушение части структурных элементов клетки, вследствие чего клетка в целом хуже выполняет свои функции. Из данного определения следует, что повреждение клетки может быть частичным либо полным, обратимым либо необратимым. Необратимое повреждение может привести к прогрессирующей деструкции клетки и ее гибели.

Несмотря на то, что любая живая клетка подвержена влиянию нервных, гормональных, метаболических, энергетических и других воздействий со стороны целого организма, нарушение ее функций связано в конечном счете с изменениями химического состава раствора в ее непосредственном окружении: концентрацией ионов, метаболитов и т. д. Все

эти изменения могут рассматриваться как факторы, оказывающие воздействие на функционирование клетки. Эти факторы могут в принципе либо улучшать, либо ухудшать условия жизнедеятельности клетки; в последнем случае их называют неблагоприятными.

Следует различать прямое действие неблагоприятного фактора на данную клетку и косвенное его влияние, опосредованное воздействием на другие клетки, органы, ткани и организм в целом.

К прямому действию относится повреждающее действие ядов, направленное непосредственно на клетку, например цианистого калия, который угнетает клеточное дыхание, ингибирует фермент цитохромоксидазу. Прямое нарушение жизнедеятельности клетки и ее повреждение могут быть вызваны отсутствием кислорода, чрезмерно низким значением рН, низким осмотическим давлением в окружающей среде, недостатком ионов кальция, действием ультрафиолетовой или ионизирующей радиации и т. д.

В условиях целостного организма первичное действие повреждающего фактора на **клетки-мишени** (т. е. клетки, повреждаемые непосредственно) сопровождается изменениями и в других клетках. Эти изменения опосредованы нарушением функционирования клеток-мишеней и поэтому могут быть названы **вторичными**. Следовательно, обнаружив изменения в функционировании клеток того или иного органа при неблагоприятном воздействии, нельзя еще говорить о том, что данное воздействие само по себе вызвало наблюдаемые изменения в клетках.

Первичное, специфическое действие повреждающих факторов на клетки. Всякое повреждение клетки выражается в определенном нарушении ее структуры и функций. При этом различные повреждающие факторы вызывают неодинаковые специфические первичные нарушения в клеточных структурах. При **механическом повреждении** происходит нарушение целостности структуры ткани, клеток, межклеточных и субклеточных структур. **Термическое повреждение** связано с денатурацией белков и белково-липидных комплексов клетки, а также с изменением вторичной структуры нуклеиновых кислот. При **действии ионизирующей и ультрафиолетовой радиации** первичным является разрушение молекул поглотивших энергию, с образованием свободных радикалов, что приводит к поражению многих внутриклеточных структур.

При химическом (токсическом) повреждении первичным является торможение (ингибирование) отдельных клеточных ферментов или их комплексов, например подавление активности фермента участвующего в дыхании клетки (цитохромоксидазы) цианидами, торможение ферментов энергообмена клетки (сукцинатдегидрогеназы) солями малоновой кислоты, угнетение фермента гидролизующего ацетилхолин (холинэстеразы) диизопропилфторфосфатом (нервный яд) или другими фосфорорганическими ингибиторами. В других случаях блокируются рецепторы на поверхности клеток или ионные каналы клеточной мембраны. Так, например, яд рыбы фугу - тетродотоксин ингибирует натриевые

каналы клеточной мембраны, атропин — холинорецепторы различных клеток и т. д.

Известны также многочисленные примеры специфического повреждения клеток, вызванного ингибированием отдельных ферментов, которые не сопровождаются гибелью клетки, но существенно изменяют характер ее обмена веществ. Сюда можно отнести торможение разложения глюкозы (гликолиза) моноацетатом, торможение флоридзином фосфорилирования глюкозы в почечных канальцах. Специфическое подавление некоторых ферментных систем энергообмена клетки (пируватоксидазной системы) лежит в основе повреждающего действия боевых отравляющих веществ, содержащих мышьяк. С другой стороны, яды змей, скорпионов, пчел и других жалящих животных сами включают в свой состав ферменты, действующие на мембранные структуры клеток, главным образом различные фосфолипазы, которые гидролизуют фосфолипиды, разрушают мембраны, вызывая разрушение эритроцитов (гемолиз), поражение нервных клеток. Но, так или иначе, все указанные воздействия могут быть отнесены к разряду химических.

Часто первичные изменения, вызванные повреждающим воздействием, остаются неизвестными. Не вполне ясны, например, изменения в клеточных структурах, непосредственно вызванные действием магнитных полей, низких доз СВЧ, лазерного излучения в красной области и т. д., хотя само по себе действие этих факторов на уровне организма хорошо известно.

Развитие повреждения клетки после первичного, специфического воздействия. Первичное, специфическое воздействие повреждающего фактора направлено на совершенно конкретные молекулярные структуры клетки. Нарушение этих структур вызывает целый каскад событий, заканчивающихся общим ответом клетки как целого. При этом можно различить несколько стадий ответа клеток на внешнее неблагоприятное воздействие. Вначале, как правило, имеет место неспецифическая реакция, характерная для всякого раздражения. В случае электровозбудимых клеток — это генерация мембранного потенциала действия, свойственная нервным клеткам и волокнам мышечных клеткам. Практически у всех клеток при действии повреждающих агентов наблюдается резкое увеличение проницаемости клеточных мембран для ионов, в частности для ионов кальция, с последующей активацией различных внутриклеточных ферментных систем: протеинкиназ, фосфолипаз, систем биосинтеза белков, фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, сократительного аппарата клетки и т. д. Эта первая, обратимая стадия в определенной степени направлена на компенсацию нарушений, вызываемых повреждающим агентом, будь то компенсация на уровне данной клетки или на уровне целого организма.

При более сильном или более длительном воздействии повреждающего фактора имеет место также нарушение функций клеток, которое приводит к ухудшению функционирования ткани и органа в целом. Изменения, наблюдаемые при

этом в клетке, напоминают изменения в погибших клетках, но они обратимы; такое состояние клеток называется **паранекрозом**. Внешне паранекроз проявляется в помутнении цитоплазмы, вакуолизации, появлении грубодисперсных осадков, увеличении проникновения в клетку различных красителей. Если часть клеток в ткани погибла окончательно, а другие продолжают функционировать, то такое состояние «между жизнью и смертью» называют **некробиозом** (от греч. *nekros* — мертвый и *bios* — живой). Наконец, гибель клеток, т. е. такое их повреждение, которое в условиях организма необратимо, называют **некрозом**. Некроз сопровождается активацией ряда лизосомальных ферментов (например, фосфолипаз и протеаз), разрушением других клеточных структур. Этот процесс называется **аутолизом**. Аутолиз необходим для удаления мертвых клеток и замены их новыми клетками или элементами соединительной ткани.

Физико-химические механизмы нарушения функций биологических мембран и повреждения клеток

Повреждение компонентов биологических мембран при патологических процессах. Биологические мембраны выполняют множество функций, нарушение любой из которых может привести к изменению жизнедеятельности клетки в целом и даже к ее гибели. Наиболее тяжелые последствия вызывает повреждение липидного слоя мембран, называемого часто липидным бислоем, так как он образован двумя слоями липидных молекул. Изменение свойств липидной фазы мембран (вязкости, поверхностного заряда, полярности, а в конечном итоге работы мембранных ферментов и рецепторов) под действием неблагоприятных факторов приводит к дезорганизации согласованной работы элементов мембраны и нарушению ее функционирования.

Действие многих токсических соединений направлено на белковые компоненты клеточной мембраны. Например, цианистый калий блокирует цитохромоксидазу — фермент, входящий в состав внутренних мембран митохондрии. Ионы тяжелых металлов (ртуть, серебро, свинец) связывают SH-группы белков, в том числе мембранных ферментов и ионных каналов вызывая их инактивацию. На белки клеточных мембран или элементы направлено действие многих ядов и большинства бактериальных токсинов. Изменения в активности мембранных ферментов, каналов и рецепторных белков приводят к нарушению функции клеток, органов и развитию болезней.

Причины повреждения мембран Непосредственные факторы, вызывающие нарушение структуры и функции мембран в живом организме, можно назвать мембранотропными повреждающими агентами. По своему происхождению они бывают внеклеточными и внутриклеточными. По своей природе мембранотропные повреждающие агенты можно разделить на:

- механические;
- электрические;
- радиационные;
- химические.

В подавляющем большинстве случаев нарушение нормального функционирования мембран в клетке обусловлено воздействием различных химических соединений. Из внеклеточной среды на плазматические мембраны действуют антитела (если они появляются в организме), микробные токсины и токсические соединения другого происхождения (вещества, входящие в яд змеи, скорпиона, пчелы, осы, промышленные яды и т. д.). Изменение рН в окружающей среде, недостаток кислорода, хотя и не приводят непосредственно к повреждению мембранных структур клеток, вызывают изменения в обмене веществ, которые могут затем послужить причиной повреждения биологических мембран.

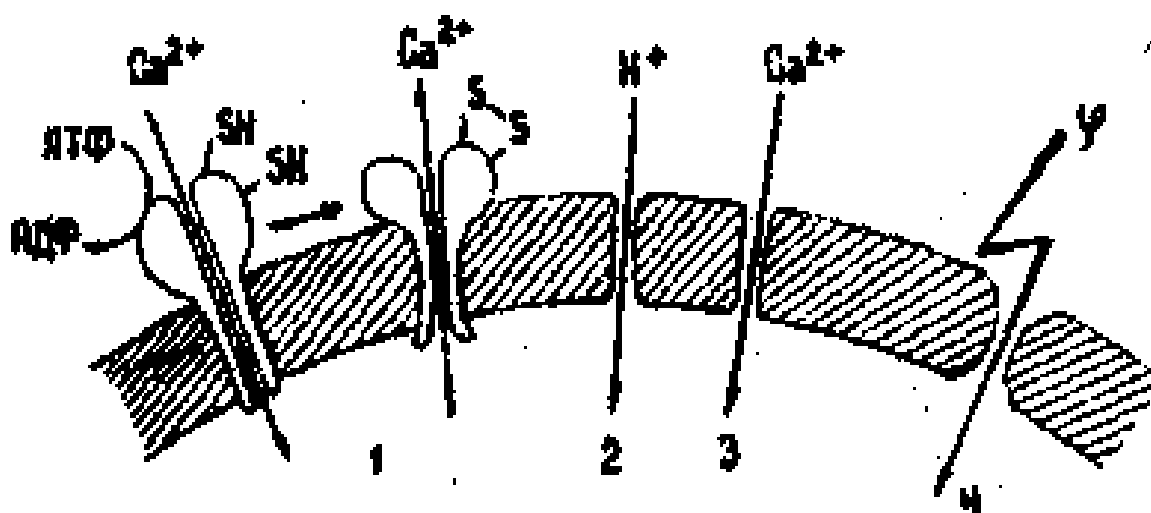


Рис. 2 Нарушение барьерных свойств мембран при перекисном окислении липидов.

1 – нарушение транспорта кальция в результате инактивации фермента кальцийтранспортной АТФ-азы (приводит к увеличению концентрации ионов кальция в клетке и ее повреждению); 2, 3 – при повреждении клеточной мембраны продуктами перекисного окисления липидов она становится проницаемой для ионов водорода (приводит к нарушению энергообмена и «энергетическому голоду» клетки), одновременно в цитоплазму входят ионы кальция; 4 – электрической пробой клеточной мембраны (в результате нарушения стабильности липидного слоя).

К основным внутриклеточным химическим повреждающим агентам следует в первую очередь отнести свободные радикалы и избыток ионов кальция. Активация процессов, сопровождающихся образованием свободных радикалов, как правило, приводит к нарушению функционирования клеточных структур, включая биологические мембраны. Увеличение концентрации ионов кальция в клетке выше 10^{-6} – 10^{-5} моль/л вызывает активацию сократительных структур цитоплазмы и ряда ферментных систем, дезорганизацию внутриклеточных процессов. Наиболее тяжелые последствия действия избытка ионов кальция в клетке связаны с тем, что эти ионы активируют мембраносвязанные ферменты - фосфолипазы,

которые гидролизуют фосфолипиды и разрушают таким образом липидный слой в мембранах.

Одним из наиболее изученных и фундаментальных механизмов повреждения клеточных мембран различными агентами является процесс перекисного окисления липидов. Самой важной особенностью реакций перекисного окисления является их цепной характер и обязательное участие свободных радикалов в их реализации. Свободные радикалы отличаются от обычных молекул нечетным числом электронов, наличие которых придает радикалам высокую химическую реакционную способность. Свободные радикалы могут образовываться во многих процессах: при ультрафиолетовом радиационном облучении, метаболизме различных промышленных ядов (тетрахлорметан, хлороформ, вещества имеющие в своей структуре аллильную группу, полициклические ароматические углеводороды). В зависимости от своей структуры и физико-химических свойств они способны вызывать повреждение и изменение свойств и функций не только липидных мембран клетки, но и повреждать нуклеиновые кислоты (вызывая разрыв нитей ДНК) и оказывать, в зависимости от условий, различные неблагоприятные воздействия на клеточные структуры.

2. Основные понятия токсикокинетики

2.1. Пути поступления ядов в организм

Резорбция в ротовой полости Многие токсиканты достаточно быстро всасываются уже в ротовой полости. Эпителий полости рта не представляет собой значительной преграды на пути ксенобиотиков. В резорбции участвуют все отделы ротовой полости. Хотя площадь поверхности не велика, однако слизистая здесь хорошо снабжается кровью. Поскольку рН слюны лежит в диапазоне 6,6 - 6,9, то есть незначительно отличается от рН крови, эта характеристика мало сказывается на процессе резорбции ксенобиотиков - слабых электролитов (кислот и оснований). Проникать через слизистые могут лишь вещества, находящиеся в полости рта в молекулярной форме. Поэтому растворы лучше резорбируются, чем взвеси. Раствор обволакивает всю поверхность ротовой полости, покрывая слизистую пленкой. Взвеси плохо растворимых веществ во-первых имеют меньшую площадь контакта с поверхностью слизистой, во-вторых большая часть вещества находится в агрегатном состоянии, препятствующем резорбции. Оттекающая от слизистой полости рта кровь поступает в верхнюю полую вену и потому всосавшееся вещество попадает непосредственно в сердце, малый круг кровообращения, а затем и общий кровоток. В отличие от других способов проникновения через слизистые желудочно-кишечного тракта, при резорбции в ротовой полости, всосавшиеся токсиканты распределяются в организме минуя печень, что сказывается на биологической активности быстро метаболизирующих соединений

Энтеральный (пероральный) путь – внутрижелудочный способ попадания веществ в организм. В данном случае всасывание наиболее интенсивно происходит в кишечнике, так как слизистая оболочка желудка имеет большую толщину, малую поверхность, покрыта слизью. Особенности этого способа поступления веществ:

- Необходимым условием резорбции вещества в желудке является его растворимость в желудочном соке. Потому практически не растворимые в воде вещества, даже в случае высокой растворимости в жирах, здесь не всасываются

- вещества могут разрушаться соляной кислотой желудочного сока;

- Если токсикант поступает в желудок с пищей, то возможно взаимодействие с её компонентами: растворение в жирах и воде, абсорбция белками и т.д. Химические вещества могут образовывать комплексные, нерастворимые и не всасывающиеся соединения со слизью, желчью, компонентами пищи;

- Из пустого желудка вещества всасываются лучше чем из наполненного.

- Эпителий кишечника более тонкий, имеет гораздо большую всасывающую поверхность.

- отравления при данном способе поступления веществ имеют, как правило, случайный или суицидальный характер;

Парентеральные пути (т.е. через покровы) – вещества попадают в организм при подкожном, внутримышечном, внутривенном введении путем инъекций.

Особенности этого способа поступления веществ:

- эффект наступает в несколько раз быстрее, чем при внутрижелудочном поступлении вещества;

- доза вызывающая токсический эффект гораздо ниже, чем при внутрижелудочном введении, так как вещество непосредственно поступает в кровоток, минуя печень;

- как правило парентеральные пути поступления веществ в организм (и отравления) имеют место при назначении лекарств, злоупотреблениях наркосодержащими препаратами или с суицидальной целью, а также при укусах ядовитых змей и насекомых.

Ингаляционный путь – поступление веществ через дыхательные пути в легкие, где происходит их всасывание через капиллярные стенки альвеол. Таким способом в организм могут попадать летучие органические жидкости (хлороформ, диэтиловый эфир, ацетон, дихлорэтан и т.д.), различные газы, а также высокодисперсные порошкообразные вещества. Для этого способа поступления веществ характерно достаточно быстрое развитие биологического эффекта, так как легкие имеют большую площадь поверхности (150 – 200 м²).

Накожный путь – путем всасывания через кожные покровы в организм могут попадать только высоколипофильные вещества, способные растворяться в липидах биологических мембран (ароматические и алифатические углеводороды,

некоторые спирты, диметилсульфоксид и т.д.). На скорость резорбции влияют многочисленные факторы, среди которых важнейшие: площадь и локализация резорбирующей поверхности; интенсивность кровоснабжения кожи; свойства токсиканта.

Повреждение рогового слоя эпидермиса и жировой смазки кожи (кератолитическими средствами, органическими растворителями) приводит к усилению резорбции токсикантов. Механическое повреждение кожи с образованием дефектов, особенно обширных, лишает её барьерных свойств. Увлажненная кожа лучше всасывает токсиканты, чем сухая.

Необходимо отметить, что ингаляционный и накожный пути поступления веществ в организм являются наиболее вероятными при отравлениях в условиях химического производства, в чрезвычайных аварийных ситуациях так как не требуют каких-то дополнительных манипуляций со стороны человека (употребления внутрь или инъекции).

2.2. Всасывание веществ

Всасывание – преодоление веществами липопротеиновой клеточной мембраны.

Различают следующие виды всасывания:

1. Пассивная диффузия – движение молекул вещества через клеточную мембрану по градиенту концентрации (из зоны с большей концентрацией в зону с меньшей концентрацией).

2. Простая диффузия – путем растворения в липидном бислое клеточной мембраны. Необходимо отметить, что пассивной и простой диффузией через клеточную мембрану переносится большинство чужеродных веществ.

3. Фильтрация через поры клеточной мембраны – происходит с током воды и зависит от размеров молекул вещества. Только очень небольшие молекулы подвергаются фильтрации (глюкоза, мочевины, тиомочевина, цианиды и т.д.)

4. Активный транспорт – перенос против градиента концентрации, при участии «белков – переносчиков» и с затратой энергии клетки. В основном активным транспортом в клетку переносятся эндобиотики – естественные вещества организма, необходимые для нормального функционирования клетки (гормоны, йод).

5. Пиноцитоз – характерен для переноса очень крупных молекул и осуществляется путем инвагинации (вдавливания) клеточной мембраны с образованием вакуоли (пузырька) вокруг молекулы вещества. Эта вакуоль мигрирует внутрь клетки (полипептиды, витамин В₁₂, эритромицин и т.д.).

2.3. Барьеры для чужеродных веществ в организме

Из крови вещества поступают в организм, преодолевая **гистогематические барьеры** – барьеры разделяющие кровь (haema) и ткань (hystos):

Капиллярная стенка – капилляры являются мельчайшими кровеносными сосудами, пронизывающими все ткани организма, капилляры легко проницаемы как для липофильных, так и для гидрофильных веществ. Стенка капилляра представляет собой пористую мембрану. Её толщина в различных тканях колеблется от 0,1 до 1,0 мкм. Для капилляров большинства тканей человека характерны поры диаметром, в среднем, около 2 нм. Площадь поверхности, занимаемая порами, составляет около 0,1% общей площади капиллярного русла. Поры представляют собой промежутки между эндотелиальными клетками. Наличие пор делает мембрану капилляра проницаемой для водорастворимых веществ. Стенки капилляров мышц млекопитающих имеют поры диаметром 3 - 4 нм, поэтому они не проницаемы для гемоглобина ($r = 3,2$ нм) и сывороточных альбуминов ($r = 3,5$ нм), но проницаемы для таких веществ как инулин ($r = 1,5$ нм) и миоглобин ($r = 2$ нм). В этой связи проникновение очень многих ксенобиотиков в кровь вполне возможно при их введении в мышцы.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – разделяет кровь и головной мозг. Через ГЭБ путем простой диффузии проникают только высоколипофильные вещества. При воспалительном процессе (например, при клещевом энцефалите) проницаемость ГЭБ для ксенобиотиков резко возрастает.

Эффективный радиус пор капилляров мозга значительно меньше, чем в других тканях и составляет, например, у кролика 0,7 - 0,9 нм.

Гематоэнцефалический барьер формируется благодаря уникальным особенностям анатомических структур головного мозга. Во-первых, эндотелий капиллярного русла головного мозга отличается от эндотелия других органов чрезвычайно тесным контактом клеток друг с другом. Эффективный радиус пор капилляров мозга значительно меньше, чем в других тканях и составляет, например, у кролика 0,7 - 0,9 нм. Крупные молекулы не в состоянии проникать через эндотелиальный барьер. Водорастворимые и заряженные молекулы могут проходить непосредственно через биомембраны и цитоплазму эндотелиальных клеток только в том случае, если имеют малые размеры (CN). В норме эндотелиальные клетки мозга лишены способности к пиноцитозу. Лишь при некоторых патологических состояниях (гипоксия) в ЦНС в эндотелии образуются пиноцитарные вакуоли, при этом возрастает проницаемость гематоэнцефалического барьера, увеличивается уязвимость мозга для действия токсикантов.

Плацентарный барьер – разделяет кровообращение матери и плода. К плоду поступают только несвязанные с белками, липидорастворимые вещества с небольшим молекулярным объемом. Высокомолекулярные вещества не проникают через плацентарный барьер.

Гематофтальмический барьер – разделяет кровь капилляров и внутриглазную жидкость в камерах глаза. Через гематофтальмический барьер проникают только высоколипофильные вещества.

2.4. Депонирование веществ в организме

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

Депонирование имеет три основные причины: 1. Активный захват клетками ксенобиотика с последующим его удержанием; 2. Высокое химическое сродство вещества к определенным биомолекулам; 3. Значительная растворимость ксенобиотика в липидах.

В крови вещества транспортируются в форме комплексов (депо) с белками крови. Плазма крови человека содержит около 75 мг/мл белка. Основная масса представлена альбуминами: 35 - 55 мг/мл, выполняющими, главным образом, транспортные функции. К числу других групп относятся белки свертывающей системы крови, иммуноглобулины, белки системы комплемента, ингибиторы протеолиза, липо- и гликопротеины. Взаимодействие этих белков с ксенобиотиками приводит к понижению концентрации свободно циркулирующих в плазме веществ, вследствие чего понижается фракция токсиканта, способного к диффузии в ткани. Липофильные вещества, взаимодействуют в основном с липопротеинами. Водно-растворимые токсиканты прежде всего связываются с альбуминами и кислыми α_1 -гликопротеидами. Концентрация последних в плазме крови составляет около 0,9 мг/мл. Слабые кислоты связываются с альбуминами, слабые основания связываются с кислыми α -гликопротеинами. Взаимодействие с белками носит в основном обратимый характер, т.е. не приводит к образованию ковалентных связей) и происходит в основном за счет ван-дер-ваальсовых, ионных, дипольных сил, водородных связей. В ряде случаев образуются реактивные электрофильные метаболиты веществ, которые взаимодействуют с белками крови по свободнорадикальному механизму с образованием ковалентных связей.

Депонированные в комплексе с белками вещества не оказывают биологического действия. Поэтому при дефиците белков крови (голодание, заболевания печени, паразитии, несбалансированное питание, ожоги) возрастает доля свободной (несвязанной с белками крови) фракции вещества с усилением его биологической активности (токсичности).

Кроме того, связывание веществ с белками зависит:

- от возраста - у детей и у пожилых людей синтез альбуминов крови снижен;

- от пола – у женщин и самок млекопитающих женские половые гормоны (эстрогены) могут вытеснять ряд веществ из связи с альбуминами крови. К концу

беременности у женщин, свиней и обезьян снижается синтез альбуминов, что приводит к снижению связывания веществ с белками крови.

Различные вещества могут образовывать комплексы и депонироваться не только с белками. Вещества с высокой липофильностью депонируются в жировой ткани. Таким образом, в организме в течение многих лет сохраняются полигалогенированные ароматические углеводороды (ПАУ), некоторые хлорорганические инсектициды (ДДТ и т.д.). Из жировых депо они способны вновь поступать в кровь и различные ткани и оказывать свое действие в течение продолжительного времени.

Кроме того, различные токсиканты могут образовывать с биологическими молекулами ковалентные связи и таким образом накапливаться в тканях. Типичными примерами являются алкилирующие агенты типа ипритов, взаимодействующие с нуклеиновыми кислотами, многие металлы, образующие ковалентные связи с белками и другими лигандами и т.д. Мышьяк вследствие высокого сродства к кератину депонируется в ногтях и волосах. Свинец депонируется в костной ткани. Чрезмерное поступление железа в организм приводит к развитию гемосидероза, который может сохраняться на протяжении всей жизни. Некоторые вещества способны избирательно накапливаться в отдельных органах (например, сердечные гликозиды создают в сердце концентрацию в 4-10 раз большую, чем в крови). Тетрациклин избирательно накапливается в костной ткани.

2.5. Элиминация веществ из организма

Элиминация (от лат. *eliminatum* – выносить за порог, удалять) – удаление чужеродных веществ (ксенобиотиков) из организма в результате биотрансформации и с естественными отправлениями (экскреции).

При математическом моделировании процессов распределения и выведения лекарств и токсинов, организм обычно условно представляют в виде двух-камерной модели:

- центральная камера (кровь и органы, интенсивно омываемые кровью);
- периферическая камера (мышцы, кожа, жировые депо).

Окончательно элиминация происходит только из центральной камеры. Вещества, находящиеся в периферической камере, предварительно транспортируются с током крови в центральную камеру, а затем подвергаются элиминации.

Процессы элиминации описывают рядом параметров:

1. Константа скорости элиминации – часть от концентрации вещества в крови, удаляемая за единицу времени (в %).

2. Период полувыведения – время, за которое концентрация вещества в крови уменьшается в 2 раза ($T_{1/2}$).

3. Общий клиренс (от англ. *clearance* – очищение) – объем жидких сред организма, освобождающихся от вещества в результате биотрансформации,

выведения с желчью и мочой (в мл/мин·кг). Различают почечный и печеночный клиренс. Клиренс зависит от состояния ферментных систем и интенсивности кровотока.

Основным этапом элиминации веществ из организма является биотрансформация.

Биотрансформация – метаболическое превращение чужеродных веществ, в результате которого они приобретают полярные группы. Это приводит к снижению их растворимости в липидах, увеличивается их водорастворимость. Вещества, как правило, теряют биологическую активность и быстро выводятся из организма.

Биотрансформация в организме чужеродных веществ является 2-фазным процессом.

I фаза – окисление, гидролиз, восстановление и т.д. Ферменты I фазы биотрансформации представлены семейством окислительных ферментов - цитохромов P-450, которые катализируют процессы окисления чужеродных веществ за счет активации молекулярного кислорода. В основном процессы окисления ксенобиотиков протекают в печени.

II фаза – конъюгация (или истинная детоксикация) осуществляется ферментами конъюгации (УДФ-глюкуронил-, глутатион-SH-трансферазы, сульфатазы, метилазы и пр.), которые внедряют в окисленную молекулу вещества остаток глюкуроновой, серной, уксусной кислоты, метильную группу или остаток глутатиона.

3. Основные понятия токсикодинамики

3.1. Рецепторы

Токсикодинамика – раздел токсикологии изучающий механизмы и локализацию действия ядовитых веществ в организме.

При характеристике токсикодинамики веществ различают первичную и вторичную реакции на действие БАВ (в том числе и ядов).

Первичная реакция – представляет собой взаимодействие молекул вещества с циторекцепторами или их аналогами. В результате развивается **вторичная реакция** – в виде изменения метаболизма клеток, функций органов и тканей и всего организма в целом.

Механизмы действия почти всех биологически активных веществ (БАВ) основаны на взаимодействии с рецепторами. Не обнаружено рецепторов для наркотических веществ - хлороформа, диэтилового эфира (в том числе и для ацетона и дихлорэтана), плазмозаменителей, комплекснообразователей.

Рецепторы делятся на специфические (циторецепторы) и неспецифические (случайные).

Циторекцепторы (от лат. *kytos* – клетка, *recipere* – получать) – биомакромолекулы, генетически детерминированные для взаимодействия с эндогенными биологически активными веществами организма (эндобиотиками): гормоны, нейромедиаторы, факторы роста и т.д. Рецепторную функцию могут

выполнять ферменты, транспортные белки. Таким образом, циторепторы являются своеобразными хемоанализаторами состава внешней и внутренней среды клетки. Специфические циторепторы могут быть локализованы внутриклеточно (например, быть связанными с ДНК), определенные участки ДНК сами могут исполнять роль рецепторов. Кроме того, ряд циторепторов может располагаться в синапсах на пре- и постсинаптических мембранах (например, рецепторы ацетилхолина, норадреналина, дофамина, опиатные рецепторы), на внешних мембранах клетки и т.д. Роль неспецифических рецепторов могут выполнять любые белковые или липопротеиновые молекулы (например, альбумины сыворотки крови, молекулы гемоглобина и т.д.), а также транспортные белки и ферменты ионных каналов .

В структуре циторепторов присутствуют *регуляторный домен* (необходим для связывания с лигандами), и *эффекторный домен* (его конформация способна изменяться в результате взаимодействия с лигандом, что приводит к передаче информации в клетку).

Молекулы БАВ устанавливают с рецепторами непрочные физико-химические связи по принципу комплементарности (ключ – замок). Активные центры в молекулах БАВ взаимодействуют с активными центрами рецепторов. Необратимые, ковалентные связи с рецепторами устанавливают лишь некоторые вещества, например необратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ОВ - зарин, зоман).

По отношению к циторепторам молекулы БАВ обладают *аффинитетом* и *внутренней активностью*.

Аффинитет (сродство) определяется способностью молекулы вещества образовывать лиганд-рецепторный комплекс. Аффинитет обусловлен пространственной трехмерной конформацией молекулы вещества и соответствием ее связывающим фрагментам рецептора.

Внутренняя активность – выражается в способности вещества изменять конформацию рецептора, т.е. создавать его активную конформацию приводящую к передаче сигнала на исполнительные структуры и возникновению клеточного ответа, реакции. Внутренняя активность обусловлена физико-химическими свойствами молекул вещества.

Молекулы чужеродных веществ способны взаимодействовать с различными циторепторами, так как могут иметь сходные с молекулами эндобиотиков конформации и физико-химические свойства, соответственно проявлять аффинитет и внутреннюю активность по отношению к циторепторам, а в ряде случаев и вытеснять эндогенные лиганды из связи с рецепторами (например, морфин и эндогенные опиаты).

В зависимости от уровня аффинитета и внутренней активности БАВ делятся на 2 группы:

- *Агонисты* (греч. agonistes – соперник), или *миметики* (греч. mimeomai – подражать) – вещества с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью. Полные агонисты вызывают максимальный клеточный ответ, частичные агонисты вызывают более слабый клеточный ответ.

- **Антагонисты** (antagonisma – борьба), или блокаторы – вещества с высоким аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Они экранируют циторесепторы от действия эндогенных лигандов и препятствуют развитию клеточного ответа.

3.2. Виды действия химических веществ на организм

Химические вещества могут оказывать **местное** и **резорбтивное** действие.

Местное действие – изменения, вызываемые БАВ на месте применения (на пример - боль, покраснение, отек под действием раздражающих веществ).

Резорбтивное действие – эффекты, вызываемые БАВ, после их резорбции (всасывания) в кровь и проникновения через гистогематические барьеры к рецепторам (например, наркотическое опьянение и сон после введения морфина).

Действие БАВ может быть **прямым** и **косвенным**.

Прямое действие (или первичное) – изменения функций органов в результате действия БАВ непосредственно на клетки этих органов. Например, сердечные гликозиды увеличивают силу сердечных сокращений в результате действия на клетки сердечной мышцы.

Косвенное действие – изменения функций органов в результате действия БАВ на другие органы, функционально связанные с первыми (сердечные гликозиды оказывают мочегонное действие, не оказывая прямого влияния на клетки почек, что обусловлено усилением кровотока в почках и повышением фильтрации и образования мочи).

Частным случаем косвенного действия является **рефлекторное действие** – изменения функции органов в результате прямого действия БАВ на чувствительные нервные окончания. Возбуждение нервных окончаний сопровождается возникновением нервного импульса, который по рефлекторным дугам при участии центральной нервной системы (ЦНС) передается на исполнительные органы (например: отхаркивающее, рвотное действие, спазм дыхательных путей при вдыхании раздражающих веществ).

Кроме того, различают **обратимое** и **необратимое** действие БАВ.

Обратимое действие обусловлено установлением молекулами БАВ непрочных физико-химических (нековалентных) связей с рецепторами, с последующей диссоциацией этого комплекса и элиминацией БАВ и исчезновением эффекта.

Необратимое действие возникает в результате образования молекулами БАВ ковалентных связей с рецепторами. Как правило, это характерно для веществ, при окислительном метаболизме которых образуются свободные радикалы (производные гидразина, алифатические галогенуглеводороды). Кроме того, это может быть результатом воздействия ионизирующей радиации.

Ряд БАВ обладает **избирательным действием**: они влияют только на функции определенных органов или тканей, что обусловлено избирательным связыванием с рецепторами или избирательным накоплением.

3.3. Функциональные изменения, вызываемые химическими веществами в организме.

Вещества могут вызывать в организме как **функциональные**, так и **органические** изменения.

Функциональные изменения – изменения функций органа (учащение дыхания).

К функциональным изменениям, которые могут вызывать БАВ в организме, относятся:

Возбуждение – повышение функции органа выше нормы (например, повышение работоспособности или частоты сердечных сокращений под влиянием кофеина, учащение дыхания при вдыхании паров аммиака).

Успокоение – возврат повышенной функции к норме (снижение повышенной при лихорадке температуры тела под влиянием жаропонижающих средств).

Угнетение – снижение функции органа ниже нормы (торможение дыхательного центра головного мозга и урежение ритма дыхания при вдыхании высоких концентраций ацетона, хлороформа, дихлорэтана).

Тонизирование – возврат угнетенной, сниженной функции к норме (восстановление нормальной работы сердца после применения сердечно-сосудистых средств).

Паралич – прекращение функции органа (полная остановка сердца при вдыхании высоких концентраций синильной кислоты).

Органические изменения – изменения структуры, повреждение органов и тканей (воспалительный процесс, некроз тканей при химических ожогах).

3.4. Эффекты при повторном поступлении химических веществ в организм

В условиях химического производства, работы с токсичными веществами (ракетное топливо, анестезиология), в экологически неблагоприятных районах и т.д., как правило, имеет место неоднократное (повторное) воздействие БАВ (вредных веществ) на организм. Повторное поступление и воздействие БАВ на организм сопровождается рядом эффектов:

Кумуляция (лат. *simulatio*) – накопление. Различают два вида кумуляции:

Материальная кумуляция – накопление в организме молекул БАВ обладающих низким печеночным или почечным клиренсом и длительным периодом полувыведения. Способностью к материальной кумуляции обладают различные вещества: лекарства – барбитураты, сердечные гликозиды; пестициды типа ДДТ, полихлорированные углеводороды и т.д. Материальная кумуляция возможна при заболеваниях печени, почек, при недостаточности ферментных систем у детей и пожилых людей.

Функциональная кумуляция может проявляться в виде функциональных и органических изменений уже после элиминации вещества из организма

(хронический алкоголизм, нарушения дыхания и функций сосудов при отравлении свинцом).

Отрицательное значение кумуляции обусловлено опасностью интоксикации в результате суммирования дозы повторно поступившего вещества с его количеством, сохранившимся в организме от предыдущего поступления.

Кроме того, повторное поступление и воздействие БАВ на организм может сопровождаться развитием **привыкания**.

Привыкание (толерантность) – уменьшение биологических (в том числе и токсических) эффектов, вызываемых веществом, в организме при его повторном поступлении и воздействии на организм. Привыкание может быть **врожденным** и **приобретенным**.

В основе **врожденного привыкания** лежат генетические факторы. **Приобретенное привыкание** может быть связано с токсикокинетическими и токсикодинамическими механизмами.

Токсикокинетические механизмы привыкания:

1. Нарушение (снижение скорости и полноты) всасывания, например, мышьяковистый ангидрид всасывается из кишечника только в условиях щелочной среды. При повторном введении этот яд вызывает воспалительный процесс в кишечнике (энтерит), что создает, кислую среду. В итоге, собаки в течение двух лет получавшие его в малых дозах без труда переносят дозу 2,5 г, но при внутривенном введении гибнут от дозы 2 мг.

2. Изменение (повышение) активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков, например, снотворное лекарство фенобарбитал, некоторые полихлорированные дифенилы, ДДТ ускоряют собственный метаболизм при повторных введениях.

Токсикодинамические механизмы привыкания :

1. Десенситизация – снижение чувствительности рецепторов.
2. Даун-регуляция – снижение количества рецепторов.
3. Нарушения метаболизма в эффекторных (ответственных за эффект) клетках.

4. Снижение возбудимости нервных окончаний.

5. Тахифилаксия (лат. tachys – быстрый, phylaxis – защита) – быстрое привыкание (в течение нескольких часов). Чаще всего связано с истощением клеточных ресурсов (например, для эфедрина, действующего за счет стимуляции выброса норадреналина в синапсах, тахифилаксия обусловлена быстрым истощением запасов норадреналина).

6. Пристрастие характеризуется изменением поведения, когда нормальная жизнедеятельность невозможна без приема новых доз БАВ. Это характерно для веществ с психотропным действием, вызывающих эйфорию (греч. eu – хорошо, phero – переношу), наркотическое опьянение: опиатные наркотики, гашиш, некоторые летучие органические вещества (ацетон, дихлорэтан).

3.5. Эффекты при совместном поступлении химических веществ в организм

Как правило, в условиях химического производства, при лечении болезней и т.д. организм подвергается воздействию не одного, а одновременному воздействию сразу нескольких БАВ. При этом большинство соединений (действуя в достаточной дозе) таким образом изменяют состояние организма, что последующий контакт с другими ксенобиотиками приводит к формированию эффектов качественно и количественно отличающихся, от вызываемых ими у интактных организмов, т.е. вызывают аллобиотические состояния.

Одновременно поступающие в организм вещества могут вызывать эффекты *синергизма* и *антагонизма*.

Синергизм (греч. Synergos – вместе) – усиление действия одного вещества другим. Различают *суммированный* и *потенцированный* виды синергизма.

Суммированный синергизм, или *аддиция*, (лат. отенцир – добавление), – арифметическое суммирование эффектов отдельных веществ. Характерно для веществ, близких по химической структуре и физико-химическим свойствам, вызывающих биологический эффект по одному и тому же механизму, действующих на одни и те же рецепторы, клетки, органы (например, метанол и этанол как вещества вызывающие опьянение, хлороформ и четыреххлористый углерод как печеночные яды).

Потенцированный синергизм, или *супераддиция*, – действие комбинации веществ превышает арифметическую сумму эффектов отдельных веществ. В основе этого явления лежат токсикокинетические и токсикодинамические механизмы:

- изменение (усиление) всасывания (этиловый алкоголь усиливает всасывание фосфорорганических соединений и многих других веществ, многие липофильные вещества быстрее и в большем объеме всасываются на фоне приема жирной пищи). Соответственно это приводит и к усилению токсичности веществ;

- вытеснение одного вещества другим из связи с белками крови (эстрогены способны вытеснять другие вещества из связи с альбуминами крови, что приводит к усилению токсичности последних);

- повышение проницаемости мембран;

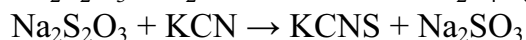
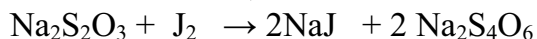
- ингибирование (замедление) метаболизма – фосфорорганические соединения блокируют фермент гидролизующий ацетилхолин, что приводит к накоплению ацетилхолина в нервных окончаниях и усилению его действия (судороги), ингибитор фермента альдегиддегидрогеназы «Тетурам» усиливает токсичность уксусного альдегида;

Антагонизм – ослабление действия одного вещества другим:

- физический антагонизм – уменьшение всасывания и резорбтивного действия в результате адсорбции (активированный уголь, белая глина, ионообменная смола, пища);

- химический антагонизм – уменьшение всасывания и резорбтивного действия в результате химического взаимодействия в желудочно-кишечном тракте или крови с образованием неактивных продуктов (например, натрия тиосульфат

превращает высокотоксичный молекулярный йод в нетоксичные йодиды, цианистый калий в безопасный роданид калия, углеводы пищи взаимодействуют с цианидами с образованием невсасывающихся комплексных соединений);



- физиологический (функциональный) антагонизм – когда два вещества оказывают разнонаправленное (возбуждение-угнетение) действие на функцию клеток и органов.

3.6. Зависимость токсических эффектов химических веществ от дозы

Для большинства химических веществ характерно действие по «пороговому принципу» - причинно-следственная связь между фактом действия вещества и развитием процесса носит безусловный характер: при действии веществ в дозах ниже определенных уровней токсический процесс не развивается; при достижении определенной дозы процесс развивается непременно. Зависимость «доза-эффект» прослеживается на уровне каждого отдельного организма, при этом, чем больше доза, тем значительнее проявления токсического процесса. К этой группе относятся: интоксикации, транзиторные токсические реакции, некоторые аллобиотические состояния.

Доза – определенное количество вещества, поступившее в организм. Как правило, дозы выражаются в мг на кг веса (мг/кг).

В токсикологии различают **токсические** и **летальные** дозы веществ.

Токсические дозы:

минимальная токсическая доза – доза, вызывающая слабовыраженные симптомы отравления в 10 % случаев;

средняя токсическая доза – доза, вызывающая отравление средней тяжести в 50 % случаев;

максимальная токсическая доза – доза, вызывающая отравление в 100 % случаев.

Летальные (смертельные) дозы:

- минимальная летальная доза (ДЛ₁₀) – доза, вызывающая гибель в 10 % случаев;

- средняя летальная доза (ДЛ₅₀) – доза, вызывающая гибель в 50 % случаев;

- максимальная летальная доза (ДЛ₁₀₀) – доза, вызывающая гибель в 100 % случаев.

КВИО – коэффициент возможного ингаляционного отравления (отношение максимально достижимой концентрации вещества в воздухе при 20 С к ЛК₅₀).

ЛК₅₀ - летальная концентрация вещества вызывающая при вдыхании при 20 С гибель 50% животных (время инкубации в камере для мышей – 2 часа, для крыс - 4 часа), выражается в мг/м³

При характеристике сильнодействующих ядовитых веществ (СДЯВ) или аварийных химически опасных веществ (АХОВ) используются следующие виды доз:

Токсодоза – количественная характеристика токсичности вещества (отравляющего или СДЯВ), соответствующая определенному уровню поражения при его воздействии на живой организм. Определяется для ингаляционных и кожно-резорбтивных поражений.

Ингаляционная токсодоза – произведение средней концентрации вещества, воздействующего через органы дыхания и времени пребывания человека в зараженном воздухе. Измеряются в г х мин/м³.

Средняя смертельная токсодоза – LC_{tx} – ингаляционная доза, вызывающая смертельный исход у X % пораженных (X=50 или 100). L – летальный, C – концентрация, t – время экспозиции.

Средняя выводящая из строя токсодоза – IC_{tx} – ингаляционная токсодоза обеспечивающая выход из строя X % пораженных (50 или 100). I от англ. – Incapability (небоеспособный), C – концентрация, t – время экспозиции.

Средняя пороговая токсодоза – PC_{tx} – ингаляционная токсодоза вызывающая начальные симптомы поражения у X% пораженных (50 или 100). P – от англ. Primary (начальный), C – концентрация, t – время экспозиции.

Кожно-резорбтивная токсодоза – количество вещества воздействующего на человека через кожу и слизистые оболочки или при заглатывании.

4. Виды токсичности

4.1. Острая и хроническая токсичность

Острая токсичность - воздействие вызывающее тяжелое отравление и гибель при однократном введении. Параметрами острой токсичности является DL_{50} или LK_{50} (летальная концентрация), т.е. дозы или концентрации вещества, вызывающие гибель 50 % животных наблюдаемой группы. Наблюдения за животными ведутся в течение двух недель с момента введения. Главным критерием острой токсичности является гибель животных. Необходимо отметить, что при указании величины острой токсичности одновременно указывается способ введения вещества, который зависит от его физико-химических свойств, а также способа использования или распространения в окружающей среде (внутрижелудочно, парентерально, через дыхательные пути, накожно и т.д.), вид животного (мыши, крысы, кролики, птицы и т.д.), а также пол и возраст животных. Исследования острой токсичности, как правило, проводятся на беспородных белых мышах массой 18—24 г и белых крысах массой 180—240 г. Однородность животных (по признаку пола, возраста) в экспериментальных группах — одно из обязательных условий получения достоверных результатов. Для правильной статистической обработки в испытуемой группе должно быть не менее 6 животных на каждую исследуемую концентрацию или дозу. Летальные дозы определяются при введении животным химических соединений или их растворов, эмульсий, суспензий (в качестве растворителей могут быть использованы вода, растительное масло, полиэтиленгликоль и др.). Введение веществ в желудок производится через 1-3 ч после приема пищи с помощью зонда. Максимальная одномоментно вводимая доза не должна превышать 10 г/кг, причем мышам вводится не более 1 мл, а крысам - 5 мл. Дальнейшее наблюдение за животными проводится в том же порядке, что и при определении летальных концентраций.

Пороги токсического действия устанавливаются по неспецифическим и специфическим показателям. Исследование местного раздражающего действия и всасывания химических соединений через неповрежденную кожу (кожнорезорбтивное действие) проводится на мышах, крысах и кроликах. Кумулятивная способность веществ определяется по коэффициенту кумуляции, выявляемому на смертельном или остром пороговом уровнях. В зависимости от пути попадания в организм вещество может дозироваться на единицу массы (мг/кг), на единицу поверхности тела (мг/см²) и т.д. С понятием **острой токсичности** неразрывно связано понятие **острого отравления** – заболевания, возникающие после однократного воздействия на организм. Может возникать в результате воздействия самых различных веществ в высоких дозах и концентрациях: лекарств, промышленных химикатов, при пищевых отравлениях. Высокие концентрации паров бензина, аммиака, сероводорода, сернистого ангидрида вызывают паралич дыхательного центра и гибель. Таким образом, для ряда веществ острое отравление развивается немедленно. В то же время для некоторых веществ картина острого отравления наблюдается только через несколько часов (бромистый метил), т.е. имеет место скрытый период

отравления. Наличие такого же скрытого периода характерно и для пищевого токсина – ботулотоксина. Кроме того, скорость развития признаков отравления может зависеть от условий поступления яда в организм (наличие пищи в желудке, возраст, температура тела и т.д.).

Хроническая токсичность – воздействие, вызывающее патологические изменения в результате длительного поступления вещества в организм. Различают хроническую и субхроническую токсичность. При исследовании хронической и субхронической токсичности экспериментальные животные подвергаются длительному (субхроническая токсичность - до 1 месяца; хроническая токсичность - до 1 года) воздействию **пороговых доз** исследуемого вещества – внутрижелудочно, накожно или ингаляционно (в специальных камерах – в этом случае затравка животных ведется по 4 ч в день 5 раз в неделю.). Как правило, используются белые беспородные половозрелые крысы-самцы. Изучаемые концентрации могут быть рассчитаны по основным физико-химическим свойствам, а еще лучше - по токсикометрическим параметрам, полученным в краткосрочных опытах. Обычно испытывается не менее 2—3 концентраций, обязательно устанавливается пороговая и недействующая.

Соответственно **хронические отравления** – отравления, которые развиваются после систематического и длительного воздействия пороговых доз. В условиях химического производства или проживания в экологически неблагоприятных районах наблюдаются именно хронические отравления. Это обусловлено тем, что концентрации, вызывающие острое отравление практически недостижимы (благодаря соблюдению техники безопасности, профилактическим мероприятиям). Кроме того, вещество способное вызывать острое отравление в больших дозах, в малых дозах интенсивно расщепляется или инактивируется в организме (Fe^{2+} является ядом паралитического действия, но в организме быстро окисляется до Fe^{3+} и не действует). На начальном этапе воздействия симптомы хронического отравления малозаметны (это могут быть - вялость, утомляемость, нарушения работы желудка и кишечника, бронхиты), которые потом усиливаются в результате материальной и функциональной кумуляции.

Пороговые дозы (или концентрации) – дозы вызывающие минимальные (но достоверные) изменения. **Порогом воздействия** называют величину дозы или концентрации, которая вызывает переход из одного состояния биологического объекта в другое. Пороговая доза не вызывает гибели животных.

Через определенные промежутки времени производится отбор и анализ проб крови, мочи, оцениваются поведенческие реакции, работа сердца (ЭКГ), динамика массы тела. По окончании эксперимента животные умерщвляются и производится патологоанатомическое исследование внутренних органов животных. На основании полученных данных делаются выводы:

- вызывают ли вводимые пороговые дозы исследуемого вещества патологические изменения в организме при хроническом воздействии;

- выявляются потенциальные органы мишени, т.е. органы, которые наиболее подвержены вредному влиянию исследуемого вещества, и поражение которых может служить причиной гибели животных;
- определяются возможные механизмы токсического влияния вещества (гепатотоксическое, нефротоксическое действие, угнетение кроветворения и т.д.).

4.2. Специальные формы токсического процесса

К специальным формам токсического процесса относят иммунотоксичность, химический мутагенез, химический канцерогенез, репродуктивную токсичность.

Имунотоксичность - свойство ксенобиотиков вызывать нарушения функций организма, проявляющиеся неадекватными иммунными реакциями. Иммунотоксичность может проявляться в двух аспектах: как собственно повреждающее действие веществ на иммунную систему и как участие иммунной системы в реализации механизмов токсического действия ксенобиотиков. Неадекватными могут быть реакции на антигены, сам токсикант, его метаболиты и на комплексные антигены, образующиеся в организме при интоксикациях. В основе нарушений могут лежать разнообразные эффекты, от грубого повреждения стволовых клеток костного мозга, до нарушения процессов жизнедеятельности в иммунокомпетентных клетках. Следствиями иммунотоксического действия ксенобиотиков являются:

- угнетение иммунного ответа (иммуносупрессия) - подавление иммунного ответа организма на антигены;

- формирование гиперчувствительности к антигенам (аллергизация);

- инициация аутоиммунных процессов - распознавание "чужеродного" и формирование биологической реакции на него - основная функция иммунной системы. Для того, чтобы реагировать на чужое, иммунная система должна распознавать и "свое". Поломки в механизмах, позволяющих иммунокомпетентным структурам отличать своё от чужого лежат в основе аутоиммунных процессов. Количество болезней и синдромов, в основе которых лежат аутоиммунные процессы неуклонно возрастает.

Химический мутагенез – возникновение наследуемых изменений генетической информации, хранящейся в ДНК клеток (мутаций) по действием химических веществ). Различные факторы химической и физической природы способны вызывать мутации. Наиболее изученными являются последствия действия ионизирующей радиации и таких веществ, как сернистый и азотистый

иприты, эпоксиды, этиленмин, метилсульфонат и т.д. Химические вещества, способные вызывать мутации называются **мутагенами**.

Далеко не всякая модификация молекулы ДНК (мутация) является опасной для организма. Более того, эволюция была бы не возможна без мутаций, поскольку именно она лежит в основе изменчивости. Опасность представляет случайный, ненаправленный мутагенез, как правило, несущий для организма негативные последствия. Неблагоприятные эффекты мутагенеза определяются тем, в клетках какого типа он реализуется: половых или соматических, стволовых и делящихся или созревающих и зрелых. Результатом грубых мутаций половых клеток и делящихся клеток развивающегося плода являются: стерильность особи, врожденная патология у потомства, тератогенез, гибель плода. Мутации стволовых и делящихся соматических клеток сопровождаются структурно-функциональными нарушениями тканей с непрерывной физиологической регенерацией (система крови, иммунная система, эпителиальные ткани) и канцерогенезом. Повреждение токсикантом ДНК зрелой соматической клетки не приводит к пагубным последствиям для организма.

Основными видами мутаций, вызываемых химическими веществами, являются: 1) точечная мутация, связанная с модификацией одного нуклеотида в структуре ДНК, (замещение нуклеотида, выпадение нуклеотида из цепи, включение дополнительного нуклеотида в цепь); 2) хромосомные aberrации, т.е. изменение структуры хромосом (разрывы молекул ДНК, транслокации фрагментов ДНК) или числа хромосом в клетке.

Химический канцерогенез. Канцерогенами называются химические вещества, воздействие которых достоверно увеличивает частоту возникновения опухоли ей или сокращает период их развития у человека или животных.

Следует различать понятия "канцерогенная активность" ("канцерогенность") и "канцерогенная опасность" вещества. Канцерогенная активность свидетельствует о способности вещества индуцировать развитие злокачественных новообразований, позволяет осуществлять сравнение веществ по этому признаку при непосредственном воздействии их на биологический объект. Канцерогенная опасность включает в себя дополнительные условия: распространенность вещества, возможность контакта с ним, его стабильность в окружающей среде или в местах потенциальных контактов и др.

В настоящее время около 20 веществ, достаточно широко используемых в промышленности, отнесены к числу канцерогенов для человека (однако этот список постоянно увеличивается). Кроме того, убедительно доказано, что работа на целом ряде производств сопряжена с риском канцерогенеза, хотя конкретные причины (вещества), провоцирующие процесс не установлены. Это производства по синтезу аминов (рак мочевого пузыря), обработка изделий из хрома (рак

лёгких), кадмия (рак простаты), никеля (рак слизистой полости носа и лёгких), резины (рак легких), гематитовые шахты (рак лёгких).

Первым, кто осознал возможность химической этиологии рака, был Percival Pott. В 1775 году им описан рак мошонки у ряда пациентов. Все они были трубочистами, что и натолкнуло доктора Pott на мысль, что длительный контакт кожи с сажей, может приводить к развитию рака. 100 лет спустя высокая частота рака кожи была выявлена у немецких рабочих, имевших длительный контакт с каменноугольной смолой - основным ингредиентом сажи. Позже было установлено, что веществами, содержащимися в смолах, и обладающими канцерогенной активностью, являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ).

Природные канцерогены, это вещества, содержание которых в среде не зависит от деятельности человека. Их вклад в онкозаболеваемость считается незначительным. Так, установлено, что ежедневно на поверхность Земли выседают около 170 т метеоритной пыли, в составе которой обнаруживаются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). На планете в настоящее время действует около 520 вулканов, их ежегодный выброс составляет 3-6 млрд. т химических веществ (аэрозоли, пепел, лава, газы). С пеплом в атмосферу может поступить до 12-24 т только одного бенз(а)пирена, не считая других ПАУ. Обнаружены и описаны природные источники таких канцерогенов как мышьяк, асбест, афлатоксины, радионуклиды и др. Так, значительное число злокачественных новообразований кожи наблюдается на юго-западном побережье острова Тайвань, где население потребляет воду с высоким содержанием мышьяка - до 1,8 мг/л (ПДК в России - 0,05 мг/л). Иногда канцерогены естественного происхождения могут накапливаться в организмах живых существ и растениях и по пищевым цепям попадать в организм человека (токсины сине-зеленых водорослей, афлатоксины).

Канцерогены антропогенного происхождения появились тогда, когда люди научились пользоваться огнем (около 500 тыс. лет назад). По-видимому, первыми искусственными канцерогенами были продукты пиролиза белков. Накопление канцерогенов в биосфере возрастало параллельно интенсификации промышленного производства. Процесс ускорился в последние десятилетия XX века. Например, производство бензола, вызывающего у людей лейкозы, составляет ежегодно 12 млн. т. Полихлорированных бифенилов произведено к настоящему времени 1,2 млн. т. Несмотря на запрещение выпуска и использования ПХБ их концентрация во всех средах биосферы и биообъектах не снижается. Суммарное поступление этих токсикантов в окружающую среду достигает 35% от произведенной массы. Из этого количества лишь 4% подвергается естественной деградации.

Репродуктивная токсичность. Репродуктивная функция осуществляется

как сложноорганизованная последовательность физиологических процессов, протекающих в организме отца, матери, плода. Токсиканты могут оказывать неблагоприятное воздействие на любом этапе реализации функции. Сложность репродуктивной функции делает ее весьма уязвимой для ксенобиотиков. Нарушение репродукции может быть следствием даже острого токсического действия на различные органы и системы одного из "участников" процесса, в различные временные периоды, а проявляться лишь спустя многие месяцы, а иногда и годы, дефектами зачатия, вынашивания, развития плода и несостоятельностью растущего организма. В это состоит основная сложность прогнозирования возможного токсического влияния на репродуктивную функцию.

Точно выявить механизм, лежащий в основе репродуктивных нарушений, порой практически невозможно, так как ксенобиотик мог подействовать либо на обоих родителей, либо только на одного из них, либо на мать и плод. Неблагоприятное действие токсикантов (и их метаболитов) на мужские и женские органы репродуктивной системы может быть обусловлено либо нарушением механизмов физиологической регуляции их функций, либо прямыми цитотоксическими эффектами. Так, нарушение гормональной регуляции функций яичников может быть следствием конкуренции ксенобиотиков с половыми гормонами (андрогены, контрацептивные средства), действия на рецепторы эстрогенов (хлорорганические и фосфорорганические соединения), изменения скорости продукции половых гормонов, их метаболизма и выведения (ДДТ, ТХДД, ПХБ, хлордан). Например, полигалогенированные бифенилы нарушают метаболизм половых гормонов. При введении новорожденным крысам, эти вещества существенно изменяют функции печени, значительно изменяя уровень циркулирующих в крови половых гормонов. В последующем это приводит к нарушению оплодотворяемости животных. Цитотоксичность, как правило лежит в основе поражения половых клеток отца или матери и клеток эмбриона.

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

Тератогенным называется действие химического вещества на организм матери, отца или плода, сопровождающееся существенным увеличением вероятности появления структурно-функциональных нарушений у потомства. Вещества, обладающие тератогенной активностью, называются тератогенами.

*Дословный перевод термина "тератогенез" означает "рождение монстров", от греческого *teras*, означающего "монстр". В древние времена полагали, что рождение деформированного ребенка с аномалиями развития является следствием кровосмешения человека и божества. В средние века, случившийся*

факт рассматривали как результат происков дьявола, и, как правило, дитя и мать приговаривали к смерти.

Тератогенный эффект развивается при действии токсиканта в определенной дозе, на чувствительный орган, в определенный период его формирования. Выявлено множество механизмов, посредством которых ксенобиотики оказывают неблагоприятное воздействие:

Генерация мутаций (мутагенез) - явление модификации токсикантом последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК (см. выше). Установлено, что около 20 - 30% нарушений развития плода обусловлено мутациями половых клеток родителей, причем мутаций наследуемых. Мутации соматических клеток плода на ранних стадиях его формирования также чрезвычайно опасны, поскольку изменяют достаточное количество делящихся клеток, для инициации структурных и функциональных дефектов развития. Изменение наследственного кода сопровождается синтезом дефектных белков (ферментов, структурных протеинов), что в свою очередь приводит к функциональным нарушениям, часто не совместимым с жизнью.

Повреждение хромосом - явление разрыва хромосом или их слияния (нерасхождение в процессе митоза). Эти нарушения по современным оценкам являются причиной около 3% нарушений развития плода. Частота повреждения хромосом увеличивается с возрастом матери. Причинами эффекта, помимо химических воздействий, могут быть вирусные инфекции и действие ионизирующих излучений.

Повреждение механизмов репарации. Нарушение свойств генетического аппарата клетки может быть следствием угнетения активности ферментов, обеспечивающих репарацию спонтанно трансформирующихся молекул ДНК (гидроксимочевина, антагонисты фолиевой кислоты).

Нарушения митоза. Митоз - это сложный цитофизиологический процесс, посредством которого делящаяся клетка передаёт дочерним клеткам одинаковый набор хромосом. Многие токсиканты, действуя на специальный клеточный аппарат (клеточное веретено и т.д.) обеспечения нормального митоза, вызывают нарушения процесса (цитозин арабинозид, колхицин, винкристин).

Нарушение биосинтеза жизненно важных молекул может стать следствием действия токсикантов. Многие вещества способны нарушать синтез белка, блокируя процессы репликации (синтез ДНК), транскрипции (синтез РНК) и трансляции (собственно синтез белка). К числу таких веществ относятся многие цитостатики и некоторые антибиотики. По большей части, действие этих веществ приводит к гибели плода; уродства отмечаются значительно реже.

Вещества, затрудняющие поступление в организм матери необходимых для пластического обмена молекул-предшественников и субстратов, являются тератогенами. Нарушения диеты - дефицит в рационе витаминов, минералов, вызывает замедление роста плода, его гибель, приводит к тератогенезу. При этом изменения плода проявляются раньше, чем нарушения здоровья матери. Наиболее известным примером является эндемический кретинизм, характеризующийся замедлением физического и умственного развития в регионах с низким содержанием йода в воде и почве. Дефицитные состояния могут развиваться при поступлении в организм веществ-аналогов или антагонистов витаминов, аминокислот, нуклеиновых кислот и т.д. Некоторые вещества блокируют поступление необходимых элементов в организм матери и плода. Так, хроническая интоксикация цинком сопровождается существенным снижением поступления в организм меди.

Нарушение энергетического обмена может привести к тератогенезу или гибели плода. Причинами состояния могут стать блокада гликолиза, повреждение цикла трикарбоновых кислот (йод- и фторацетат, 6-аминоникотинамид), блок электрон-транспортной системы и разобщение процессов окисления и фосфорилирования (цианиды, динитрофенол).

Повреждение клеточных мембран. Нарушение проницаемости мембран клеток эмбриона может сопровождаться их гибелью и нарушением эмбриогенеза глаз, мозга, конечностей. Полагают, что в основе тератогенного действия таких веществ, как диметилсульфоксид (ДМСО) и витамин А, лежит именно этот механизм.

Таким образом, в основе тератогенеза могут лежать практически все известные механизмы токсического действия ксенобиотиков .

4.3. Избирательная токсичность

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

Наиболее чувствительными к раздражению являются покровные ткани, в которых плотность нервных окончаний выше, где они более доступны действию химических веществ. Это, прежде всего, конъюнктивы глаз, слизистая дыхательных путей. Покровные ткани этих органов имеют особенности строения, иннервации и потому неодинаково чувствительны к различным

веществам. Отдельные токсиканты вызывают преимущественное раздражение органа зрения и условно обозначаются как слезоточивые (лакриматоры), другие - слизистой дыхательных путей (стерниты).

Раздражающее действие присуще огромному количеству веществ. К числу наиболее известных относятся галогены, альдегиды, кетоны, пары кислот, ангидриды кислот и др. Выраженность эффекта в каждом конкретном случае определяется строением токсиканта, его концентрацией и местом аппликации. К веществам с избирательным раздражающим действием можно отнести лишь те, для которых концентрация местного (раздражающего) действия в тысячи раз меньше среднесмертельной. Классическими представителями группы являются боевые и полицейские отравляющие вещества раздражающего действия. Вещества, обладающие раздражающим действием, как правило, плохо растворимы в воде, но хорошо в органических растворителях. Они могут быть газообразными, жидкими и твердыми. К числу веществ с высокой раздражающей активностью, прежде всего, относятся: 1. Алифатические и ароматические галогенированные кетоны; 2. Производные нитрилов; 3. Ароматические мышьякорганические соединения; 4. Эфиры форбола и дитерпеновые эфиры; 5. Другие ароматические и гетероциклические соединения.

Для уменьшения явлений раздражения необходимо промыть глаза и полость рта чистой водой или 2% раствором гидрокарбоната натрия. При стойком болевом синдроме целесообразно использование местных анестетиков (1% раствор дикаина или 2% раствор новокаина - в конъюнктивальный мешок; смазывание слизистой носоглотки 1% раствором новокаина). Стойкий болевой синдром иногда удается устранить лишь с помощью наркотических анальгетиков. Лица, подвергшиеся воздействию раздражающих веществ в очень высоких концентрациях, нуждаются в мероприятиях по предупреждению токсического отека легких.

Дерматотоксичность - это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать повреждение кожных покровов. Воздействие ксенобиотиков осуществляется двумя способами: путем прямого контакта кожных покровов с парообразными, жидкими, твердыми веществами (формальдегид, фенолы, амины, кислоты, щелочи, кантаридин, этиленоксид, металлы и т.д.) и резорбтивного действия, вследствие проникновения веществ во внутренние среды организма с развитием системных эффектов (полигалогенированные диоксины, дибензофураны, никель, бериллий и т.д.). Кожа - самый объемный орган тела человека, составляющий около 15% от массы тела и с площадью поверхности около 2 м² (у взрослого). С учетом большой поверхности и ранимости кожа очень часто страдает при действии токсикантов.

Кожа состоит из двух основных слоев: дермы и эпидермиса. Толщина эпидермиса на разных участках тела не одинакова, но в среднем - около 100 - 200 мкм. Большая часть эпидермиса формируется из сквамозных, активных в

метаболическом отношении, клеток, синтезирующих структурные протеины, которые составляют основу наружного, рогового, слоя эпидермиса. Роговой слой формирует барьер на пути токсикантов, действующих из окружающей среды. Элементы рогового слоя, обладая высокой липофильностью, не позволяют проникнуть в организм водо-растворимым соединениям. Буферная активность молочной кислоты, амфотерных аминов, слабых оснований, находящихся в ороговевших клетках, обеспечивают известную защиту от кислот и оснований. Базальный слой эпидермиса, представленный постоянно делящимися клетками с высокой митотической активностью, является ростковым слоем. Остальная часть осязаемой на ощупь толщины кожи образована волокнистой соединительной тканью дермального слоя (основные белки: коллаген, эластин, ретикулан) и межклеточным веществом.

Токсический процесс может носить характер острого и хронического воспаления, функциональных нарушений кожи и её придатков (волосяных фолликулов, потовых и сальных желез), неопластических изменений. Токсический процесс, развивающийся в результате местного действия токсикантов, и сопровождающийся воспалительной реакцией, называется химическим дерматитом. Патологические процессы в коже, формирующиеся вследствие резорбтивного действия токсикантов называются токсидермиями.

После местного действия раздражающих и прижигающих веществ развивается каскад патологических процессов, включая трансудацию плазмы в эпидермис, образование везикул и пузырей, некроз ткани. Воспалительные изменения, связанные с раздражением кожи, формируются вследствие реакции организма на первичные изменения, происходящие в покровной ткани. Денатурация белков, разрушение клеточных и внутриклеточных мембран, активация лизосомальных энзимов, нарушение клеточного деления в базальном слое кожи - инициируют патологический процесс, активируют высвобождение медиаторов воспаления. Это приводит к дополнительной гибели клеток и деструкции тканей, с последующей локализацией очага поражения и инициации процессов репарации.

Пульмоноксичность - это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем вызывать структурно-функциональные нарушения со стороны органов дыхания.

Обладая огромной площадью поверхности, лёгкие находятся в состоянии постоянного воздействия ксенобиотиков, содержащихся во вдыхаемом воздухе. В подавляющем большинстве случаев, когда концентрации веществ малы, такие воздействия никак не проявляют себя. Если же уровень воздействия достаточно высок, формируется токсический процесс, тяжесть которого колеблется в широких пределах от незначительных явлений раздражения (транзиторная токсическая реакция) до тяжелейших расстройств со стороны многих органов и систем (интоксикация). Пульмоноксичность может проявляться как при

местном, так и при резорбтивном действии токсикантов. Более того, не все вещества, действующие ингаляционно, обладают пульмонотоксичностью. Для многих токсикантов легкие лишь входные ворота, которые они проходят, не вызывая повреждений (монооксид углерода, мышьяковистый водород, стибин, ТЭС и т.д.). Вместе с тем к некоторым соединениям, проникающим в организм и другими путями (например, через желудочно-кишечный тракт) ткань легких чрезвычайно чувствительна.

В основном пульмонотоксичность проявляется при ингаляционном способе воздействия ксенобиотиков в форме газов, паров и аэрозолей. Перечень веществ, действующих на организм ингаляционно, очень велик и включает загрязнители атмосферного воздуха и воздуха рабочей зоны, гербициды, пестициды, сильнодействующие и ядовитые вещества (СДЯВ - при нештатных ситуациях на производствах), отравляющие вещества (ОВ - в ходе военных конфликтов) и т.д. Некоторые вещества вызывают поражение уже вследствие однократного воздействия, другие провоцируют патологию только при длительной экспозиции или повторных воздействиях.

К основным формам патологии дыхательной системы химической этиологии относятся острые ингаляционные поражения и хронические патологические процессы химической природы. В основе острых ингаляционных поражений лежат либо гиперактивация физиологических защитных реакций организма на действие чужеродных веществ, либо альтерация легочной ткани. Это может проявляться следующими реакциями:

Немедленные реакции организма на действие токсикантов - прежде всего, это кашель, секреция слизи, бронхоспазм, умеренный отек дыхательных путей - защитные реакции на вредные воздействия. При интенсивных воздействиях такие транзиторные токсические реакции перерастают в тяжелые патологические состояния.

Бронхоспазм - также нормальная реакция на раздражающее действие, обеспечивающая защиту паренхимы легких от воздействия. Ряд веществ вызывают бронхоспазм в концентрациях значительно меньших, чем вызывающие альтерацию легочной ткани (ФОС, карбаматы, диоксид серы). Другие (озон, аммиак) вызывают бронхоспазм в альтерирующих концентрациях, третьи (фосген) поражают паренхиму легких практически не провоцируя бронхоспазм.

Умеренный отек ткани воздухоносных путей - следствие повреждения эпителия ингалируемыми веществами. Однако этот эффект вызывается и стимуляцией аксонального рефлекса, через афферентные нервы дыхательных путей, причем порой при действии ксенобиотиков в очень незначительных концентрациях. При этом нервные окончания высвобождают низкомолекулярные биологически активные пептиды, так называемые тахикинины. Эти вещества

вызывают вазодилатацию и усиление проницаемости сосудов (в воздухоносных путях - подслизистого слоя).

Повреждение слизистой дыхательных путей - развивается при ингаляции токсикантов в достаточно высоких концентрациях. Повреждение эпителиальных клеток и их гибель запускают целый ряд процессов, пагубным образом сказывающихся на респираторном статусе пострадавших.

Отек легких - характерная форма поражения легких токсикантами. Суть патологического состояния - выход плазмы крови в стенку альвеол, а затем в просвет альвеолы и дыхательных путей. Отечная жидкость заполняет легкие - развивается состояние, обозначавшееся ранее как "утопление на суше".

Гематотоксичность - свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путём, избирательно нарушать функции клеток крови или её клеточный состав (как в сторону уменьшения, так и увеличения числа форменных элементов).

Важнейшими функциями клеток крови являются: кислородтранспортная, гемостатическая, обеспечение иммунитета. Нарушение числа форменных элементов может явиться следствием прямого разрушения клеток в кровяном русле, повреждения процессов клеточного деления и созревания в кроветворных органах, поступления зрелых элементов в кровь. Наиболее частыми проявлениями гематотоксичности являются: нарушение свойств гемоглобина (метгемоглобинемия, карбоксигемоглобинемия), анемии (в том числе гемолитические), тромбоцитопении, лейкопении, лейкемии.

Одна из важнейших функций крови - транспорт кислорода от легких к тканям. Транспорт кислорода осуществляется двумя способами: в форме соединения (гемоглобином) и в форме раствора (плазмой). В процессе жизнедеятельности железо гемоглобина постоянно окисляется, превращаясь из двухвалентной в трёхвалентную форму. Гемоглобин, железо которого трёхвалентно, называется метгемоглобином. Метгемоглобин не участвует в транспорте кислорода, поэтому в нормальных эритроцитах постоянно идёт процесс восстановления образующегося метгемоглобина в гемоглобин. Эритроциты, содержащие метгемоглобин, склонны к гемолизу. Физиологический уровень метгемоглобина в крови - менее 1%. Высокое содержание метгемоглобина, развивающееся как правило в результате действия некоторых токсикантов, приводит к нарушению кислородтранспортной функции крови, а спустя некоторое время и гемолизу, что сопровождается снижением парциального давления кислорода в тканях, развитию тяжёлой гипоксии. **Метгемоглобинемией** называется состояние, при котором в крови определяется более 1% метгемоглобина. Метгемоглобинемия бывает врождённой и приобретённой. Приобретенная метгемоглобинемия развивается в результате действия на организм некоторых лекарств, промышленных и экотоксикантов,

которые либо непосредственно окисляют железо, входящее в структуру гемоглобина, либо метаболизируют в организме с образованием реактивных продуктов, обладающих этим свойством (альфа нафтиламин, аммония нитрат, бензол, динитрофенол, оксиды азота, нитриты, нитраты, анилин).

Нейротоксичность - свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать нарушение структуры и/или функций нервной системы.

В основе развивающегося токсического процесса может лежать повреждение любого структурного элемента нервной системы путем модификации пластического, энергетического обменов, нарушения генерации, проведения нервного импульса по возбудимым мембранам, передачи сигнала в синапсах. Нейротоксичность может быть проявлением прямого, и опосредованного повреждением других органов и систем, действия токсикантов на нервную систему. Нейротоксичность присуща большинству известных веществ. Все образования ЦНС и ПНС представляют собой потенциальную мишень для действия токсикантов. Поэтому практически любая острая интоксикация в той или иной степени сопровождается нарушениями функций нервной системы.

Нервная система - это сложная система, обеспечивающая межклеточное взаимодействие и контролирующая большинство функций организма. Движение, мышление, зрение, слух, деятельность сердца, дыхание и другие физиологические процессы контролируются сложноорганизованной системой нервных клеток, нервных волокон, воспринимающих раздражение структур, синаптических контактов, нейrogормонов, нейромедиаторов. Нервная система представлена двумя отделами - центральным (центральная нервная система - ЦНС) и периферическим (периферическая нервная система - ПНС). Анатомические структуры, входящие в ЦНС, это головной мозг, оптические нервы, спинной мозг. ПНС представлена структурами автономной и соматической нервной системы.

Нейротоксиканты, как и другие ксенобиотики попадают в организм ингаляционно, через рот или кожу. Ряд веществ могут действовать несколькими путями. Важнейшим условием прямого действия нейротоксиканта на ЦНС является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Вещества, не проникающие через ГЭБ, могут вызывать токсические эффекты на периферии, главным образом в области синаптических контактов нервных волокон с иннервируемыми клетками органов, вегетативных и чувствительных ганглиев.

Нейротоксический процесс проявляется в форме нарушений моторных, сенсорных функций, эмоционального статуса, интегративных функций мозга, таких как память, обучение. Часто нарушается зрение, слух, тактильная и болевая

чувствительность и т.д. Сенсомоторные нарушения приводят к появлению мышечной слабости, парезов и параличей. Повреждение механизмов регуляции функций жизненно важных органов и систем (дыхательной, сердечно-сосудистой) порой заканчивается гибелью отравленных.

Острые нейротоксические процессы в ЦНС проявляются либо **гиперактивацией нервных структур** (возбуждение, судорожный синдром), либо **их угнетением** (заторможенность, оглушонность, утрата сознания), либо дезорганизацией высшей нервной деятельности с развитием транзиторного **психодислептического состояния** (неадекватные эмоции, иллюзии, галлюцинации, бред и т.д.). При острой интоксикации любым центральным нейротоксикантом, в зависимости от действующей дозы, можно наблюдать отдельные признаки каждого из упомянутых эффектов.

Хронически протекающие нейротоксические процессы обусловлены длительным или, реже, однократным действием токсикантов, преимущественно нарушающих пластический (свинец, тетраэтилсвинец, триметилолово, таллий, ртуть, ТОКФ и др.) или энергетический (оксид углерода) обмен. Их развитие часто сопряжено с альтерацией структурных элементов нервной системы: нейронов, их дендритов и аксонов, миелина, миелинообразующих клеток, эндотелиальных клеток.

Центральные хронические нейротоксические процессы, как правило, мало специфичны. Однако при интоксикациях некоторыми веществами (тетраэтилсвинец) периоду развития хронических эффектов предшествует достаточно специфичная клиника острого нарушения функций мозга.

Периферические нейротоксические эффекты проявляются стойкими нейропатиями. Вследствие того, что репаративные возможности нервной системы относительно малы, даже острые интоксикации могут сопровождаться развитием вялых, длительно текущих расстройств.

Гепатотоксичность - свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структурно-функциональные нарушения печени.

Известен широкий круг веществ, обладающих гепатотоксичностью. К их числу относятся природные соединения, продуцируемые растениями, грибами, микроорганизмами, минералы, продукты химической и фармацевтической промышленности, отходы этих видов производственной деятельности.

Высокая чувствительность печени к химическим соединениям определяется несколькими обстоятельствами. Во-первых, вещества, проникающие в организм через желудочно-кишечный тракт, прежде всего, поступают именно в печень; таким образом, это первый орган, стоящий на пути

ксенобиотика, резорбировавшегося во внутренние среды организма. Во-вторых, печень - основной орган, ответственный за метаболизм чужеродных веществ. Поскольку это нередко сопряжено с образованием высоко реакционно-способных промежуточных продуктов и инициацией свободно-радикальных процессов.

Патологические состояния печени химической этиологии можно отнести к одному из двух классов: цитотоксические и холестатические. Независимо от действующего фактора формируется ограниченное количество патологических реакций, среди которых важнейшие: стеатоз, некроз, холестаз, фиброз (цирроз), канцерогенез. Цитотоксические повреждения печени проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом. Холестатические - нарушением секреции желчи, развитием желтухи. Как правило, токсические гепатопатии носят смешанный характер.

Стеатоз, или жировое перерождение печени, - это состояние, характеризующееся избыточным накоплением жира в гепатоцитах. Одновременно отмечается снижение содержания в плазме крови липидов и липопротеидов. Стеатоз часто является самым ранним проявлением токсического повреждения органа.

Некроз - это дегенеративный процесс, приводящий к клеточной гибели. Некротические изменения, развивающиеся под действием токсикантов, могут затрагивать лишь отдельные участки печени (фокальный некроз) либо всю массу органа (тотальный некроз).

Наиболее изученными токсикантами, вызывающими стеатоз и некроз гепатоцитов, являются четырёххлористый углерод, хлороформ, бромбензол, фосфор, афлатоксины, диметилнитрозамин, пуромицин, алкалоиды пирролизидинового ряда, бериллий.

Холестаз проявляется нарушением процесса желчевыведения, усилением проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункцией микроворсинок эпителия жёлчных ходов, обеспечивающих ток желчи. Воспаление или закупорка желчных ходов также приводят к задержке желчи в печени, что в свою очередь сопровождается развитием желтухи.

Фиброз - конечный результат хронически протекающих патологических процессов, развивающихся в печени при воздействии токсикантов. В поврежденном органе появляются коллагеновые тяжи, разрушающие нормальную структуру органа, нарушающие внутрипеченочный кровоток, желчеотделение. Клинически это проявляется синдромом портальной гипертензии. Механизм явления не ясен. Наиболее часто цирроз развивается при алкоголизме и хронической интоксикации галогенированными углеводородами (CCl₄, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан и др.).

Канцерогенез наблюдается при действии целого ряда природных и промышленных токсикантов. Для большинства веществ механизм канцерогенного действия не установлен. Многие гепатотоксиканты выступают в роли инициаторов опухолевого роста, вызывая структурные повреждения молекул ДНК.

Нефротоксичность - свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем вызывать структурно-функциональные нарушения почек.

Нефротоксичность может проявляться, как вследствие прямого взаимодействия химических веществ (или их метаболитов) с паренхимой почек, так и опосредованного действия, главным образом через изменения гемодинамики, кислотно-основного равновесия внутренней среды, массивное образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, подлежащих выведению через почки (гемолиз, рабдомиолиз). Перечень известных веществ, оказывающих опосредованное токсическое действие на почки значительно шире и включает более 300 наименований (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, трихлорэтилен, хлороформ, толуол, стирол, этиленгликоль, диэтиленгликоль, мышьяк, висмут, кадмий, медь, золото, свинец, литий, ртуть и др.)

Высокая чувствительность почек к действию токсикантов определяется:

- высокой интенсивностью почечного кровотока и чувствительностью органа к гипоксии;
- способностью концентрировать ксенобиотики в процессе образования мочи;
- обратной резорбцией части экскретируемых ксенобиотиков в клетки эпителия почечных канальцев;
- биотрансформацией ксенобиотиков, сопровождающейся в ряде случаев образованием высокотоксичных промежуточных продуктов.

Механизмы нефротоксичности имеют биохимическую, иммунологическую и гемодинамическую природу. Поражение органа многими токсикантами носит смешанный характер.

Основными проявлениями поражения почек токсикантами являются:

- появление крови в моче (гематурия) вследствие повреждения стенки капилляров клубочков;
- появление белка в моче более 0,5 г в суточной пробе (протеинурия).
- уменьшение количества отделяемой мочи - менее 600 мл в сутки (олигурия);

- повышение в плазме крови содержания азотсодержащих низкомолекулярных веществ, таких как мочевины, креатинин, β_2 -микроглобулины и т.д. (азотемия);
- общий отёк, что в отсутствие сердечной недостаточности или цирроза печени указывает на резкое снижение содержания белка в крови (гипоальбуминемия);
- гипертензия, развивающаяся вследствие гломерулосклероза.

Эти проявления комбинируются в определенные синдромы. Основными синдромами, развивающимися в результате острых или хронических интоксикаций являются:

- острая почечная недостаточность, характеризующаяся острым угнетением функций почек с азотемией и, часто, олигурией;
- хроническая почечная недостаточность - перманентное нарушение функций почек с азотемией, ацидозом, анемией, гипертензией и рядом других нарушений;
- быстро прогрессирующий гломерулонефрит, проявляющийся гематурией и олигурией, приводящий к почечной недостаточности в течение нескольких недель.

5. Классификации вредных веществ

Количество химических веществ, с которыми взаимодействуют организмы очень велико (сотни тысяч), характер их биологической активности весьма разнообразен. Это не позволяет создать единую классификацию ядов на основе какого-либо одного принципа, объединяющего физико-химические свойства, токсичность, биологическую активность. Поэтому существует несколько классификаций вредных веществ. Их можно разделить на две большие группы:

1. **Общие классификации вредных веществ** – основанные на общем принципе оценки.
2. **Специальные классификации вредных веществ** – основанные на механизмах действия, типе отравления, характере вызываемого биологического эффекта и т.д.

Общие классификации

1. **По химическим свойствам:** органические вещества, неорганические вещества, элементарноорганические вещества, кетоны, алкалоиды, гликозиды, хинолины, пиперидины, галогенуглеводороды и т.д..
2. **По цели основного использования:** растворители, пестициды, красители, инсектициды, диэлектрики и т.д..
3. **По агрегатному состоянию :** аэрозоли, газы, пары, жидкости, порошки и т.д.

Специальные классификации

1. По механизму действия:
 - вещества нервно-паралитического действия (ингибиторы холинэстеразы);
 - вещества тканевые яды (ингибиторы цитохромоксидазы);
 - вещества, вызывающие разрушение клеток (цитолиз) и т.д.
2. По органам (тканям) – мишеням:
 - нейротоксины;
 - гепатотоксины;
 - канцерогены;
 - мутагены и т.д.
3. По характеру вызываемых последствий:
 - удушающие (простые – вытесняющие кислород из вдыхаемого воздуха (H₂, He, N₂) и химически действующие – нарушающие транспорт кислорода (CO, CN);
 - раздражающие – вызывающие раздражение и отек слизистых оболочек (HCl, сернистый ангидрид);
 - гемолитические яды – вещества, вызывающие разрушение эритроцитов и т.д.

Отдельно существует классификация вредных веществ по степени их опасности – классы опасности химических соединений в зависимости от токсикометрических характеристик. Существует 4 класса опасности веществ:

I – чрезвычайно опасные;

II – высокоопасные;

III – умеренно опасные;

IV – малоопасные.

В основу данной классификации положены количественные характеристики токсического эффекта: ЛД₅₀, ЛД_{50К} (при накожном нанесении), КВИО и некоторые другие (табл. 1).

Таблица 1.

Классы опасности химических соединений в зависимости от некоторых токсикометрических характеристик

Наименование показателей	Нормы для класса опасности			
	1	2	3	4
ПДК р.з., мг/м ³	Менее 0,1	0,1–1,0	1,1–10,0	Более 100
ЛД ₅₀ Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15–150	151–5 000	Более 5 000
ЛД _{50к} Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	100–500	501–2 500	Более 2 500
ЛК50 Средняя смертельная	Менее 500	500–5000	5 001–50 000	Более

концентрация в воздухе, мг/м ³				50 000
(КВИО) Коэффициент возможности ингаляционного отравления	Более 300	300–30	29–3	Менее 3
Зона острого действия	Менее 6,0	6,0–18,0	18,1–54	Более 54
Зона хронического действия	Более 10,0	10,0–5,0	4,9–2,5	Менее 2,5

1. Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО) равен отношению максимально допустимой концентрации вредного вещества в воздухе при 20 °С к средней смертельной концентрации вещества для белых мышей при двухчасовом воздействии
2. Зона острого действия – это отношение средней смертельной концентрации АХОВ к минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей изменение биологических показателей на уровне целостного организма.
3. Зона хронического действия – это отношение минимальной пороговой концентрации, вызывающей изменение биологических показателей на уровне целостного организма к минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей вредное воздействие.

6. Токсикологические характеристики некоторых классов веществ

6.1. Отравления фосфорорганическими соединениями (ФОС)

Класс ФОС включает в себя эфиры фосфорной, тиофосфорной, дитиофосфорной, пиррофосфорной, фосфиновой кислот. Эти соединения находят широкое применение в быту, сельском хозяйстве, промышленности, с военной целью.

ФОС относятся к чрезвычайно опасным ядам. При парэнтеральном поступлении в диапазоне 0,2 – 2,0 г (тиофос, карбофос, дихлофос) наблюдается гибель.

Механизмы действия Общей особенностью всех ФОС следует считать их способность ингибировать фермент ацетилхолинэстеразу, тем самым нарушать процессы передачи нервных импульсов в синапсах и оказывать нервно-паралитическое действие.

В норме молекулы ацетилхолина после участия в проведении сигнала гидролизуются ферментом ацетилхолинэстеразой (АХЭ) до холина и уксусной кислоты.

ФОС образуют необратимые ковалентные связи с активными центрами АХЭ и блокируют их. В результате в синаптической щели образуется избыток (в 100 раз) ацетилхолина. Возникает перевозбуждение холинреактивных систем и многократное усиление действия ацетилхолина (в головном и спинном мозге, скелетных мышцах, внутренних органах). Наблюдается нервно-психическое возбуждение, которое может закончиться параличом ЦНС, головная боль, отеки

дыхательных путей и легких, спазм бронхов, обильное слюнотечение и выделение пота, нарушение сердечного ритма, судороги скелетных мышц и т.д.

ФОС могут поступать в организм внутрижелудочно в виде водных растворов и эмульсий, ингаляционно, чрескожно (особенно в жаркое время с увеличением потоотделения). Это может происходить в закрытых помещениях, при распылении с воздуха. Уже в полости носа, глотки, со слизистой оболочки глаз начинается интенсивное всасывание ФОС.

Меры помощи должны быть направлены:

- на удаление яда из организма (промывание желудка водой, раствором натрия гидрокарбоната - 12-15 л, порционно по 300 мл, что эффективно даже 12 ч спустя после воздействия ФОС, использование солевых слабительных средств - сульфата магния);
- на поддержание основных жизненных функций (дыхание, сердцебиение).

6.2. Отравления алифатическими хлорированными углеводородами

К наиболее распространенным в быту и промышленности хлорированным алифатическим углеводородам относятся дихлорэтан, хлороформ, трихлорэтилен, дихлорэтилен, дихлорметан, четыреххлористый углерод. Перечисленные вещества широко используются в промышленности в качестве растворителей, химических реагентов; в быту - для чистки одежды и в красителях; в медицине - как наркозные средства. Все эти вещества относятся к промышленным ядам.

Общей отличительной чертой этих веществ является высокая липофильность. Это обуславливает их способность быстро всасываться в желудочно-кишечном тракте, ингаляционно, чрескожно и легко проникать в головной мозг. В зависимости от вида хлорированного углеводорода происходит нарушение функций ЦНС, поражение внутренних органов, нарушение кроветворения. Хлорированные углеводороды относятся к чрезвычайно и высокоопасным веществам.

Дихлорэтан – при попадании 20 мл внутрь, 0,2-0,3 мл/л ингаляционно (в течение 2-3 ч) развивается тяжелое отравление и наступает гибель.

Четыреххлористый углерод – тяжелое отравление и гибель при приеме 20-40 мл внутрь.

Трихлорэтилен - тяжелое отравление и гибель при приеме 100-150 мл внутрь.

Хлороформ - тяжелое отравление при концентрации 1,5-2,0 об % .

Меры первой помощи:

- промывание желудка (с активированным углем);
- солевые слабительные (сульфат магния, сульфат натрия);
- вазелиновое масло внутрь (хорошо растворяет их, обратно не всасываются);
- при бессознательном состоянии - искусственное дыхание.

! Нельзя давать молоко и подсолнечное масло при отравлении хлорированными углеводородами, так как усиливается их всасывание.

6.3. Отравления кровяными ядами

К кровяным ядам относят те вещества, которые избирательно действуют на кровь и кроветворные органы. В зависимости от механизма действия и последствий кровяные яды делят на несколько групп:

- **образующие метгемоглобин - метгемоглобинообразователи;**
- **разрушающие эритроциты - гемолитические яды;**
- **вещества, вызывающие угнетение костномозгового кроветворения.**

Метгемоглобинообразователи взаимодействуют с Fe^{2+} гемоглобина, окисляют его до Fe^{3+} . В этом состоянии гемоглобин теряет способность к транспорту кислорода, развивается кислородное голодание тканей (гипоксия), в первую очередь ЦНС.

К метгемоглобинообразователям относятся нитриты натрия и калия, анилин, динитробензол, фенилгидразин, перманганат калия, нафталин, хиноны. Угарный газ образует с гемоглобином карбоксигемоглобин.

При отравлениях метгемоглобинообразователями на начальном этапе наблюдается:

- синюшность кожных покровов;
- головокружение;
- головная боль.

Далее развивается :

- нарушение координации движений;
- тошнота и рвота;
- потеря сознания.

Для воздействия анилина и динитробензола характерно, что острое отравление развивается через 3-8 суток после приема.

Гемолитические яды вызывают разрушение (лизис) эритроцитов, что также приводит к нарушению функции крови по транспорту кислорода.

Из промышленных ядов к ним относятся: мышьяковистый водород, свинец, нитробензол, тринитробензол, тринитротолуол, анилин, нитроанилин, фенилгидразин, сульфат меди. Из лекарств: все сульфаниламиды, хинин, антипирин и др.

Меры помощи:

- удаление от источника поражения при ингаляционном поступлении;
- искусственное дыхание;
- ингаляция кислородом;
- при отравлениях анилином, фенилгидразином, динитробензолом - промывание желудка.
-

6.4 Отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка

К тяжелым металлам относятся железо, медь, серебро, ртуть, свинец, кобальт, никель и др. Острые отравления соединениями тяжелыми металлов и мышьяка встречаются редко. Наиболее возможны хронические отравления: в

горнодобывающей, электрохимической промышленности. Механизм токсического действия обусловлен тем, что эти соединения являются тиоловыми ядами – связывают сульфгидрильные группы ферментов. При этом угнетаются все виды обмена веществ, начинаются нарушения работы ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек, кроветворения.

Соли тяжелых металлов и мышьяка являются высокотоксичными и чрезвычайно опасными ядами:

Сулема (HgCl_2)- тяжелое отравление и гибель при приеме 0,2-0,5 г внутрь.

Каломель (Hg_2Cl_2)- тяжелое отравление и гибель при приеме 2-3 г внутрь.

Цианистая ртуть ($\text{Hg}(\text{CN})_2$)- тяжелое отравление и гибель при приеме 0,2-1,0 г внутрь.

Соли мышьяка - тяжелое отравление и гибель при приеме 0,06-0,2 г внутрь.

Симптомы отравления:

- металлический вкус во рту;
- боли в животе;
- головная боль.

Меры помощи: внутривенное и внутривенное введение специфического антидота – этилендиаминтетраацетата (ЭДТУ), который образует комплексные, нетоксичные соединения.

6.5. Повреждающее действие ионизирующих излучений

Ионизирующее излучение может действовать на организм как из внешних источников, так и из внутренних источников облучения. Человек подвергается действию ионизирующего излучения в производственных условиях, работая с рентгеновской аппаратурой, на ядерных реакторах, ускорителях заряженных частиц, с радиоактивными изотопами, при добыче и переработке радиоактивных руд. В клинической практике больные принимают курс облучения с лечебными целями. Облучение может быть следствием применения ядерного оружия и при аварийных выбросах технологических продуктов атомных предприятий.

Источником внутреннего облучения могут быть радиоактивные вещества, поступающие в организм с пищей, водой, через кожные покровы. Возможно комбинированное действие внешнего и внутреннего облучения.

Ионизирующее излучение, обладая способностью вызывать ионизацию атомов и молекул, характеризуется высокой биологической активностью.

По своей природе все ионизирующие излучения делятся на: электромагнитные (рентгеновское излучение и γ -лучи) и корпускулярные (заряженные частицы): ядра гелия - α -лучи; электроны - β -лучи; протоны, нейтроны.

Повреждающее действие различных видов ионизирующей радиации зависит от величины плотности ионизации в тканях и их проницающей способности. Чем короче путь прохождения частиц в тканях, тем больше вызванная ими плотность ионизации и сильнее повреждающее действие.

Наибольшая ионизирующая способность у α -лучей (длина пробега – несколько десятков мкм), наименьшая - у γ -лучей.

Для сравнительной количественной оценки биологического действия различных видов излучения определяют их относительную биологическую эффективность – **ОБЭ**.

ОБЭ определяется сравнением дозы изучаемого излучения вызывающего определенный биологический эффект, с дозой **стандартного излучения**, дающего тот же эффект.

Стандартное излучение – рентгеновское излучение с энергией 180-250 КЭВ, ОБЭ для которого принимается за 1.

Наибольшей биологической активностью характеризуется α -излучение, протоны и быстрые нейтроны, ОБЭ для которых равняется 10.

В качестве критерия для определения ОБЭ используются показатели смертности, степень органических изменений в тканях, действие на половые железы. Биологические эффекты определяются не только видом и величиной поглощенной дозы излучения, но также ее мощностью. Единицей измерения дозы является грей (Гр.); 1 Гр – 1 Дж/кг.

Тяжесть поражения ионизирующей радиацией зависит также от площади облучаемой поверхности тела, возраста, пола, состояния организма перед облучением. Молодые и беременные животные более чувствительны к действию радиации. Клетки и органы также отличаются по радиочувствительности. Клетки костного мозга, половые железы, слизистая оболочка тонкого кишечника – наиболее радиочувствительны; мышечная, костная, нервная ткани – радиорезистентны (устойчивы).

Механизмы действия

Биологическое действие ионизирующей радиации выражается в развитии местных лучевых реакций (ожоги) и особого генерализованного процесса – лучевой болезни.

В процессе радиационного поражения условно выделяют 3 этапа:

- а) первичное действие ионизирующего излучения;
- б) влияние радиации на клетки;
- в) действие радиации на целый организм.

Первичное действие проявляется ионизацией, возбуждением атомов и молекул и образованием при этом свободных радикалов и перекиси водорода, время жизни которых 10^{-5} – 10^{-6} с. Свободные радикалы вызывают цепные химические реакции, повреждающие SH-группы ферментов. В этом состоит прямое первичное действие ионизирующего излучения. Непрямое (косвенное) первичное действие ионизирующего излучения связано с изменениями структуры ДНК, ферментов и белков вызываемыми продуктами радиолиза воды или растворенных в ней веществ.

Действие на клетки: Ионизирующее излучение вызывает различные реакции клеток – от временной задержки размножения до их гибели. По радиочувствительности клеток ткани можно расположить в следующем порядке: лимфоидные ткани (лимфоузлы, селезенка, зубная железа)>костный

мозг>семенники>яичники>слизистая оболочка ЖКТ> эпителий кожи. Радиочувствительность клеток зависит от объема генетического материала, энергетики, метаболизма и т.д.

Малые дозы ионизирующего излучения вызывают обратимые, нелетальные изменения. Они появляются сразу после облучения и с течением времени исчезают. При больших дозах наступают летальные изменения, необратимые.

Действие на организм может быть местным (лучевые ожоги, некрозы) и общим - лучевая болезнь.

Ожоги I степени (легкие) вызываются дозой 8-12 Гр.

Ожоги II степени (средней тяжести) вызываются дозой 12-20 Гр.

При облучении дозами более 20 Гр – развиваются ожоги III степени (тяжелые) – погибает не только кожа, но и подкожная клетчатка, мышцы, костная ткань. Появляется лихорадка, лейкоцитоз, сильные боли.

Лучевая болезнь характеризуется изменениями в масштабе всего организма:

от 1 до 10 Гр – острая форма лучевой болезни;

от 10 до 20 Гр – кишечная форма;

от 20 до 80 Гр – токсемическая (сосудистая) форма;

более 80 Гр – церебральная форма.

Острая форма развивается (в зависимости от дозы) в первые минуты или часы после облучения: возбуждение, головная боль, слабость, диспепсия, изменение картины крови. Продолжительность этой формы – 2-3 недели. При облучении свыше 2,5 Гр при отсутствии лечения наступает смерть. Период восстановления занимает 3-6 месяцев.

Кишечная форма: при облучении в диапазоне доз 10-20 Гр смерть наступает на 7-10 сутки после облучения. Основные признаки болезни – тошнота, рвота, кровавый понос, непроходимость кишечника, шок. Развитие шока связано с действием продуктов тканевого распада. Причина гибели – дегидратация (обезвоживание).

Токсемическая форма характеризуется выраженными нарушениями кровообращения в кишечнике и печени, парезом сосудов, тахикардией, множественными кровоизлияниями. Смерть наступает на 4-7 сутки.

Церебральная форма развивается при облучении в дозах более 80 Гр. Смерть наступает на 1-3 сутки после облучения. А при 150-200 Гр может наступать гибель в ходе облучения (смерть под лучом). Характеризуется развитием судорог, нарушением кровообращения в ЦНС, сосудистого тонуса. Причина смерти связана с тяжелыми, необратимыми нарушениями работы ЦНС, гибелью клеток головного мозга. В повреждающем действии главную роль играют прямое повреждающее действие на ткани и действие первичных радиотоксинов (H_2O_2).

Хроническая лучевая болезнь возникает при длительном облучении организма в малых, но превышающих допустимые дозах.

6.6. Суперэкотоксиканты

В настоящее время в отдельную группу вредных веществ выделяют так называемые *суперэкотоксиканты* (СЭТ) - это вещества, которые в чрезвычайно малых дозах оказывают мощное токсическое действие широкого спектра (т.е. одновременно по нескольким механизмам). Для СЭТ абсолютно теряет смысл понятие предельно допустимых концентраций. Кроме того, они резко повышают чувствительность живых организмов к другим, менее токсичным веществам.

К суперэкотоксикантам относятся диоксины, дибензофураны, бензантрацены, нитрозамины, нафтиламины.

Большую группу диоксинов и диоксинподобных соединений составляют как сами полихлорированные дибензо-р-диоксины (ПХДД) и дибензофураны (ПХДФ), так и полихлорированные бифенилы (ПХБ), поливинилхлорид (ПВХ) и ряд других веществ, содержащих в своей структуре атомы хлора.

Диоксины даже в малых концентрациях поражают практически все формы живой материи - от бактерий до теплокровных. В организме теплокровных диоксин первоначально попадает в жировые ткани, а затем перераспределяется, накапливаясь преимущественно в печени, затем и в других органах. Его разрушение в организме незначительно: он выводится неизменным в виде комплексов неустановленной пока природы. Период полувыведения колеблется от нескольких десятков дней (мыши) до года и более (приматы) и обычно возрастает при медленном поступлении в организм.

При остром отравлении животных наблюдаются признаки общетоксического действия диоксина: потеря аппетита, физическая и половая слабость, хроническая усталость, депрессия и быстрая потеря веса. Гибель наблюдается через несколько дней или даже через несколько десятков дней, в зависимости от дозы яда и скорости его поступления в организм.

В нелетальных дозах диоксин вызывает тяжелые специфические заболевания. У высокочувствительных особей первоначально появляется заболевание кожи - хлоракне (поражение сальных желез, сопровождающееся воспалительными процессами в коже и образованием незаживающих язв. Более сильное поражение диоксином приводит к нарушению обмена порфиринов (предшественников гемоглобина) и активных групп железосодержащих ферментов (цитохромов) и к развитию порфирии. Порфирия проявляется в высокой фоточувствительности кожи, она становится хрупкой, покрывается микропузырьками. При хроническом отравлении диоксином развиваются различные заболевания, связанные с поражениями печени, иммунной системы и центральной системы.

Диоксины не производятся промышленностью. Они появляются при производстве других химических веществ в виде примесей. Например, при производстве хлорсодержащих пестицидов, хлорсодержащих пластификаторов и других продуктов. Диоксины появляются там, где используется хлор (предприятия целлюлозно-бумажной промышленности - при отбеливании бумаги).

Еще один источник поступления диоксинов в окружающую среду – нарушение правил захоронения, утилизации промышленных отходов (например, поливинилхлорида) и сжигания бытовых отходов. Источниками диоксинов являются и лесные пожары.

Диоксины обнаружены везде: в воздухе, почве, донных отложениях, рыбе, молоке (в том числе и грудном), овощах и т.д. Это объясняется их высокой устойчивостью к химическому и биологическому разложению, что позволяет им сохраняться в окружающей среде в течение десятков лет и переноситься по пищевым цепям.

Таким образом, основная опасность диоксинов заключается в их способности накапливаться в живых организмах и вызывать отдаленные последствия – хронические отравления малыми дозами (в том числе оказывать эмбриотоксическое и тератогенное действие).

Диоксины отличаются высокой степенью токсичности (превышающей токсичность цианистого калия в десятки тысяч раз, и в сотни раз токсичность - стрихнина). Из известных в настоящее время 75 ПХДД наиболее опасным является 2, 3, 7, 8 – тетрахлордibenзо-р-диоксин. Его токсичность принята за единицу (маркерный агент) и введено понятие «диоксинового эквивалента» (ДЭ). Это дает возможность оценки токсичности других диоксинов и их смесей.

Содержание ПХДД и ПХДФ в различных объектах окружающей среды крайне мало и находится на уровне фг/м³ в воздухе (ф – фемто 10⁻¹⁵) и нескольких нг/кг (н – нано 10⁻⁹) в почвах и донных отложениях. Для диоксинов не существует «порога действия»: даже одна молекула способна спровоцировать серьезные повреждения внутриклеточных структур. Это приводит к трудностям в установлении адекватных нормативов на диоксины и подобные им вещества. В литературе приводятся данные о допустимой суточной дозе поступления диоксинов в водопроводной воде (ФРГ, Канада, США) в количестве 0,01 пкг/л (п – пико 10⁻¹²). В России она составляет 20 пкг/л. В мировой практике принято считать относительно безопасными концентрации диоксинов в различных объектах природной среды на уровне 10⁻⁹ – 10⁻¹² г/кг.

II. ОСНОВЫ ЭКОТОКСИКОЛОГИИ. НОРМИРОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

Развитие промышленности неразрывно связано с усилением интенсивности антропогенного воздействия на окружающую среду и в первую очередь с расширением круга используемых химических веществ в промышленности и сельском хозяйстве. Это обстоятельство увеличивает степень химической опасности для окружающей среды.

Еще несколько десятков лет назад химические отходы производства просто сбрасывали в окружающую среду, а пестициды и удобрения практически бесконтрольно, исходя из утилитарных соображений, распыляли над огромными территориями. При этом, полагали, что газообразные вещества должны быстро рассеиваться в атмосфере, жидкости частично растворяться в воде и уноситься из мест выброса. И хотя твердые продукты в значительной степени накапливались в регионах, потенциальная опасность промышленных выбросов рассматривалась как низкая. Использование же пестицидов и удобрений давало экономический эффект, во много раз превосходящий ущерб, наносимый токсикантами природе (Куценко, 2002).

2.1. Экологическая токсикология (экотоксикология) - раздел токсикологии, изучающий эффекты воздействия токсичных веществ на экосистемы и их круговорот в биосфере, в особенности в пищевых цепях. Экотоксикология исследует развитие негативных эффектов, возникающих при действии загрязнителей на самые разнообразные виды живых организмов (от микроорганизмов, до человека), на уровне популяций или экосистемы в целом, а также судьбу химического вещества в системе биогеоценоза. *Впервые как самостоятельное междисциплинарное научно-практическое направление экотоксикология упоминается в 1969 году. В зарубежной научной литературе наряду с понятием экотоксикологии в близком значении используется термин «токсикология окружающей среды» (environmental toxicology).*

Основными рассматриваемыми вопросами экотоксикологии являются характеристика ксенобиотического профиля среды обитания, проблемы экотоксикокинетики, экотоксикодинамики, экотоксикомерии (Куценко, 2002).

Ксенобиотический профиль среды - совокупность чужеродных веществ, содержащихся в окружающей среде (воде, почве, воздухе и живых организмах) в форме (агрегатном состоянии), позволяющей им вступать в химические и физико-химические взаимодействия с биологическими объектами экосистемы.

Свойствами экотоксичности могут обладать лишь молекулы, обладающие **биодоступностью**, т.е. способные взаимодействовать немеханическим путем с

живыми организмами. Как правило, это соединения, находящиеся в газообразном или жидком состоянии, в форме водных растворов, адсорбированные на частицах почвы и различных поверхностях, твердые вещества, но в виде мелко дисперсной пыли (размер частиц менее 50 мкм), наконец вещества, поступающие в организм с пищей.

Часть биодоступных соединений утилизируется организмами, участвуя в процессах их пластического и энергетического обмена с окружающей средой, т.е. выступают в качестве ресурсов среды обитания. Другие же, поступая в организм животных и растений, не используются как источники энергии или Упластический материалФ, но, действуя в достаточных дозах и концентрациях, способны существенно модифицировать течение нормальных физиологических процессов. Такие соединения называются **чужеродными или ксенобиотиками** (чуждые жизни).

Важным элементом ксенобиотического профиля являются чужеродные вещества, содержащиеся в органах и тканях живых существ, поскольку все они рано или поздно потребляются другими организмами (т.е. обладают биодоступностью). Напротив, химические вещества, фиксированные в твердых, не диспергируемых в воздухе и нерастворимых в воде объектах (скальные породы, твердые промышленные изделия, стекло, пластмасса и др.), не обладают биодоступностью. Их можно рассматривать как источники формирования ксенобиотического профиля.

Ксенобиотические профили среды, сформировавшиеся в ходе эволюционных процессов, миллионы лет протекавших на планете, можно назвать **естественными ксенобиотическими профилями**. Они различны в разных регионах Земли. Биоценозы, существующие в этих регионах (биотопах), в той или иной степени адаптированы к соответствующим естественным ксенобиотическим профилям.

Различные природные коллизии, а в последние годы и хозяйственная деятельность человека, порой существенным образом изменяют естественный ксенобиотический профиль многих регионов (особенно урбанизированных). Химические вещества, накапливающиеся в среде в несвойственных ей количествах и являющиеся причиной изменения естественного ксенобиотического профиля, выступают в качестве экополлютантов (загрязнителей). Изменение ксенобиотического профиля может явиться следствием избыточного накопления в среде одного или многих экополлютантов.

Далеко не всегда это приводит к пагубным последствиям для живой природы и населения. Лишь экополлютант, накопившийся в среде в количестве, достаточном для инициации токсического процесса в биоценозе (на любом уровне организации живой материи), может быть обозначен как вещество обладающее эктоксическими свойствами или **экотоксикант**. **Экотоксичность** - это

способность данного ксенобиотического профиля среды вызывать неблагоприятные эффекты в соответствующем биоценозе. В тех случаях, когда нарушение естественного ксенобиотического профиля связано с избыточным накоплением в среде лишь одного поллютанта, можно условно говорить об экотоксичности только этого вещества.

К числу природных источников биодоступных ксенобиотиков, по данным ВОЗ (1992), относятся: переносимые ветром частицы пыли, аэрозоль морской соли, вулканическая деятельность, лесные пожары, биогенные частицы, биогенные летучие вещества. Другим источником ксенобиотиков в среде, значение которого неуклонно возрастает, является деятельность человека

Многочисленные абиотические (происходящие без участия живых организмов) и биотические (происходящие с участием живых организмов) процессы в окружающей среде, направлены на элиминацию (удаление) экополлютантов. Многие ксенобиотики, попав в воздух, почву, воду приносят минимальный вред экосистемам, поскольку время их воздействия ничтожно мало. Вещества, оказывающиеся резистентными к процессам разрушения, и, вследствие этого, длительно персистирующие в окружающей среде, как правило, являются потенциально опасными экотоксикантами.

К числу веществ, длительно персистирующих в окружающей среде, относятся тяжелые металлы (свинец, медь, цинк, никель, кадмий, кобальт, сурьма, ртуть, мышьяк, хром), полициклические полигалогенированные углеводороды (полихлорированные дибензодиоксины и дибензофураны, полихлорированные бифенилы и т.д.), некоторые хлорорганические пестициды (ДДТ, гексахлоран, алдрин, линдан и т.д.) и многие другие вещества.

Подавляющее большинство веществ подвергаются в окружающей среде различным превращениям. Характер и скорость этих превращений определяют их стойкость. На стойкость вещества в окружающей среде влияет большое количество процессов. Основными являются фотолиз (разрушение под влиянием света), гидролиз, окисление.

Абиотическое разрушение химических веществ обычно проходит с малой скоростью. Значительно быстрее деградируют ксенобиотики при участии биоты, особенно микроорганизмов (главным образом бактерий и грибов), которые используют их как питательные вещества. Процесс биотического разрушения идет при участии энзимов. В основе биопревращений веществ лежат процессы окисления, гидролиза, дегалогенирования, расщепления циклических структур молекулы, отщепление алкильных радикалов (деалкилирование) и т.д. Деградация соединения может завершаться его полным разрушением, т.е. минерализацией (образование воды, двуокиси углерода, других простых соединений). Однако возможно образование промежуточных продуктов биотрансформации веществ, обладающих порой более высокой токсичностью,

чем исходный агент. Так, превращение неорганических соединений ртути фитопланктоном может приводить к образованию более токсичных ртутьорганических соединений, в частности, метилртути. Подобное явление имело место в Японии на берегах бухты Минамато в 50 - 60х годах. Поступавшая в воду залива ртуть со стоками фабрики по производству азотных соединений, трансформировалась биотой в метилртуть. Последняя концентрировалась в тканях морских организмов и рыбы, служившей пищей местного населения. В итоге у людей, потреблявших рыбу, развивалось заболевание, характеризовавшееся сложным неврологическим симптомокомплексом, у новорожденных детей отмечались пороки развития. Всего было зарегистрировано 292 случая болезни Минамато, 62 из них закончились гибелью людей.

Если загрязнитель окружающей среды не может попасть внутрь организма, он, как правило, не представляет для него существенной опасности. Однако, попав во внутренние среды, многие ксенобиотики способны накапливаться в тканях. Процесс, посредством которого организмы накапливают токсиканты, извлекая их из абиотической фазы (воды, почвы, воздуха) и из пищи (трофическая передача), называется **биоаккумуляцией**. Результатом биоаккумуляции являются пагубные последствия как для самого организма (достижение поражающей концентрации в критических тканях), так и для организмов, использующих данный биологический вид, в качестве пищи.

Склонность экотоксикантов к биоаккумуляции зависит от ряда факторов. Первый - персистирование ксенобиотика в среде. Степень накопления вещества в организме, в конечном счете, определяется его содержанием в среде. Вещества, быстро элиминирующиеся, в целом, плохо накапливаются в организме. Исключением являются условия, при которых поллютант постоянно привносится в окружающую среду (регионы близ производств и т.д.).

После поступления веществ в организм их судьба определяется токсикокинетическими процессами. Наибольшей способностью к биоаккумуляции обладают жирорастворимые (липофильные) вещества, медленно метаболизирующие в организме. Жировая ткань, как правило, основное место длительного депонирования ксенобиотиков. Так, спустя много лет после воздействия, высокое содержание ТХДД обнаруживали в биоптатах жировой ткани и плазме крови ветеранов армии США, участников вьетнамской войны. Однако многие липофильные вещества склонны к сорбции на поверхностях различных частиц, осаждающихся из воды и воздуха, что снижает их биодоступность. Например, сорбция бензпирена гуминовыми кислотами снижает способность токсиканта к биоаккумуляции тканями рыб в три раза. Рыбы из водоемов с низким содержанием взвешенных частиц в воде аккумулируют большее количество ДДТ, чем рыбы из эвтрофических водоемов с высоким содержанием взвеси.

Биоаккумуляция может лежать в основе не только хронических, но и отсроченных острых токсических эффектов. Так, быстрая потеря жира, в котором накоплено большое количество вещества, приводит к выходу токсиканта в кровь. Мобилизация жировой ткани у животных нередко отмечается в период размножения. В экологически неблагополучных регионах это может сопровождаться массовой гибелью животных при достижении ими половой зрелости. Стойкие поллютанты могут также передаваться потомству, у птиц и рыб - с содержимым желточного мешка, у млекопитающих - с молоком кормящей матери. При этом возможно развитие эффектов у потомства, не проявляющихся у родителей.

Химические вещества могут перемещаться по пищевым цепям от организмов-жертв, к организмам-консументам. Для высоко липофильных веществ это перемещение может сопровождаться увеличением концентрации токсиканта в тканях каждого последующего организма - звена пищевой цепи. Этот феномен называется **биомагнификацией**. Так, для уничтожения комаров на одном из калифорнийских озер применили ДДТ. После обработки содержание пестицида в воде составило 0,02 частей на миллион (ррт). Через некоторое время в планктоне ДДТ определялся в концентрации 10 ррт, в тканях планктоноядных рыб - 900 ррт, хищных рыб - 2700 ррт, птиц, питающихся рыбой - 21000 ррт. То есть содержание ДДТ в тканях птиц, не подвергшихся непосредственному воздействию пестицида, было в 1000000 раз выше, чем в воде и в 20 раз выше, чем в организме рыб - первом звене пищевой цепи.

Экотоксичность ксенобиотиков может быть связана с различными механизмами:

- **Прямое действие токсикантов, приводящее к массовой гибели представителей чувствительных видов.** Применение эффективных пестицидов приводит к массовой гибели вредителей: насекомых (инсектициды) или сорняков (гербициды).

- **Прямое действие ксенобиотика, приводящее к развитию аллобиотических состояний и специальных форм токсического процесса.** В конце 80-х годов в результате вирусных инфекций в Балтийском, Северном и Ирландском морях погибло около 18 тысяч тюленей. В тканях погибших животных находили высокое содержание полихлорированных бифенилов (ПХБ). Известно, что ПХБ, как и другие хлорсодержащие соединения, такие как ДДТ, гексахлорбензол, диэлдрин обладают иммуносупрессивным действием на млекопитающих. Их накопление в организме и привело к снижению резистентности тюленей к инфекции. Таким образом, непосредственно не вызывая гибели животных, поллютант существенно повышал их чувствительность к действию других неблагоприятных экологических факторов.

- **Эмбриотоксическое действие экополлютантов.** Хорошо установлено, что ДДТ, накапливаясь в тканях птиц, таких как кряква, скопа, белоголовый орлан и др., приводит к истончению скорлупы яиц. В итоге птенцы не могут быть высижены и погибают. Это сопровождается снижением численности популяции птиц.

- **Прямое действие продукта биотрансформации поллютанта с необычным эффектом.** Например, полевые наблюдения за живородящими рыбами (карпозубые) в штате Флорида позволили выявить популяции с большим количеством самок с явными признаками маскулинизации (своеобразное поведение, модификация анального плавника и т.д.). Эти популяции были обнаружены в реке, ниже стока завода по переработке орехов. Первоначально предположили, что стоки содержат маскулинизирующие вещества. Однако исследования показали, что такие вещества в выбросах отсутствуют: сточная вода не вызывала маскулинизацию. Далее было установлено, что в сточных водах содержался фитостерон, (образуется в процессе переработки сырья), который попав в воду реки подвергался воздействию обитающих здесь бактерий и превращался при их участии в андроген. Последний и вызывал неблагоприятный эффект.

- **Опосредованное действие путем сокращения пищевых ресурсов среды обитания.** Для борьбы с вредителями лесного хозяйства, гусеницами елового листовёртки-почкоеда в одном из регионов Канады применили фосфорорганический пестицид, быстро деградирующий в среде. В результате резкого снижения числа гусениц от бескормицы погибло около 12 млн птиц.

- **Взрыв численности популяции вследствие уничтожения вида-конкурента.**

Один из основных биологических объектов изучения экотоксикологии - человек. С этой точки зрения, экотоксикология призвана решать одну из важных проблем экологии человека — защиту здоровья людей от поражения находящимися в окружающей среде вредными веществами. Проблема профилактики неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды на здоровье человека стоит на одном из первых мест (если не на первом) среди других общемировых проблем. Это связано с быстрым нарастанием числа и силы различных по своей природе факторов – химических, физических, биологических, социальных. Усложняется спектр и режим их воздействия, возможность одновременного воздействия на человека. С другой стороны, следует отметить многообразие патологических состояний у человека (в том числе ранее неизвестных и неизученных), возникающих под влиянием этих факторов.

Особое место занимают многочисленные химические соединения, широко используемые человеком.

Современная химия определяет развитие ключевых направлений во всей системе производительных сил. Поэтому необходим выбор стратегии профилактики для предупреждения и развития ближайших и отдаленных неблагоприятных эффектов влияния вещества на организм человека, его потомство и окружающую среду. Простым запретом выпуска ряда химических веществ решить проблему на сегодняшний день весьма трудно в силу комплекса политических, экологических, социальных, экономических и технологических причин, хотя известен ряд запретов по выпуску некоторых канцерогенов, пестицидов, биологически активных веществ.

Несовершенство используемых технологий как в технологическом, так и в экологическом отношениях, невозможность изъятия из производственной сферы многих необходимых для современной цивилизации химических веществ определяют необходимость введения и неукоснительного соблюдения нормативов качества окружающей среды.

2.2. Санитарно-гигиеническое и экологическое нормирование

Нормирование поступления загрязняющих веществ в окружающую среду долгое время носило ярко выраженный антропогенный характер, т.е. было направлено на решение единственной задачи – ограничение выбросов и сбросов до уровней, при которых концентрации этих веществ не превышали бы предельно-допустимых (ПДК), не опасных для человека значений. Такое нормирование называется *санитарно-гигиеническим*, и цель его состоит в непосредственной защите здоровья человека.

Однако ясно, что подход к решению вопросов защиты окружающей природной среды только с точки зрения ограничения выбросов и сбросов, соблюдения ПДК (при всей его важности) не позволяет объективно контролировать и оценивать последствия выбросов и сбросов в масштабах экосистемы. Ориентация на нормативы ПДК привела к тому, что проблему их обеспечения стали «решать» почти исключительно путем более эффективного и целенаправленного рассеивания загрязняющих веществ: разбавления стоков чистой водой, выброс газообразных и аэрозольных компонентов через дымовые трубы большой высоты.

Последствия такого подхода для природных экосистем хорошо прослеживаются на примере изменения географии кислотных осадков. До середины XX в. проблема закисления осадков носила локальный характер, но после начала строительства высоких дымовых труб она приобрела крупнорегиональный характер, например, в скандинавских странах.

Таким образом, использование в решении проблемы нормирования вредных веществ, подходов, основанных только на ПДК не позволяет учитывать степень и последствия «химического давления» на экосистемы в целом.

Очевидно, что защита природных экосистем от химического загрязнения должна быть ориентирована не на уровень концентрации загрязняющих веществ в отдельных средах, а на общий объем выбросов, определяющих их поступление в атмосферу, почву, поверхностные и грунтовые воды, включение в

пищевые цепочки и возможное накопление более токсичных вторичных загрязнителей. Этот уровень должен быть таким, чтобы не могли возникнуть недопустимо высокие концентрации токсикантов в критических звеньях природных экосистем.

Целью **экологического нормирования** является установление предельно допустимых выбросов загрязняющих веществ и выявление предельных нагрузок, при которых ответная реакция экосистем не выходила бы за рамки допустимых отклонений. Только при таких условиях может быть сохранена стабильность экосистем.

До настоящего времени санитарно-гигиенические предельно-допустимые концентрации ПДК остаются пока ведущим критерием качества окружающей среды и используются для оценки опасности экологической обстановки, расчета предельно-допустимых выбросов и сбросов (ПДВ и ПДС). Однако действующие ПДК (гарантирующие здоровье человека) не всегда могут гарантировать отсутствие экологических изменений (нарушения экосистем, влияние на популяции и различные биообъекты).

Однако данный факт не может свидетельствовать о малой надежности гигиенического норматива, а лишь подчеркивает необходимость скорейшей выработки концепции экологического нормирования и включения в законодательство не только санитарно-гигиенических критериев, но и экологических стандартов.

К основным понятиям экологического нормирования относятся следующие:

В широком смысле **качество среды** – это степень соответствия природных условий потребностям людей или других живых организмов. Качество окружающей природной среды оценивается совокупностью показателей, характеризующих состояние окружающей природной среды.

Нормативы – это разрешаемые в законодательном порядке концентрации (содержание) загрязняющих веществ в объектах окружающей среды или величина воздействия в различных средах: воздухе, воде, почве, продуктах питания.

Под **нормированием качества** окружающей среды следует понимать установление системы количественных и качественных показателей (стандартов) состояния окружающей среды, при которых обеспечиваются благоприятные условия для жизни человека и устойчивого функционирования природных систем.

Предельно допустимая антропогенная нагрузка (предельно-допустимое вредное воздействие ПДВВ) – это антропогенная нагрузка, длительное воздействие которой не приводит к изменению экосистемы. Нормы допустимого воздействия, как и другие экологические нормы, не могут быть едиными для любого типа экосистемы и любых климато-географических условий. Например, предельно допустимая антропогенная нагрузка на водный объект – это такая нагрузка, длительное воздействие которой не приведет к изменению экосистемы водного объекта, а также предельно допустимой массы вредных веществ, которая может поступать в водный объект.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) химического вещества (предельно допустимый уровень воздействия (ПДВ)) – величина концентрации химического вещества в объектах природной среды (уровня воздействия), устанавливаемая в целях охраны здоровья человека и охраны окружающей среды при данном уровне развития науки и техники.

Максимально недействующая концентрация (МНК) – наибольшая концентрация химического вещества, которая еще не вызывает изменений в организме или в окружающей среде.

Пороговая (минимально действующая) концентрация – минимальная концентрация химического вещества, которая вызывает незначительные, но достоверные изменения в организме или в окружающей среде.

Лимитирующий показатель вредности (ЛПВ) – один из признаков вредности химических загрязнителей атмосферного воздуха, воды, почвы, пищевых продуктов, определяющий преимущественное неблагоприятное воздействие и характеризующийся наименьшей величиной (неэффективной) концентрации (дозы).

Норматив качества окружающей среды всегда конкретен и основан на определенных признаках:

- объект защиты (человек, растения, технологическое оборудование и т.д.);
- среда, в которой нормируется и контролируется содержание вещества (воздух, вода, почва, биосубстраты человека: кровь, волосы, моча и т.д.);
- критерии вредности (появление заболеваний или скрытой временем компенсированной патологии у человека или его потомства; выход из строя технологического оборудования; снижение продуктивности, пищевой ценности растений и т.д.);
- регламентируемая временная характеристика (воздействие в течение всей жизни, в течение рабочего стажа, в аварийных ситуациях);
- «цена норматива», т.е. последствия, к которым может привести отсутствие или превышение допустимого уровня.

В основе методологии **гигиенического нормирования химических веществ** лежат следующие принципы.

1. Принцип безвредности гигиенического норматива. Это означает, что при обосновании норматива вредного фактора преимущественное значение имеют особенности от воздействия на организм человека и санитарные условия жизни. Доводы об экономической или технологической целесообразности не могут служить основанием для установления норматива на более высоком уровне.

2. Принцип опережения обоснования и осуществления профилактических мероприятий по сравнению с моментом внедрения, применения вещества. Применение недостаточно изученных вредных веществ сопряжено с риском для здоровья человека и может привести к значительным экономическим потерям из-за задержки производства (запрета), высокой стоимости природоохранных мероприятий, осуществляемых на действующих производствах.

3. Принцип порогового действия. По мере снижения уровня воздействия вещества должна быть достигнута доза (концентрация), не вызывающая неблагоприятных изменений.

4. Принцип времени воздействия. Этот принцип неразрывно связан с принципом порогового действия и означает зависимость эффекта от концентрации (дозы) и времени воздействия. Величина дозы и продолжительность воздействия не только определяют время проявления биологического эффекта, но и нередко влияют на его качественные характеристики.

5. Принцип моделирования. Базовой моделью при исследовании токсических свойств служат экспериментальные животные (мыши, крысы, кролики, птицы, холоднокровные). При этом необходимо создание соответствующих реальных условий поступления веществ в организм (способ и кратность введения, экспозиция, режим воздействия и т.д.), учет возрастных, видовых, половых особенностей чувствительности животных к действию вещества. Значение порога вредного воздействия, установленное в эксперименте на животных, при обосновании ПДК уменьшается на величину коэффициента запаса.

6. Принцип разделения объектов санитарной охраны. Гигиенические нормативы устанавливаются отдельно для каждого объекта. Это связано со специфичностью и изменчивостью физико-химических свойств воды, почвы, атмосферного воздуха, пищевых продуктов растительного и животного происхождения вследствие возможности миграции из одной среды в другую (переход вещества или его метаболитов из почвы в воду, воздух, растения).

7. Принцип лимитирующего показателя вредности. Это означает, что величина норматива выбирается на уровне наименьшего из значений концентраций, установленных по различным критериям вредности (принцип учета «слабого звена»).

8. Принцип комплексного гигиенического нормирования. В реальных условиях человек подвергается сложному многофакторному воздействию. Особенность комбинированного действия веществ учитывается во всех средах (для атмосферного воздуха населенных мест установлены 56 коэффициентов комбинированного действия: 36 бинарных смесей, 20 смесей из 3-5 компонентов).

9. Принцип дифференциации нормативов с учетом климато-географических условий (данный принцип используется при нормировании фтора в питьевой воде).

Принципы гигиенического нормирования химических веществ в определенной степени близки к методологии нормирования других факторов окружающей среды – физических, биологических. Однако особенности их действия на организм определяют и специфичность методов обоснования ПДК и ПДУ (предельно-допустимый уровень).

Для санитарной оценки воздушной среды используются следующие показатели:

- ПДКр.з. – *предельно допустимая концентрация химического вещества в воздухе рабочей зоны, мг/м³*. Эта концентрация при ежедневной (кроме выходных) работе в пределах или другой продолжительности, но не более 41 ч в неделю не должна вызывать заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследования в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего или последующего поколений. Рабочей зоной считается пространство высотой 2 м над уровнем пола или площадки, на которой находятся места постоянного или временного пребывания работающих.

- ПДКм.р. – *предельно допустимая максимальная разовая концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м³*. Эта концентрация при вдыхании в течение 30 мин не должна вызывать рефлекторных реакций в организме человека.

- ПДКс.с. – *предельно допустимая среднесуточная концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м³*. Эта концентрация не должна оказывать на человека прямого или косвенного вредного воздействия при неопределенно долгом (годы) вдыхании.

- ВДКр.з. (ОБУВ) – *временная допустимая концентрация (ориентировочно безопасный уровень воздействия) химического вещества в воздухе рабочей зоны, установленная расчетным путем, мг/м³* (временный норматив – на 2 года).

- ВДКа.в. (ОБУВ) – *временная допустимая концентрация (ориентировочно безопасный уровень воздействия) химического вещества в атмосферном воздухе, установленная расчетным путем, мг/м³* (временный норматив – на 3 года).

- ПДВ – *предельно допустимый выброс загрязняющих веществ в атмосферу*, при котором обеспечивается соблюдение гигиенических нормативов в воздухе населенных мест при наиболее неблагоприятных для рассеивания условиях, кг/сутки.

- ПКодор (лат. odor – запах) – *пороговая концентрация вещества, вызывающая ощущение запаха, мг/м³*.

- ПКост- *пороговая концентрация острого действия, установленная на лабораторных животных при однократном ингаляционном воздействии, мг/л*.

- ПКхр – *пороговая концентрация хронического воздействия, установленная на лабораторных животных при ингаляционном воздействии по 4 часа 5 раз в неделю на протяжении 4 месяцев, мг/л*.

- ПКсг.р – *пороговая концентрация, вызывающая изменения в характеристике безусловного сгибательного рефлекса у кроликов при 40-минутном ингаляционном воздействии, мг/л*.

- ПКр – *пороговая концентрация раздражающего действия, вызывающая соответствующий эффект у человека или экспериментальных животных, мг/л*.

- Кк – коэффициент кумуляции – отношение дозы или концентрации, вызывающей определенный токсический эффект при однократном воздействии, к суммарной дозе или концентрации вещества, вызывающей тот же эффект при многократном воздействии.

- Зост - зона острого действия, определяемая как отношение ЛК₅₀ к ПКост.

- Зхр – зона хронического действия, определяемая как отношение ПКост к ПКхр.

- Зр – зона раздражающего действия, определяемая как отношение ПКост к ПКр.

Регламентируемые величины, как правило, выражаются в массовых концентрациях (в мг/м³), либо в объемных частях на 1 миллион (в ppm):

$$ПДК(ppm) = \frac{22,4}{M} \times ПДК(мг / м^3)$$

Методологические основы гигиенического нормирования атмосферных загрязнений включают в себя следующие положения:

- Допустимой признается только такая концентрация химического вещества в атмосфере, которая не оказывает на человека прямого или косвенного вредного либо неприятного действия, но влияет на его самочувствие и работоспособность.

- Привыкание к вредным веществам, находящимся в атмосферном воздухе, рассматривается как неблагоприятный эффект.

- Концентрации химических веществ в атмосфере, которые неблагоприятно действуют на растительность, климат местности, прозрачность атмосферы и бытовые условия жизни населения, считаются недопустимыми.

Главными являются первые два критерия вредности. Экологические эффекты атмосферных загрязнений при разработке ПДК учитываются пока редко.

В России устанавливаются нормативы для двух периодов усреднения проб атмосферного воздуха: максимально разовая ПДК м.р. и среднесуточная ПДК с.с.

ПДК м.р. (время осреднения пробы 20-30 минут) направлены на предупреждение рефлекторных реакций, связанных с пиковыми, кратковременными подъемами концентраций вредных веществ.

ПДС с.с. (время осреднения пробы 24 часа) предназначена для предотвращения хронического воздействия атмосферных загрязнений, вызывающих общетоксический или специфический эффект.

Установление ПДК среднемесячных, среднегодовых сдерживается несовершенством систем мониторинга содержания примесей в атмосфере.

Две трети всех нормированных веществ ПДК в атмосферном воздухе установлены исходя из их рефлекторного действия (пороги запаса или рефлекторного действия). Поэтому последствия превышения ПДК некоторых веществ могут ограничиваться появлением жалоб населения на посторонние запахи, но при этом риск развития токсических эффектов будет незначительным.

Во многих странах для установления стандарта учитываются главным образом эпидемиологические данные о влиянии загрязнений атмосферного

воздуха на здоровье населения. В нашей стране используется экспериментальный подход. Проведение эксперимента с точно заданными условиями не только обеспечивает большую точность полученных данных, но, главное, позволяет устанавливать контролирующие показатели, не дожидаясь появления неблагоприятных последствий для здоровья населения.

На первом этапе эксперимента изучаются пороговые концентрации рефлекторного действия – порог запаха, и в некоторых случаях, порог раздражающего действия. Эти исследования проводятся с добровольцами на специальных установках, обеспечивающих подачу в зону дыхания строго дозируемых концентраций химических соединений. В результате статистической обработки полученных материалов устанавливается пороговая величина. Эти материалы затем используются для обоснования ПДКм.р.

На втором этапе исследования изучается резорбтивное действие соединений в условиях длительных экспозиций на подопытных животных (обычно беспородных половозрелых белых крысах обоего пола). Хронический эксперимент в специальных затравочных камерах длится не менее 4 месяцев. Если в эксперименте для обоснования ПДКр.з. животные могут находиться в камерах лишь ограниченное время (4 ч. в сутки), то при моделировании воздействия атмосферных загрязнений животные должны находиться в камерах круглосуточно. Поэтому в камерах необходимо соблюдать более жесткие санитарные условия (устойчивый вентиляционный режим, уборка и т.п.).

Важным моментом является выбор исследуемых концентраций. Обычно выбирают три концентрации: первая - на уровне порога запаха, вторая - в 3 – 5 раз выше и третья - в 3 – 5 раз ниже. Если исследуемое вещество не обладает запахом, то концентрации для токсикологического эксперимента рассчитывают по формулам, опирающимся на регламентируемые гигиенические, токсикометрические показатели или на физико-химические параметры и особенности структуры вещества.

При проведении эксперимента производится отбор тестов, адекватных механизму действия изучаемого соединения, а также интегральных тестов, характеризующих проявление защитно-приспособительных реакций.

ПДК атмосферных загрязнений устанавливается по лимитирующему показателю – по уровню концентрации, который оказался наименьшим при использовании различных тестов. В качестве пороговых принимаются концентрации, которые вызывают ощущение запаха, раздражающее действие, специфические проявления или какие-либо другие реакции, которые могут рассматриваться как защитно-приспособительные. Большое внимание уделяется возможности появления отдаленных последствий (эмбриотропного, гонадотропного, канцерогенного, мутагенного и др.).

Значительное распространение получают сейчас методы экспрессного регламентирования атмосферных загрязнений. В одномесечном эксперименте получают кривые зависимости «концентрация - время», которые экстраполируются на логарифмической сетке до точки, соответствующей 2880 ч., т.е. четырехмесячному хроническому эксперименту. Таким образом, время

эксперимента уменьшается в 4 раза. Постоянной величиной здесь является эффект, а переменными – концентрация и время. При определении эффекта принимается первое статистически достоверное изменение биологических показателей у лабораторных животных. Животные подвергаются непрерывному воздействию 4 – 5 различных концентраций, причем наивысшая из них должна дать достоверные изменения уже в первые часы исследований. Наибольшая концентрация выбирается, как правило, на уровне порога острого действия или соответствует $(0,5 - 0,1)ЛК_{50}$.

При проведении эксперимента с ранее не изученными веществами подбор максимальных концентраций производится по аналогии с подобными по химической структуре веществами.

Этот метод позволяет прогнозировать последующие концентрации, эффект от действия которых наступит в более отдаленные сроки (сутки, неделя, месяц). Если при применении наивысших концентраций, действие которых может наступить через считанные часы после начала опыта, интервалы между затравками должны составлять десять минут или даже минуты, то в дальнейшем, при применении более низких концентраций, эффект от которых ожидается спустя дни или недели, эти интервалы могут быть значительно увеличены.

Для экспрессного регламентирования важен также подбор тестов, наиболее адекватно отражающих токсическое действие изучаемого соединения. Для большей эффективности эксперимента статистическая обработка должна проводиться сразу же после каждого определения биологических показателей у каждой данной группы животных. На основе полученных данных определяется время наступления первого статистически достоверного изменения каждого показателя при воздействии каждой концентрации.

Результаты краткосрочного эксперимента анализируются графически на двойной логарифмической сетке, по оси абсцисс которой откладываются значения концентраций, а по оси ординат время наступления эффектов. Прямые зависимости «концентрация - время», полученные по наиболее достоверным тестам могут иметь различные углы наклона к оси абсцисс (концентрациям). Пороговые концентрации устанавливаются по прямым зависимости «концентрация-время» путем экстраполяции их на 4-месячный срок хронического эксперимента. Для установления порога хронического действия, соответствующего классическому хроническому эксперименту, из точки прямой зависимости «концентрация - время», соответствующей 2880 ч, опускают перпендикуляр к оси абсцисс. Точка пересечения перпендикуляра с осью абсцисс будет соответствовать порогу хронического действия. Таким образом могут быть установлены дифференцированные (по времени) значения ПДК, в том числе среднегодовые, соответствующие ПДКс.с.

Экспрессное регламентирование атмосферных загрязнений позволяет установить класс опасности атмосферных загрязнений по хроническому резорбтивному действию. В табл.3 приведена классификация опасности химических соединений в зависимости от углов наклона прямых «концентрация - время» или тангенсов этих углов. Класс опасности устанавливается по прямой

зависимости «концентрация - время», имеющей наибольший наклон к оси абсцисс.

Нормирование химических веществ в воздухе рабочей зоны. В отличие от атмосферных загрязнений, действующих круглосуточно на все группы населения, в том числе детей, больных, промышленные химические вещества воздействуют на рабочих в течение всей рабочей смены. Это трудоспособные люди, прошедшие перед приемом на работу соответствующий осмотр и затем периодически проходящие его в разные периоды работы.

ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны определяется как концентрация, которая при ежедневной работе (кроме выходных) за весь период деятельности не вызывает заболеваний или отклонений в здоровье не только работающего, но и его потомков и которые могут быть обнаружены современными методами исследования, причем не только во время работы, но и в отдаленные сроки жизни.

Различают максимально разовые и среднемесячные ПДК. Первые устанавливаются для всех без исключения химических веществ, используемых в промышленности или в сельском хозяйстве. Среднесменные ПДК разрабатывают для химических веществ, обладающих выраженными кумулятивными свойствами и поэтому способных вызывать хронические отравления. В зависимости от особенностей вредного вещества в списки ПДК вносят пометки об опасности вещества при попадании на кожу и слизистые оболочки глаз, аллергизирующем, канцерогенном и других действиях.

В последние годы для контроля суммарного воздействия химических веществ предложено использовать тесты экспозиции и биологические ПДК, основанные на измерении концентрации исходного химического соединения или его метаболитов в биологических средах (кровь, моча, волосы, ногти). Однако как у нас в стране, так и за рубежом биологические ПДК пока не получили должного распространения.

В отличие от нашей страны, гигиенические нормативы в США (допустимые нормы воздействия - PEL) устанавливаются не только с учетом медико-биологических критериев, но и экономической, и технологической достижимости стандартов. В большинстве случаев эти нормативы обоснованы на немногочисленных и весьма противоречивых данных о случаях острого отравления на производстве. Только для нескольких десятков химических соединений PEL установлены на основе порогов хронического действия. Этим, главным образом, объясняются существенные расхождения в величинах гигиенических нормативов многих веществ в России и в США. Вместе с тем PEL для ряда химических соединений, обладающих канцерогенным или аллергизирующим действием, установлены на более низком уровне по сравнению с ПДК. Данное обстоятельство подчеркивает необходимость унифицирования критериев и принципов гигиенического нормирования.

Гигиеническое регламентирование химических соединений в воздухе рабочей зоны, как правило, проводится в три этапа:

- 1) обоснование временно допустимых концентрации (ВДК) или ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ);
- 2) обоснование ПДКр.з.;
- 3) корректировка ПДКр.з. путем анализа условий труда работающего и состояния его здоровья.

В основе регламентирования ПДКр.з лежит принцип пороговости вне зависимости от характера действия - общетоксического, раздражающего, канцерогенного, мутагенного, аллергенного и т. п. Для установления ПДКр.з токсикологическое исследование проводится в полном объеме. Это положение в первую очередь относится к соединениям: а) подлежащим широкому внедрению в практику, б) относящимся к малоизученным и неизученным, в) опасным с точки зрения развития отдаленных и тяжелых последствий.

Обоснование ПДКр.з должно быть закончено к периоду полузаводских испытаний и, несомненно, должно предшествовать проектированию производств. Только в этом случае возможно наиболее эффективное обеспечение благоприятных условий труда и охраны окружающей среды.

Для обоснования ПДКр.з необходимы следующие сведения и экспериментальные данные: 1) об условиях производства и применения вещества и о его агрегатном состоянии при поступлении в воздух; 2) о химическом строении и физико-химических свойствах вещества (формула, молекулярная масса, плотность, точки плавления и кипения, давление паров при 20°C и насыщающей концентрации, химическая стойкость - гидролиз, окисление и др., растворимость в воде, жирах и других средах, растворимость газов в воде, показатель преломления, поверхностное натяжение, энергия разрыва связей); 3) о токсичности и характере действия химических соединений при однократном воздействии на организм.

Эти данные получают экспериментально, вводя изучаемое соединение в организм животных различными способами (см. Часть I). При этом наиболее надежные результаты могут быть получены при ингаляционном поступлении химических соединений в организм. Вещества должны подаваться в том же агрегатном состоянии, в каком они находятся в производственном помещении. Время «затравки» для мышей - 2 ч, для крыс - 4 ч. Время наблюдения за животными 2 недели, в течение которых описывается характер токсического действия, отмечается гибель животных, по итогам патологоанатомического вскрытия выявляются патологические изменения в органах и тканях.

Наиболее важный и ответственный этап при установлении ПДКр.з - выявление минимальной пороговой концентрации в хроническом эксперименте. Опыты проводятся в специальных затравочных камерах, выполненных из материалов, стойких к воздействию физических и химических факторов (стекло, фторопласт, нержавеющая сталь и др.). Размеры камер должны обеспечивать достаточную подвижность животных, оптимальный воздухообмен. При живой массе тела животных 1 кг (5-6 крыс, 40-50 мышей) объем воздуха в камере

должен быть 15 дм³, а объем подаваемого воздуха - 5 дм³/мин. Воздух подается в камеры специальными компрессорами или вентиляторами высокого давления. Он должен быть очищен от примесей и приведен к оптимальным характеристикам—температура 20—25°С, влажность 70-75 %.

Необходимые концентрации химических веществ создаются с помощью специальных дозаторов, тип и конструкция которых зависят от агрегатного состояния вещества (пары, аэрозоли) и особенностей их физических и химических свойств. Основные требования, предъявляемые к дозаторам - создание стабильных концентраций и адекватность агрегатного состояния вещества в камере состоянию его в рабочей зоне. При подаче веществ в камеры и распределении их в воздушной среде внутри камер должна быть максимально уменьшена возможность попадания химических соединений на шерстяной покров животных, а также в органы пищеварения.

Хроническое действие химических соединений изучается в 4-6 месячном эксперименте на группах животных, одинаковых по числу особей и равноценных по основным показателям (см. Часть I).

Определение пороговых величин в хроническом эксперименте - очень важная задача, так как их оценка позволяет выявить особенности действия химического соединения, явления адаптации и компенсации, определить статистическую достоверность изменений (они служат основой для выбора значений ПДК).

Переход к ПДК от пороговых величин осуществляется при помощи коэффициентов запаса, которые могут колебаться в пределах от 3 до 20. Его более высокие значения применяются при увеличении абсолютной токсичности, при увеличении значения КВИО, при уменьшении зоны острого действия, при увеличении коэффициента кумуляции, при увеличении зоны биологического действия, при значительных различиях в видовой чувствительности подопытных животных, при выраженном кожно-резорбтивном действии (резорбция - всасывание).

Для производственных помещений, в которые возможно поступление в воздушную среду рабочей зоны химических веществ I и II классов опасности, предусматриваются наиболее строгие санитарные меры по размещению оборудования, выделению чистых зон, вентиляции.

Для санитарной оценки воды водоемов используются следующие показатели:

- ПДК_в - *предельно допустимая концентрация химического вещества в воде водоема*, мг/л. Эта концентрация не должна оказывать прямого или косвенного влияния на организм человека в течение всей его жизни и на здоровье последующих поколений и не должна ухудшать гигиенические условия водопользования.

- ПДК_{вр} - *предельно допустимая концентрация химического вещества в воде водоема, используемого для рыбохозяйственных целей*, мг/л.

- ВДКв (ОБУВ) – временная допустимая концентрация (ориентировочный безопасный уровень воздействия) химического вещества в воде установленная расчетным путем, мг/л (временный норматив – на 3 года).

- ЛД₅₀ (ДЛ₅₀) – летальная доза химического вещества, вызывающая при введении в организм гибель 50 % группы животных, мг/кг.

- ППКт (МНК) – подпороговая доза (максимально недействующая доза) химического вещества, определяемая по санитарно-токсикологическому признаку при поступлении в организм химических веществ с водой, мг/кг.

- ППКорл – подпороговая концентрация (0-1 балл) химического вещества в водоеме, определяемая по органолептическим показателям (запах, привкус).

- ППКс.р.в. – подпороговая концентрация вещества, не влияющая на санитарный режим водоема, т.е. на сапрофитную микрофлору, биологическую потребность в кислороде и др., мг/л.

Для установления возможности сброса сточных вод через биологические очистные сооружения и определения эффективности применения биохимического метода очистки необходимо ориентироваться на следующие показатели:

- МКб – максимальная концентрация вещества, которая при постоянном воздействии в течение сколь угодно длительного времени не вызывает нарушения биохимических процессов. По этой характеристике нельзя сделать вывод, разрушается ли вещество при прохождении через биологические очистные сооружения.

- МКб.о.с. – максимальная концентрация вещества, не влияющая на работу биологических очистных сооружений при обеспечении оптимального режима биохимического окисления, мг/л. Значения МКб.о.с. зависят от технологического и деструктивного оформления процесса очистки и от способности химического соединения разрушаться под действием микроорганизмов.

- БПК – биохимическая потребность в кислороде, или количество кислорода использованного при биохимических процессах окисления органических веществ (не включая процессы нитрификации) за определенное время инкубации пробы (2, 5, 10, 20 суток), мг O₂/мг вещества (БПК – за 20 суток, БПК₅ – за 5 суток).

- ХПК – химическая потребность в кислороде, определенная бихроматным методом, т.е. количество кислорода, эквивалентное количеству расходуемого окислителя, необходимого для окисления всех восстановителей, содержащихся в воде, мгO₂/мг вещества.

Возможность биохимического окисления можно установить по показателям ХПК и БПК: при отношении:

$$\frac{\text{БПК}}{\text{ХПК}} \times 100 \geq 50\%$$

соединения поддаются биохимическому окислению.

Особенности нормирования химического вещества в водной среде обусловлены несколькими факторами:

- с гигиенических позиций оценивается уровень загрязнения воды, предназначенной для хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения;
- нормативы качества воды распространяются не на весь водный объект, а только на пункты водопользования населения;
- при нормировании химических веществ учитывается как непосредственное влияние химических загрязнителей на организм (санитарно-токсикологический показатель вредности), так и их влияние на органолептические свойства воды и процессы самоочищения воды водоемов;
- для всех водных объектов, используемых населением (поверхностные и подземные воды, питьевая вода, вода систем горячего водоснабжения), устанавливаются единые гигиенические нормативы (ПДК, ОДУ).

К особенностям гигиенического нормирования химических веществ в водной среде относится необходимость соединений, процессов их трансформации (превращений). При этом проводится оценка влияния на водный объект и организм млекопитающих не только исходных веществ, но и продуктов их деструкции и трансформации.

В качестве ПДК принимается наименьшая концентрация из пороговых уровней, установленных по равным критериям вредного действия (ЛПВ).

Более чем для половины всех нормированных веществ ПДК в воде устанавливается на основе органолептических свойств воды (окраски, запаха, вкуса или по общесанитарному показателю) или по общесанитарному режиму.

Исследование влияния вредных веществ на общий санитарный режим водоемов имеет своей целью предупредить нарушения процессов самоочищения воды водоемов в основном от органических загрязнений в сточных водах, т.е. тех водах, которые отводятся после использования в бытовой и производственной деятельности человека.

Нормирование питьевой воды. Природная вода из водоемов и водотоков содержит продукты метаболизма гидробионтов и различные химические вещества природного происхождения, причем они могут поступать извне или образовываться в водной среде. Многие из них могут быть токсичными. Под водоемом следует понимать водный объект в углублении суши, который характеризуется замедленным движением воды или полным его отсутствием, а водотоком называют водный объект, характеризующийся движением воды в направлении уклона в углублении земной поверхности. В воде содержатся элементы: азот, фосфор, железо, углерод, растворенные газы (кислород, углекислота) и могут находиться опасные для человека микроорганизмы.

Питьевая вода при любом типе водоисточника (в том числе и из подземных), способе обработки и конструктивных особенностях водопроводной сети должна отвечать ряду гигиенических требований: быть безопасной в эпидемическом и паразитическом отношениях, безвредной по химическому составу и иметь благоприятные органолептические свойства. Гигиенические требования к питьевой воде включают нормативы по микробиологическим,

паразитологическим, токсикологическим, органолептическим показателям и показателям радиоактивного загрязнения.

Безопасность воды в эпидемическом отношении определяется степенью общего бактериального загрязнения и содержанием бактерий группы кишечной палочки.

Самым общим санитарным показателем является наличие в воде определенного количества микроорганизмов в единице объема. Этот показатель обычно определяют микробиологическими методами путем высева небольшого объема исследуемого образца воды (0,1 мл) на плотную питательную среду (чаще всего желатин) и последующего подсчета выросших микробных колонн в течение суток при температуре 28-30°C. Содержащиеся в воде микроорганизмы размножаются на плотной питательной среде: из каждой клетки образуются видимые невооруженным глазом клоны. Подсчитанное число микроорганизмов в расчете на 1 мл исследуемой воды называют общим микробным числом.

С точки зрения предотвращения инфекционных болезней необходимо выявить в воде наличие их возбудителей, т.е. патогенных микроорганизмов. К ним в первую очередь относят кишечные палочки и энтерококки. Для количественной характеристики содержания кишечной палочки используют следующие показатели: коли-индекс, коли-титр (фекальные коли-формы), коли-фаги.

Коли-индекс – это количество кишечных палочек в единице объема исследуемой воды.

Коли-индекс определяют путем пропускания воды через мембранный ультрафильтр, последующего помещения этого фильтра на плотную питательную среду и инкубации в термостате. Выросшие колонны окрашивают и подсчитывают.

Коли-титр – это наименьшее количество воды (материала), в котором содержится хотя бы одна кишечная палочка. Коли-титр выражают в безразмерных единицах. Например, если коли-титр равен 250, в 250 мл воды содержится 1 кишечная палочка.

Для перехода коли-титра в коли-индекс надо число 1000 разделить на величину коли-титра.

Коли-титр применяется для характеристики водоемов, куда могли попасть сточные воды.

Согласно ГОСТу питьевая вода должна иметь микробное число не более 100, коли-индекс – не выше 3, коли-титр – не менее 300.

Органолептические свойства воды характеризуются:

- интенсивностью допустимого изменения запаха, привкуса, цветности и мутности воды;
- содержанием химических веществ, которые в наименьших концентрациях ухудшают органолептические свойства воды.

Вкус воды обусловлен растворимыми в ней веществами (см. Приложение табл.2).

Часто неприятный привкус и запах сообщают воде продукты разложения животных и растительных организмов, например сероводород. Кислород, диоксид углерода, небольшое количество гидрокарбоната кальция, растворенного в воде, наоборот, придают освежающий вкус. Питьевая вода в любое время года не должна содержать кислорода менее чем $4 \text{ г} \cdot \text{м}^{-3}$. При этом концентрация минеральных примесей не должна превышать $(\text{в мг} \cdot \text{м}^{-1})^{-1}$:

хлоридов (Cl^-) – 350;
сульфатов (SO_4^{2-}) – 500;
железа ($\text{Fe}^{3+} + \text{Fe}^{2+}$) – 0,3;
марганца (Mn^{2+}) – 0,1;
меди (Cu^{2+}) – 1,0;
цинка (Zn^{2+}) – 5,0;
алюминия (Al^{3+}) – 0,5;
метафосфатов (PO_3^-) – 3,5;
фосфатов (PO_4^{3-}) – 3,5;
сухого остатка – 1000;

Таким образом, вода пригодна для питья, если ее общая минерализованность не превышает $1000 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$. Очень малая минерализованность воды (ниже $100 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$) тоже ухудшает ее вкус.

Запах воды зависит от химического состава примесей и от растворенных в ней газов. Различают запахи естественного происхождения (от живущих и отмирающих в ней организмов, воздействия почв и грунтов, срубов колодцев) и запахи искусственного происхождения (от случайного попадания сточных вод, от реагентов, используемых для обработки воды). Интенсивность запаха оценивают по пятибалльной системе, причем для питьевой воды при температуре $20\text{-}60^\circ\text{C}$ она не должна превышать двух баллов при пятибалльной системе (см. Приложение, табл.3).

Цветность воды определяют колориметрически, сравнивая ее с эталонной шкалой (платино-кобальтовой или кобальто-дихроматной), имитирующей эту цветность. Окраска питьевой воды по этим шкалам не должна превышать 20 условных градусов.

Исследования органолептических свойств воды (окраски, запаха, привкуса) имеет большое значение, так как ухудшение этих свойств легко обнаруживается и ведет к резкому снижению пользования водоисточником. Устранить же эти недостатки обычными методами очистки практически не удается.

Пороговые значения концентрации химических соединений, влияющие на запах и привкус воды, могут быть установлены массовым и бригадным методами. Более информативен бригадный метод, при котором испытуемые отбираются заранее по их способности к восприятию запахов.

Степень прозрачности (или, напротив, мутность) воды зависит от количества содержащихся в ней взвешенных частиц. Взвеси, содержащиеся в воде, не только портят ее вкус, но и служат благоприятной средой для развития болезненных бактерий. Поэтому стандарт строго ограничивает их содержание: в

водопроводной воде концентрация взвешенных веществ не должна превышать $1,5 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$.

Нормируется также величина рН. В питьевой воде величина рН не должна выходить за пределы 6,5 – 8,5.

Содержание в питьевой воде большого количества растворимых солей магния и кальция ухудшает ее вкус и обуславливает жесткость воды. Жесткая вода неприменима в ряде отраслей промышленности. Жесткость воды неблагоприятно сказывается и при бытовом ее использовании (труднее развариваются продукты, уменьшается их питательная ценность, выходит из строя бытовая техника, ухудшается моющая способность). Употребление жесткой среды способствует развитию ряда заболеваний. Допускаемая жесткость питьевой воды не выше 7 ммоль.

Различают *постоянную, временную и общую жесткость*.

Постоянная (некарбонатная) жесткость обуславливается содержанием сульфатов, хлоридов и других (кроме бикарбонатов) солей. При кипячении воды они остаются в растворе.

Временная жесткость (устраняемая, карбонатная) – обуславливается содержанием бикарбонатов, которые при кипячении переходят в нерастворимые в воде карбонаты (в осадок) и вода умягчается:



Общая жесткость обуславливается общим содержанием солей кальция и марганца и представляет сумму из постоянной и временной жесткости.

Жесткость воды выражают также в мг·эquiv/л.

Важным показателем качества питьевой воды является содержание в ней органических веществ, которые обладают свойством разлагаться. Применяют показатели, характеризующие способность воды окислять органические вещества. Общее количество содержащихся в воде органических веществ характеризуется ее окисляемостью. Эти показатели определяют по убыли кислорода в сосуде.

При этом определяют две группы веществ: легкоокисляемые и трудноокисляемые. К трудноокисляемым относится, в частности, гумус, который и придает воде желтоватую окраску и снижает органолептические качества.

Наиболее полное окисление достигается при использовании бихромата калия. Этот показатель называется химическим потреблением кислорода, который не должен превышать 15 мг/л кислорода. Количество биологически окисляемых органических веществ определяют по биохимическому потреблению кислорода (БПК). БПК – это количество кислорода, которое требуется для полного окисления всех находящихся в воде органических соединений в аэробных условиях в результате происходящих в воде биологических процессов. БПК определяют по уменьшению количества кислорода в исследуемой воде в расчете на 1 л за 5 или 20 суток инкубации воды в закрытом сосуде.

Токсикологические показатели питьевой воды. Для воды установлены предельно допустимые концентрации более чем 960 химических соединений,

которые объединены в три группы по следующим лимитирующим показателям (ЛПВ): санитарно-токсикологическому (с.-т.), общесанитарному (общ.), органолептическому (орг.) (см. Приложение, табл.4).

В основу гигиенического норматива – ПДКв – берут максимальные загрязнения в воде водоемов, при которых сохраняются безопасность для здоровья человека и нормальные условия водопользования.

Сброс сточных вод в водоемы должен быть максимально ограничен. Следует помнить, что для подавляющего числа химических соединений, поступающих в водоемы, нет способов удаления при очистке воды, поэтому превышать установленные для воды нормативы нельзя.

В основе регламентирования концентрации вредных химических соединений в воде, лежат следующие три основные критерия вредности:

а) влияние на общий санитарный режим водоема; б) влияние на органолептические свойства воды; в) влияние на здоровье населения.

Исследования влияния вредных веществ на общий санитарный режим водоемов имеют своей целью предупредить нарушения процессов самоочищения воды водоема в основном от органических загрязнений в сточных водах. При этом определяются интенсивность процессов биохимического потребления кислорода (БПК), интенсивность процессов минерализации азотсодержащих веществ, интенсивность развития и отмирания водной сапрофитной микрофлоры.

Наиболее важным и сложным является изучение влияния химических соединений в воде водоемов на здоровье человека. Санитарно-токсикологическое исследование ставит целью обнаружение максимальной недействующей дозы (концентрации) вредного вещества в условиях длительного воздействия на организм животных. Как правило, хронический эксперимент ведется на белых беспородных крысах, и лишь в том случае, когда имеется значительная разница в видовой чувствительности, выбирается также другой вид животных. Для опыта берут концентрации, различающиеся в 5 – 10 раз. Продолжительность опыта не менее 6 месяцев. Отбираются тесты, оказавшиеся наиболее эффективными в предшествующем подостром эксперименте. Наряду со специфическими широко применяются тесты, отражающие функциональное состояние организма. Для выявления минимальных эффектов загрязнителей среди неспецифических показателей особое место занимает метод условных рефлексов. Более 60 % утвержденных ПДКв, в том числе почти все регламенты, установленные по санитарно-токсикологическому признаку вредности, были обоснованы с использованием метода условных рефлексов.

Если отношение между $ЛД_{50}$ химического соединения к его пороговой концентрации по органолептическому признаку вредности составляет около 500 тыс. до 1 млн и выше, то проводить токсикологический эксперимент нецелесообразно, так как величина ПДКв для подобных веществ лимитируется подпороговой концентрацией по органолептическому признаку.

Для санитарной оценки химических соединений в почве используются следующие показатели:

- ПДКп – предельно допустимая концентрация химического вещества в пахотном слое почвы, мг/кг. Эта концентрация не должна вызывать прямого или косвенного отрицательного влияния на соприкасающиеся с почвой среды и здоровье человека, а также на самоочищающую способность почвы. Например, ПДК пестицидов в почве – максимальное содержание остатков пестицидов, при которых они мигрируют в сопредельные среды в количествах, не превышающих гигиенические нормативы, а также не влияют отрицательно на биологическую активность самой почвы.

В случае отсутствия ПДКп оценка производится сопоставлением содержания химических веществ в загрязненных (исследуемых) и контрольных образцах почвы.

При обосновании ПДКп ориентируются на следующие показатели, определяемые экспериментально:

- МА – миграционный воздушный показатель вредности, характеризующий переход химического вещества из пахотного слоя в атмосферу в количестве, при миграции которого не происходит превышения величины ПДК для атмосферного воздуха, мг/м³.

- МВ – миграционный водный показатель вредности, характеризующий переход химического вещества из пахотного слоя в подземные грунтовые воды и поверхностные водоисточники, мг/л.

- ТВ – транслокационный показатель вредности химического вещества для почвы, характеризующий способность вещества переходить из пахотного слоя почвы через корневую систему растений и накапливаться в его зеленой массе и плодах в количестве, не превышающем ПДК для данного вещества в пищевых продуктах, мг/л.

- ОС – общесанитарный показатель вредности, характеризующий влияние химического вещества на самоочищающую способность почвы и почвенный микробиоценоз, в количествах, не изменяющих указанные процессы, мг/кг.

- ВДКп (ОДК) – временная допустимая концентрация (ориентировочная допустимая концентрация) химического соединения в почве, установленная расчетным путем, (временный норматив – на 3 года).

Принципы нормирования химических соединений в почве – установления ПДКп – значительно отличаются от принятых для воздуха рабочей зоны, атмосферного воздуха и воды водоемов. Отличие объясняется тем, что поступление вредных веществ в организм непосредственно из почвы имеет место в исключительных случаях и в незначительных количествах. В основном химические соединения, находящиеся в почве, могут поступать в организм через контактирующие с почвой среды (воздух, вода, растения).

Нормирование вредных веществ, находящихся в почве, проводится в два этапа: первый этап проводится на лабораторных моделях, второй – в полевых условиях. Исследование начинается со сбора информации о фоновых концентрациях вещества, путях его поступления в почву, физико-химических свойствах, параметрах токсичности, механизме действия и методах определения вещества. Затем определяется стойкость химического соединения в почве; устанавливается допустимая концентрация химического вещества в почве, гарантирующая переход его в растения в количестве, не превышающем ПДКпр

(для продуктов питания); определяется допустимая концентрация химического вещества в почве (для летучих веществ), гарантирующая переход в атмосферный воздух в количестве, не превышающем установленных ПДК для атмосферного воздуха; определяется допустимая концентрация химического вещества в почве, гарантирующая переход его в грунтовые воды в количестве, не превышающем ПДК для воды водоемов; определяется допустимая концентрация химического вещества в почве, не влияющая на процессы самоочищения и почвенный микробиоценоз.

На основании этих исследований устанавливается лимитирующий показатель вредности и ПДКп. Санитарно-токсикологические исследования необязательны, так как они проводились для подавляющего числа химических соединений, попадающих в почву при установлении регламентируемых показателей в других средах.

Химическое загрязнение почвы – это изменение химического состава почвы в результате антропогенной деятельности, способное вызвать ухудшение ее качества.

Контроль загрязненности почв – проверка соответствия концентраций загрязняющих веществ установленным нормам и требованиям в виде ПДК и ОДК в почве.

При проведении контроля загрязнения почв химические вещества в соответствии с ГОСТ 17.4.1.02.-83 подразделяют на три класса по степени опасности:

- первый – высокоопасные,
- второй – умеренно опасные,
- третий – малоопасные.

Класс опасности устанавливают не меньше чем по трем показателям, приведенным в табл.б.

Таблица 6.

Классы опасности загрязняющих веществ для почвы

Показатель	Нормы для классов опасности		
	1-го	2-го	3-его
Токсичность, ЛД ₅₀	до 200	200-1000	свыше 1000
Персистентность в почве, мес.	свыше 12	6-12	менее 6
ПДК в почве, мг/кг	менее 0,2	0,2-0,5	свыше 0,5
Миграции	мигрирует	слабо мигрирует	не мигрирует
Персистентность в растениях, мес.	3 и более	1-3	менее 1
Влияние на пищевую ценность продукции с/х	сильное	умеренное	нет

Из пестицидов

- к первому классу отнесены: атразин, ГХЦТ, ДНОК, ДДТ, метафос и др.;
- ко второму классу отнесены: далапон, карбофос, кельтан, нитрафен, симазин, хлорофос и др.;
- к третьему классу отнесены: дилор, поликарбозин, цинеб и др.

Из веществ, попадающих в почву с выбросами, сбросами, отходами:

- к первому классу отнесены: мышьяк, кадмий, ртуть, селен, свинец, цинк, фтор, бенз(а)пирен;
- ко второму классу отнесены: бор, кобальт, никель, молибден, медь, сурьма, хром;
- к третьему классу отнесены: барий, ванадий, вольфрам, марганец, стронций, ацетофенон.

Установленные в настоящее время нормативы содержания пестицидов в почве приведены в табл. 5 (см. Приложение).

Много внимания уделяется разработке нормативов содержания в почве тяжелых металлов (ТМ), которые негативно влияют на почвенные процессы, плодородие почвы и качество сельскохозяйственной продукции. Восстановление биологической продуктивности почв, загрязненных тяжелыми металлами - одна из наиболее сложных проблем охраны биоценозов. В США при определении допустимого поступления ТМ в почву учитывают ее поглонительную способность. В нашей стране опытным путем установлено, что опасные для растения концентрации ТМ зависят от генетического типа почвы. Доказано, что основными показателями, влияющими на накопление ТМ в почвах, являются кислотно-основные свойства и содержание гумуса. Учесть все разнообразие почвенно-геохимических условий при установлении ПДК ТМ практически невозможно. В настоящее время для ряда тяжелых металлов установлены ориентировочно-допустимые количества (ОДК) их содержания в почвах (см. Приложение, табл.6).

Для санитарной оценки химических соединений в продуктах питания используется следующий показатель:

ПДК_{лр} (ДОК) – *предельно допустимая концентрация (допустимое остаточное количество) химического соединения в продуктах.*

Гигиеническое регламентирование в пищевых продуктах касается главным образом пестицидов. Для нормирования пестицидов и их метаболитов необходимо знать токсические свойства, определить количества, способные вызвать патологический эффект. На этой основе можно научно обосновать прогнозы об их потенциальной опасности для здоровья населения и отдаленных последствиях (с учетом специфических свойств препарата). Гигиенические нормативы учитывают физико-химические свойства пестицидов, время сохранения их остатков и метаболитов в пищевых продуктах, способы применения, свойства почвы и т.д. Важен и вид обрабатываемого продукта (зерно, овощи, фрукты и т.д.), проницаемость его клеточных мембран,

активность ферментных систем, pH клеточного сока и др. Поэтому норма допустимых остаточных количеств пестицидов ПДКпр и их метаболитов устанавливается отдельно для каждой сельскохозяйственной культуры.

В пищевых продуктах регламентируется такое содержание ряда химических элементов: алюминия, железа, ртути, фтора и др. (см. Приложение, табл.7).

Пищевые добавки люди стали применять давно (поваренная соль, винный уксус, пряности и т.д.). В основном пищевые добавки представляют собой химические вещества природного или синтетического происхождения. Они вносятся в продукты питания с целью улучшения вкуса, запаха или цвета, увеличения сроков хранения. Среди синтетических красителей в РФ применяются лишь глидигокармин и тартрадин, хотя в мире используется большое их количество. Часть из них обладает аллергенными, мутагенными или канцерогенными свойствами. То же относится и к консервантам, эмульгаторам, стабилизаторам, осветлителям, подсластителям. Важно знать негативные свойства этих добавок. Последние, согласно требованиям ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), отражены в маркировке продуктов.

При нормировании химических веществ пищевых продуктов ПДК устанавливаются с учетом допустимой суточной дозы ДСД или допустимого суточного поступления ДСП. Необходимость такого подхода обусловлена чрезвычайным разнообразием пищевого рациона и его химического состава, что затрудняет возможность нормирования допустимого содержания химического вещества в каждом пищевом продукте.

При нормировании вредных веществ в продуктах питания используются следующие показатели вредности: органолептический; общегигиенический (предупреждение возможного снижения биологической ценности пищевого продукта, ухудшения технологических свойств в процессе обработки); технологический (присутствие веществ в обрабатываемом продукте в соответствии с технологическим регламентом его получения); токсикологический.

Величина ПДК определяется расчетным путем из значения ДСП, количества продукта в суточном рационе. ДСП и ДСД устанавливаются на основе пороговых доз, уменьшаемых на величину коэффициента запаса. Значения ДСП и ДСД для многих пищевых добавок и пестицидов разработаны комитетом экспертов Продовольственной и сельскохозяйственной секцией ООН и экспертной группой ВОЗ (ФАО/ВОЗ).

Наряду с вышеописанными нормативами, существуют допустимые уровни выделения вредных веществ, из полимерных материалов вредных веществ из полимерных материалов (упаковки) в контактирующие с ними среды (воды, воздух, продукты питания). Устанавливаются нормативы выделения опасных химических веществ, образующихся в результате термодеструкции различных материалов. Эти нормативы используются при гигиенической оценке новых материалов и изделий с целью недопущения выпуска продукции, создающей опасность для здоровья человека из-за миграции химических соединений или

офазования в результате горения высокотоксичных компонентов (например, посуда для приготовления пищи, кипячения воды и т.п.).

Необходимо отметить, что в профилактической токсикологии и гигиене разработана система гигиенических стандартов, регламентирующих уровень воздействия потенциально опасных химических веществ на здоровье человека.

Методология гигиенического нормирования постоянно совершенствуется на основе анализа тенденций в изменении качества окружающей среды и достижений фундаментальных наук. В этом заключается относительный характер гигиенических нормативов. В ряде случаев нормативы могут быть как снижены, так и повышены.

Необходимо помнить, что гигиенические нормативы содержания химических веществ, за редким исключением, характеризуют допустимые, а не оптимальные условия воздействия факторов окружающей среды. Их неукоснительное соблюдение является необходимой мерой по обеспечению химической безопасности.

С другой стороны, неоправданная «хемофобия», также как и недооценка опасности химических соединений, может привести к значительным прямым и косвенным ущербам здоровью человека.

Приложение

Таблица 1. Некоторые вещества и химические факторы, канцерогенные для человека по классификации Международной Ассоциации Исследований Рака (Худолей В.В., Мизгирев И.В., 1996)

Химический фактор	Органы-мишени
ПРИРОДНЫЕ И ПРОМЫШЛЕННЫЕ КАНЦЕРОГЕНЫ	
1. 4-Аминобифенил	Мочевой пузырь
2. Асбест	Легкие, плевра, брюшина, желудочно-кишечный тракт, гортань
3. Афлатоксины	Печень, легкие
4. Бензидин	Мочевой пузырь
5. Бензол	Кровотворная система
6. Бериллий и его соединения	Легкие, ЦНС
7. Бисхлорметиловый эфир и технический хлорметиловый эфир	Легкие
8. Винилхлорид	Печень, кровеносные сосуды, мозг, легкие, лимфатическая система
9. Горчичный газ (сернистый иприт)	Глотка, гортань, легкие
10. Кадмий и его соединения	Легкие, предстательная железа
11. Каменноугольные пеки	Кожа, легкие, мочевой пузырь, гортань, полость рта
12. Каменноугольные смолы	Кожа, легкие, мочевой пузырь
13. Минеральные смазочные масла	Кожа, легкие, мочевой пузырь, желудочно-кишечный тракт
14. Мышьяк и его соединения	Легкие, кожа
15. 2-Нафтиламин	Мочевой пузырь, легкие
16. Никель и его соединения	Полость носа, легкие
17. Радон и продукты его распада	Легкие
18. Сажи	Кожа, легкие
19. Сланцевые масла	Кожа, желудочно-кишечный тракт
20. Тальк, содержащий асбестовые волокна	Легкие
21. Хром шестивалентный и его соединения	Легкие, полость носа

22. Эрионит	Плевра, брюшина
23. Этилен-оксид	Кроветворная и лимфатическая системы
КАНЦЕРОГЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ:	
24. Азатиоприн	Лимфатическая система, мезенхима, кожа, гепатобиллиарная система
25. Анальгетические смеси, содержащие фенацетин	Мочевой пузырь, почки
26. 1,4-Бутандиол диметансульфонат (Милеран)	Кроветворная система
27. Диэтилстильбестрол	Шейка матки, влагалище, яички, молочная железа, матка
28. Контрацептивы (пероральные, применяемые циклически)	Матка
29. Контрацептивы (пероральные, комбинированные)	Печень
30. Заместительная эстрогенотерапия	Матка, молочная железа
31. Мелфалан	Кроветворная система
32. 8-Метоксипсорален (Метоксален) в сочетании с УФ-облучением	Кожа
33. МОРР (комбинированная терапия азотистым ипритом, винкристином, прокарбазином, преднизолоном)	Кроветворная система
34. Нестероидные эстрогены	Шейка матки, влагалище, яички, молочная железа, матка
35. Стероидные эстрогены	Матка, молочная железа
36. Тамоксифен	Матка
37. ТиоТЭФ	Кроветворная система
38. Треосульфат	Кроветворная система
39. Хлорамбуцил	Кроветворная система
40. N,N-Бис(2-хлорэтил)-2-нафтиламин (хлорнафазин)	Мочевой пузырь
41. 1-(2-Хлорэтил)-3-(4-метилциклогексил)-1-нитрозомочевина	Кроветворная система
42. Циклофосфамид	Мочевой пузырь, кроветворная система

43. Циклоспорины	Лимфатическая система
КАНЦЕРОГЕННЫЕ БЫТОВЫЕ ФАКТОРЫ:	
44. Алкогольные напитки	Глотка, пищевод, печень, гортань, полость рта, молочная железа
45. Бетель для жевания с табаком	Полость рта, глотка, пищевод
46. Соленая рыба, приготовленная китайским способом	Полость носа, глотка, желудок, пищевод
47. Табак (курение, табачный дым)	Легкие, мочевой пузырь, полость рта, гортань, глотка, пищевод, поджелудочная железа, почки
48. Табачные продукты для жевания	Полость рта, глотка, пищевод
КАНЦЕРОГЕННЫЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ	
49. Выплавка чугуна и стали	Легкие, желудочно-кишечный тракт, кроветворная система, мочеполовая система
50. Газификация угля	Кожа, легкие, мочевой пузырь
51. Подземная добыча гематита с экспозицией к радону	Легкие
52. Производство и ремонт обуви	Полость носа, кроветворная система, глотка, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь
53. Производственная экспозиция к красителям	Легкие
54. Производство алюминия	Легкие, мочевой пузырь, лимфатическая система
55. Производственные воздействия аэрозолей, содержащих серную кислоту	Полость носа, гортань, легкие
56. Производство аурамина	Мочевой пузырь, предстательная железа
57. Производство изопропилового спирта	Полость носа, гортань
58. Производство кокса	Кожа, легкие, почки
59. Производство мебели	Полость носа
60. Производство фуксина	Мочевой пузырь
61. Резиновая промышленность	Мочевой пузырь, кроветворная система. легкие. желудочно-

кишечный тракт, кожа,
лимфатическая система

Таблица 2. Перечень наиболее известных токсикантов, вызывающих раздражение и воспалительные процессы в дыхательных путях

Ацетон	Метилизоцианат
Акролеин	Производные мышьяка
Акрилонитрил	Пентахлорфенол
Алкилбензолы	Пятихлористый фосфор
Аммиак	Сероводород
Арсин и органические	Толуол
Бром	Тринитротолуол
Бутиловый спирт	Треххлористый фосфор
Диметил сульфат	Хлористый метил
Диоксид серы	Хлорнитробензол
Гексаметилен диизоцианат	Хлористый цинк
Иприты (сернистый, азотистый)	Хром
Карбонил никеля	Формальдегид
Минеральные и органические кислоты (в форме паров и аэрозолей)	Фосфин

Таблица 3. Перечень основных метгемоглобинообразователей

аллоксон	нитрофураны
альфа нафтиламин	нитроглицериннитрофенол
аминофенол (и его производные)	озон
аммония нитрат	пара-аминопропиофенол
анилин (и его производные)	пара-толуидин
	перекись водорода
антипирин	плазмохин
арсин	пиридин
ацетанилид	пирогаллол
бензол (и его производные, в том числе нитропроизводные)	пиридин
бензокаин	сульфанол
диаминодифенилсульфон	сульфонамиды
диметиламин	дапсон
динитрофенол	пронтозил
динитротолуол	сульфаниламиды
гидразин	сульфатиазол
гидрохинон	сульфоны
гидроксиламин	тетралин
лидокаин	толулдиамнтолуидин
метиленовый синий	тринитротолуол
нафтиламин	трионал и т.д. фенацетин
нитриты (в том числе органические)	фенолы

нитраты (в том числе органические)	фенилендиамин
нитропруssid натрия	фенилгидразин
оксиды азота	хлораты
	хлоранилин
	хлорбензол
	хлорнитробензол

Таблица 4. Примеры токсикантов, избирательно действующих на отдельные структурные элементы нервной системы

Тела нервных клеток и дендриты	Синапсы
- соединения ртути	- никотин
- марганец	- фосфорорганические соединения
- алюминий	- карбаматы
- глутамат	- хинуклединилбензилаты
- цианиды	- бициклофосфаты
- таллий	- норборнан
- МФТГ*	- пикртоксинин
Аксоны	- диэтилаид лизергиновой кислоты
- тетродотоксин	- канабинол
- сакситоксин	- фенамин
- вератрин	- ботулотоксин
- н-гексан	- тетанотоксин

- сероуглерод	Миелиновая оболочка
- колхицин	
- акриламид	
- перитроиды	
- триортокрезилфосфат (ТОКФ)	
	- гексахлорфенол
	- триэтилолово
	- теллур

Таблица 5. Некоторые проявления нейротоксического действия ксенобиотиков

Общие эффекты	Нарушение когнитивных функций
- утомление	- нарушение памяти
- потеря аппетита	- нарушение речи
- ступор	- нарушение обучения
- наркоз	Нарушения сознания и эмоций
- кома	- нарушения сна
Двигательные нарушения	- раздражительность
- слабость	- беспокойство
- тремор	- депрессия
- подергивания отдельных групп мышц	- спутанность сознания
- нарушение координации движений	- напряженность
- нарушение рефлексов	- иллюзии
- параличи	- галлюцинации
- судороги	- бред
Сенсорные нарушения	

<ul style="list-style-type: none"> - ощущение раздражения глаз, слизистых, кожи - парестезии - тактильные нарушения - болевой синдром - нарушения зрения - нарушения слуха 	
--	--

Таблица 6. Вещества, обладающие гепатотоксичностью

<p>1. Производственные токсиканты</p> <ul style="list-style-type: none"> - Алифатические углеводороды: гептан; - Алкоголи: алиловый спирт, этиловый спирт, этиленхлоргидрин, гептиловый спирт, этиленгликоль и его производные; - Эфиры и эпокисоединения: диоксан, эпихлоргидрин, этиленоксид, тиоловый эфир; - Ацетаты: метил-ацетат, этил-ацетат, пропил-ацетат, изопропил-ацетат, бутил-ацетат, амил-ацетат, этилсалициллат; - Алифатические галогенированные углеводороды: четырёххлористый углерод, хлороформ, дибромхлорпропан, дихлорэтан, дибромэтан, этилендибромид, этилендихлорид, метилбромид, метилхлорид, пропиленхлорид, тетрахлорэтан, тетрахлорэтилен, трихлорэтан, винилхлорид; - Карбоновые кислоты и их ангидриды: фталиевый ангидрид; - Алифатические амины: этаноламин, этилендиамин; - Цианиды и нитрилы: ацетонитрил, акрилонитрил; - Ароматические углеводороды: бензол, дифенил, нафтаген, стирол, толуол, ксилол; - Фенол и его производные: фенол, крезол;

- Ароматические галогенированные углеводороды: бензилхлорид, хлорированные дифенилы, хлорированный бензол, хлорированные нафталины, полихлорированные бифенилы, полибромированные бифенилы;
- Ароматические амины: 2-ацетаминофлюоран, 3,3-дихлорбензидин, 4-диметиламиноазобензол, 4,4-метиленбис(2-хлоранилин);
- Нитросоединения: динитробензол, динитротолуол, динитрофенол, нитробензол, нитропарафины, нитрофенол, пикриновая кислота, нитрометан, тринитротолуол, 2-нитропропан;
- Другие нитросоединения: диметилнитрозамин, диметилформаид, этилндиамин, гидразин и его производные, пиридин, диметилацетаид;
- Различные органические соединения: β-пропиолактон, сероуглерод, диметилсульфат, меркаптаны, тетраметилтиурам дисульфид;
- Галогены: бром;
- Металлы: мышьяк, бериллий, висмут, бор, кадмий, хром, медь, германий, железо, никель, фосфин, фосфор, пирогаллол, селен, таллий, олово;
- Пестициды: дипиридилы (паракват, дикват), ДДТ.

2. Природные соединения:

- Растительного происхождения: альбитоцин, циказин, иктерогенин, сафрол, танниновая кислота;
- Микотоксины: афлатоксины, охратоксины, рубратоксины, стеригматоцистины, аманитин, фаллоидин и др.;
- Бактериальные токсины: экзотоксины группы клостридиум, гемолитического стрептококка, этионины.

3. Медикаментозные средства:

- Антибиотики: хлорамфеникол, рифампицин, тетрациклин, нитрофураны, сульфониламидные препараты и др.;
- Фунгициды: гризеофульвин, амфотерицин, 5-флюороцитозин и др.;
- Протозооциды: эметин, метронидазол и др.;
- Противотуберкулёзные средства: циклосерин, изониазид, рифампицин, р-аминосалициловая кислота;

- Противовирусные средства: циторабин, видарабин;
- Эндокринные препараты: антитиреоидные средства, стероидные препараты;
- Анестетики: галотан, метоксифлюран, эфиры, хлороформ, циклопропан;
- Психотропные препараты: фенотиазины, тиоксантены, бутирофеноны, бензодиазепины, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты;
- Антиконвульсанты: фенитоин, фенobarбитал, метадион;
- Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства: ацетаминофен, салицилаты, индометацин, фенилбутазон, ибупрофен, фенилбутазон;
- Сердечно-сосудистые средства: антикоагулянты, хинидин, прокаинамид, веропамил, нифедипин, метилдофа, каптоприл, диуретики, антиангинальные средства и др.;
- Противоопухолевые препараты.
- Разные: колхицин, аллопуринол, циметидин, дисульфирам, витамин А, БАЛ, пеницилламин и др.

Высокая чувствительность печени к химическим соединениям

Таблица 7. Влияние тяжелых металлов питьевой воды и атмосферы окружающей среды на состояние здоровья (Колбасов С.Е. и соавторы, 1999)

Компоненты состава воды и воздуха	ПДК	Биологический эффект при избыточном поступлении в организм или превышении ПДК (Биомаркеры ранней хронической интоксикации)
Алюминий	0,5 мг/л	Нейротоксическое действие
Барий	0,1 мг/л	Воздействие на сердечно-сосудистую и кроветворную системы
Бериллий	0,001 мг/м ³	Бериллиоз, легочная и сердечная недостаточность, дерматит, конъюнктивит (Развитие в легких диссеминированного гранулематозного процесса с клиникой бронхиолита)
Бор	0,5 мг/л	Снижение репродуктивной функции у мужчин, нарушение овариально-менструального цикла (ОМЦ) у женщин, углеводного обмена, активности ферментов, раздражение желудочно-кишечного тракта

Железо	0,3 мг/л	Аллергические реакции, болезни крови
Кадмий	0,001 мг/л	Болезнь УИтай-итайФ, увеличение кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ), почечной, онкологической заболеваемости (ОЗ), нарушение ОМЦ, течения беременности и родов, мертворождаемость, повреждение костной ткани, поражение дыхательных путей (Желтая кайма на деснах и вокруг шейки зуба)
Кобальт	0,1 мг/л 0,5 мг/м ³	Нарушение функционального состояния ЦНС и щитовидной железы (Хронический ринофаринголарингит с гипо- и аносмией)
Марганец	0,1 мг/л 0,3 мг/м ³	Анемия, нарушение функционального состояния ЦНС (Астенические расстройства: утомляемость, сонливость, снижение активности)
Медь	1,0 мг/л	Наличие врожденных заболеваний, изменение водно-солевого и белкового обменов, окислительно-восстановительных реакций крови, нарушение ОМЦ, течения родов и лактации, поражение печени и почек
Молибден	0,25 мг/л	Увеличение КВЗ, заболеваемости подагрой, эндемическим зобом, нарушение ОМЦ
Мышьяк	0,05 мг/л 0,05 мг/м ³	Арсеноз, нейротоксическое действие, поражение кожи, ОЗ (Трофические поражения кожи - пигментация, шелушение, гиперкератозы, выпадение волос)
Никель	0,1 мг/л 0,5 мг/м ³	Поражение сердца, печени, ОЗ, кератиты (Поражения верхних дыхательных путей - хронические субатрофические ринофарингиты, гипо- и аносмия; аллергодерматозы; серый налет по краю десен)
Ртуть	0,0005 мг/л 0,01 мг/м ³	Нарушение функции почек, нервной системы, зрения, слуха, осязания, врожденные пороки развития (Вегетативно-сосудистая дистония, неврастения)
Свинец	0,03 мг/л 0,01 мг/м ³	Поражение почек, нервной системы, органов кроветворения, КВЗ, авитаминозы С и В (Снижение активности дегидратазы аминокислоты крови до 10 мкмоль/мин л; увеличение содержания в моче АЛК до 114

		мкмоль/г и копропорфирина до 458 нмоль/г; изменение уровня андрогенов)
Селен		Ускорение кариеса зубов у детей, ОЗ
Стронций	7,0 мг/л	Стронциевый рахит
Таллий	0,01 мг/м ³	Поражение нервной системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек (Утомляемость, головные боли. плохой сон, боли в конечностях, диспептические расстройства)
Хром	0,5 мг/л 0,01 мг/м ³	Дерматиты, экземы (Ухромовые язвыФ), бронхиты, нарушения функций печени, почек (Раздражение верхних дыхательных путей. аллергические поражения кожи и органов дыхания)
Цинк	1,0 мг/л	Анемия, изменения функций ЦНС, поражение почек, увеличение частоты заболеваний печени и КВЗ

Таблица 8. ПДК некоторых атмосферных загрязнителей, мг/м³

Вещество	США		ВОЗ		РФ	
	норматив	время	норматив	время	норматив	время
Оксид углерода	40	60 мин	100	15 мин	5	30 мин
	80	8 ч	60	30 мин	3	24 ч
			30	60 мин		24 ч
			10	8 ч		
Озон	0,235	60 мин	0,15	60 мин	0,16	30 мин
			0,10	8 ч	0,03	24 ч
Диоксид серы	0,365	24 ч	0,50	10 мин	0,50	30 мин
	0,080	1 год	0,35	60 мин	0,05	24 ч
Диоксид азота	0,1	1 год	0,40	60 мин	0,085	30 мин
			0,15	24 ч	0,040	24 ч
Свинец	0,0015	3 мес	0,0005 - 0,0010	1 год	0,0017	24 ч
Кадмий	-	-	1-5 нг	1 год	0,001	24 ч
Формальдегид	-	-	0,1	30 мин	0,035	30 мин
					0,003	24 ч
Ртуть	-	-	0,001	1 год	0,0003	24 ч
Стирол	-	-	0,8	24 ч	0,040	30 мин
					0,002	24 ч

Примечание: Под термином «время» обозначается период усреднения проб атмосферного воздуха.

Таблица 9. ПДК некоторых вредных веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, мг/л

Вещество	ПДК	Лимитирующий показатель вредности	Класс опасности
Барий	0,1	Санитарно-токсикологический	III
Бенз(а)пирен	0,000005	То же	I
Бензол	0,5	То же	II
Бериллий	0,0002	То же	I
Винилхлорид	0,05	То же	II
Диоксин*	-	То же	I
Дифенил	0,001	То же	II
Дихлорбромметан*	0,03	То же	II
Кадмий	0,001	То же	II
Марганец	0,1	Органолептический, цветной	III
Медь	1,0	Органолептический, появление привкуса	III
Нефть многосернистая	0,1	Органолептический, образование пленок на поверхности воды	IV
Нефть прочая	0,3	То же	IV
Нитраты	45	Санитарно-токсикологический	III
Нитриты	3,3	То же	II
Свинец	0,03	То же	II
Тетраэтилсвинец	Отсут.	Санитарно-токсикологический	I
Фенол	0,001	Органолептический, изменение запаса воды	IV
Формальдегид	0,05	Санитарно-токсикологический	II
Цинк	1,0	Общесанитарный	III

* Ориентировочный допустимый уровень

Таблица 10. ПДК пестицидов в почве, мг·кг⁻¹ воздушно-сухой почвы (Сан ПиН 42-128-4275-87)

Пестицид	ПДК	Пестицид	ПДК
Агелон	0,15	Иодофенфос	0,5
Акрекс	1,0	Карбофос	2,0
Атразин	0,5	Линурон	1,0
Базудин	0,1	Метатион	1,0
Бетанал	0,25	Метафос	0,1
Гамма-ГХЦГ (линдан)	0,1	Монурон	0,3
ГХЦГ	0,1	Политриазин	0,1
Гептахлор	0,05	Полихлоркамфен	0,5
Гетерофос	0,05	Полихлорпинен	0,5

Глифосат	0,5	Пропанид	1,5
2,4 D (кислота)	0,1	Ронит	0,8
2,4 D (дихлорфенол)	0,05	Севин	0,05
2,4 D (аминная соль)	0,25	Семерон	0,1
2,4 D (бутиловый эфир)	0,15	Симазин	0,2
2,4 D (кродиловый эфир)	0,15	Фосфамид	0,3
2,4 D (октиловый эфир)	0,15	Фталофос	0,1
		Хлорофос	0,5

Таблица 11. ОДК (ПДК) тяжелых металлов в почве, мг·кг⁻¹

Металл	ОДК (ПДК)	Форма элемента
Мышьяк	2,0	Валовое содержание
Ртуть	2,1	То же
Свинец	32,0	»
Свинец + ртуть	20,1 + 1,0	»
Хром (VI)	0,05	»
Марганец	1500	»
Ванадий	150	»
Марганец + ванадий	1000 + 100	»
Сурьма	4,5	»
Медь	3,0	Подвижные соединения
Никель	4,0	То же
Цинк	23,0	»
Кобальт	5,0	»
Хром	6,0	»

Таблица 12. ПДК химических элементов в пищевых продуктах, мг·кг⁻¹ продукта

Элемент	Виды продуктов						
	Рыбные	Мясные	Молочные	Хлеб, зерно	Овощи	Фрукты	Соки
Алюминий	30,0	10,0	1,0	20,0	30,0	20,0	10,0
Железо	30,0	50,0	3,0	50,0	50,0	50,0	15,0
Иод	2,0	1,0	0,3	1,0	1,0	1,0	1,0
Кадмий	0,1	0,05	0,01	0,022	0,03	0,03	0,002
Медь	10,0	5,0	0,5	5,0	10,0	10,0	5,0
Мышьяк	1,0	0,5	0,05	0,2	0,2	0,2	0,2
Никель	0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	0,5	0,3
Олово	200,0	200,0	100,0	-	200,0	100,0	100,0
Ртуть	0,5	0,03	0,005	0,01	0,02	0,1	0,005
Свинец	1,0	0,5	0,05	0,2	0,5	0,4	0,4
Селен	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Сурьма	0,5	0,1	0,05	0,1	0,3	0,3	0,2
Фтор	10,0	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Хром	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1
Цинк	40,0	40,0	5,0	25,0	10,0	10,0	10,0

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). – М.: Медицина, 1970. – 250 с.
2. Куценко С.А. Основы токсикологии Издательство: Фолиант, Год издания: 2004, ISBN: 5-93929-092-2, 570 стр.
3. Маршалл В. Основные опасности химических производств: Пер. с англ.- Мир, 1989.-672 с.
4. Юртов Е.В. Лейкин А.В. Химическая токсикология. – М.: Медицина, 1987. – 200 с.
5. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию: Учеб. пособие. – СПб : Химиздат., 1999. – 144 с.
6. Патологическая физиология / под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого – Томск: изд-во Томского госуниверситета, 1994, 468 с.
7. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.
Ганжара П.С., Новиков А.А. Учебное пособие по клинической токсикологии. – М.: Медицина, 1979, 336 с.

Учебное издание

АХМЕДЖАНОВ Рафик Равильевич
БЕЛОУСОВ Михаил Валерьевич

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ЧАСТЬ I. ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Учебное пособие

Издано в авторской редакции

Научный редактор
*доктор технических наук,
профессор А. Сечин*


**Отпечатано в Издательстве ТПУ в полном соответствии
с качеством предоставленного оригинал-макета**

Подписано к печати 14.11.2011. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».
Печать XEROX. Усл. печ. л. 5,93. Уч.-изд. л. 5,37.
Заказ 1693-11. Тираж 100 экз.



Национальный исследовательский Томский политехнический университет
Система менеджмента качества
Издательства Томского политехнического университета сертифицирована
NATIONAL QUALITY ASSURANCE по стандарту BS EN ISO 9001:2008



ИЗДАТЕЛЬСТВО  ТПУ. 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30
Тел./факс: 8(3822)56-35-35, www.tpu.ru