

А.В. Тарасов, Т.В. Смирнова

ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Учебное пособие



А.В. Тарасов, Т.В. Смирнова

ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Рекомендовано

*Управлением кадров и учебных заведений
и правового обеспечения Федерального агентства
железнодорожного транспорта в качестве учебного пособия
для студентов вузов железнодорожного транспорта*

Москва
2006

УДК 614.84
ББК Р124.432
Т191

Т191 **Тарасов А.В., Смирнова Т.В.** Основы токсикологии: Учебное пособие для студентов вузов ж.-д. транспорта. — М.: Маршрут, 2006. — 160 с.

ISBN 5-89035-334-9

Приведены основные понятия и параметры токсикологии; классификация ядовитых веществ; описаны виды отравлений, механизмы воздействия вредных веществ на человека, основы токсикокинетики и токсикодинамики, специфика действия канцерогенных и радиоактивных веществ, тяжелых металлов, органических растворителей, фосфорорганических соединений. Рассмотрено воздействие токсических веществ на популяции и экосистемы.

Учебное пособие предназначено для студентов, изучающих инженерную защиту окружающей среды на железнодорожном транспорте, преподавателей, а также для всех интересующихся воздействием вредных веществ на человека и окружающую среду.

УДК 614.84
ББК Р124.432

Книгу написали: введение, гл. 1, 5, 8, 10, приложения — *А.В. Тарасов*; гл. 3, 7, 9 — *Т.В. Смирнова*; гл. 2, 4, 6 — совместно.

Рецензенты: зав. отделом медико-биологических исследований ФГУП ВНИИЖГ, засл. врач РФ, д-р мед. наук, проф. *А.Г. Базазьян*; проф. кафедры «Инженерная экология» МИИТа, канд. мед. наук, д-р биол. наук *Ю.Ф. Перов*.

ISBN 5-89035-334-9

© Тарасов А.В., Смирнова Т.В., 2006
© УМЦ по образованию
на железнодорожном транспорте, 2006
© Издательство «Маршрут», 2006

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время отмечается усиление отрицательного влияния «химического фактора» на здоровье человека и окружающую среду. Интенсивное использование химических веществ, их специальных смесей и материалов на их основе в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и других отраслях привело к существенному загрязнению окружающей среды, возникновению новых болезней у людей и животных, уменьшению численности и даже вымиранию некоторых видов организмов и растений.

Многие производственные процессы на различных предприятиях железнодорожного транспорта сопровождаются выделением веществ, оказывающих негативное влияние на окружающую среду и здоровье человека. Железнодорожный транспорт является одним из крупнейших потребителей энергетических ресурсов. Сжигание топлива осуществляется подвижным составом и стационарными тепловыми установками (двигатели внутреннего сгорания, печи, котельные и др.), которые используют нефть и продукты ее переработки, уголь, торф, природный газ. В процессе горения образуются сажа, зола, оксиды серы, азота, углерода, полициклические углеводороды и много других вредных веществ.

На железнодорожных предприятиях при сварке деталей в воздух поступают оксиды марганца, соединения кремния, фториды тяжелых металлов, фтористый водород и др. Эти вещества могут попадать в организм не только через органы дыхания, но и через кожу. При нанесении лакокрасочных покрытий в воздух рабочей зоны поступают пары растворителей (ацетон, бензол, бутилацетат, ксилол, толуол, хлорбензол и др.) и аэрозоли красок.

Машины химической чистки одежды различных предприятий железнодорожного транспорта выделяют в воздух пары трихлорэтилена, бензина, ацетона. В локомотивных и вагонных депо, на ремонтных заводах, промывочно-пропарочных станциях (ППС) образуется большое количество производственных сточных вод при обмыве локомотивов и вагонов, промывке деталей и узлов смазки и т.д. Основными загрязнителями сточных вод являются нефтепродукты, кислоты, щелочи, хлориды, сульфаты. В стоках ППС при обработке цистерн после перевозки опасных грузов содержится более 130 компонентов, в том числе ядовитых (например, поверхностно-активные вещества, полициклические углеводороды и др.).

На шпалопропиточных заводах железнодорожного транспорта производится консервация древесины: шпал, мостовых брусьев, опор линий электропередачи, других деталей деревянных конструкций. В качестве пропитки используются антисептики — каменноугольные и сланцевые масла, в состав которых входят органические соединения различных классов: предельные, непредельные и ароматические углеводороды, органические кислоты, фенолы и другие вредные вещества, попадающие в сточные воды.

Аварии на железнодорожном транспорте при транспортных операциях с опасными грузами часто сопровождаются разливом больших количеств нефти и нефтепродуктов, утечкой хлора, аммиака, четыреххлористого углерода, анилина и других токсичных веществ. В таких случаях возможны серьезные отравления людей, загрязнение и заражение значительных территорий.

В связи с этим возникла необходимость всестороннего изучения процессов хозяйственной деятельности и влияния различных факторов не только на отдельные виды организмов, но и на популяции, а также экологические системы в целом.

Решение задач по охране здоровья людей и сохранению среды обитания требует усилий многих ученых, применения современных и разработки новых методов исследования в областях экологии, биологии, химии, медицины, токсикологии и др.

Для предупреждения вредного влияния на организм человека и окружающую среду разработаны и во многих странах приняты к обязательному исполнению санитарно-гигиенические нормативы на многие химические вещества. В последние годы достигнуты значительные успехи в медицине, токсикологии и других областях науки, занимающихся профилактикой и лечением химических отравлений.

В настоящем учебном пособии не только отражены основные понятия токсикологии и дана классификация ядовитых веществ и видов отравлений, но и описаны механизмы воздействия различных веществ на человека и окружающую среду. Авторы подробно рассмотрели вопросы взаимодействия ядов с организмом, распределение их в биологических средах, выведение ядов и их метаболитов из организма. Немало внимания уделено канцерогенной и радиационной опасностям, представляющим серьезную угрозу для здоровья населения и окружающей среды, а также токсикологии органических растворителей и тяжелых металлов, широко используемых в различных отраслях и являющихся активными токсикантами. Проблемы и задачи экологической токсикологии рассмотрены в отдельном разделе.

При написании пособия авторы использовали различные литературные источники, список которых приведен в конце книги.

Поскольку токсикология оперирует специальными медицинскими, биологическими и химическими понятиями, в конце книги представлен краткий словарь употребляемых терминов (гlossарий).

Учебное пособие написано в соответствии с программой дисциплины «Основы токсикологии» для специальностей: Инженерная защита окружающей среды; Природоохранная деятельность на предприятии; Защита окружающей среды.

Список используемых сокращений

БОВ — боевые отравляющие вещества
ВСВ — временно согласованный выброс
ГХЦГ — гексахлорциклогексан
ДДТ — дихлордифенилтрихлорэтан
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ОБУВ — ориентировочно безопасный уровень воздействия
ОДК — ориентировочно допустимые количества
ПАУ — полигалогенированные ароматические углеводороды
ПДВ — предельно допустимый выброс
ППС — промывочно-пропарочные станции
ПХБ — полигалогенированные бифенилы
ПЯД — продукты ядерного деления
РБН — радиационная безопасность населения
ТХДД — 2,3,7,8-тетрахлор-пара-диоксин
ТЭС — тетраэтилсвинец
ФОИ — фосфорорганические инсектициды
ФОП — фосфорорганические пестициды
ФОС — фосфорорганические соединения
ХБ — хлорированные бензолы
ХОИ — хлорорганические инсектициды
ХОС — хлорорганические соединения
ХЭ — холинэстераза
ЯВ — ядовитые вещества

Глава 1

ТОКСИКОЛОГИЯ И ЕЕ ЗАДАЧИ

1.1. Основные направления и разделы токсикологии

Токсикология — область медицины, изучающая физические и химические свойства ядовитых веществ, механизмы их воздействия на живые организмы, признаки отравлений, изыскивающая средства их профилактики и лечения, а также формы полезного использования токсического действия ядов.

Токсичность — способность химического вещества оказывать вредное влияние на организмы*, которая проявляется только при взаимодействии с ними. Токсичность — понятие количественное, при этом измерению подлежат биологический эффект, проявляющийся в результате химической агрессии, и доза (концентрация), в которой тот или иной химический агент вызывает различной выраженности последствия.

Ядом считают химическое вещество, которое при соприкосновении с организмами в определенных условиях среды обитания и в определенном количестве способно оказывать на них повреждающее влияние (вплоть до их гибели). В современной литературе в качестве синонима слова *яд* часто употребляются слова: *ксенобиотик, токсикант, биотоксикант, экотоксикант*.

В настоящее время токсикология имеет следующие основные направления: теоретическая, профилактическая (гигиеническая) и клиническая. Каждое из них подразделяется на ряд разделов, имеющих в значительной степени самостоятельное значение.

Теоретическая токсикология включает в себя два раздела: токсикокинетику, токсикодинамику.

Профилактическая (гигиеническая) токсикология состоит из нескольких разделов, представляющих ее отдельные виды: коммунальная, пищевая, промышленная, сельскохозяйственная, бытовая и др.

К специальным видам токсикологии относятся: военная, авиационная, космическая, подводная, судебная, иммунная и др.

Дадим определение основных направлений токсикологии и некоторых их разделов.

* *Живые организмы* (в дальнейшем — *организмы*) отличаются от неживых объектов способностью к размножению, росту, развитию, активному регулированию своего состава и функций, к различным формам движения, приспособляемости к среде и пр. — *Примеч. ред.*

Теоретическая токсикология главными своими задачами ставит: изучение биологической активности токсичных веществ; установление связи между токсичностью, опасностью, химическим составом, строением и физико-химическими свойствами ядов; выявление и изучение основных законов взаимодействия токсичных веществ с организмами. В теоретической токсикологии используются экспериментальные методы и экспериментальные модели патологических состояний и процессов.

Профилактическая (гигиеническая) токсикология изучает проблемы определения степени токсической опасности и разрабатывает меры и способы защиты человека от вредного действия химических веществ. В ее задачи входят: обоснование величины допустимого воздействия ядовитых веществ (ЯВ) на человека и животных, определение способов медицинской профилактики токсических воздействий в реальных условиях жизнедеятельности людей.

Клиническая токсикология исследует заболевания химической этиологии, т.е. болезни человека, возникающие вследствие токсического воздействия химических веществ, которые находятся в окружающей его среде. Основными разделами клинической токсикологии являются:

- токсикология острых химических отравлений, развивающихся вследствие одномоментного (однократного) воздействия токсических доз вредных веществ;

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

- наркологическая токсикология, предметом изучения которой являются механизмы болезненного пристрастия человека к некоторым видам токсических веществ и наркотиков; в задачи клинической токсикологии входит, в частности, разработка мер и способов предупреждения и лечения таких пристрастий и болезней;

- лекарственная токсикология, задачами которой являются определение широты терапевтического индекса лекарственных средств, их побочного и вредного воздействия на организм (лекарственных болезней), разработка способов предупреждения и лечения лекарственных отравлений и болезней.

Промышленная токсикология — наука, изучающая воздействие на организм вредных веществ и факторов с целью создания безвредных и безопасных условий труда на производстве. К задачам промышленной токсикологии относятся:

- гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в объектах производственной среды и биосредах;

- гигиеническая экспертиза вредных веществ;

- гигиеническая стандартизация сырья и продукции.

Специальные виды токсикологии изучают отравления и заболевания людей и животных в особых условиях или обстоятельствах при воздействии определенного вида токсических веществ. Это военная, судебная и прочие виды токсикологии, которые обычно включают в себя элементы основных направлений — теоретического, профилактического (гигиенического) и клинического.

Токсикология канцерогенных веществ и факторов как раздел общей токсикологии стала формироваться в специальную область, изучающую бластогенные реакции организма (реакции злокачественного перерождения клетки). В настоящее время онкологическая опасность представляет собой серьезную проблему социального характера, для решения которой необходимы усилия всего мирового сообщества. К сожалению, в этой области пока еще нет значительных успехов.

Токсикология радиоактивных веществ — это специальный раздел общей токсикологии, изучающий воздействие различных видов излучения на организм, нормирование, поступление радиоактивных элементов в организм и их распределение в нем. В силу возрастающей радиационной опасности этот раздел приобретает все большее значение.

Возрастная токсикология учитывает демографическое состояние и развитие общества во взаимосвязи с возрастными особенностями реакций человека на различного рода загрязнения окружающей среды (вредные химические вещества и материалы, шум, вибрации, электромагнитные поля, радиационное излучение и др.).

Экологическая токсикология, или экотоксикология, представляет собой относительно новый раздел токсикологии, задачами которого являются изучение на надорганизменном уровне влияния человеческой деятельности на популяции и экосистемы, а также разработка мер по предотвращению вредного влияния на окружающую среду и ее оздоровлению.

1.2. Классификация ядовитых веществ

В народном хозяйстве и быту используется очень большое количество химических веществ, имеющих реальную и потенциальную опасность для человека, животных и растений. При этом характер их биологического воздействия на организм чрезвычайно многообразен. Поэтому для более конкретной характеристики вредного действия выделяют определенные группы веществ или какие-либо признаки и критерии их воздействия на организм. В силу этого разработано несколько видов классификации ЯВ, отражающих связь между отдель-

ными физико-химическими или другими свойствами веществ и проявлениями их токсичности.

Химическая классификация предусматривает деление ядовитых веществ на органические, неорганические и элементоорганические. В соответствии с этим ЯВ могут быть разделены на следующие основные группы:

- углеводороды насыщенные и ненасыщенные;
- галогенпроизводные углеводородов;
- фосфорорганические и хлорорганические соединения (ФОС и ХОС);
- ароматические углеводороды и их производные;
- спирты, простые и сложные эфиры, альдегиды и кетоны;
- органические кислоты и их производные;
- неорганические кислоты и их производные;
- органические серосодержащие соединения;
- органические азотсодержащие соединения;
- мышьяксодержащие соединения;
- металлоорганические соединения;
- тяжелые металлы и их соединения;
- органические растворители и т.д.

Химическая классификация широко распространена и представляется удобной. Однако в ней могут наблюдаться отклонения от закономерностей проявления веществами токсических свойств: в пределах одного и того же класса встречаются как ядовитые, так и менее ядовитые представители.

Практическая классификация (по цели применения) имеет большое значение для профилактики отравлений. В этой классификации различают следующие ЯВ.

1. *Промышленные ядовитые вещества*, используемые на производстве; среди таких веществ широко распространены растворители (дихлорэтан, бензол, толуол, ксилолы и т.д.), топливо (метан, пропан, бутан, бензины, соляровые масла и т.д.), красители (анилин и др.), химические реагенты (метанол, сероуглерод, соединения ртути, мышьяка и т.д.) и др.

2. *Ядохимикаты (пестициды)*, применяемые для борьбы с сорняками и вредителями сельскохозяйственных культур. К ним относятся хлорорганические пестициды (гексахлоран, полихлорпинен и т.д.), фосфорорганические инсектициды (карбофос, хлорофос, фосфамид, хлорметафос, метилмеркаптофос и т.д.), производные карбаминовой кислоты (севин и др.), ртутьорганические вещества (гранозан и др.) и др.

В зависимости от назначения пестициды подразделяют на несколько групп:

- *инсектициды* — уничтожающие насекомых;
- *акарициды* — уничтожающие клещей;

- зооциды — уничтожающие грызунов;
- фунгициды — уничтожающие грибковые микроорганизмы;
- бактерициды — уничтожающие бактерий;
- гербициды — губительно действующие на растения;
- дефолианты — для удаления листьев;
- десиканты — для высушивания растений;
- репелленты — отпугивающие насекомых и т.д.

3. *Лекарственные средства*, имеющие свою фармакологическую классификацию.

4. *Бытовые химикаты*, используемые в быту: пищевые добавки (уксусная кислота и др.); средства санитарии, личной гигиены и косметики; средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилем и т.д.

5. *Биологические растительные и животные яды*, которые содержатся в различных растениях и грибах (аконит, цикута, мухомор и др.), животных (змеи, пчелы, скорпионы и др.) и вызывают отравления при попадании в организм человека и животных.

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

Гигиеническая классификация основана на количественной оценке токсической опасности веществ по установленным критериям общетоксического и раздражающего действия ядов. В этой классификации все вредные вещества по степени воздействия на организм подразделяют на четыре класса:

- I — чрезвычайно опасные;
- II — высокоопасные;
- III — умеренно опасные;
- IV — малоопасные.

Токсикологическая классификация (табл. 1.1) имеет наибольшее значение для клинической токсикологии. В ней химические вещества разделяются по характеру их токсического действия на организм. Эта классификация позволяет поставить первичный клинический диагноз отравления, разработать принципы профилактики и лечения токсического поражения и определить механизм его развития.

Классификация ЯВ по избирательному действию (селективному действию ядов на отдельные органы или системы организма, табл. 1.2) дает дополнительную информацию и детализирует токсикологическую классификацию. Следует иметь в виду, что избирательное действие яда не исчерпывает всего многообразия клинических проявлений данной интоксикации, а лишь указывает на непосредственную опасность, которая грозит

Токсикологическая классификация некоторых ядовитых веществ

Общий характер токсического действия	Характерные представители ЯВ
Нервно-паралитическое (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи)	Фосфорорганические и другие антихолинэстеразные** вещества (хлорофос, карбофос и др.)
Кожно-резорбтивное (местные воспалительные процессы и некротические изменения) в сочетании с общетоксическим резорбтивным* действием	Дихлорэтан, гексахлоран, кислоты и щелочи, мышьяк и его соединения, сулема $HgCl_2$
Раздражающее (раздражение наружных слизистых оболочек)	Пары концентрированных кислот и щелочей, хлор, фтор и их соединения, соединения фосфора, оксиды азота, БОВ (Си-Эс, адамсит и др.)
Удушающее (токсический отек легких)	БОВ (фосген, дифосген, хлорпикрин и др.)
Общетоксическое (гипоксические судороги, кома, отек мозга, паралич)	Синильная кислота HCN и ее производные, угарный газ CO , алкоголь и его суррогаты
Психотропное (нарушение психической активности — сознания)	Наркотики (кокаин, опиий), атропин и др.

* Действие ЯВ, проявляющееся после их всасывания в кровь. — *Примеч. ред.*

** Группа веществ, вызывающих возбуждение нервной системы, судороги, после которых может наступить паралич. — *Примеч. ред.*

определенному органу или системе организма как основному месту токсического поражения.

Во многих случаях тяжелые формы острых отравлений сопровождаются проявлением выраженных признаков кислородного голодания организма — гипоксии. Патофизиологические механизмы кислородного голодания обычно вызваны воздействием ядов на определенные внутриклеточные ферментные системы. Сущность этих процессов раскрыта далеко не в каждом случае отравлений, однако накопление знаний в этой области токсикологии позволяет приблизиться к решению ее конечной задачи — выяснению молекулярной основы действия ядов на организм. Поэтому наряду с другими видами классификации разработана и классификация ЯВ по типу развивающейся гипоксии (табл. 1.3).

Классификация ЯВ по избирательному действию

Место токсичного поражения	Характерные токсиканты
Сердечно-сосудистая система	Растительные яды (аконит, чемерица, заманиха и т.д.); животные яды (тетродотоксин); соли бария, калия
Нервная система	Психофармакологические средства (наркотические анальгетики, транквилизаторы, снотворные средства); соединения мышьяка, марганец, угарный газ; сероуглерод, тетраэтилсвинец; пестициды; алкоголь и его суррогаты, углеводороды
Печень	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан, метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод и т.д.); ядовитые грибы (бледная поганка); фенолы и альдегиды
Мочевыделительная система	Соединения тяжелых металлов и мышьяка; пестициды; органические растворители, щавелевая кислота, этиленгликоль
Кроветворная система	Анилин и его производные; нитриты; мышьяковистый водород; бензол и его хлорпроизводные, толуол
Органы дыхания, слизистые оболочки и кожные покровы	Пары концентрированных кислот и щелочей, соединения тяжелых металлов и мышьяка

В изучении токсического действия ядов особое значение имеет характер химических и биохимических процессов, происходящих в организме при отравлениях; исходя из этой концепции была предложена *классификация ЯВ по действию их на ферментные системы организма*.

Используется и *классификация ЯВ по характеру действия на организмы*, которая выделяет химические вещества, вызывающие определенные последствия отравления. Например, *аллергены, мутагены, канцерогены, тератогены* и т.д. Подобное деление веществ имеет значение для определенных областей биологии и медицины. В частности, по такому характеру

Классификация ЯВ по типу развивающейся гипоксии

Тип развивающейся гипоксии	Характерные токсиканты
Экзогенная гипоксия (снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе)	Инертные газы, азот, водород, углекислый газ
Дыхательная гипоксия (угнетение функции дыхательного центра и дыхательных мышц)	Наркотические средства (опий), миорелаксанты (листенон), фосфорорганические инсектициды и хинолитические вещества
Гемическая гипоксия (нарушение транспорта кислорода кровью, экзотоксический шок)	Уксусная эссенция, анилин, дихлорэтан, нитриты, угарный газ, мышьяковистый водород
Тканевая гипоксия (нарушение окислительных процессов в ферментных системах тканей)	Синильная кислота и прочие цианиды, соединения тяжелых металлов, фторацетат
Смешанная гипоксия (комбинация указанных выше типов гипоксии)	Пестициды, уксусная эссенция, психофармакологические средства

вредных веществ изучается проблема отдаленных последствий воздействия ядов на биологический объект.

Следует отметить, что каждая из приведенных видов классификации ядовитых и вредных веществ имеет свои особенности и не является универсальной. Практическое применение той или иной классификации определяется конкретной «токсической ситуацией». В более сложных случаях, по-видимому, необходим комплексный подход и использование нескольких видов классификации ЯВ, что поможет правильно поставить диагноз и назначить соответствующие методы терапии.

Глава 2

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ В ОРГАНИЗМЕ

Взаимодействие токсиканта или продуктов его превращения в организме со структурными элементами биосистем, лежащее в основе развивающегося токсического процесса, называется *механизмом токсического действия*.

Взаимодействие осуществляется путем физико-химических и химических реакций. Токсический процесс, возникающий в результате физико-химических реакций, как правило, обусловлен растворением токсиканта в водной или липидной среде клеток и тканей организма. При этом изменяются такие физико-химические свойства среды-растворителя, как показатель кислотности — *pH*, вязкость, электропроводность, сила межмолекулярных взаимодействий, причем строгая зависимость качества развивающегося эффекта от химических свойств токсиканта не установлена.

Структурный компонент биологической системы, с которым токсикант вступает в химическое взаимодействие, называется его рецептором, или мишенью.

2.1. Рецепторы токсичности

Рецептор трактуется как место конкретного приложения и реализации токсического действия химического вещества. Сам термин «рецептор» в токсикологическом понимании был предложен в начале XX в. известным немецким ученым П. Эрлихом (1854—1915). Данное определение получило обоснование после научных исследований Кларка и Ариенса, показавших, что между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, вероятно, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим ферментом. Оказалось, что во многих случаях рецепторы представляют собой *ферменты*. Так, оксигруппа серина, входящая как основная часть в молекулу фермента ацетилхолинэстеразы, служит рецептором для фосфорорганических инсектицидов (хлорофос, карбофос и др.), образующих с этим ферментом прочный комплекс. В итоге развивается специфический антихолинэстеразный эффект, присущий большинству фосфорорганических соединений (ФОС). Взаимодействие ядов с ферментами как рецепторами токсичности нашло отражение в патохимической классификации ядов. Кроме ферментов, рецепторами первичного действия являются *аминокислоты, нуклеиновые кислоты, витамины*. В молекулах рецепторов в качестве активных центров выступают наиболее реакционноспособные функ-

циональные группы органических соединений: гидроксильные, карбоксильные, азот- и фосфорсодержащие. Также установлено, что в роли рецепторов токсичности могут выступать и различные *гормоны*.

Логично предположить, что любое химическое вещество, чтобы производить биологическое действие, должно обладать двумя независимыми характеристиками: сродством к рецепторам и собственной активностью. Под *сродством* понимают степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной, обратной диссоциации комплекса яд—рецептор.

Определенное представление о токсичности веществ дает так называемая оккупационная теория А. Кларка, выдвинутая им для объяснения действия лекарственных веществ: *токсическое действие вещества пропорционально площади рецепторов, занятой молекулами этого вещества*. Максимальное токсическое действие яда проявляется тогда, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клетки-мишени. Так, токсины бактерии ботулиноса способны накапливаться в окончаниях периферических двигательных нервов и в количестве восемь молекул на каждую нервную клетку вызывают их паралич. В таком случае 1 мг названного токсина может «уничтожить» до 1200 т живого вещества, а 200 г способны погубить все население Земли. Следовательно, дело не столько в количестве пораженных ядом рецепторов, сколько в их значимости для жизнедеятельности организма.

Важными факторами являются скорость образования комплексов яда с рецептором, их устойчивость и способность к обратной диссоциации, что нередко играет даже более важную роль, чем степень насыщения рецепторов ядом. Таким образом, современная теория рецепторов токсичности рассматривает комплекс яд—рецептор с точки зрения взаимодействия вещества с субстратом. Существует высокая специфичность взаимодействия яда с клеткой, обусловленная структурным сходством с тем или иным метаболитом, медиатором, гормоном и т.д. В таких случаях можно говорить, что при взаимодействии яд и рецептор подходят друг другу как «ключ к замку». Это обстоятельство послужило толчком к развитию *химиотерапии*, основанной на подборе лекарственных средств по их избирательному влиянию на определенные структуры организма, различающиеся специфическими, цитологическими и биохимическими признаками.

2.2. Характеристика связи яда с рецептором

При взаимодействии токсиканта с биологическими структурами-мишенями могут образовываться различные типы химических связей, значительно различающиеся энергией: *ионная, ковалентная, водородная, Ван-дер-Ваальса* (табл. 2.1).

**Типы связей, возникающие между токсикантами
и молекулами-мишенями организма**

Типы связи	Энергия связи, кДж/моль
Ионная	5—10
Ковалентная	50—140
Водородная	2—5
Ван-дер-Ваальса	0,5—1,0

Ионная связь. В водных растворах многие вещества диссоциируют с образованием ионов. Между положительно или отрицательно заряженными ионами токсиканта и эндогенными ионами-мишенями начинают действовать силы электростатического притяжения. Вследствие этого возникает химическая связь, называемая ионной.

Токсические последствия подобного взаимодействия в организме развиваются, например, в случае образования нерастворимого в воде комплекса иона-токсиканта с биологически активным ионом-мишенью. Так, при интоксикации фторидами ионы фтора могут вступать во взаимодействие с ионами кальция плазмы крови. В итоге образуется нерастворимый фторид кальция. Развивающаяся гипокальциемия имеет определенное значение в развитии данной интоксикации.

Ковалентная связь. Для образования ковалентной связи взаимодействующие атомы должны иметь на внешнем электронном уровне неспаренные электроны. В результате образования общей пары электронов возникает ковалентная связь и образовавшееся соединение становится стабильным. Высокая энергия связи этого типа означает практически необратимый характер присоединения токсиканта к биологической мишени. Примером веществ, образующих с биомолекулами подобную связь, являются ФОС, которые взаимодействуют с серином, входящим в структуру активного центра холинэстеразы (ХЭ). Вследствие прочности образовавшейся связи разрушение комплекса токсикант—биомишень возможно только с помощью специальных средств (например, реактиваторов ХЭ при интоксикации ФОС).

Водородная связь. Данная связь может образовываться как между отдельными молекулами, так и между атомами внутри молекул. Она возникает, если имеются электроположительный атом (водорода) и электроотрицательный атом (кислород, азот, сера) в такой позиции, когда они могут взаимодействовать. Энергия водородной связи невелика. Ее прочность во многом зависит от строения взаимодействующих веществ, в частности, от степени электроотрицательности атомов, связанных с водородом.

Водородные связи имеют очень большое значение для поддержания пространственной структуры белков, нуклеиновых кислот и других высокомолекулярных соединений.

В состав молекул токсикантов также входят группы, способные участвовать в образовании водородных связей. Если эти группы (X—H) представляют собой структурные элементы «активного» радикала токсиканта, то они участвуют в образовании сложной связи вещества с молекулой-мишенью. Поскольку водородные связи являются по сути электростатическими, их сила ослабевает в присутствии веществ, обладающих свойствами неэлектролитов (ацетон, метанол).

Связи Ван-дер-Ваальса. Форма электронного облака молекул квазистабильна, т.е. не изменяется до тех пор, пока на нее не начинают действовать внешние силы. Под влиянием электромагнитных полей электронные облака молекул деформируются. Деформирующее воздействие полей превращает неполярные молекулы в диполи, так как центры максимальной плотности положительного и отрицательного зарядов молекулы локализуются в пространстве. Сформировавшийся диполь называют индуцированным, или временным, поскольку он перестает существовать сразу после прекращения действия деформирующих сил. Две близлежащие неполярные молекулы могут взаимно индуцировать образование временных диполей и таким образом взаимодействовать друг с другом. Силы взаимодействия, формирующиеся между временными диполями, называются силами Ван-дер-Ваальса. Энергия образующейся связи мала, однако она существенно возрастает при увеличении числа участков контакта между взаимодействующими молекулами. Со стороны токсиканта это могут быть ароматические, гетероциклические, алкильные радикалы; со стороны рецептора — неполярные участки молекул аминокислот (лейцин, валин, аланин и др.). При тесном контакте больших неполярных молекул энергия связи может достигать больших величин. Поэтому при образовании комплекса токсикант—биомишень силы Ван-дер-Ваальса могут обеспечивать достаточно прочную фиксацию ксенобиотика.

Для клинической токсикологии большое значение имеет обратимость связи яда с рецептором. Большинство токсичных веществ, которые непрочно связываются с рецепторами, можно «отмыть». Установлено, что ковалентные связи ядов с рецепторами наиболее прочные и труднообратимые. Но, к счастью, количество токсичных веществ, способных образовывать ковалентные связи, относительно невелико. К ним относятся, например, соединения мышьяка, ртути и сурьмы, механизм действия которых заключается во взаимодействии с сульфгидрильными группами белков; азотистые иприты и фосфорорганические антихолинэстеразные

препараты, которые алкилируют или ацетилируют определенные функциональные группы белков.

Несмотря на то что указанные ковалентные связи достаточно прочны, в определенных условиях они могут разрушаться. Для этого необходимо обеспечить такое химическое взаимодействие, которое дало бы более прочную связь с токсикантом и образование новых менее токсичных соединений. Так, сульфгидрильные группы пораженной клетки можно в какой-то мере регенерировать, если ввести достаточное количество антидота (противоядия), содержащего функциональные SH-группы.

Большинство известных в настоящее время токсичных веществ и лекарственных препаратов взаимодействуют с рецептором с образованием более лабильных, легко разрушающихся связей — ионных, водородных, ван-дер-ваальсовых, что делает возможным успешное удаление продуктов метаболизма из организма.

2.3. Действие токсикантов на структурные элементы клеток

Структурными элементами клеток, с которыми взаимодействуют токсиканты, являются белки, нуклеиновые кислоты, липидные элементы биомембран.

К основным функциям белков относятся: транспортная, структурная, ферментативная. Токсический эффект может развиваться при нарушении каждой из этих функций. Нарушение свойств белков химическим веществом происходит различными путями, зависящими как от структуры токсиканта, так и от строения и функции белка. При этом возможны такие процессы, как денатурация белков, блокада их активных центров, связывание активаторов и молекул, стабилизирующих протейн и т.д. К числу веществ, денатурирующих белки, относятся щелочи, кислоты, ионы тяжелых металлов. В основе денатурации лежит повреждение внутрибелковых связей, поддерживающих структуру протеина. При этом наиболее часто токсиканты взаимодействуют с COOH-, NH-, OH-, SH-группами аминокислот, образующих белки.

Нуклеиновые кислоты — основной компонент хромосомного аппарата клеток. Их функция — участие в синтезе белка. Многие ксенобиотики, например: нитриты, этиленоксид, гидразин, гидроксилламин, полициклические углеводороды, соединения мышьяка и др., вступают во взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, изменяя их свойства.

Фосфолипиды как структурные элементы клеток представляют собой эфиры трехатомного спирта — глицерина и жирных кислот с длинными углеводородными радикалами. Фосфолипиды плохо растворяются и в воде, и в неполярной фазе, поскольку имеют в своем составе полярную (голова)

и гидрофобную неполярную (хвост) группы. Все фосфолипиды обладают сходными свойствами — они способны образовывать комплексы с холестерином и полярными группами белковых молекул.

Важнейшая функция липидов — формирование биологических мембран. Вещества, разрушающие, изменяющие структуру липидов, нарушающие связи между молекулами липидов, повреждают биологические мембраны и называются мембранотоксикантами.

2.4. Связь токсичности со строением и физико-химическими свойствами ядов

Токсичность разных веществ не одинакова. Поскольку она проявляется во взаимодействии ксенобиотика с биологической системой, ее величина зависит от свойств токсиканта и определяется:

- способностью вещества достигать структуры-мишени, взаимодействие с которой инициирует токсический процесс;
- характером и прочностью связи, образующейся между токсикантом и мишенью.

Строение биологических систем, особенности их морфофункциональной организации в значительной степени остались неизменными в масштабах исторически обозримого времени. В этой связи, поскольку вещество обладает вполне определенными свойствами, оно оказывает на организмы одного и того же вида воспроизводимый с известным постоянством эффект. Воздействие другого вещества будет сопровождаться качественными и/или количественными изменениями развивающихся эффектов. Важнейшим принципом токсикологии является зависимость качественных и количественных характеристик развивающегося токсического процесса от строения воздействующего вещества.

Строение вещества определяет размеры молекулы, ее массу, растворимость, летучесть, агрегатное состояние при нормальных условиях и химическую активность. Все эти свойства влияют на токсичность вещества, вместе с тем ни одно из них не является единственно значимым.

Молекулярная масса вещества определяет его плотность, температуры плавления и кипения, летучесть, скорость диффузии через клеточные мембраны, способность к адсорбции и др.

Размеры и пространственное строение молекул токсиканта оказывают влияние на его биологическую активность в силу ряда причин. С увеличением молекулярной массы затрудняются поступление токсиканта в организм и распределение его в органах и тканях. Низкомолекулярные, инертные в химическом отношении вещества в виде газа или раствора, как правило, легко проникают в кровь через легкие, желудочно-кишечный тракт,

иногда и кожу, быстро распределяются в тканях, проходя через биологические барьеры. Однако и для низкомолекулярных соединений способность проникать через барьеры во многом определяется растворимостью в различных средах организма.

Для высокомолекулярных соединений процесс прохождения через барьерные структуры, как правило, затруднен, но липофильные вещества, несмотря на значительные размеры молекул, относительно легко проходят через биологические барьеры. Большие молекулы веществ, плохо растворимых в воде и липидах (искусственные и естественные полимеры), практически не проникают во внутренние среды организма и, следовательно, не обладают общетоксическим действием.

С увеличением молекулярной массы увеличивается число возможных изомерных форм молекулы токсиканта и одновременно возрастает специфичность их действия.

Поскольку структуры организма, вступающие во взаимодействие с токсикантом, в большинстве случаев имеют вполне определенную пространственную организацию, активность действующего вещества существенно зависит от его стереометрии. Чем больше молекула, тем отчетливее выступает эта зависимость. С увеличением размеров молекул веществ возрастает число изомеров-токсикантов, имеющих одинаковую массу и схожее строение, но обладающих совершенно различной конфигурацией, а следовательно, и токсичностью. Так, из более чем 100 изомеров тетрахлор-пара-дибензодиоксина высокой токсичностью обладает лишь один: 2,3,7,8-тетрахлор-пара-дибензодиоксин.

Химический состав молекулы, как правило, несет недостаточно информации о свойствах вещества, в частности о геометрии молекулы. Поэтому изучение зависимости строения — химическая активность в токсикологии возможно только с учетом представлений о пространственной организации молекул токсикантов.

У низкомолекулярных веществ, таких как дихлорэтан, различия пространственной организации изомеров незначительно сказываются на их биологической активности. Такие молекулы чаще всего вызывают мало-специфичные эффекты, например нарушение проницаемости биологических мембран, образование ковалентных связей с молекулами белков, нуклеиновыми кислотами и т.д. Значительные различия наблюдаются при воздействии крупных молекул токсикантов, преимущественно взаимодействующих с определенным образом пространственно организованными специфическими рецепторами.

Основные закономерности, определяющие влияние изомерии на токсичность веществ, состоят в следующем:

– чем специфичнее взаимодействие вещества и рецептора, тем отчетливее различия в действии изомеров. Поскольку токсичность в значительной степени определяется особенностями взаимодействия токсиканта с мишенями, можно утверждать, что, чем выше токсичность вещества, тем существеннее различия в биологической активности его изомеров;

– если асимметричный атом в молекуле токсиканта занимает ключевую позицию, определяющую во многом производимый эффект, то различия в действии изомеров, как правило, существенны. И, напротив, если асимметричный атом находится в положении, не определяющем биологический эффект, то стереоизомеры обладают практически одинаковой токсичностью;

– чем жестче конформация рецептора, тем более выражены различия в активности действующих на него изомеров токсиканта.

Физические свойства ЯВ определяют их агрегатное состояние в среде при аварийной ситуации. Так, при взрыве емкостей ЯВ могут переходить из жидкого в парообразное, аэрозольное или капельно-жидкое состояние. Газообразные вещества, находящиеся под давлением, могут иметь вид высоколетучих жидкостей, быстро испаряющихся на открытом воздухе. Твердые вещества измельчаются при взрыве и в виде пыли выбрасываются в окружающую среду, а при возгорании превращаются в токсичные газообразные вещества и ядовитый дым. При этом образующиеся пыль, дым, аэрозоли могут иметь различную степень дисперсности. Переход многих твердых и жидких ЯВ в состояние газа, пара и различного вида аэрозолей ускоряет всасывание их легкими и таким образом повышает токсичности таких веществ.

Растворимость токсиканта в воде — необходимое условие его поступления в организм. Чтобы достичь структуры-мишени, токсикант должен попасть в водную фазу, так как вода — основа межклеточной жидкости организма. Полярность молекулы воды требует и от токсиканта известной полярности. Поэтому растворимость вещества в воде зависит от наличия и количества в его молекуле полярных групп и их строения.

Растворимость в липидах имеет основное значение для процессов проникновения и распределения больших молекул токсикантов в организме. Кроме того, чем выше растворимость вещества в липидах, тем хуже оно выводится из организма. Мерой липидорастворимости токсикантов является количество вещества, способное раствориться в единице объема соответствующей среды. При анализе получаемых результатов следует иметь в виду, что в разных растворителях вещество растворяется в различной степени.

Нерастворимые в липидах молекулы могут попасть в организм из окружающей среды лишь в том случае, если они проходят через поры биологи-

ческих мембран либо переносятся через барьеры с помощью специальных механизмов, например пиноцитоза и т.п. Нерастворимые в липидах вещества, как правило, относятся к числу малотоксичных.

Липидорастворимость и водорастворимость — связанные между собой свойства. Чем полярнее молекула вещества, тем лучше она растворяется в воде и хуже — в липидах. Наибольшей биологической активностью, как правило, обладают токсиканты, растворимые в разных средах. В этой связи важной для токсикологии характеристикой является коэффициент распределения вещества в определенных средах, например масло/вода или гептан/вода.

С увеличением коэффициента распределения (K = растворимость в липидах / растворимость в воде) повышается концентрация ЯВ в центральной нервной системе и способность проникать через кожу.

С увеличением коэффициента распределения вещества в воде и воздухе (K = растворимость в воде и жидкой части крови / растворимость в воздухе) усиливается не только процесс проникновения газов и паров ЯВ через легкие, но и их токсичность.

В случае хорошей растворимости токсичных веществ в воде они могут быть обнаружены в водных источниках.

Для некоторых веществ их биологическая активность пропорциональна коэффициенту распределения (табл. 2.2).

Стабильность в среде характеризуется продолжительностью времени, в течение которого совокупность физико-химических свойств токсичных веществ сохраняет химическую и биологическую активность. В связи с этим различают стойкие и нестойкие в окружающей среде ЯВ.

Таблица 2.2

**Зависимость токсичности алифатических спиртов
от их липидорастворимости***

Спирты	Смертельная доза при внутривенном введении, ммоль/кг
CH ₃ OH	177
C ₂ H ₅ OH	53,7
C ₃ H ₇ OH	18,2
C ₄ H ₉ OH	5,09
C ₅ H ₁₁ OH	2,09
C ₆ H ₁₃ OH	1,01
C ₈ H ₁₇ OH	0,53

*Липидорастворимость увеличивается с ростом молекулярной массы спирта.

Стойкими называются твердые или жидкие ЯВ с повышенной и высокой температурой кипения (свыше 130 °С), малой летучестью, большой плотностью паров по отношению к воздуху.

Нестойкие ЯВ — газы или жидкие вещества с температурой кипения до 130 °С, обладающие высокой летучестью, упругостью паров. Плотность паров нестойких ЯВ может быть больше и меньше единицы. Большинство высокотоксичных веществ относится к нестойким химическим соединениям.

Значительное и длительное биологическое воздействие токсикант может оказывать лишь при условии его достаточной стабильности во внешней среде и средах организма. Если вещество нестабильно, то развивающийся токсический эффект может быть связан с воздействием продуктов его метаболизма. Активные в химическом отношении вещества редко становятся непосредственными причинами общетоксического действия. Они либо вступают в химические реакции уже в окружающей среде, превращаясь в более инертные, относительно стабильные соединения, либо реагируют преимущественно с покровными тканями организма (кожей, слизистыми оболочками), растрачивая свой химический потенциал на их альтерацию (местное действие).

После попадания в организм большая часть ксенобиотиков с различной скоростью подвергается биотрансформации соответствующими ферментами. В процессе разрушения токсикантов различного строения участвует и кишечная флора. Метаболизм ксенобиотиков завершается в крови и тканях после их резорбции. Поэтому порой очень трудно решить, какое именно вещество непосредственно инициирует развивающийся токсический процесс.

Плотность жидких ЯВ, не растворимых или малорастворимых в воде определяет их поведение при попадании в воду: возможность распределения яда в поверхностном или глубинном слое водоема.

Плотность паров и газов ЯВ по отношению к воздуху отражает их способность находиться на различных уровнях атмосферы. Чем выше плотность ЯВ (более единицы), тем больше опасность ингаляционного отравления в приземном слое атмосферы, а чем ниже плотность ЯВ, тем легче яд рассеивается в атмосфере.

Плотность газов или паров по отношению к воздуху определяется отношением их молекулярных масс и может быть вычислена по формуле

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

где P — плотность газа или пара;

M — молекулярная масса газа или пара;

28,9 — средняя молекулярная масса воздуха.

Температура кипения определяет летучесть ЯВ, устойчивость на местности и ингаляционную токсичность.

Летучесть вещества (мг/л или мг/м³) выражается предельной концентрацией насыщенных паров в воздухе при данных атмосферном давлении и температуре.

Известно, что жидкие вещества, кипящие при низкой температуре (до 130 °С), обладают высокой летучестью и за счет большой скорости испарения могут создавать в воздухе очень высокие концентрации ЯВ, распространяющихся на значительные расстояния, но на непродолжительное время. ЯВ с высокой температурой кипения (свыше 150 — 200 °С), но с меньшей летучестью и более низкой скоростью испарения создают высокие концентрации в течение продолжительного времени, но глубина распространения ядовитого облака значительно меньше.

Твердые ЯВ имеют высокую температуру кипения, низкую летучесть и поэтому более опасны (в случае их горючести) при возгорании (дым).

Температура плавления ЯВ позволяет судить об их опасности в зависимости от температуры окружающей среды (от времени года). Если температура кипения ЯВ низкая, то в летнее время создаются условия, благоприятные для образования опасной зоны заражения. При температуре плавления ЯВ более 0 °С в зимнее время опасность уменьшается.

Взаимодействие токсиканта с молекулами-мишенями организма подчиняется тем же закономерностям, что и любая другая химическая реакция, и, следовательно, во многом зависит от его *химических свойств*.

Многие высокотоксичные соединения — достаточно инертные в химическом отношении молекулы. Сила межмолекулярного взаимодействия между токсикантом и биологической молекулой-мишенью действует, как правило, локально; образующаяся связь слаба и способна к диссоциации. Высвободившаяся из связи с токсикантом биомишень восстанавливает исходные свойства. В подобных случаях достаточно элиминировать не связавшуюся часть токсиканта из организма, чтобы сдвинуть химическое равновесие в сторону разрушения комплекса токсикант—мишень и тем самым устранить действие яда.

Иногда между токсикантом и молекулой-мишенью образуются прочные связи. Разрушить такой комплекс порой возможно только с помощью других средств, образующих с ядом еще более прочные, но менее нарушающие биологические свойства субстрата комплексы. В частности, для восстановления активности ацетилхолинэстеразы, ингибированной фосфорорганическими соединениями, применяют вещества из группы оксимов, вступающие во взаимодействие с токсикантами и вызывающие тем самым дефосфорилирование активного центра фермента.

На токсичность химических веществ влияют кроме приведенных выше и другие факторы (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Факторы, влияющие на токсичность веществ

Группа факторов	Факторы
Биологические	Видовые и индивидуальные особенности, возраст, пол, масса тела, этнос
Физиологические	Физические нагрузки, сон и положение тела, гемодинамические факторы, стресс, прием пищи, беременность, роды и лактация, циркадные ритмы
Патологические (болезненные состояния)	Патология сердца, почек, печени. Инфекционные болезни. Онкологические болезни. Аллергизм. Наркомания
Факторы окружающей среды	Сезон года, температура среды, давление кислорода. Различные загрязнители
Химические свойства веществ	Доза, концентрация. Строение и состав вещества
Взаимодействия ксенобиотиков в организме	Прием алкоголя, курение; прием лекарственных препаратов

2.5. Коергизм ксенобиотиков

В реальных условиях человек и животные нередко подвергаются воздействию нескольких веществ. При этом большинство соединений, действуя в достаточной дозе, изменяют состояние организма так, что последующий контакт с другими ксенобиотиками приводит к формированию эффектов, качественно и количественно отличающихся от вызываемых ими первоначально. Например, только один повторный прием хлорорганического инсектицида алдрин мышами приводит к существенному изменению их чувствительности к фосфорорганическим инсектицидам.

Для обозначения всех форм эффектов, развивающихся при совместном действии химических веществ независимо от их строения и вида подвер-

гающей воздействию биологической системы, используют термин *коергизм*. Проявление коергизма возможно как вследствие одномоментного (комбинация), так и последовательного (сукцессия) действия веществ.

Проявления коергизма по показателям качества и интенсивности развивающихся токсических эффектов веществ А и В можно представить в форме трех основных типов: аддитивный синергизм (суммация), потенцирующий синергизм (потенцирование), антагонизм (табл. 2.4).

Токсикокинетические механизмы коергизма. Концентрация веществ в тканях пропорциональна содержанию их в крови и определяется соотношением скоростей поступления и оттока. В этой связи вещество В может влиять на токсикокинетику вещества А несколькими способами:

- изменять абсорбцию вещества А вследствие модификации проницаемости биологических барьеров в органе (ткани);
- вступать в химическое или физико-химическое взаимодействие с веществом А, что приведет к изменению концентрации каждого из реагентов во внутренней среде организма (действие ряда антидотов основано на этом принципе);
- вытеснять вещество А из связи с транспортными белками плазмы крови и увеличивать содержание токсиканта в биосредах (вытеснение дикумарола из связи с белками крови фенилбутазоном);
- изменять скорость и характер элиминации путем влияния на биотрансформацию вещества А (индукция микросомальных ферментов, назначение мочегонных средств). Некоторые ксенобиотики могут увеличивать активность ферментов, участвующих в биотрансформации других чужеродных соединений, т.е. выступать в роли индукторов. Как правило, к числу

Таблица 2.4

**Виды коергизма и характер совместного эффекта
токсического действия**

Вид коергизма	Характер совместного токсического эффекта
Аддитивный синергизм	Совместный эффект равен сумме эффектов каждого из веществ. Вещества имеют либо близкую структуру, либо одинаковый механизм действия
Потенцирующий синергизм	Совместный эффект больше суммы эффектов каждого из веществ. Вещества имеют различные механизмы действия. Возможно действие одного из веществ как активатора рецептора другого вещества
Антагонизм	Совместный эффект существенно ниже суммы эффектов каждого из веществ вплоть до полного устранения эффекта

индукторов относятся вещества с различным строением, но растворяющиеся преимущественно в липидах и имеющие большой период полувыведения. Например, этанол значительно замедляет биопревращение метанола в организме, что позволяет использовать его как антидот метанола.

Токсикодинамические механизмы коергизма. К ним относится взаимодействие на уровне рецепторов. Коергизм на этом уровне может реализовываться следующими способами:

- воздействием на один и тот же рецептор биологически активной макромолекулы, когда участвующие во взаимодействии вещества выступают в качестве агонистов или конкурентных антагонистов;

- воздействием на разные участки связывания одного и того же рецептора биологически активной молекулы, при этом участвующие во взаимодействии вещества выступают в качестве агонистов или неконкурентных антагонистов.

Если токсиканты действуют на различные рецепторные структуры и при этом усиливают эффект со стороны биологической системы (клетки, ткани, органа, организма в целом), то говорят о функциональном (физиологическом) синергизме; если этот эффект ослабляется — о функциональном (физиологическом) антагонизме.

Токсикологическое значение коергизма. На производстве, в быту, в природе на человека, как правило, действует большое количество химических веществ. Практически никогда эффект сочетанного действия не является простой суммой эффектов, и это существенно затрудняет нормирование химического воздействия: определение предельно допустимой концентрации (ПДК) и т.д. Коергизм — одна из основных причин значительной неопределенности суждений при оценке риска, связанного с действием вредных факторов на организм, популяцию, экосистему. Коергизм лежит в основе разработки антидотных средств, терапии отравлений. В качестве средств, эффективных при интоксикации тем или иным веществом, могут выступать лишь химические соединения, обладающие антагонистическими отношениями с токсикантом.

Глава 3

ТОКСИКОКИНЕТИКА

3.1. Поступление ядов в организм

Процессы поступления в организм, распределения и превращения, которым подвергаются ядовитые и вредные вещества в организме, протекают во времени. Изучением временных зависимостей протекания этих процессов в организме занимается *токсикокинетика*. Мы используем термин «токсикокинетика», сложившийся исторически, хотя более верным следует считать термин «ксенобиокинетика», поскольку он отражает кинетические процессы превращения химических веществ в биологических объектах.

Хемобиокинетика — область токсикологии, изучающая процессы прохождения ксенобиотиков через организм, включая их поступление, распределение, метаболизм и выделение.

С позиций токсикокинетики организм представляет собой сложную гетерогенную систему, состоящую из большого числа совместно функционирующих составляющих (кровь, ткани, внеклеточная и внутриклеточная жидкости, внутриклеточное содержимое с различными свойствами), разделенных биологическими барьерами. Кинетика ксенобиотиков в организме — это по сути преодоление ими биологических барьеров и их распределение в организме. Конкретные характеристики токсикокинетики определяются как свойствами самого вещества, так и структурно-функциональными особенностями организма.

Важнейшими характеристиками вещества, влияющими на его токсикокинетические параметры, являются:

- коэффициент распределения, который определяет способность ксенобиотиков накапливаться в соответствующей среде: липидорастворимых — в липидах, водорастворимых — в воде;
- размер молекулы, который влияет на способность проникать через поры биологических мембран;
- константа диссоциации молекул, которая определяет количество ионов, способных проникать через биологические барьеры;
- химические свойства, определяющие сродство токсиканта к химическим и биохимическим элементам клеток, тканей и органов.

Свойствами организма, влияющими на токсикокинетику ксенобиотиков, являются: соотношение воды и липидов в клетках, тканях органа; на-

личие молекул, активно связывающих токсикант; проницаемость биологических барьеров и т.д.

Поступление ЯВ через дыхательные пути. Динамика поступления вещества в организм через легкие определяется прежде всего его агрегатным состоянием (газ, пыль, туман, дым).

Поступление ЯВ через дыхательную систему относится к наиболее быстрым путям проникновения ксенобиотиков в организм. Это объясняется очень большой поверхностью легочных альвеол ($100\text{--}120\text{ м}^2$) и непрерывным током крови по легочным капиллярам. Поступление в организм летучих соединений (газов и паров), например фтористого и хлористого водородов, ацетона, ацетальдегида и других, происходит частично уже в верхних дыхательных путях и трахее. В легких переход таких веществ через клеточные мембраны осуществляется по закону простой диффузии.

При вдыхании яда в постоянной концентрации содержание его в крови сначала быстро нарастает, а затем устанавливается примерно на одном уровне. Содержание яда в венозной крови постепенно выравнивается с его концентрацией в артериальной крови. Когда организм насыщается ядом, его поглощение существенно замедляется. Скорость и время задержки поступления в организм газов и паров определяются их физико-химическими свойствами.

Значение коэффициента растворимости паров ксенобиотика в крови существенно сказывается на его количестве, поступающем в кровь из воздуха, а также на скорости, с которой устанавливается равновесие между содержанием его в воздухе и в крови. Так, вещества с высоким коэффициентом растворимости в водной среде (спирт, ацетон) длительно переходят из воздуха в кровь, соединения с низким коэффициентом растворимости (углеводороды) быстро достигают равновесной концентрации между кровью и воздухом.

При поступлении в организм через дыхательные пути аэрозолей (смесей частиц разного размера — пыли, дыма, тумана) частицы оседают по ходу дыхательных путей. На задержке аэрозоля в дыхательных путях сказываются размер и форма частиц, их заряд и т.д. Относительно крупные частицы оседают обычно в местах, где воздушные потоки меняют направление, например, при ударе частицы о стенку верхних дыхательных путей. Степень задержки частиц в определенных областях дыхательной системы зависит от их размера (табл. 3.1).

В процессе самоочищения дыхательных путей частицы, осевшие на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, вместе со слизью продвигаются вверх и частично удаляются из организма. Однако в случае растворимых в воде токсичных аэрозолей резорбция яда (способность

Степень задержки частиц в дыхательной системе

Размер частиц, мкм	Степень задержки, %	Область дыхательной системы
Более 10	Оседают полностью	Носовые ходы и носоглотка
3—10	80—90	Верхние дыхательные пути
1—2	10	Нижние дыхательные пути
Менее 1	70—90	Альвеолы

вызывать токсический эффект) может происходить по всей длине дыхательных путей.

Поступление ядов через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Некоторые вещества могут всасываться непосредственно в кровь вследствие диффузии уже из полости рта через слизистую оболочку. При этом исключается влияние желудочно-кишечных соков и задерживается процесс метаболизма яда в печени, что в некоторых случаях может усилить токсическое действие попавшего в организм соединения. Из полости рта всасываются все липидорастворимые соединения, фенолы, цианиды и др. При всасывании из желудка кислая среда желудочного сока может или способствовать резорбции, или уменьшать ее. Ядовитые вещества могут сорбироваться пищевыми массами, разбавляться ими, в результате чего соприкосновение яда со слизистой желудка будет затруднено. В этом случае процесс резорбции замедляется и увеличивается время токсикогенной фазы. В основном всасывание ЯВ из ЖКТ происходит в тонком кишечнике.

Сильные кислоты и основания*, попадая в организм через ЖКТ, могут оказывать прижигающее и некротирующее действия на слизистую оболочку. Сильные основания могут частично или даже полностью нейтрализоваться желудочным соком, имеющим кислую реакцию. В общем случае кислоты и основания всасываются медленно, образуя, по-видимому, комплексы с кишечной слизью. Металлы всасываются главным образом в верхнем отделе тонкого кишечника: хром, марганец, цезий — в подвздошной кишке; железо, медь, ртуть, сурьма — в тощей. Щелочные металлы резорбируются быстро и полностью в силу хорошей растворимости их соединений и транспорта через клеточные мембраны.

Поступление ядов через кожу. Кожа имеет три четко выраженных слоя: эпидермис (верхний слой), дерму (собственно кожу) и подкожную жировую

*Основания — это гидроксиды металлов. Растворимые в воде основания называются щелочами. — *Примеч. ред.*

вую клетчатку. Поверхность кожи человека достигает 2 м^2 . С позиций токсикокинетики особый интерес представляет поверхностный роговой слой эпидермиса, препятствующий резорбции многих чужеродных веществ.

Поступление химических веществ через кожу может происходить либо непосредственно через эпидермис, либо через волосяные фолликулы и сальные железы, либо через устья выводных протоков потовых желез. Кожа — не просто пассивный барьер, отделяющий организм от окружающей среды. В эпидермальном слое осуществляется и метаболизм некоторых ксенобиотиков, хотя общая активность процессов невелика (2—6 % метаболической активности печени).

Потенциальную опасность интоксикации при проникновении через кожу представляют газы и липидорастворимые вещества. Наиболее опасны ароматические нитро- и аминосоединения, фосфорорганические инсектициды (ФОИ), некоторые хлорированные углеводороды и металлоорганические соединения.

Повреждения кожи в значительной степени способствуют проникновению токсичных веществ в кровоток. Скорость проникновения ядов через неповрежденную кожу прямо пропорциональна их растворимости в липидах, а дальнейший их переход в кровь зависит от способности вещества растворяться в водной среде. Это относится не только к жидкостям и твердым телам, но и к газам. Последние могут диффундировать через инертную мембрану. Таким образом преодолевают барьер, например, HCN , CO_2 , H_2S и другие газы и пары.

Прохождению через кожу ионов тяжелых металлов способствует образование ими солей с жирными кислотами подкожного жирового слоя.

Поступление ксенобиотиков в организм, выведение их и продуктов их метаболизма из организма можно отобразить схемой, представленной на рис. 3.1.



Рис. 3.1. Транспорт ксенобиотиков (К) и продуктов их метаболизма (М) через организм

3.2. Распределение ядов в организме

После поступления в кровь вещество распределяется по всем органам и тканям. Распределение — динамический процесс, в начальной стадии которого основное значение для накопления вещества имеет кровоснабжение ткани или органа: чем оно лучше, тем выше содержание вещества. С течением времени все большую роль в распределении начинают играть процессы взаимодействия ядов с клетками, отдельными молекулами и т.п.

Распределение токсичных веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного, схематически представленных на рис. 3.2.

Пространственный фактор определяет пути наружного поступления и распространения яда. Это распределение связано с кровоснабжением органов и тканей, поскольку количество яда, поступающее к определенному органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы тканей. Наибольшее количество яда в единицу времени поступает обычно в легкие, почки, печень, сердце, мозг. При ингаляционных отравлениях основная часть яда поступает в почки, а при пероральных — в печень, так как соотношение удельного кровотока печень/почки составляет примерно 1:2. Кроме того, токсический процесс определяется степенью чувствительности к яду *рецепторов токсичности*. Особенно опасны в этом

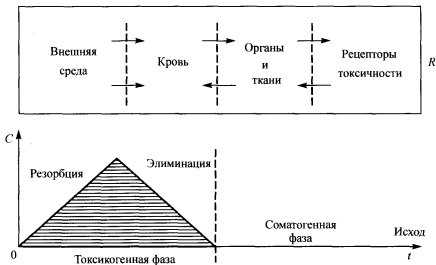


Рис. 3.2. Основные факторы острого отравления: R — пространственный; C — концентрационный; t — временной

отношении токсичные вещества, вызывающие необратимые поражения клеточных структур (например, при химических ожогах тканей кислотами или щелочами). Менее опасны обратимые поражения (например, при наркозе), вызывающие только функциональные расстройства.

Под *временным фактором* подразумевается скорость поступления яда в организм и скорость его выведения из организма или его нейтрализации. Этот фактор отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом.

Концентрационный фактор, т.е. концентрация яда в биологических средах, в частности в крови, считается основным в клинической токсикологии. Определение этого фактора позволяет различать *токсикогенную* и *соматогенную фазы* отравления и оценивать эффективность дезинтоксикационной терапии. Исследование динамики концентрационного фактора помогает обнаружить в токсикогенной фазе отравления два основных периода: *период резорбции*, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсического вещества в крови, и *период элиминации* от этого момента до полного очищения крови от яда.

Различные токсичные вещества и их метаболиты транспортируются кровью в разных формах. Для многих чужеродных веществ характерна определенная связь с белками плазмы, преимущественно альбуминами. Белки плазмы обладают способностью образовывать с металлами комплексы. Считается, что любые поступившие в организм металлы (за исключением щелочных) образуют соединения с белками, причем вначале с альбуминами. В дальнейшем возможно перераспределение связей с другими структурами. Например, транспорт железа осуществляется β -глобулином, а 90—96 % меди циркулирует в организме в виде комплекса с глобулинами — церулоплазмينا.

Для некоторых металлов и металлоидов имеет значение транспорт ядов клетками крови. Например, более 90 % поступившего в организм мышьяка или свинца циркулирует в эритроцитах.

Одним из основных токсикологических показателей является *объем распределения*, т.е. характеристика пространства, в котором распределяется данное токсичное вещество. Существует три главных сектора распределения токсичных веществ в организме: *внеклеточная жидкость* (примерно 14 л для человека, имеющего массу тела 70 кг), *внутриклеточная жидкость* (28 л) и *жировая ткань*, объем которой значительно варьирует.

Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества: *водорастворимости*, *липидорастворимости* и *способности к диссоциации (ионообразованию)*. Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе (внекле-

точная и внутриклеточная жидкости) организма — около 42 л. Липидорастворимые вещества накапливаются (депонируются) преимущественно в липидах.

Основным препятствием для распространения веществ в организме являются плазматические мембраны клеток. Именно процесс диффузии через барьер определяет накопление вещества внутри клеточного объема, т.е. переход от распределения во внеклеточной жидкости к распределению вещества во всем объеме распределения.

Наиболее точно объем распределения можно вычислить при разовом внутривенном введении вещества, так как в этом случае известно его количество, поступившее в кровь.

На практике чаще приходится определять концентрацию токсичного вещества в плазме и общую его дозу, циркулирующую в организме. Для этого необходимо знать объем распределения этого яда. При отравлении веществом, распределяющимся только во внеклеточной жидкости, можно быстрее очистить этот сектор организма от яда, чем в случае отравления веществом, находящимся во всем объеме распределения. Только знание объема распределения позволяет сопоставить скорость выведения яда из организма со скоростью снижения его концентрации в плазме и ответить на вопрос, поступают ли новые порции яда в организм из ЖКТ.

На распределение яда в организме кроме концентрации ЯВ и силы его связи с белками влияют и другие факторы: физиологическое состояние организма, пол, биоритмы и др.

Проникновение ксенобиотиков внутрь клетки сопровождается их межфазовым распределением в соответствии с коэффициентом распределения вода—неполярная фаза. Химические вещества по мере поступления в кровь и лимфу распределяются между жидкой частью этих сред, а также в межклеточной и внутриклеточной жидкостях. Различные лекарственные и ядовитые вещества способны избирательно накапливаться в отдельных органах: адреналин — преимущественно в сердце, йод — в щитовидной железе, трихлорэтилен — в мозге, хлороформ — в надпочечниках, тиофос — в слюнных железах, печени. Многие тяжелые металлы, достигая клетки, фиксируются часто на клеточной мембране, нарушая тем самым жизнедеятельность клетки. Металлы, поступающие в организм в виде растворимых соединений, накапливаются преимущественно в костной ткани.

3.3. Биотрансформация ксенобиотиков в организме

Чужеродные соединения, попадая в организм различными путями, претерпевают ряд химических и биохимических превращений и выделяются в виде метаболитов.

Биотрансформация представляет собой биохимический процесс, в ходе которого вещества претерпевают изменения под действием различных ферментов организма. Это явление называют также *метаболизмом* или *детоксикацией*. Его биологический смысл — превращение химического вещества в форму, удобную для выведения из организма.

Метаболизм, или обмен веществ, в общем случае представляет собой совокупность процессов превращения определенных веществ внутри клеток с момента их поступления до образования конечных продуктов. В процессе метаболизма образуются метаболиты — продукты промежуточного и конечного обмена веществ.

Метаболизм ксенобиотиков проходит в две фазы:

ксенобиотик $\xrightarrow{\text{I фаза}}$ промежуточный продукт $\xrightarrow{\text{II фаза}}$ конъюгат.

В ходе первой фазы — окислительно-восстановительного или гидролитического превращения — молекула вещества обогащается полярными функциональными группами (гидроксильными, амино-, нитрогруппами и т.д.), что делает ее реакционноспособной и лучше растворимой в воде. Во второй фазе проходят синтетические процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, в результате чего образуются полярные соединения, которые и выводятся из организма.

Следствием метаболизма ксенобиотика могут стать:

- ослабление токсичности;
- усиление токсичности;
- изменение характера токсического действия;
- инициация токсического процесса.

В течение многих лет превращение ксенобиотиков в организме рассматривалось только как позитивное явление, направленное на уменьшение токсичности, а случаи увеличения токсичности считались исключением и получили название *летальный синтез*, поэтому термин *детоксикация* был вполне оправдан. Однако с течением времени накопилась информация о том, что повышение токсичности в результате биохимического превращения — скорее правило, чем исключение. Поэтому термин *биотрансформация* более универсален и точен.

В последние годы проведены многочисленные экспериментальные и теоретические исследования процессов биотрансформации, которые включают биологические эксперименты *in vitro* («в пробирке») и *in vivo* («вживую») с помощью методов современной аналитической химии (хроматография, масс-спектрометрия и др.). В результате появилась возможность идентифицировать продукты биохимических превращений, оценивать относительную токсичность исходных веществ и продуктов биотрансформации.

Поскольку хеомобиокинетика представляет собой сложный многостадийный процесс взаимодействия веществ с организмом, нет и не может быть универсального параметра или модели, с помощью которых можно было бы описать все случаи интоксикации.

На первой стадии происходят абсорбция вещества и его транспорт через липидные биомембраны и гидрофильные фрагменты клеток к активному центру, на котором осуществляется биотрансформация вещества или его взаимодействие с рецептором. На этом этапе важны такие показатели, как гидрофобность, растворимость, объем и площадь поверхности молекулы. При этом соединения подвергаются метаболическим превращениям, протекающим по типу окисления, восстановления, гидролиза, в результате чего появляются функциональные группы, повышающие полярность молекулы и действующие как активные центры для следующей фазы процесса.

На второй стадии биотрансформация веществ осуществляется под действием ферментов с помощью реакций конъюгации, являющихся реакциями синтеза, в результате которого вещество и его метаболиты соединяются с эндогенными молекулами или группами. Назначение этих реакций — образование нетоксичных, хорошо растворимых в водной среде соединений, которые гораздо легче, чем исходные вещества, могут выводиться из организма.

Метаболизм многих ксенобиотиков сопровождается образованием продуктов, существенно уступающих по токсичности исходным веществам. Так, роданиды, образующиеся при биопревращении цианидов, в несколько сот раз менее токсичны, чем исходные агенты. Процесс утраты токсикантом токсичности в результате биотрансформации называют метаболической детоксикацией.

При метаболизме многих веществ образуются более токсичные соединения. Примером может служить появление в организме фторуксусной кислоты при интоксикации фторэтанолом.

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

Многие низкомолекулярные вещества подвергаются в организме метаболическим превращениям с образованием реакционноспособных промежуточных продуктов. Так, соединения, содержащие в молекуле amino- или нитрогруппу, в ходе метаболизма превращаются в гидроксилamines, активно взаимодействующие с протеинами крови и тканей. При повторном поступ-

лении таких веществ в организм помимо специфического действия развиваются аллергические реакции.

Процесс образования токсичных продуктов метаболизма называется *токсификацией*, а продукты биотрансформации, обладающие высокой токсичностью — *токсичными метаболитами*. Во многих случаях токсичные метаболиты являются нестабильными продуктами, подвергающимися дальнейшим превращениям и вызывающими повреждение биосистем на молекулярном уровне.

Биоактивация далеко не всегда сопровождается повреждением биосубстрата, так как одновременно в организме протекают процессы детоксикации. Интенсивность этих процессов может быть достаточной для компенсации ущерба, связанного с образованием токсичных метаболитов. Однако при введении высоких доз токсиканта защитные механизмы могут оказаться неэффективными, что приведет к развитию токсического процесса.

3.4. Пути выведения ксенобиотиков и их метаболитов из организма

При выведении ЯВ в окружающую среду организм использует те же механизмы, что и при резорбции. Поэтому общие закономерности, определяющие качественные и количественные характеристики выведения веществ из организма, не отличаются от закономерностей, управляющих резорбцией и распределением токсикантов в организме.

Часто ведущим процессом выведения вещества из организма является не диффузия или активный транспорт, а фильтрация ксенобиотиков, и, следовательно, основная нагрузка при выведении ЯВ ложится на почки. Другие органы, через которые выводятся ядовитые вещества, — это легкие, печень и, в значительной степени, железы кишечника и кожи.

Выделение из организма ядов и их метаболитов протекает двух-трехфазно. Это связано с разной формой циркуляции и депонирования вещества в различных органах и тканях. В первую очередь, как правило, удаляются из организма соединения, находящиеся в неизменном состоянии или очень слабо связанные с биологическими компонентами, затем происходит выделение ядов, находящихся в более прочно связанной форме, и в последнюю очередь выводятся яды из постоянных «тканевых депо».

Через *легкие* выделяются летучие ЯВ и летучие метаболиты нелетучих веществ. Выделение начинается сразу после прекращения поступления вещества в организм. При этом скорость выделения и количество выводимого вещества зависят от физико-химических свойств (коэффициента растворимости, размера частиц, агрегатного состояния). Чем меньше растворимость ЯВ, тем быстрее оно выводится.

Основным механизмом процесса выведения яда через легкие является диффузия ксенобиотика, циркулирующего в крови, через альвеолярно-капиллярный барьер. Чем меньше растворимость ЯВ, тем быстрее оно выделяется. Через легкие из организма выводятся летучие органические растворители. Метаболизм некоторых органических соединений происходит с образованием CO_2 , который легко удаляется через легкие.

Почки — важнейший орган выведения ЯВ из организма. При этом работают два механизма: пассивная фильтрация и активный транспорт. Через почки выводятся продукты обмена веществ, многие ксенобиотики и продукты их метаболизма. Масса почек составляет менее 0,3 % массы тела, однако через них протекает более 25 % объема минутной циркуляции крови. Благодаря хорошему кровоснабжению находящиеся в крови вещества, подлежащие выведению, быстро переходят в орган, а затем выделяются с мочой.

Печень выступает в отношении ксенобиотиков, попавших в кровоток, и как орган их выведения, и как орган их метаболизма. Механизм выведения ксенобиотиков через почки включает в себя как простую диффузию, так и активный транспорт.

Печень выделяет химические вещества в желчь. В желчи в том или ином количестве обнаруживаются вещества, относящиеся практически ко всем классам химических соединений.

Выделение ксенобиотиков и их метаболитов через *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) с экскрементами происходит в результате:

- неполного всасывания в ЖКТ;
- выделения слизистой оболочкой ЖКТ.

Летучие неэлектролиты (углеводороды, спирты, эфиры и др.) практически не выводятся через ЖКТ. Для металлов выведение через ЖКТ имеет большее значение, чем для органических соединений, а для некоторых веществ этот путь является основным.

Выведение ксенобиотиков и их метаболитов может осуществляться и другими путями, например с молоком кормящих матерей и секретом потовых, сальных, слюнных желез. Как правило, в основе появления токсиканта в секрете желез лежит механизм простой диффузии. С грудным молоком, например, выделяются некоторые неэлектролиты, инсектициды, металлы, которые затем могут поступить в организм ребенка. Через кожу, в основном с потом, выделяются многие органические вещества (этиловый спирт, ацетон, фенол и др.). В балансе выделения ЯВ из организма эти пути могут иметь значение при развитии интоксикации и распределении вещества.

Выведение ксенобиотиков и продуктов их метаболизма из организма осуществляется как естественным путем, так и с помощью разработанных методов усиления и ускорения естественной детоксикации.

Глава 4

ТОКСИКОМЕТРИЯ

Одним из важных вопросов токсикологии является изучение зависимости между количеством яда и его токсическим эффектом.

Поскольку ксенобиотики поступают в организм из окружающей среды, практический интерес представляют санитарно-гигиенические нормативы качества окружающей среды, определяемые концентрациями ядов в атмосферном воздухе, поверхностных водах.

Система принципов и методов определения токсичности и опасности химических веществ носит название *токсикометрии*.

4.1. Критерии и методы оценки токсичности вредных веществ

Для характеристики токсического действия веществ на животных и человека введены несколько показателей и критериев. Необходимость введения не одного, а большего количества критериев вызвана разнообразием механизмов взаимодействия ЯВ с организмом и характеров воздействия, клинических картин отравления и другими факторами. Отметим также, что ни один из определяемых или расчетных критериев не отражает полной характеристики вредного вещества и его воздействия на живой объект.

Большинство показателей и критериев токсичности связаны с отношением количества вредного вещества к объему воздуха, воды, массе почвы, массе животного или человека.

Степень токсичности (ядовитости) вещества измеряется его абсолютным количеством (*дозой*), вызывающим определенный биологический эффект, т.е. или иные патологические изменения в организме. Из двух веществ более токсичным является то, которое вызывает одинаковые с другим патологические проявления в меньшей дозе или концентрации. Доза за единицу времени называется *уровнем дозы*.

Неблагоприятный эффект при воздействии различных доз и концентраций может проявляться в гибели организма или в его функциональных изменениях. В первом случае говорят о *летальных (смертельных) дозах (ЛД)* или *летальных концентрациях (ЛК)*, во втором — *действующих, пороговых или недействующих дозах (концентрациях)*.

Существуют следующие дозы (концентрации) вредных и ядовитых веществ.

Минимальная смертельная доза (концентрация) вещества $LD_{\min}$ ($LK_{\min}$) — наименьшее количество (концентрация) вещества, способное вызывать гибель отдельных организмов.

Средняя смертельная доза (концентрация) при введении в желудок $LD_{50 \text{ вн}}$ и $LD_{100 \text{ вн}}$ ($LK_{50 \text{ вн}}$ и $LK_{100 \text{ вн}}$) — доза вещества, мг/кг, вызывающая гибель 50 и 100 % организмов соответственно при однократном введении в желудок через рот.

Средняя смертельная доза (концентрация) при нанесении на кожу $LD_{50 \text{ дерм}}$ и $LD_{100 \text{ дерм}}$ ($LK_{50 \text{ дерм}}$ и $LK_{100 \text{ дерм}}$) — доза вещества, мг/кг, вызывающая гибель 50 и 100 % организмов соответственно при однократном нанесении на кожу.

Средняя смертельная доза (концентрация) при вдыхании пыли или газа LD_{50} и LD_{100} (LK_{50} и LK_{100}) — концентрация вещества в воздухе, мг/м³, вызывающая гибель 50 и 100 % организмов соответственно при четырехчасовом ингаляционном воздействии.

Доза выражается в единицах массы или объема вредного вещества на единицу массы животного (мг/кг). Концентрация действующего вещества выражается обычно в следующих единицах: мг/м³, мг/л, мг/кг, %, в частях на тысячу (‰, промилле), в частях на миллион (пастпромилле, ppm). Доза (концентрация) часто выражается в долях от смертельной дозы (концентрации), например $(1/2) LD_{50}$; $(1/20) LD_{50}$ и т.д.

При вероятностном поступлении ксенобиотиков в организм ингаляционным путем в качестве гигиенического норматива используется *коэффициент возможности ингаляционного отравления* (КВИО) — отношение концентрации насыщенных паров вредного вещества в воздухе при 20 °C ($C_{\text{нас}}$) к значению среднесмертельной концентрации вещества для мышей:

$$\text{КВИО} = C_{\text{нас}} / LK_{50}.$$

КВИО может принимать большие значения (более 300). При КВИО > 300 вредные вещества относят к чрезвычайно опасным, что по гигиенической классификации соответствует первому классу опасности. В эту группу входят, например, хлор, аммиак, фосген и др.

Класс опасности вредных веществ устанавливают в зависимости от норм и показателей, указанных в табл. 4.1.

Зависимость эффекта воздействия химических веществ на биологический объект от концентрации (дозы) может быть изображена графически в виде кривых доза — эффект (рис. 4.1).

Приведенные кривые отражают сложный характер взаимодействия вредного вещества с биологическим объектом, качественные и количественные особенности такого взаимодействия в каждом конкретном

Нормы для класса опасности

Показатель	Класс опасности			
	I	II	III	IV
ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	Менее 0,1	0,1—1,0	1,1—10,0	Более 10,0
ЛД при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15—150	151—5000	Более 5000
ЛД при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	100—500	501—2500	Более 2500
ЛК в воздухе, мг/м ³	Менее 500	500—5000	5001—50 000	Более 50 000
КВИО	Более 300	300—30	29—3	Менее 3
ЗОД*	Менее 6,0	6,0—18,0	18,1—54,0	Более 54,0
ЗХД**	Более 10,0	10,0—5,0	4,9—2,5	Менее 2,5

* Зона острого действия (см. п. 4.2).

** Зона хронического действия — отношение порога острого действия ЯВ к порогу его хронического действия (см. п. 4.3).

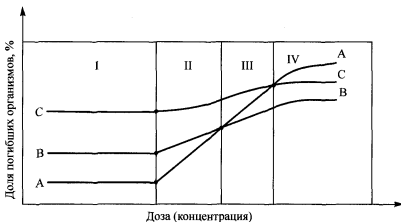


Рис. 4.1. Зависимость эффекта воздействия ЯВ А, В, С на биологический объект от их концентрации (дозы)

случае. На кривых доза — эффект имеются участки, на которых небольшие изменения концентрации (дозы) вещества вызывают либо значительное увеличение эффекта воздействия, либо приводят лишь к слабому изменению эффекта.

Если расположить вещества А, В, С в порядке возрастания эффекта их токсического действия, то в различных зонах кривой доза — эффект этот порядок будет разным. Так, при небольших дозах в зонах I и II токсичес-

кий эффект веществ в порядке его увеличения располагается следующим образом: $C > B > A$; в зоне III: $C > A > B$ и в зоне IV: $A > C > B$. Это показывает, что, если оценивать токсичность вещества по величине дозы, вызывающей определенную долю гибели организмов, то результат сравнительного анализа токсичности веществ может быть разным в зависимости от того, в какой зоне кривой доза — эффект проводится этот анализ. Это обстоятельство обуславливает важность изучения всех зон кривых доза — эффект.

Кривые доза — эффект могут иметь S-образный вид, а также вид гиперболы, экспоненциальной кривой или параболы.

Для ряда ксенобиотиков установлена корреляционная зависимость характеристик ингаляционной токсичности вещества от физико-химических свойств соединений (для белых мышей при двухчасовой экспозиции). Так, для летучих органических соединений, ммоль/дм³:

$$\begin{aligned} \lg \text{ЛК}_{50} &= 0,08 - 0,011M \\ \lg \text{ЛК}_{50} &= 0,11 - 1,20d \\ \lg \text{ЛК}_{50} &= -1,6 - 0,010 t_{\text{пл}}^{\circ} \\ \lg \text{ЛК}_{50} &= -0,02 - 0,09 t_{\text{кип}}^{\circ} \\ \lg \text{ЛК}_{50} &= 6,09 - 4,94 n_d \end{aligned}$$

для нелетучих органических соединений, ФОС, ммоль/дм³:

$$\lg \text{ЛД}_{50} = 0,014M - 4,83;$$

для ароматических аминов:

$$\lg \text{ЛД}_{50} = 0,01M - 1,25;$$

для газов и паров неорганических соединений, мг/дм³:

$$\lg \text{ЛК}_{50} = \lg M - 0,017M - 0,9,$$

где M — молярная масса вещества, г/моль;

d — относительная плотность, кг/дм³;

$t_{\text{пл}}$ — температура плавления, °С;

$t_{\text{кип}}$ — температура кипения, °С;

n_d — показатель преломления.

Расчет показателей токсичности проводят по всем имеющимся константам с последующим выведением среднего показателя.

Значения токсичности одного и того же вещества зависят от пути его проникновения в организм. Это обусловлено прежде всего различной биологической активностью вещества, метаболических превращений, физиологических особенностей организма.

При сравнении биологической активности различных веществ в ряде случаев пользуются пробит-логарифмическими сетками, в которых ин-

декс токсичности вещества в организме pT (моль/кг) определяется как отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации (моль/кг) ксенобиотика В:

$$pT(B) = -\lg C_m(B).$$

Например, если установлено, что летальная доза ксенобиотика В = 1 ммоль/кг, то значение $C_m(B)$ будет 10^{-3} моль/кг, а индекс токсичности $pT(B) = 3,0$.

Кроме оценки токсичности по среднелетальным дозам и концентрациям существуют и другие количественные критерии, позволяющие более полно оценить возможность токсического воздействия на организм различных ксенобиотиков.

4.2. Порог вредного действия

Опасность вещества устанавливается не только по показателям острой токсичности. Учитывается также степень опасности хронических отравлений по так называемым *зонам острого и хронического действия*. Для определения ранних функциональных изменений в биологических организмах определяют действующие дозы и концентрации, которые вызывают признаки интоксикации организма, а также пороговые и недействующие величины. Определение порогов острого и хронического действия позволяет установить зоны острого и хронического действия и подойти к обоснованию предельно допустимых концентраций.

Порог острого токсического действия ($\lim_{ac}$) — минимальная концентрация (доза) вещества, вызывающая при однократном двух—четырёхчасовом ингаляционном или однократном внутрижелудочном воздействии изменение определяемых показателей жизнедеятельности организма, выходящее за пределы физиологических отклонений.

Оценка острого несмертельного отравления проводится по изменению показателей, характеризующих функциональное состояние практически всех систем организма. Таким образом, при определении порога острого действия нужно выявить направленность действия яда, наиболее чувствительные системы и органы, т.е. узнать пороги специфического (избирательного) действия, вызывающие изменения биологических функций отдельных органов и систем, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций. При изучении параметров острой токсичности определяется также выраженность токсического раздражающего действия химического соединения (кожнорезорбтивное действие).

При токсикологической оценке химических веществ нельзя исходить только из результатов изучения острых отравлений, так как при неоднократном (длительном) воздействии некоторых веществ интоксикация имеет

иной патогенез, нежели патогенез острой интоксикации. В реакции организма на неоднократное (длительное) действие ядов проявляется определенная стадийность:

- 1) период первичных реакций;
- 2) период неспецифически повышенной сопротивляемости;
- 3) период компенсации и декомпенсации.

На следующем этапе токсической оценки вредных веществ определяется порог хронического токсического действия.

Порог хронического токсического действия ($\lim_{ch}$) — минимальная концентрация (доза) вещества, вызывающая при непрерывном фиксированном по длительности воздействии (четыре—шесть месяцев) изменение определяемых показателей жизнедеятельности организма, выходящее за пределы физиологических отклонений. Таким образом, установлению порога хронического токсического действия предшествует всестороннее изучение действия вещества на организм, выявление наиболее чувствительных к нему органов и систем, функциональных и морфологических изменений в них. Особое внимание при этом обращается не только на общие ответные реакции организма, но и на показатели, отражающие специфический характер действия изучаемого соединения.

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

4.3. Характеристика опасности развития отравлений

Пороговость действия вредных факторов связана с особенностями живого объекта, характеризующегося постоянным обменом веществом и энергией с окружающей средой, наличием систем гомеостаза. *Гомеостаз* — это относительное динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций организма (в условиях «нормы» наблюдаются колебания физиологических показателей в сравнительно узком диапазоне). Гомеостаз — одна из важнейших проблем современной физиологии и патологии.

Понятие «пороговость действия» показывает нарушение пределов обычных физиологических колебаний, т.е. выход за пределы гомеостаза.

Более полно характеризовать степень отравления организмов позволяют следующие критерии:

- зона однократного (острого) действия — ЗОД;
- зона хронического действия — ЗХД;
- зона специфического действия — ЗСД.

Зона острого действия — это отношение среднесмертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при однократном воздействии ($\lim_{ac}$).

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

Зона острого действия соответствует изменению биологических показателей, выходящих за рамки приспособительных физиологических реакций, на уровне целостного организма. Она является интегральным показателем компенсаторных свойств организма, его способности к обезвреживанию и выведению яда из организма и компенсации поврежденных функций. Величина ЗОД обратно пропорциональна опасности ядов при однократном воздействии. Чем меньше ЗОД, тем опаснее вещество, так как даже небольшое повышение концентрации вещества, начиная с пороговой, уже может вызвать крайние формы патологии организма, т.е. смерть. Следовательно, такое вещество опасно с точки зрения возможности развития тяжелых форм отравления. ЗОД показывает диапазон концентраций веществ (от начальных до крайних), оказывающих воздействие на организм при однократном поступлении яда в организм.

Зона хронического действия выражается отношением минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, к минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей вредное действие в хроническом эксперименте по четыре часа пять раз в неделю на протяжении не менее четырех месяцев:

$$ЗХД = \lim_{ac} / \lim_{ch}.$$

Зона хронического действия показывает, насколько велик разрыв между концентрациями, вызывающими начальные явления интоксикации при однократном и длительном поступлении в организм вредных веществ. Чем шире ЗХД, тем опаснее вещество, так как концентрации, оказывающие хроническое действие, значительно меньше концентраций, вызывающих острые отравления. Хронические отравления при действии таких веществ развиваются скрытно, незаметно, в течение длительного периода.

Большое значение имеет выявление опасности веществ по показателям избирательности (специфичности) вызываемого эффекта: аллергенного, бластогенного, раздражающего и т.д. В таких случаях удобно использовать такой показатель, как зона специфического действия.

Зона специфического действия — это отношение порога острого действия по интегральным показателям $\lim_{ac}(\text{integ})$ к соответствующему порогу специфического действия $\lim_{sp}$:

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

При поступлении в организм вредных веществ происходят одновременно несколько различных процессов: детоксикация, адаптация (за счет приспособительных функций организма), накопление (в случае, когда скорость поступления вещества превышает скорость выведения его из организма). Накопление вредного вещества в организме называется кумуляцией. Кумуляция выражается *коэффициентом кумуляции* K_k , представляющим собой отношение суммарной дозы вещества, вызывающей определенный эффект (чаще смертельный) у 50 % подопытных животных при многократном введении ЯВ, к дозе, вызывающей тот же эффект при однократном воздействии:

$$K_k = \Sigma \text{ЛД}_{50} / \text{ЛД}_{50}$$

Чем больше коэффициент кумуляции приближается к единице, тем более явно выражается кумулятивное действие вещества. При $K_k > 5$ кумуляция практически не проявляется.

О кумулятивных свойствах можно также судить только по результатам острого опыта, используя *индекс кумуляции* J_k :

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

где $\text{ЛД}_{50(1)}$ — доза, рассчитанная по результатам гибели животных в первый день опыта;
 $\text{ЛД}_{50(14)}$ — то же в течение 14 дней.

Если величины $\text{ЛД}_{50(1)}$ и $\text{ЛД}_{50(14)}$ совпадают, т.е. все подопытные животные погибают в первый же день, то индекс кумуляции равен нулю и вещество не кумулируется в организме. При поздней гибели животных он приближается к единице, что свидетельствует о проявлении кумулятивных свойств вредного вещества. Например, фосфорорганические пестициды вызывают гибель животных в течение первого часа, поэтому они мало кумулятивны. Хлорорганические пестициды вызывают гибель в течение двух-трех суток и позже — такие препараты обладают достаточно высокой кумуляцией.

4.4. Гигиеническое регламентирование химических веществ

В соответствии с законодательством Российской Федерации все химические вещества, обращающиеся в народном хозяйстве, подлежат обязательной токсикологической оценке и гигиеническому регламентированию. Под *гигиеническим регламентированием* понимают выполнение стандартного набора обязательных требований с целью обеспечения безопасного для здоровья человека производства или применения товарной продукции.

Применительно к токсиколого-гигиенической оценке химических веществ можно выделить следующие уровни регламентирования, предус-

мотренные Федеральным законом России «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (№ 52-ФЗ от 30 марта 1999 г.):

- *санитарно-эпидемиологическое заключение* — документ, удостоверяющий соответствие (несоответствие) санитарным правилам характеристик среды обитания, хозяйственной или иной деятельности, продукции, работ и услуг, а также проектов нормативных актов, проектов строительства объектов, эксплуатационной документации (гл. 1, ст. 1);

- *государственные санитарно-эпидемиологические правила и нормативы* (далее — санитарные правила) (гл. 1, ст. 1);

- *государственные регистры* потенциально опасных для человека химических, биологических веществ и отдельных видов продукции (гл. 1, ст. 5);

- *государственная регистрация* потенциально опасных химических и биологических веществ (гл. 5, ст. 43).

Каждый из перечисленных уровней регламентирования в зависимости от свойств вещества и условий его обращения включает необходимый объем токсиколого-гигиенической информации, предусмотренный соответствующими нормативно-техническими документами. Диапазон этих требований достаточно широк: от первичной токсиколого-гигиенической оценки до разработки санитарно-гигиенического норматива по полной программе экспериментально-токсикологических и эпидемиолого-гигиенических исследований.

Объем токсикологической информации, необходимой для обеспечения требуемого уровня регламентирования, зависит от целей, задач и масштабов производства и применения веществ, их физико-химических свойств, степени токсичности и опасности, числа контактирующих с ними людей, актуальности (приоритетности) для экономики страны, распространенности в объектах окружающей среды и ряда других показателей, имеющих значение для оценки возможности влияния вещества на здоровье человека.

Регламентирование ЯВ проводится в четыре этапа.

Этап 1. Осуществляют сбор и наработку информации, необходимой и достаточной для решения вопроса о целесообразности проведения токсикологических исследований.

Этап 2. На основании анализа имеющейся информации выделяют вещества, нуждающиеся и не нуждающиеся в разработке гигиенических нормативов, определяют объем данных, достаточный для регламентирования.

Этап 3. Устанавливают очередность и объем исследований, необходимых для оценки химической опасности и ускоренного обоснования гигиенических нормативов.

Этап 4. Принимают решение о разработке гигиенических нормативов на основе проведения токсиколого-гигиенических исследований в соответ-

ствии с существующими методическими указаниями. В случае достаточности информации, необходимой для регламентирования, токсикологические исследования по числу этапов работ могут быть ограничены.

Исходя из понимания здоровья как состояния полного физического, психического и социального благополучия, взаимодействие организма человека с вредными веществами должно быть ограничено такими количественными пределами, в рамках которых не происходит изменений состояния здоровья отдельных индивидуумов, а также основных свойств контингента, популяции и вида.

Одним из наиболее значимых нормативных показателей является *предельно допустимая концентрация* (ПДК). Это такая концентрация вредного вещества, при которой его воздействие на организм человека периодически или в течение всей жизни прямо или опосредованно через экологические системы не вызывает соматических (телесных) или психических заболеваний (в том числе, скрытых) или изменения в состоянии здоровья, выходящего за пределы приспособительных физиологических реакций, обнаруживаемых современными методами исследований сразу или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

ПДК служат основой для проектирования производственных зданий, вентиляции и оборудования, а также юридической основой предупредительного и текущего санитарного надзора и основанием для оценки эффективности оздоровительных мероприятий. Естественно, что одной из главных практических задач промышленной токсикологии является возможно более точное установление ПДК, так как их занижение ведет к непроизводительной затрате средств, а завышение — к заболеваниям работающих, т.е. к невыполнению основной задачи гигиенического регламентирования.

Организация токсикологических исследований и разработка санитарно-гигиенических нормативов. Эта работа включает в себя предварительную токсикологическую оценку, полную токсикологическую оценку, клинико-статистический метод или натуральные исследования влияния нового химического соединения на человека.

Предварительная токсикологическая оценка вещества начинается во время разработки проектного задания или технологического проекта еще до появления рабочих чертежей. Токсикологи и химики совместно рассматривают теоретические схемы синтеза вещества, изучают кинетику соответствующих реакций, а также собирают сведения о токсичности и опасности исходных и промежуточных продуктов. На основании физико-химических свойств, а также структурной химической формулы изучаемых новых веществ устанавливаются *ориентировочно безопасные уровни воздействия* (ОБУВ):

- а) расчетами по токсикометрическим параметрам веществ;
- б) с помощью интерполяции и экстраполяции в рядах соединений, близких по химической структуре, физико-химическим свойствам и биологическому действию.

ОБУВ должны пересматриваться через два года после их утверждения или заменяться на ПДК с учетом накопленных данных о связи здоровья работающих с условиями труда. Наилучшее приближение ОБУВ к экспериментально обоснованным значениями ПДК дают расчеты по показателям токсикометрии при ингаляционном воздействии. В зависимости от вида соединения для расчета используют эмпирические уравнения.

Предварительная токсикологическая оценка дает не только ориентировочную величину ПДК, но и представление об общем характере действия вещества, возможности кожно-резорбтивного влияния, степени опасности острого отравления при аварийных ситуациях, наличии специфического действия.

Результаты предварительной токсикологической оценки вещества включают сведения о физико-химических свойствах (насыщающей концентрации при 20 °С, коэффициенте распределения вода—воздух и др.), среднесмертельных дозах (LD_{50}) и концентрациях (LK_{50}), отношении LK_{50}/C_{20} (которое дает представление о реальной опасности острого отравления), а также практические рекомендации.

Практические выводы способствуют выбору оптимальных, с точки зрения экономики и профилактической медицины, технологии и средствах промышленной санитарии, а также выбору наименее токсичного вещества из ряда эквивалентных с технологических позиций.

Опыт показывает, что тесное сотрудничество токсикологов, химиков и технологов на первом этапе разработки проекта приносит значительные технико-экономические и медико-профилактические выгоды.

Полная токсикологическая оценка вещества включает в себя опыты на животных острыми и подострыми отравлениями, токсикологические испытания технологических образцов, опыты с длительным воздействием ЯВ на животных, изучение отдаленных последствий, обследование работающих на полужавовских или лабораторных установках. Детальные токсикологические исследования могут завершаться серией дополнительных исследований, в частности разработкой приемов ранней и дифференциальной диагностики, а также разработкой методов лечебной профилактики и экспериментальной терапии. Проведение экспериментальных исследований для обоснования гигиенических нормативов является одной из основных задач профилактической токсикологии.

Для экспериментального обоснования ПДК проводят следующие исследования.

1. Определяют токсичность и характер действия вещества при однократном воздействии на организм (при вдыхании, введении в желудок, нанесении на кожу). Опыты проводят на белых мышах и крысах, при этом определяют LK_{50} и LD_{50} .

2. Исследуют кожно-резорбтивное и сенсibilизирующее действия. Кожно-резорбтивное действие изучают всегда, а сенсibilизирующее — только в тех случаях, когда имеется химическое сходство с известными аллергенами, а также при сообщении о случаях аллергических заболеваний у рабочих.

3. Устанавливают пороги острого токсического (lim_{ac}) и раздражающего (lim_{ir}) действия. Исследования проводят не менее чем на двух видах лабораторных животных. При определении порогов токсического действия обычно используют интегральные показатели. Знание порогов токсического действия важно для установления зоны острого токсического действия, что существенно для оценки опасности промышленного яда.

4. Изучают характер действия вещества и способность его к кумуляции при повторном воздействии на организм. Выделяют четыре типа зависимости характера и степени кумуляции от количества химического вещества:

- кумулятивный эффект уменьшается при снижении величины ежедневно вводимой дозы. Подобные вещества малоопасны с точки зрения способности вызывать хронические отравления;

- кумулятивный эффект не зависит от ежедневной дозы. Такие вещества способны вызывать развитие хронических отравлений;

- кумулятивный эффект возрастает при уменьшении дозы вводимого вещества. Такого рода соединения наиболее опасны, поскольку способны вызывать хронические отравления даже при действии в очень малых количествах;

- кумулятивный эффект претерпевает фазовые изменения, т.е. может увеличиваться с уменьшением дозы, а затем снижаться.

5. Всесторонне изучают действие вещества на организм в опытах с длительным воздействием ЯВ (включая и отдаленные последствия). Эти исследования позволяют определить пороговые концентрации в подобных опытах (lim_{ch}), а также ЗХД.

Основу токсикологических исследований составляют методы воздействия химических соединений на организм животных. Для этого разработаны классические методы введения вредных веществ: пероральный (через ЖКТ), ингаляционный (через дыхательные пути), накожный (через кожу). Из них ингаляционный путь введения вредного вещества в организм животного является наиболее сложным.

Характер ответной реакции на воздействие вредных факторов внешней среды неодинаков у человека и разных видов животных. Существенную роль в различии видовой чувствительности к химическим соединениям играют обменные процессы, метаболизм и детоксикация веществ в организме.

Различают два важнейших аспекта, влияющих на выяснение сравнительной чувствительности человека и животных к химическим агентам: выбор адекватной модели для изучения действия нового химического вещества и выяснение количественных соотношений чувствительности человека и животных к данному яду. Из-за отсутствия животных, идентичных человеку по всем физиологическим и биохимическим показателям, в каждом случае выбирают животных с учетом особенностей биологической активности яда и сходства механизмов ответной реакции животных и человека. *Опыты над людьми запрещены!* В этой связи чрезвычайно актуальна разработка способов экстраполяции на человека результатов исследований, полученных в экспериментах на животных и других организмах.

Очень важно в профилактической токсикологии и гигиене при обосновании ПДК отнесение нормативного значения к заданному параметру времени. Принято, что при установлении норматива в опытах на животных продолжительность воздействия моделируется адекватно реальному времени воздействия вещества на организм человека с учетом экстраполяции продолжительности жизни выбранного вида подопытных животных.

Все ПДК по способу установления являются средневзвешенными, так как рассчитываются путем деления суммы всех аналитически определенных концентраций вещества в исследуемой среде на число определений:

$$K_{CB} = \frac{\sum K^n}{n},$$

где K_{CB} — средневзвешенная концентрация;
 $\sum K^n$ — сумма всех измеренных концентраций;
 n — число измерений.

При непрерывном контроле средневзвешенная концентрация устанавливается отношением измеренного количества вещества к исследованному объему. Исключение составляют предельно допустимые разовые концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, устанавливаемые при однократном воздействии по изменению рефлекторных реакций. Среднесуточные ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест по способу установления и по системе контроля идентичны.

Для выявления изменений, возникающих под воздействием факторов внешней среды, с успехом применяются современные методы, приборы и установки для биохимических исследований, позволяющие судить о веду-

щих биохимических механизмах интоксикации. При этом значительное распространение получили методы изучения иммунобиологической реактивности организма, изменения которой могут служить одним из ранних показателей токсического действия химических веществ. Все шире используются методы оценки повышения чувствительности организма или отдельных его органов к воздействию каких-либо веществ (в частности, сенсибилизации, лежащей в основе ряда аллергических заболеваний).

Возрастающие темпы научно-технического прогресса и как следствие этого чрезвычайно большое увеличение количества химических соединений, подлежащих токсиколого-гигиеническому регламентированию, заставляют искать пути к сокращению сроков проведения токсикологических исследований и разработке более быстрых и дешевых методов.

Клинико-статистический метод проверки и обоснования ПДК (натуральное исследование) осуществляется в течение первых трех лет работы новой технологической установки, но может продолжаться и далее для изучения отдаленных последствий воздействия вещества на работающих, в том числе и в комплексе с другими неблагоприятными факторами. Клинико-статистический метод не может заменить экспериментального, но дополняет последний и дает возможность проверить утвержденное на основе эксперимента значение ПДК.

На третьем этапе исследования проводят углубленное гигиеническое обследование предприятия, которое включает в себя изучение технологического процесса, сопровождающегося неблагоприятными факторами, работы санитарно-технических средств, производительности и эффективности вентиляционных установок, анализируют воздушную среду с регистрацией колебаний концентрации интересующего вредного вещества.

Учетно-статистические сведения о заболеваемости с временной утратой трудоспособности и анализ полученных данных при периодических медицинских осмотрах в сопоставлении с фактическими концентрациями ЯВ на производстве являются основным материалом, на котором базируется оценка действующих ПДК. Исследования в целом вносят необходимые коррективы в санитарные «нормативы», позволяют уточнить медикотехнические требования к организации процесса, к планировке и внутренней отделке помещений, санитарно-техническим устройствам, выбору индивидуальных средств защиты.

При обосновании ПДК необходим комплексный учет различных признаков, критериев (органолептического, общесанитарного, токсического и т.д.) вредного действия вещества.

При установлении значения ПДК необходимо уменьшение заведомо токсичной концентрации с учетом индивидуальной чувствительности

объекта к определенному яду, возраста, пола работников и других критериев. Важную роль в этом процессе играет установление значения *коэффициента запаса* $K_{\text{зап}}$ на которое уменьшается пороговая концентрация, полученная в опыте с длительным воздействием ЯВ, и которая является отношением $\lim_{ch}$ к ПДК. Обоснование этого значения представляет определенную сложность, поскольку при его использовании приходится проводить логико-эмпирическое заполнение того диапазона концентраций, который не удастся установить путем прямого эксперимента, в том числе с учетом различий видовой чувствительности к яду.

При переходе от $\lim_{ch}$ к ПДК значение коэффициента запаса варьирует в пределах от 3 до 20 и его значение увеличивается в следующих случаях:

- с увеличением абсолютной токсичности;
- при наличии отдаленных последствий и специфических проявлений токсического действия;
- при существенных различиях видовой чувствительности;
- с увеличением кумулятивных свойств;
- с уменьшением ЗОД;
- при выраженном кожно-резорбтивном действии (для веществ, находящихся в газовой фазе).

Установление ПДК производят по *лимитирующему признаку вредности* — одному из признаков химического загрязнения атмосферного воздуха, воды и почвы, пищевых продуктов, определяющему преимущественно неблагоприятное воздействие и характеризующемуся наименьшим значением эффективной (вызывающей определенный токсический эффект) концентрации.

Обоснованием для установления ПДК является концепция порогового действия веществ. Установление ориентировочных значений ПДК основано на предварительной токсикологической оценке вещества, содержащей следующие его количественные характеристики: структурную химическую формулу, физико-химические свойства, среднелетальные дозы ЛД₅₀ и концентрации ЛК₅₀, которые дают представление о реальной опасности отравления.

Поскольку используемые для определения значений ПДК значения токсичности для одного и того же вещества в зависимости от пути проникновения в организм различны, выделяют следующие виды нормативов:

- ПДК_{р.з} — *предельно допустимая концентрация токсиканта в воздухе рабочей зоны, мг/м³*;
- ПДК_{с.с} — *среднесуточная предельно допустимая концентрация токсиканта в воздухе населенных мест, мг/м³*;
- ПДК_{м.р} — *максимальная разовая предельно допустимая концентрация токсиканта в воздухе населенных мест, мг/м³*;

- ОБУВ — ориентировочный безопасный уровень максимального разового воздействия химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м^3 ;
- ПДВ_{водн} — предельно допустимая концентрация загрязнителей в водоемах различных типов: хозяйственно-питьевых (ПДК_{х.п}), культурно-бытовых (ПДК_{к.б}), рыбохозяйственных (ПДК_{р.х}), мг/дм^3 ;
- ПДК_п — предельно допустимая концентрация загрязнителей в почве, мг/кг массы почвы.

ПДК_{м.р} устанавливается для веществ, которые оказывают немедленное, но временное раздражающее действие на организм за 20-минутный период. Для веществ, накопление которых в организме вредно, устанавливают ПДК_{с.с.} При этом имеются в виду среднесуточные концентрации за год, а не за сутки. Например, ПДК_{с.с.} для свинца установлена из расчета предотвращения накопления в организме такого его количества за 70 лет жизни человека, при котором начинает проявляться его отрицательное действие в виде сужения сосудов, разрушения нервной системы и других явлений. Так, если концентрация свинца в атмосферном воздухе в отдельные сутки значительно превышает ПДК_{с.с.}, равную $0,0003 \text{ мг/м}^3$, то это не является нарушением санитарных норм при условии, что в среднем за год она выдерживается в пределах указанного нормального значения.

Для веществ с немедленным повреждающим действием, а также вызывающих патологические изменения при накоплении в организме, устанавливают ПДК_{м.р} и ПДК_{с.с.} При этом, если порог разового воздействия вещества на организм больше порога среднесуточного воздействия, то для вещества устанавливаются различные величины ПДК_{м.р} и ПДК_{с.с.} Например, для оксида углерода (II) ПДК_{м.р} = 5 мг/м^3 , а ПДК_{с.с.} = 3 мг/м^3 .

Загрязнения в атмосфере воздействуют на все население, включая детей и пожилых, при этом возможно непрерывное поступление вещества на протяжении всех суток. Этим обусловлены более строгие требования к ПДК, и поэтому устанавливаются более низкие их значения в атмосферном воздухе по сравнению с таковыми в рабочей зоне.

Расчетные методы установления гигиенических нормативов. Процедура установления ПДК и других показателей и их утверждения длительна и сложна. Отсюда возникла потребность в разработке ускоренных методов токсикологических исследований, которые проводятся в двух направлениях: по линии расчетного прогнозирования и экспериментального ускоренного биологического обоснования нормативов (стандартов, регламентов и другой нормативной документации).

Для предварительной характеристики токсичности промышленных веществ (при отсутствии нормативных данных) применяются как расчетные, так и экспрессные методы. Наиболее точные сведения получаются при ис-

пользовании данных о силе биологического действия веществ (половинных смертельных дозах и концентрациях $ЛД_{50}$ и $ЛК_{50}$).

В настоящее время накоплен достаточно большой материал по расчетному нормированию вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе и водоемах. В основу большинства расчетных методов положен общий принцип — выявление корреляционных зависимостей между установленными значениями гигиенических нормативов и различными физико-химическими и биологическими параметрами. Расчетное нормирование веществ обобщает практику установления гигиенических нормативов, т.е. отражает многолетний накопленный опыт в области профилактической токсикологии. Однако следует подчеркнуть, что используемые на практике расчетные методы не могут полностью заменить экспериментального обоснования ПДК, особенно для веществ, обладающих специфическими и отдаленными эффектами действия (аллергенным, мутагенным и др.). Вместе с тем применение экспрессных расчетных методов установления гигиенических нормативов вполне обоснованно, и они базируются на основе:

- физико-химических характеристик вещества;
- параметров токсикометрии, установленных в краткосрочных экспериментах;
- показателей ПДК, установленных в других объектах окружающей среды.

Для ряда ксенобиотиков, в основном летучих органических соединений, установлена корреляционная зависимость значений ПДК ($мг/м^3$) в воздухе рабочей зоны от физико-химических свойств соединений в виде уравнений:

$$\begin{aligned} \lg ПДК_{p,3} &\approx -0,09 - 0,01 M; \\ \lg ПДК_{p,3} &= 0,35 - 1,48 d; \\ \lg ПДК_{p,3} &= -1,39 - 0,008 t_{пл}; \\ \lg ПДК_{p,3} &= -0,4 - 0,6 t_{кип}; \\ \lg ПДК_{p,3} &= 4,15 - 3,57 n_d. \end{aligned}$$

В связи с тем, что установление ПДК основано на токсикологической оценке вещества и вызывает определенные сложности, санитарно-гигиеническим нормативом, характеризующим состояние воздушного бассейна, для ряда ксенобиотиков являются значения ОБУВ, определяемые расчетным путем.

В тех случаях, когда необходимо предложить значение ОБУВ веществ, для которых отсутствуют нормированные гомологи и данные о показателях токсичности, рекомендуется производить расчеты по физико-химическим константам. Такие расчеты рекомендованы для веществ, физико-химические параметры которых укладываются в следующие границы:

- молекулярная масса $M = 30 + 300$;
- плотность $d = 0,6 + 2,0 \text{ г/см}^3$;
- температура кипения $t_{\text{кип}} = 100 + 300 \text{ }^\circ\text{C}$;
- температура плавления $t_{\text{пл}} = 190 + 180 \text{ }^\circ\text{C}$;
- показатель преломления $n_d = 1,3 + 1,6$.

При этом ОБУВ выражаются в мг/м^3 .

Расчет следует производить по ниже приведенным эмпирическим формулам, в основании каждой из которых находится одна или две физико-химические константы.

$$\begin{aligned} \lg \text{ОБУВ} &= -10 n_d + 14,2 + \lg M; \\ \lg \text{ОБУВ} &= -0,12 t_{\text{пл}} - 1,2 + \lg M; \\ \lg \text{ОБУВ} &= -0,01 M + 0,4 + \lg M; \\ \lg \text{ОБУВ} &= -0,01 t_{\text{кип}} + 0,6 + \lg M; \\ \lg \text{ОБУВ} &= -2,2 d + 1,6 + \lg M. \end{aligned}$$

Расчет ОБУВ рекомендуется производить не менее чем по трем формулам и вычислять среднее арифметическое значение. Для большей точности вычислений ОБУВ по формулам необходимо также вводить поправки для различных классов соединений, пользуясь справочными данными. В качестве примера соответствующие поправки представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2

**Поправки при расчете ОБУВ рабочей зоны
для некоторых классов соединений**

Соединения	Поправки к расчетному $\lg$ ОБУВ
Насыщенные алифатические углеводороды	+0,5
Насыщенные кетоны, спирты, простые и сложные эфиры жирного ряда	+0,5
Циклические насыщенные углеводороды с бензольным кольцом (кроме бензола и первых членов гомологического ряда)	+0,5
Соединения с тройной связью в прямой цепи	-0,5
Амины жирного ряда	-1,0
Анилин и его производные	-1,0
Ангидриды кислот	-1,0
Циклические соединения, содержащие в боковой цепи нитрогруппу	-0,1
Соединения с двойной или тройной связью вместе с активными элементами или группой (Cl, Br, F, OH, NO ₂) в прямой цепи	-0,1
Соединения, содержащие эпоксигруппу	-1,5
Фосфорорганические соединения	-1,5
Альдегиды	-1,5

Более надежные результаты ОБУВ для воздуха рабочей зоны могут быть получены на основании справочных данных по ЛД₅₀ (ммоль/кг), ЛК₅₀ (ммоль/м³) и молекулярным массам веществ.

Для расчета ОБУВ газов и паров (мг/м³) органических жидкостей предложены также следующие формулы:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,91 \lg \text{ЛК}_{50} + 0,1 + \lg M;$$

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

Для аэрозолей нелетучих и мало летучих органических и элементоорганических веществ (в частности, для пестицидов)

$$\lg \text{ОБУВ} = \lg \text{ЛД}_{50} - 3,1 + \lg M.$$

Для неорганических газов и паров

$$\lg \text{ОБУВ} = \lg \text{ЛК}_{50} + 0,4 + \lg M.$$

Для аэрозолей металлов и их оксидов

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,85 \lg \text{ЛД}_{50} - 3,0 + \lg M.$$

При поправке со знаком «плюс» ОБУВ должен быть увеличен на эту величину, со знаком «минус» — уменьшен.

Соотношения между различными показателями токсичности и ОБУВ для различных классов химических веществ представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Уравнения для расчета ОБУВ химических веществ в воздухе рабочей зоны

Тип веществ	Вид уравнения
Органические вещества, присутствующие в виде паров	$\lg \text{ОБУВ} = 0,5 \lg \text{lim}_{ac} + 0,49 \lg \text{ЛК}_{50} - 0,83$ $\lg \text{ОБУВ} = 0,63 \lg \text{lim}_{ac} + 0,49 \lg \text{ЛД}_{50} - 2,29$ $\lg \text{ОБУВ} = 0,39 \lg \text{lim}_{ac} + 0,41 \lg \text{ЛК}_{50} - 0,36 \lg \text{ЛД}_{50} - 2,61$
Органические вещества, присутствующие в виде аэрозолей	$\lg \text{ОБУВ} = 0,63 \lg \text{ЛД}_{50} - 1,75 + f,$ где f для сверхкумулятивных веществ = 1,194; для высококумулятивных веществ = 0,811; для среднечумулятивных веществ = 0,786
Неорганические вещества в виде газов и паров	$\lg \text{ОБУВ} = \text{ЛК}_{50} (\text{мг/л}) + 0,4 + \lg M$ $\lg \text{ОБУВ} = 2,52 \lg \text{ЛК}_{50} (\text{мг/л})$
Аэрозоли соединений металлов: малорастворимых растворимых	$\lg \text{ОБУВ} = 0,664 \lg \text{ЛД}_{50} - 1,59$ $\lg \text{ОБУВ} = 0,48 \lg \text{lim}_{ac} + 0,29 \lg \text{ЛД}_{50} - 1,24$

Примечание. Единицы ингаляционной токсичности — мг/м³, внутрижелудочной — мг/кг.

Установлена очень тесная связь между максимальной разовой и среднесуточной ПДК, что позволило разработать уравнения для математического прогнозирования этих характеристик в атмосферном воздухе населенных пунктов:

$$\begin{aligned}\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} &= 2,32 + 1,16 \lg \text{ПДК}_{\text{с.с}}; \\ \lg \text{ПДК}_{\text{м.р}} &= 0,54 + 1,16 \lg \text{ПДК}_{\text{с.с}}; \\ \lg \text{ПДК}_{\text{с.с}} &= 0,47 + 0,86 \lg \text{ПДК}_{\text{м.р}}.\end{aligned}$$

Значения ориентировочных $\text{ПДК}_{\text{м.р}}$ и $\text{ПДК}_{\text{с.с}}$ газов и паров органических соединений в воздухе рабочей зоны можно рассчитывать по следующим уравнениям:

$$\begin{aligned}\lg \text{ПДК}_{\text{м.р}} &= -1,78 + \lg \text{ПДК}_{\text{р.з}}; \\ \lg \text{ПДК}_{\text{с.с}} &= -2,00 + 0,86 \lg \text{ПДК}_{\text{р.з}}.\end{aligned}$$

Таким образом, по значению $\text{ПДК}_{\text{с.с}}$ в атмосферном воздухе можно вычислить $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$ и $\text{ПДК}_{\text{м.р}}$ и наоборот.

Нормирование концентрации химических веществ в водоемах. Методическая схема нормирования концентрации химических веществ в воде состоит из четырех этапов:

- 1) изучают физико-химические характеристики ЯВ и их стабильность в водных растворах;
- 2) изучают влияние исследуемых веществ на органолептические свойства воды;
- 3) изучают влияние вредных веществ на общий санитарный режим и процессы самоочищения водоемов;
- 4) проводят санитарно-токсикологические исследования химических соединений для установления максимально недействующей концентрации (МНК).

Максимально недействующая концентрация — подпороговая концентрация по санитарно-токсическому признаку вредности; определяется в экспериментах на лабораторных животных или путем прогнозирования с последующей экстраполяцией данных на человека. На этом этапе определяют параметры острой и подострой токсичности и проводят эксперимент с длительным воздействием ЯВ.

ПДК вредных веществ в воде устанавливают на основании медико-биологических исследований, исходя из приоритетности гигиенических требований обеспечения безопасности и благоприятных условий водопользования населения. Разработка гигиенических нормативов предусматривает исследование вещества по трем основным признакам вредности:

- 1) токсическому влиянию на организм;
- 2) влиянию на органолептические свойства воды;
- 3) влиянию на санитарный режим водоема.

На основании полученных данных по трем группам показателей признаков вредности устанавливается ПДК вредных веществ в воде, основанная на значении наиболее чувствительного признака, который является *лимитирующим показателем*.

Обоснование *ориентировочно допустимых уровней* (ОДУ) химических веществ в водоемах проводится на основании физико-химических свойств вещества, параметров токсичности и нормативов в других средах. При этом на данном этапе нормирования в полном объеме изучают влияние вещества на органолептические свойства воды и санитарный режим водоема.

Нормирование содержания химических веществ в почве. Особенность нормирования химических веществ в почве заключается в том, что поступающие в почву вещества в основном опосредованно воздействуют на организм через контактирующие с почвой среды. В связи с этим определение ПДК соединений в почве проводится по пяти показателям вредности:

- 1) транслокационный показатель (переход в растения);
- 2) миграционный водный показатель (переход в воду);
- 3) миграционный воздушный показатель (переход в воздух);
- 4) токсикологический показатель (токсичность вещества);
- 5) общесанитарный показатель (влияние на биоценоз почвы).

Расчетные методы применяются только для обоснования *ориентировочных допустимых количеств* (ОДК, мг/кг почвы) пестицидов в почве, основанных на нормативных *допустимых остаточных количествах* (ДОК) пестицидов в овощах или плодовых культурах:

$$\text{ОДК} = 1,23 + 0,48 \lg \text{ДОК (мг/кг продукта питания)}.$$

Схема установления ПДК вредных веществ в почве состоит из пяти этапов:

- 1) изучение физико-химических свойств вещества, его стабильности в почве;
- 2) математическое моделирование процессов миграции, транслокации и детоксикации веществ в почве;
- 3) экспериментальные исследования по установлению пороговых значений количества вещества по определенным показателям;
- 4) экспериментальные и натурные исследования для конкретных почвенно-климатических условий и расчет *предельно допустимых уровней внесения* (ПДУВ) и *безопасных остаточных количеств* (БОК) химических соединений в почве;
- 5) натурные эксперименты с целью корректировки гигиенических нормативов количества химических соединений в почве.

ПДК вредных веществ в почве устанавливают с помощью *лимитирующего* (наиболее чувствительного) показателя по результатам проведенных исследований.

Нормирование содержания химических веществ в пищевых продуктах. Гигиеническое регламентирование содержания веществ в пищевых продуктах касается главным образом пестицидов, тяжелых металлов, нитратов и нитритов, консервантов и других пищевых добавок. Для нормирования химических веществ и их метаболитов проводят экспериментальные исследования по изучению параметров токсичности. Кроме того, учитывают время сохранения остатков вредных веществ и их метаболитов в пищевых продуктах, способы их использования и т.д. Также важен и вид продукта (зерно, овощи, фрукты и т.д.), проницаемость его клеточных мембран, активность ферментных систем, *pH* клеточного сока и др. Норма допустимых остаточных количеств веществ и их метаболитов устанавливается отдельно для каждой сельскохозяйственной культуры (в качестве примера см. табл. 4.4).

Таблица 4.4

**Допустимое содержание нитратов в некоторых продуктах
растительного происхождения, мг/кг**

Продукт	Допустимое содержание	Продукт	Допустимое содержание
Арбузы	100	Морковь	250
Виноград	60	Картофель	250
Капуста	900	Огурцы	150
Томаты	150	Груши	60
Кабачки	400	Яблоки	60

Качество окружающей среды нормируется по значениям ПДК для индивидуальных вредных веществ. В реальных условиях в среде одновременно присутствуют несколько загрязнителей, способных вызвать эффекты, которые невозможно предугадать на основе однофакторных экспериментов, поскольку загрязнители могут обладать не только односторонним действием, но и синергетическим эффектом. Кроме того, поступившие в природу загрязнители могут подвергаться трансформации или перераспределяться в окружающей среде, накапливаясь в отдельных компонентах экосистем.

Нормирование содержания вредных веществ в окружающей среде остается серьезной проблемой, над решением которой работают ученые многих стран.

Глава 5

ВИДЫ ОТРАВЛЕНИЙ И ФАКТОРЫ, ИХ ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ

5.1. Виды отравлений

Реальная опасность химического отравления проявляется в воздействии вредных и ядовитых веществ на людей, животных и среду обитания. Отравления как заболевания химической этиологии, т.е. вызванные химическими причинами, происходят в различных условиях: на производстве, в быту, при лечении других заболеваний и т.д. Для установления точного диагноза и назначения способов лечения отравлений необходимо как можно быстрее определить характер отравления и причину, вызвавшую его. В основе классификации отравлений лежат три ведущих принципа: этиопатогенетический, клинический и нозологический.

I. Этиопатогенетический принцип классификации подразделяет отравления:

- а) по причине развития — на случайные и преднамеренные;
- б) по условиям (месту) развития — на производственные, бытовые и ятрогенные (лекарственные);
- в) по пути поступления яда — на пероральные (через рот), ингаляционные (через дыхательные пути) и перкутанные (накожные).

II. Клинический принцип классификации выделяет отравления:

- а) по особенностям клинического течения;
- б) по тяжести заболевания;
- в) по наличию осложнений;
- г) по исходу заболеваний и т.д.

III. Нозологический принцип классификации характеризует отравления по названиям отдельных ядов, их групп или классов.

Случайные отравления развиваются независимо от воли пострадавшего по различным причинам:

- вследствие самолечения и передозировки лекарственных средств, например обезболивающих при болевом синдроме или снотворных при бессоннице;
- в результате ошибочного приема одного лекарства вместо другого;
- при приеме внутрь средства для наружного применения при алкогольной интоксикации;

– при несчастных случаях (взрыв, утечка ядовитого вещества, повреждение тары и т.д.) на химическом производстве, на железнодорожном транспорте при перевозках опасных грузов, в быту, например при пожаре или при применении пищевых добавок.

Среди случайных отравлений значительное место занимают бытовые отравления. В настоящее время около 60 тыс. химикатов различного состава и назначения используется в быту. Только пищевых добавок применяется около 5500 наименований. В эту группу входят консерванты, антиокислители, красители, текстураторы, усилители вкуса, рыхлители и др. Наибольшее число случайных отравлений в быту приходится на уксусную эссенцию, алкоголь и его суррогаты, этиленгликоль и др.

Преднамеренные отравления связаны с осознанным применением токсического вещества с целью самоубийства (суицидальные отравления) или убийства (криминальные отравления). В последнем случае возможны и несмертельные отравления вследствие применения ядов для создания у потерпевшего беспомощного состояния (в целях ограбления, изнасилования и т.д.).

Суицидальные отравления могут носить демонстративный характер, когда пострадавший на самом деле не преследовал цели самоубийства, а лишь симулировал его. Известно, что 10—15 % всех суицидальных отравлений совершают психически больные люди. Такие отравления представляют собой сложную социально-психиатрическую проблему во всем мире.

«Полицейские» отравления связаны с применением токсических веществ (например, слезоточивого газа) для разгона демонстраций, а в военных целях — с применением боевых отравляющих веществ в качестве химического оружия.

Отравления различаются по конкретным условиям (месту) их возникновения.

Производственные (профессиональные) отравления могут иметь место на различных химических предприятиях, в которых вырабатываются, используются или исследуются вредные вещества. Воздействию ЯВ подвергаются лица, работающие с ними. В результате нарушения правил техники безопасности, а также при технических авариях, разрушении емкостей, в которых хранятся или транспортируются токсичные вещества, персонал может получить хронические и острые отравления.

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

Идентификация отравлений по пути поступления химического вещества в организм во многом определяет меры первой помощи при дан-

ном конкретном отравлении. Среди бытовых отравлений широко распространены *пероральные*, которые связаны с поступлением ядов через рот. К этой категории относится большая группа пищевых отравлений, когда яд попадает в организм вместе с пищей. Среди производственных отравлений чаще встречаются *ингаляционные*, наступающие при вдыхании токсичных веществ, которые находятся в окружающем воздухе. Кроме того, встречаются *перкутанные (накожные)* отравления при проникновении токсичных веществ через незащищенные кожные покровы. *Инъекционные отравления* наблюдаются при парэнтеральном введении яда, например при укусах змей и насекомых. *Полостные отравления* происходят при попадании яда в различные полости организма: прямую кишку, влагалище, наружный слуховой проход.

Классификация отравлений по клиническому принципу предусматривает, прежде всего, учет особенностей их клинического течения. Острые отравления развиваются при одномоментном (разовом) поступлении в организм токсической дозы вещества и характеризуются внезапным началом и выраженными специфическими симптомами. Острые отравления можно рассматривать как «химическую травму», развивающуюся вследствие попадания в организм токсической дозы чужеродного вещества. Ответная реакция организма связана со специфическим воздействием на организм ядовитого вещества и относится к токсикогенному эффекту «химической травмы». Этот эффект носит характер патогенной реакции и наиболее ярко проявляется в первой клинической стадии острых отравлений — *токсикогенной*, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной вызвать специфическое действие. Одновременно могут включаться патологические механизмы, лишенные «химической» специфичности; при этом ядовитое вещество играет роль пускового фактора. Примерами являются гипофизарно-адреналовая реакция (стресс-реакция), «централизация кровообращения», коагулопатия и другие изменения, которые относятся к соматогенному эффекту «химической травмы» и носят вначале характер защитных реакций. Они наиболее ярко заметны во второй клинической стадии острых отравлений — *соматогенной*, наступающей после удаления или разрушения токсического агента в виде осложнений, проявляющихся в поражении структуры и функций различных органов и систем организма. Таким образом, общий токсический эффект есть результат специфического токсического действия ядовитого вещества и неспецифических реакций организма — соматогенного действия.

При «химической травме» всегда проявляется сочетание патогенных и защитных реакций организма, которые на различных этапах заболевания могут изменять свою роль и значение.

Хронические отравления обусловлены длительным, часто прерывистым, поступлением ядов в малых (субтоксических) дозах. Заболевание начинается с появления малоспецифических симптомов, связанных с первичным нарушением функций преимущественно нервной и эндокринной систем. Выделяют и более редкие по своей распространенности *подострые отравления*, когда при однократном поступлении яда в организм клиническое развитие отравления протекает очень замедленно и вызывает продолжительное расстройство здоровья. Этот вид отравлений обычно рассматривают вместе с острыми отравлениями, которые близки к ним по патогенезу и симптоматике.

По степени тяжести отравления подразделяются на *легкие, средней тяжести, крайне тяжелые и смертельные*, которые прямо зависят от выраженности клинической симптоматики и в меньшей степени от величины поступившей дозы. Известно, что развитие осложнений (пневмония, острая почечная или печеночная недостаточность и т.д.) значительно ухудшает прогноз любого заболевания, поэтому осложненные отравления обычно относятся к категории тяжелых.

Нозологические формы отравлений основаны на воздействии конкретных химических веществ (например, отравление метанолом, угарным газом, мышьяком и т.д.) или групп веществ (например, отравление снотворными средствами, кислотами, щелочами и т.д.).

Иногда пользуются наименованиями целого класса веществ, объединенных общностью их применения (отравление ядохимикатами, лекарственными веществами и т.д.) или происхождения (отравление растительными, животными и синтетическими ядами). В этих случаях используется не нозологическая, а *видовая классификация отравлений*, необходимая для систематизации многочисленных нозологических форм заболеваний химической этиологии (химического происхождения).

5.2. Факторы, определяющие развитие отравлений

Токсическое проявление вредных веществ зависит от характера их взаимодействия с организмом и определяется как поведением самого токсического агента в конкретно сложившейся ситуации, так и отношением организма на это воздействие. Факторы, влияющие на развитие отравлений можно разделить на две группы:

- *внутренние*, присущие пострадавшему;
- *внешние*, определяющие ответную реакцию организма на химическое воздействие.

Основными факторами считают определенные качества ядов и особенности пострадавшего организма.

К дополнительным факторам относят характеристики окружающей среды и конкретно сложившейся «токсической ситуации».

Такое разделение факторов, определяющих развитие отравлений, представляется достаточно условным, но необходимым. Дополнительные факторы, хотя и редко, но могут существенно изменять физико-химические свойства ядов и их токсичность и, безусловно, сказываются на клинической картине отравления, его тяжести и последствиях.

При рассмотрении совокупности факторов, определяющих развитие отравлений, выделяют четыре группы.

I. Основные факторы, относящиеся к ядам:

- физико-химические свойства ЯВ;
- токсическая доза и концентрация ЯВ в биосредах организма;
- характер связи с рецепторами токсичности;
- особенности распределения ЯВ в биосредах организма;
- степень химической чистоты и наличие примесей;
- устойчивость и характер изменений при хранении.

II. Основные факторы, характеризующие пострадавшего:

- видовая чувствительность;
- масса тела, структура питания и характер физической нагрузки;
- пол;
- возрастные особенности;
- индивидуальная вариабельность и наследственность;
- возможность развития аллергии и токсикомании;
- влияние биоритмов и т.д.

III. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавшего:

- температура и влажность окружающего воздуха;
- барометрическое давление;
- шум и вибрация;
- лучистая энергия;
- магнитные бури и т.д.

IV. Дополнительные факторы, относящиеся к конкретной «токсической ситуации»:

- способ, вид и скорость поступления яда в организм;
- возможность кумуляции и привыкания к ядам;
- совместное действие с другими токсичными и лекарственными веществами.

Успешное лечение отравлений зависит от учета многих факторов, определяющих их воздействие на организм. Большую роль при этом играет своевременное и квалифицированное оказание медицинской помощи как на месте происшествия, так и в лечебном учреждении.

5.3. Канцерогенная опасность

Образование злокачественных новообразований и смертность от них неуклонно растут, и в целом на планете раковые заболевания занимают второе место после сердечно-сосудистых болезней. Увеличение числа онкологических заболеваний характерно для большинства стран, в том числе развитых.

По мнению экспертов Международного агентства изучения рака (МАИР), до 85 % опухолей у человека можно связать с неблагоприятным действием окружающей среды. В то же время вклад химических факторов, по-видимому, является наиболее значимым и может достигать 70 % общего числа причин. По-видимому, тенденция увеличения роли химического фактора в процессах образования опухолей будет возрастать и в дальнейшем. К настоящему времени число известных человеку природных и полученных искусственным путем химических соединений превысило 10 млн. В дальнейшем возможен прирост до 1 млн веществ в течение каждого десятилетия. В интенсивном использовании находится не менее 70 тыс. соединений, из которых более 50 тыс. представляют потенциальную, в том числе канцерогенную опасность для людей.

Относительная роль других факторов в заболеваниях и смертности от рака населения США, по мнению американских ученых, распределяется следующим образом:

- питание — 35 %;
- курение — 30 %;
- инфекции — 10 %;
- особенности половой жизни — 7 %;
- профессиональные вредности — 4 %;
- алкоголь и его суррогаты — 3 %;
- географические факторы (солнечное излучение, ионизирующие излучения — 3 %);
- загрязнение среды — 2 %;
- лекарства — 1 %;
- промышленные продукты — 1 %;
- пищевые добавки — 1 %;
- неизвестные факторы — 3 %.

Как следует из приведенных данных, по риску заболеваний и смертности (не только от рака) курение значительно опережает многие другие факторы.

О неблагоприятном влиянии химического загрязнения окружающей среды свидетельствует анализ состояния здоровья жителей Санкт-Петербурга, проведенный в 1990 г. Было установлено, что в Санкт-Петербурге более высокая (в 1,5—2 раза) заболеваемость злокачественными новооб-

разованиями по сравнению с 44 городами России и 150 городами бывшего СССР; в 2,5—3 раза выше частота болезней кожи; в 1,5 раза чаще встречаются болезни мочевыводящих путей, а у детей — в 3,5—5 раз. Наблюдается также тенденция к росту числа выкидышей.

Понятие о канцерогенных веществах возникло на основании наблюдений над профессиональным заболеванием — раком кожи у трубочистов и работников анилинокрасочной промышленности.

Канцерогенные вещества (канцерогены, онкогенные вещества) — химические вещества, воздействие которых достоверно увеличивает частоту возникновения опухолей (доброкачественных и/или злокачественных) в популяциях человека и/или животных и/или сокращает период развития этих опухолей. Следует различать понятия «канцерогенность вещества» и «канцерогенная опасность».

Канцерогенность вещества свидетельствует о возможности развития злокачественных новообразований и позволяет сравнивать другие вещества по этому признаку при непосредственном воздействии их на людей или животных.

Канцерогенная опасность включает в себя кроме канцерогенности вещества дополнительные факторы: распространенность вещества, возможность контакта с ним в производственных или бытовых условиях, его стабильность в окружающей среде или в местах потенциальных контактов с ним.

Канцерогенные вещества значительно различаются как по виду вызываемых ими злокачественных новообразований, так и по механизму действия на организм. Поэтому канцерогены классифицируют, разделяя их на соответствующие группы.

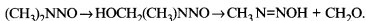
Все известные канцерогенные вещества условно делят на три группы:

- вещества непосредственного местного действия;
- вещества отдаленного органотропного действия;
- вещества множественного действия.

Действие последних двух групп осуществляется через продукты их обмена в организме (метаболиты).

В соответствии с другой классификацией среди канцерогенов различают *агенты прямого и косвенного действия*. К канцерогенам прямого действия относят высокореакционные вещества, способные непосредственно реагировать с биополимерами, например этиленоксид, азотистые иприты и др. Канцерогены косвенного действия сами по себе достаточно инертны, но превращаются в активные соединения под действием ферментов клетки, например монооксидаз, катализирующих включение одного атома кислорода в молекулу субстрата. В результате образуются вещества, которые

реагируют с биополимерами. По такому механизму происходит метаболическая активация непрямого канцерогена N-нитрозодиамина, которую можно представить схемой



Образующийся при этом метилдiazогидроксид способен алкилировать биополимеры клетки, в том числе ДНК. Предполагают, что при этом наиболее важной мишенью является гуанин — пуриновое основание состава $\text{C}_6\text{H}_5\text{ON}_5$, входящее в состав нуклеиновых кислот и нуклеотидов. Алкилирование гуанина по атому кислорода приводит к возникновению мутаций. В приведенной выше схеме процесса образуется токсичное вещество — формальдегид, который в результате летального синтеза в организме превращается в еще более токсичную муравьиную кислоту.

Мутации возникают в процессе восстановления ДНК, если поврежденный участок восстанавливается с ошибками из-за нарушения первоначальной последовательности нуклеотидов, которые копируются при самовоспроизведении ДНК и, таким образом, передаются в ряду клеточных поколений. Такие изменения могут появиться и в расположении генов в геноме. Дальнейшие изменения вызывают промоторы, которые приводят клетку в состояние выраженной опухолевой перерожденности и к развитию новообразований, не поддающихся контролируемому росту.

Многие канцерогены обладают способностью индуцировать опухоли в определенных органах. Например, 2-нафтиламин и бензидин вызывают у человека рак мочевого пузыря, винилхлорид — опухоли печени, асбест — опухоли плевры и брюшины и т.д.

К наиболее распространенным канцерогенам относят асбест — природный гидросиликат, используемый как строительный материал. В группу асбеста входит несколько минералов (например, хризотил-А состава $\text{Mg}_6(\text{Si}_4\text{O}_{11}(\text{OH})_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, крокидолит-А — $2\text{Na}_2\text{O} \cdot 6(\text{Fe}, \text{Mg})\text{O} \cdot 2\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 17\text{SiO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$). Асбест способен расщепляться на тонкие и прочные волокна. В группу распространенных канцерогенов входят также бензпирены, антрацены, бензол, ДДТ, дихлорэтан, кадмий, мышьяк, формальдегид, пестициды, стимуляторы роста растений и другие вещества.

Согласно данным МАИР, было выделено 9 производственных процессов и 30 соединений, продуктов или групп соединений, безусловно способных вызывать опухоли у человека. Еще 13 веществ рассматривались как агенты с весьма высокой вероятностью канцерогенного воздействия на человека.

К безусловным канцерогенам относятся: азотиоприн, или имуран; противоопухолевые средства; циклофосфан; хлорбутин; милеран; милфалан;

азотистый иприт; винкристин (алкалоид, содержащийся в растении барвинок розовый); преднизолон; фенацетин; винилхлорид; диэтилстильбэстрол; бензидин; 4-аминобифенил; мышьяк и его соединения; хром и его некоторые соединения; каменноугольные деготь и пек; нефтяные и сланцевые масла; сажа; асбест; табачный дым; жвачка; содержащая листья бетеля и табака; жевательный табак.

К *условным канцерогенам* для человека относят: акрилонитрил; некоторые афлатоксины; 1,2-бензопирен; бериллий и его соединения; диметил- и диэтилсульфаты; никель и его некоторые соединения; прокарбазин; *о*-толуидин; фенацетин; креозот и др.

Повышенная частота возникновения злокачественных опухолей наблюдается на предприятиях газификации угля, при очистке никеля, при подземной добыче гематита (красного железняка), в шахтах, загазованных радоном; в резиновой, мебельной и обувной промышленности; при производстве кокса и изопропилового спирта с использованием H_2SO_4 .

В быту канцерогенные вещества поступают в организм человека с продуктами курения табака, которые вызывают рак легкого и других органов, с выхлопами двигателей внутреннего сгорания, дымовыми выбросами отопительных систем и промышленных предприятий, микотоксинами (ядовитыми веществами, содержащимися в грибах).

Доказана возможность синтеза в желудке человека канцерогенных нитрозаминов из вторичных аминов и нитритов. Эндогенные канцерогены образуются в организме при нарушении обмена некоторых аминокислот, в частности триптофана и тирозина.

Ультрафиолетовое излучение солнечного спектра, специальных ламп, применяемых в соляриях, также представляет канцерогенную опасность. Под влиянием ультрафиолетового излучения происходят нарушения в организме на клеточном уровне: возникают вещества, блокирующие воспроизводство ДНК и синтез РНК. Такие процессы приводят к увеличению числа онкологических заболеваний кожи. Так, отмечено, что во время бесконтрольного солнечного загара в США ежегодно заболевало раком кожи до 600 тыс. человек.

Происхождение, химическое строение и действие канцерогенов различны, поэтому возникает необходимость их классификации по разным признакам и свойствам.

По происхождению канцерогены делят на *естественные* и *искусственные*.

Природные источники канцерогенов чаще всего не зависят от деятельности человека. Их вклад в онкозаболеваемость считается незначительным. Установлено, что ежегодно на поверхность земли выпадает 170 т (около 60 000 т/год) метеоритной пыли, в составе которой обнаруживаются кан-

церогенные полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Большое количество пыли выбрасывается в атмосферу вулканами. В настоящее время на планете действует около 520 вулканов, ежегодный выброс ими химических веществ составляет 3—6 млрд т (аэрозоли, пепел, лава, газы). С пеплом в атмосферу может поступить до 12—24 т только одного высоко канцерогенного бенз(а)пирена, не считая других ПАУ.

Обнаружены и исследованы природные источники канцерогенов (не считая известных и используемых месторождений асбеста), выделяющие радионуклиды, афлатоксины, мышьяксодержащие руды и др. Так, значительное число злокачественных заболеваний кожи наблюдается на юго-западном побережье о. Тайвань, где население пользуется водой с высоким содержанием мышьяка — до 1,8 мг/л (ПДК мышьяка в России установлено 0,05 мг/л), что составляет превышение нормы в 36 раз.

Иногда канцерогены естественного происхождения могут накапливаться в биоте* и по пищевым цепям попадать в организм человека (токсины сине-зеленых водорослей, афлатоксины).

Искусственные (антропогенные) источники канцерогенов, по-видимому, появились, когда люди научились пользоваться огнем (около 500 тыс. лет назад). Возможно, первыми искусственными канцерогенами были продукты пиролиза белков, получавшиеся в процессе приготовления пищи на огне. Накопление искусственных канцерогенов возрастало с развитием промышленного производства и применением не всегда совершенных технологий. Например, производство бензола, вызывающего у людей лейкозы, составляет ежегодно 12 млн т. Полихлорированных бифенилов (ПХБ) 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.

По химической структуре канцерогены разделяют на отдельные группы по классам соединений и другим признакам. Выделяют ПАУ и гетероциклические соединения, ароматические аминосоединения, ароматические азосоединения, нитрозоамины и нитрамины, металлы, металлоиды и неорганические соли.

Классификация канцерогенов в зависимости от их участия в различных стадиях рака основана на функциях, выполняемых ими при развитии опухолей. Например, токсиканты — инициаторы канцерогенеза обладают способностью к прямому взаимодействию с ДНК, в то время как промоторы воздействуют на развитие опухоли «облегченно» — посредством мембра-

*Совокупность видов растений, животных и микроорганизмов, объединенных общей областью распространения. — *Примеч. ред.*

нотоксических эффектов. Однако в последнее время получены данные о том, что некоторые ксенобиотики, считавшиеся ранее промоторами, способны к прямому взаимодействию с ДНК. Отсюда следует, что провести четкую грань между инициаторами и промоторами иногда сложно.

Классификация по степени доказанности роли конкретного вещества или фактора в этиологии опухолей представляется наиболее важной и строгой, так как она базируется на научно обоснованных экспериментальных данных. Одним из главных выводов из этой области исследований является предположение, что если вещество А представляет собой канцероген для крыс и мышей, то благоразумно допустить, что оно также канцерогенно для людей.

Наиболее полная классификация канцерогенных веществ произведена МАИР. В перечне представлены данные по 747 канцерогенам (с 1972 по 1992 г.). Этот список непрерывно пополняется по мере поступления новых сведений.

Первая группа перечня канцерогенов включает вещества, производственные или иные факторы, для которых имеются безусловные доказательства опасности возникновения опухолей у человека. В эту группу вошло 57 факторов, причем не только отдельные соединения, применяемые в быту, медицине, сельском хозяйстве, промышленности, но и сами производственные условия.

Вторая группа объединяет те факторы, которые «вероятно» (*probably* — т.е. с высокой степенью доказанности) или «возможно» (*possibly* — с меньшей степенью доказанности) канцерогенны для человека. Исходя из такого положения, вторая группа делится на две подгруппы:

– *подгруппа 2А* содержит 51 фактор, в том числе отдельные химические соединения, например акрилонитрил, формальдегид, диэтиламин, диметилсульфат и др.;

– *подгруппа 2Б* содержит 192 фактора, в том числе отдельные химические вещества и группы химических веществ, например кобальт, ДДТ, акриламид, нитропирены, ПХБ и др.

Третья группа включает 446 химических веществ, которые в настоящее время на основании имеющихся данных не могут быть строго классифицированы в отношении их канцерогенного риска для человека.

Четвертая группа объединяет агенты, для которых существуют убедительные доказательства отсутствия канцерогенной опасности для человека (по состоянию на 1992 г. здесь числилось только одно вещество — капролактамы).

Перечень МАИР носит рекомендательный, а не обязательный характер. На территории России действует список канцерогенов, утвержденный Мин-

здоровом Российской Федерации 19 ноября 1991 г. В 1995 г. Госкомсанэпиднадзор России ввел новый перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека (№ 7 ГН 1.1.029-95, изд. официальное, 8 июня 1995 г.). Перечень некоторых канцерогенных веществ и других факторов приведен в приложении 1.

Для профилактики онкозаболеваний весьма важное значение имеют меры личной гигиены. Большую роль играет профилактика загрязнения атмосферного воздуха и сточных вод, что может быть достигнуто улучшением сжигания топлива, нейтрализацией выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания, контролем промышленных выбросов и внедрением более прогрессивных технологических процессов на производстве.

Действие канцерогенов может быть ослаблено с помощью витаминов (рибофлавина, аскорбиновой кислоты, витамина Е, β -каротина), микроэлементов (солей селена и цинка), ряда других химических соединений (например, теурама, некоторых стероидов).

Лечение онкологических заболеваний в настоящее время производится с использованием физических методов, методами химиотерапии и хирургии. Однако во многих случаях удастся лишь замедлить развитие злокачественных опухолей или облегчить страдания больного. Для решения проблемы полного излечения онкобольных требуются усилия ученых многих стран.

Глава 6

ТОКСИКОЛОГИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

6.1. Механизмы токсического действия растворителей на организм человека

Определение *растворители* подразумевает достаточно многочисленную группу различных по химическому строению жидких органических и неорганических веществ или их смесей, обладающих разной степенью летучести. Это жидкости, как правило, в разной степени растворяющиеся в воде и жирах (липидах). Органические растворители плохо диссоциируют в водных растворах.

Все вещества, используемые в качестве растворителей, как правило, применяются с целью экстракции, растворения или разбавления нерастворимых в воде материалов. Наиболее широко растворители используются для приготовления красок, лаков, клеев, в производстве красителей, в фармацевтической промышленности, в быту.

Большинство растворителей и препаратов на их основе являются вредными и оказывают неблагоприятное действие на человека и окружающую среду. Среди таких препаратов многие представляют собой высокоопасные и даже чрезвычайно опасные вещества.

Органические растворители можно разделить на следующие химические группы:

- 1) алифатические углеводороды (пентан, гексан, октан и др.);
- 2) ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол);
- 3) алифатические спирты — спирты (этанол, метанол и др.);
- 4) гликоли и эфиры гликолей (этиленгликоль, пропиленгликоль и др.);
- 5) кетоны;
- 6) простые и сложные эфиры (диэтиловый эфир, метилацетат, этилацетат и др.);
- 7) галогенированные алифатические углеводороды (хлороформ CHCl_3 , четыреххлористый углерод CCl_4 , метилхлорид CH_2Cl_2 , трихлорэтилен $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$, винилхлорид $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ и др.).

Коммерческие растворители, как правило, представляют собой смесь соединений различного состава, в том числе бензин и некоторые масла.

Для всех органических растворителей характерна схожесть токсических свойств — они угнетают функции центральной нервной системы (нар-

котическое действие), влияют на кроветворную и другие системы организма. Наиболее типичные симптомы хронического действия растворителей на организм — это повышенная утомляемость, ухудшение памяти, изменение личности, состоящее в эмоциональной лабильности, раздражительности, депрессии. Кроме того, встречаются такие неспецифические симптомы, как головная боль, головокружение, онемение конечностей, нарушение сна и др. При клиническом обследовании неврологические симптомы обычно не очень сильно выражены, хотя отмечается тремор (дрожание конечностей), нарушение равновесия и другие признаки мозжечковых и пирамидальных нарушений.

Нарушение памяти, органов осязания, обоняния и психомоторных функций под действием растворителей свидетельствуют о диффузном поражении мозга. При этом наблюдаются снижение массы мозга, увеличение желудочков, а также признаки уменьшения числа нервных клеток в коре головного мозга. Было установлено, что через два года после прекращения контакта с некоторыми растворителями субъективные симптомы уменьшались. Изменение интеллекта и церебральная атрофия оставались без изменений. Таким образом, токсическая энцефалопатия не прогрессировала, но и обратного процесса не наблюдалось. По данным же других исследователей повторное обследование больных через три года — девять лет свидетельствовало о большей выраженности объективных клинических симптомов.

Признаки периферической нейропатии обычно развиваются постепенно. Наиболее ранними симптомами являются сенсорная анестезия, снижение скорости проведения нервных импульсов. При офтальмологическом обследовании наблюдалось увеличение «слепого пятна».

Воздействие смесей растворителей, по некоторым данным, ведет к потенцированию токсического эффекта подобно тому, как метилэтилкетон потенцирует нейротоксический эффект *n*-гексана. Многие растворители обладают аллергенным действием, вызывают различные дерматиты и конъюктивиты.

Биологический механизм действия растворителей остается слабо изученным. Например, развитие симптомов деменции (приобретенного слабоумия) связывают со снижением количества белков мозга. Имеются также данные о том, что органические растворители и, в еще большей степени, их смеси высвобождают отдельные компоненты из клеточных мембран. Следовательно, в механизме действия растворителей, по-видимому, имеет значение не только их взаимодействие с рецепторами мембран, но и нарушение мембранноядерных отношений. Лабелизация (повышение неустойчивости) мембран ведет к метаболической дезорганизации в клетках. Также имеет место повреждение структуры нервных узлов — ганглиев (скоп-

ление нервных клеток — нейронов), отмечаются повреждения внутриклеточных органелл. Дегенерация нервных клеток рассматривается как вторичный результат, связанный с нарушением обеспеченности организма необходимыми веществами для нормальной жизнедеятельности.

Среди растворителей встречаются вещества с одинаковым типом действия, отдельные представители которых приведены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Токсическое действие растворителей на организм

Вид токсического действия	Органические растворители
Нейротоксическое действие	<i>n</i> -гексан, толуол, стирол, метилэтилкетон, сероуглерод, трихлорэтилен и др.
Мутагенное действие	Бензол, толуол, стирол и др.
Канцерогенное действие	Бензол, 1,4-диоксан, хлороформ и др.
Действие на репродуктивную функцию	1,4-диоксан, диметилдиоксан, ксилол, бензин и др.
Поражение зрительного анализатора	Метанол, высшие спирты и др.

6.2. Поступление, метаболизм и выведение растворителей из организма

Растворители могут поступать в организм одним или несколькими путями одновременно. Ингаляционный путь обычно рассматривается как основной способ поступления паров растворителей в организм. Некоторые растворители могут абсорбироваться в довольно больших количествах через кожу.

Растворители распределяются в организме, поступая с кровью в ткани внутренних органов, где они подвергаются биотрансформации (главным образом в печени) и накапливаются в богатых липидами тканях. Биологический период полувыведения органических растворителей довольно большой, и при хроническом воздействии происходит накопление их в организме. Закономерности распределения растворителей обуславливаются физико-химическими свойствами веществ, физиологическими барьерами и функциональными особенностями тканей органа.

Органические растворители, как и другие органические вещества, метаболизируются путем биотрансформации с участием реакций конъюгации, которые способствуют детоксикации и выведению их из организма. Метаболизм протекает в основном с помощью реакций окисления, катализируемых различными ферментами; при этом, например, бензол метаболизируется до фенола, циклогексан — до циклогексанола, толуол — до

бензойной кислоты. Метаболизм может вести к образованию как менее, так и более токсичных так называемых активных промежуточных продуктов, которые способны ковалентно связываться с РНК, ДНК и таким образом вызывать токсический эффект.

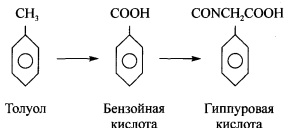
Растворители частично выводятся из организма с выдыхаемым воздухом в неизменном виде. Водорастворимые метаболиты выводятся в основном с мочой.

6.3. Токсическое действие на организм отдельных растворителей

Алифатические углеводороды. У людей, подвергавшихся воздействию алифатических (например, *n*-гексана) и галогенированных углеводородов наблюдались симптомы полиневропатии, включая дрожание рук и ног, слабость мышц, снижение сухожильных рефлексов, нарушение чувствительности, особенно рук и ног. Токсический эффект углеводородов при многократном или длительном действии часто обусловлен их промежуточными метаболитами. Продукт окисления *n*-гексана — 2,5-гександион способен взаимодействовать с лизиновым остатком, образовывать перекрестные сшивки в белках нервных волокон и тем самым приводить к нарушению функции последних, вызывая поражение нервной системы; превращение происходит по схеме:



Ароматические углеводороды. К ним относятся соединения ароматического ряда, для которых характерно действие на систему кроветворения. Специфическое действие бензола на систему кроветворения, вызывающее развитие лейкопении и анемии, хорошо известно. В последние годы показано, что бензол обладает также мутагенным, эмбриотоксическим, гонадотоксическим действиями. По некоторым данным бензол является канцерогеном для человека. В организме человека и животных бензол окисляется в фенол (50 % дозы), хинол (10 %), катехол (2 %), гидроксихинол (1 %), фенилмеркаптуровую кислоту (1 %), транс-транс-муконовую кислоту (1 % дозы). Фенолы выводятся с мочой в виде фенилглюкозидов и фенилсульфатов. Образование окислителя бензохинона из бензола и его восстановление ферментами ведет к появлению активных радикалов семихинона, который взаимодействуя с кислородом тканей образует свободные радикалы. Таков возможный механизм токсичности и канцерогенности бензола. Производные бензола — толуол и ксилол — в процессе метаболизма окисляются по метильным группам и выводятся в виде конъюгатов по схеме:



Длительное действие толуола обычно приводит к уменьшению числа эритроцитов в крови, изменению ее лейкоцитарной формулы. У людей, подвергавшихся воздействию толуола, отмечались мозжечковые симптомы и соответственно такие признаки, как некоординированный тремор, атрофия мозжечка.

Длительное воздействие на организм ксилола также приводит к поражению органов кроветворения.

Алифатические спирты. Первичные спирты окисляются до альдегидов, а затем до карбоновых кислот. Небольшая часть введенной дозы образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой (этанол — 0,5%; пентанол — 7%; гексанол — 10% от полученной дозы).

Метанол — сильный яд, действующий главным образом на центральную нервную и сосудистую системы, на зрительный нерв. Метанол хорошо всасывается в организме, обладает кумулятивными свойствами; наркотические свойства выражены слабо. Метиловый спирт в организме окисляется до формальдегида и муравьиной кислоты, являющихся более токсичными, чем сам метанол. Смертельным для человека может оказаться количество, по разным источникам, 30—100 мл. Токсическая концентрация в крови составляет 300 мг/л, смертельная — 800 мг/л. ПДК метанола в воздухе рабочей зоны 5 мг/м³.

Отравления метанолом при приеме внутрь часто происходят как на производстве, так и в быту и связаны с употреблением для питья денатурата (подкрашенная смесь этилового и метилового спиртов) или метилового спирта. После поступления яда в организм появляются тошнота и рвота, но первые симптомы могут обнаруживаться и гораздо позднее — от нескольких часов до нескольких суток. В тяжелых случаях наблюдаются резкая синюха, нарушение дыхания, судороги, слабый учащенный пульс. Пострадавшие жалуются на сильные боли во всем теле, а также на боли в желудке. Поражение зрения может быть временным или даже необратимым. Если отравление не заканчивается смертью, то выздоровление идет медленно. Это обстоятельство связано с медленной окисляемостью метанола в организме.

Отравления парами метанола носят хронический характер, а острые практически не наблюдаются. Симптомы хронических отравлений: головокружение, мерцание в глазах, конъюнктивит, бессонница, повышенная утомляемость, желудочно-кишечные расстройства и проходящие расстройства зрения.

Отравления через кожу обычно сочетаются с вдыханием паров. Описан случай, когда рабочий, проливший метиловый спирт, промочивший одежду и продолжавший работать, ослеп через несколько дней. На кожу метанол действует слабо.

Вторичные алифатические спирты метаболизируются путем конъюгации с глюкуроновой кислотой, а также окисляются до соответствующих кетонов. Изопропанол, например, метаболизируется медленно, в основном с образованием ацетона.

Гликоли. Этиленгликоль, один из наиболее токсичных гликолей, окисляется до гликолевой, глиоксальной и щавелевой кислот, поражая головной мозг и почки.

Острое отравление парами этиленгликоля маловероятно ввиду его малой летучести, а хронические отравления возможны. Действует главным образом на центральную нервную систему и почки, является также сосудистым и цитоплазматическим ядом, вызывает ацидоз. Проникает через кожу. Токсичен не только сам этиленгликоль, но и его метаболиты.

Особенно опасен этиленгликоль при попадании в организм через рот. При питье антифризов отмечено большое количество тяжелых и смертельных отравлений. Легкое отравление могут вызвать 30—50 мл и даже меньшее количество. 100 мл этиленгликоля могут привести к смертельному исходу, если не будут приняты срочные меры детоксикации.

При острых отравлениях этиленгликолем расширяются вены сетчатки глаза и бледнеют диски зрительного нерва. В тяжелых случаях больные находятся в бессознательном состоянии, зрачки вяло реагируют на свет, дыхание учащено, тоны сердца глухие, пульс частый, повышен лейкоцитоз, в моче оксалаты и сульфат кальция. Этиленгликоль быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь. Отравление обнаруживается через 2—13 ч после приема этиленгликоля внутрь.

При тяжелых отравлениях обязательна госпитализация. Эффективна оксигенобаротерапия. При коматозном состоянии и уремии — кровопускание (200—400 мл) и другие методы детоксикации и лечения по показаниям.

Кетоны. Алифатические кетоны обладают раздражающим действием; при хроническом отравлении наблюдаются изменения со стороны крови, печени и почек. Алифатические кетоны в основном восстанавливаются до

соответствующих вторичных спиртов, которые затем в виде комплексов с глюкуроновой кислотой выводятся из организма. Ацетон частично выводится с выдыхаемым воздухом в неизменном состоянии (10%), в значительной степени окисляется до CO_2 (50%), частично в виде фрагментов включается в гликоген и другие вещества клетки.

Сложные эфиры. Метилацетат, этилацетат, этилпропионат и другие гидролизуются ферментами в алкоголи и кислотные остатки, затем выводятся в виде комплексов с глюкуроновой кислотой. Токсическое действие проявляется главным образом в поражении головного мозга, нарушении двигательных функций.

Простые эфиры. Диэтиловый, диметиловый эфир и другие эфиры в основном выводятся из организма в неизменном виде. Ароматические эфиры метаболизируются с гидроксигированием кольца (например, метилфениловый эфир превращается в *n*-метоксифенол).

Галогенированные углеводороды. Хлороформ гепатотоксичен и нейротоксичен. Большая часть его выводится в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Небольшая часть окисляется в токсический продукт — карбонилхлорид, который может обладать канцерогенным действием.

Четыреххлористый углерод — хорошо известный гепатотоксический яд — в результате восстановительного дехлорирования с участием цитохрома Р-450 превращается в CCl_3^+ — свободный радикал, инициирующий пероксидное окисление липидов. Большая часть четыреххлористого углерода выводится в неизменном виде, небольшая часть подвергается окислению до CO_2 .

Дихлорэтан обладает гепато- и нейротоксическим действием. Большая его часть выводится с выдыхаемым воздухом в неизменном виде. Хлорацетальдегид, 2-хлорэтанол, хлоруксусная кислота являются токсичными метаболитами, образующимися в результате окисления дихлорэтана.

Хлорированные этилены, например 1,2-дихлорэтилен, обладают гепатотоксичностью. Основная часть 1,2-дихлорэтилена выводится из организма с выдыхаемым воздухом в неизменном виде. Предполагается, что в результате окислительного метаболизма образуется средней степени стабильности эпоксид, который обладает цитотоксичностью,

Трихлорэтилен на 40—50% выводится с выдыхаемым воздухом. Оставшаяся его часть метаболизируется в токсичные 2,2,2-трихлорэтанол, трихлоруксусную кислоту и небольшое количество — в дихлоруксусную кислоту с эпексидированием и внутримолекулярной реорганизацией.

При остром отравлении трихлорэтиленом довольно быстро развиваются тошнота, рвота; сенсорные же нарушения появляются только на следующий день. В последующие дни развиваются признаки нарушения чув-

ствительности кожи всего лица, вовлечения в патологию всех черепно-мозговых нервов. Большая часть нарушений носит необратимый характер и связана, по-видимому, с поражением внутренних органов.

По аналогичному с трихлорэтиленом пути идет метаболизм другого растворителя — тетрахлорэтилена.

В качестве растворителей используются и другие соединения, но объем их применения меньше, чем рассмотренных выше.

6.4. Допустимые уровни воздействия некоторых растворителей

Допустимые уровни воздействия химических веществ, используемых в качестве растворителей, колеблются в довольно больших пределах. Принципы установления этих уровней в различных странах базируются на разной основе. Данный факт свидетельствует, в частности, о том, что в них степени охраны здоровья работающих существенно различаются. Однако имеются вещества, для которых допустимые уровни во многих странах либо одинаковы, либо близки. Отсюда можно сделать вывод, что группа промышленных растворителей нуждается в едином международном подходе с целью создания гарантий безопасности условий труда и установления гигиенических регламентов.

Программа ВОЗ «Рекомендуемые на основе показателей здоровья уровни профессионального воздействия» рассматривает биологическое действие ЯВ (в частности, растворителей) на человека, зависимость доза—эффект некоторых растворителей и предлагает следующие рекомендации:

- по толуолу в качестве допустимой средневзвешенной за рабочий день (8 ч) концентрация паров в воздухе рабочей зоны должна составлять не более 375 мг/м^3 и в качестве допустимого кратковременного воздействия (15 мин) не должна быть более 800 мг/м^3 ;

- по ксилолу рекомендована концентрации не более 215 мг/м^3 в качестве ориентировочного уровня воздействия в течение рабочего дня;

- по сероуглероду — 10 мг/м^3 как средневзвешенная ПДК за рабочий день для мужчин и 3 мг/м^3 — для женщин репродуктивного возраста; кратковременное воздействие — не более 60 мг/м^3 ;

- по трихлорэтилену в качестве средневзвешенной ПДК за рабочий день рекомендована концентрация не более 135 мг/м^3 ; допустимое краткосрочное воздействие — 1000 мг/м^3 . Ввиду возможного канцерогенного эффекта воздействие должно максимально снижаться.

Полные сведения о допустимых уровнях воздействия растворителей на организм можно найти в соответствующей справочной и нормативной литературе.

пускающего α -частицы, происходит не от поглощения плутония с пищей, а от адсорбции порошка плутония легочной тканью. Летучие металлосодержащие соединения, такие как карбонильные и алкильные соединения ртути, свинца и олова, без труда абсорбируются легкими и могут вызывать острые отравления.

Для распределения ионов металлов в организме, в отличие от органических неэлектролитов, не выявлено общих закономерностей, связывающих физико-химические свойства последних с их распределением. Однако ионы металлов имеют тенденцию накапливаться больше всего в тех же тканях и органах, где они обычно обнаруживаются в нормальных количествах как микроэлементы. Кроме того, избирательное депонирование ионов металлов обнаруживается в тканях, где имеются полярные группы, способные отдавать электроны и образовывать координационные связи с атомами металлов, и в органах с интенсивным обменом веществ. Например, щитовидная железа поглощает марганец, кобальт, никель, хром, а также йод, мышьяк; надпочечники и поджелудочная железа — марганец, кобальт, хром, цинк, никель; гипофиз — марганец, свинец, молибден.

Депонирование ионов тяжелых металлов в организме обусловлено преимущественно их способностью образовывать различные органические комплексы с белками и аминокислотами. Ионы таких металлов, как цинк, кадмий, кобальт, никель, медь, олово, хром, ртуть, распределяются в организме равномерно. Они обнаруживаются при интоксикации во всех тканях. При этом наблюдается некоторая избирательность их накопления. Избирательное депонирование ртути и кадмия в любой форме происходит в почках, что связывают со специфическим сродством этих металлов к SH-группе ткани почек. В костной ткани избирательно накапливаются ионы тех металлов, неорганические соединения которых хорошо диссоциируют в организме.

7.2. Механизмы токсического воздействия тяжелых металлов на организм человека

Тяжелые металлы и мышьяк накапливаются в высоких концентрациях и длительно депонируются в почках и печени, что объясняется высоким содержанием в почечной и печеночной тканях особого белка — металло-тионина, богатого тиоловыми SH-группами, обеспечивающими биологическую активность более 50 % белков-ферментов. Тяжелыми металлами блокируются также аминные, карбоксильные и другие группы белковых молекул.

Ионы Pb^{2+} , Hg^{2+} , Hg^+ , Co^{2+} , Cd^{2+} в биосредах образуют наиболее прочные связи с мягкими основаниями, прежде всего с белками, пептидами и

аминокислотами. Но эти металлы одновременно могут присоединяться, хотя и менее прочно, к другим группам белков, образуя хелаты. Так, Hg^{2+} и Pb^{2+} относятся к числу одних из наиболее активно связывающихся с SH-группами белков и пептидов.

Известно, что характер действия токсиканта определяется не только его свойствами и дозой в исходном состоянии, но и его промежуточными и конечными метаболическими формами. Металлы и их соединения, в отличие от многих органических соединений, попадая в организм, многократно могут менять свою форму. В результате взаимодействия с окислительно-восстановительными буферными системами клетки, при котором осуществляется перенос электронов, степень окисления металлов меняется. При этом переход в состояние низшей степени окисления для большинства переходных металлов обычно связан с уменьшением их токсичности (табл. 7.1).

Соединения одного и того же металла, но разной степени окисления проявляют неодинаковую степень токсичности вследствие разной способности образовывать малорастворимые соединения с биокомплексами и неодинакового сродства к белкам и ферментам. Зависимость токсического действия от степени окисления металла весьма четко проявляется при поступлении оксидов металлов в организм в виде пыли ингаляционным путем. Оксиды большинства переходных металлов (например, марганца, молибдена, ванадия и др.) в высшей степени окисления обладают более выраженным раздражающим действием на слизистую оболочку органов дыхания и легочную ткань, вызывая бронхопневмонию.

Существует тесная связь между токсичностью металла и его физико-химическими свойствами. Токсичность возрастает с увеличением атомной

Таблица 7.1

Сравнительная токсичность оксидов некоторых металлов в разных степенях окисления (при подкожном введении в организм мыши)

Оксиды металлов	ЛД ₅₀ металла (в пересчете на элемент), мг/кг
MnO	1000
Mn ₂ O ₃	615,7
MnO ₂	422
CoO	125
Co ₂ O ₃	2064
MoO ₂	317,5
MoO ₃	94
V ₂ O ₃	45
V ₂ O ₅	55

массы металлов и зависит от способности к диссоциации их комплексов с белками, от растворимости соединений в воде и липидах. Более слабая ионизация оксидов делает их менее токсичными по сравнению с растворимыми солями тех же металлов.

Большинство переходных металлов в восстановленной форме образуют в организме лучше растворимые и легче выводимые соединения. На этом свойстве основана их детоксикация путем восстановления аскорбиновой кислотой. Например, ионы шестивалентного хрома проникают в эритроциты и могут вызывать при высоких концентрациях их распад (гемолиз). Этот эффект отсутствует при воздействии ионов трехвалентного хрома во много раз большей концентрации. В организме может происходить восстановление поступившего Cr^{6+} в малотоксичную форму Cr^{3+} аскорбиновой кислотой. Ионы Cr^{3+} могут быть удалены из организма достаточно быстро с помощью некоторых веществ (пиросульфата натрия, виннокислотной кислоты и др.).

В силу близких геометрических размеров, заряда и поляризуемости комплексов, образуемых ионами многих металлов с клеточными лигандами, проявляется способность имитировать свойства эндогенных субстратов (эффект молекулярной и ионной мимикрии). Например, близость атомных радиусов Pb^{2+} и Ca^{2+} позволяет иону свинца заменять последний в важнейших регуляторных процессах, обуславливая аккумуляцию и депонирование тяжелого металла, в частности свинца, в костях и его перманентное поступление в кровь.

При действии токсических ионов на металлоферменты, в которых биогенный металл связан с белком, замена иона биоэлемента ионом тяжелого металла ведет к полной потере активности фермента. Так, в Zn -зависимых ферментах, например в карбоангидразе, замена Zn^{2+} соответственно ионами Hg^{2+} и Pb^{2+} приводит к выключению этих ферментов из регулирования ряда жизненно важных процессов в организме.

В основе токсического действия тяжелых металлов лежат их химические свойства, в первую очередь высокое сродство к SH-группам белков, процессы полидентатного связывания, а также реакции конкурентного замещения металла, прежде всего Ca^{2+} , Zn^{2+} и некоторых других в металлоферментах.

Еще одним и, по-видимому, универсальным механизмом токсического действия тяжелых металлов является активация свободнорадикального и пероксидного окисления, повреждающего важнейшие молекулярные и надмолекулярные структуры белков, липидов, нуклеиновых кислот, биомембран.

Следует отметить, что генерация активных форм кислорода, в частности ОН, стимулирует деградацию органических соединений ртути

(CH_3Hg^+ , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}^+$) в металлическую ртуть, т.е. изменяет токсическую форму металла.

Особую роль в биотрансформации и детоксикации тяжелых металлов (Hg^{2+} , Pb^{2+} и др.) играет глутатион (G-SH), который выступает как водорастворимый антиоксидант. За счет восстановленной SH -группы и других функциональных групп этот трипептид способен связывать и транспортировать тяжелые металлы. Поэтому внутриклеточный фонд G-SH является важным фактором в процессах биотрансформации, транспорта и выведения тяжелых металлов из органов и тканей.

Во многих случаях выведение ионов металлов из организма происходит неравномерно, многофазно, причем каждая фаза имеет свою экспоненциальную кривую. Например, большая часть вдыхаемых паров ртути удаляется из организма почками в течение нескольких часов, но удаление ее остаточных количеств затягивается на несколько дней; выделение остаточных количеств цинка длится более 150 сут.

7.3. Характеристика отравлений тяжелыми металлами

Острые отравления тяжелыми металлами могут возникать при аварийных ситуациях, несчастных случаях на производстве и в быту (случайные отравления). Статистика ВОЗ свидетельствует о наличии острых отравлений ядами рассматриваемой группы, в том числе и со смертельным исходом, число которых при интоксикации рассматриваемыми токсикантами может достигать 20—25 % общего числа отравлений ЯВ. Наиболее частым путем проникновения данного вида ядов в организм можно считать пероральный. У 97 % больных, поступающих в клинику с острыми отравлениями, наблюдаются поражения ЖКТ, обусловленные главным образом прижигающим действием ионизованных форм токсиканта.

Общими симптомами отравления являются такие, как боль при глотании, тошнота, рвота, металлический вкус во рту. В тяжелых случаях у пострадавших уже в первые часы возникают пищеводно-желудочные и кишечные кровотечения, снижение артериального кровяного давления. Тошнота и рвота, ожог слизистых оболочек ЖКТ — наиболее частые признаки острых отравлений соединениями ртути, меди, хрома, мышьяка. Для большинства ядов этой группы, особенно для меди, свинца, характерно развитие гемолитической и гипохромной анемии (изменения состава крови). Токсическое действие тяжелых металлов и мышьяка, в особенности их органических соединений, проявляется в широкой гамме психоневрологических симптомов, вплоть до токсической энцефалопатии (поражение мозга).

Отравление кадмием. При отравлении кадмием характерны повышенная возбудимость, раздражительность либо угнетение, бессонница, голов-

ная боль и головокружение. Острое отравление кадмием проявляется в виде рвоты, спазм кишечника; оно может возникнуть даже от питьевой воды или других, особенно кислых, жидкостей, которые контактировали с кадмий-содержащими соединениями в водопроводных трубах, машинах или в глазурированной кадмием посуде.

Попав с пищей в организм, кадмий транспортируется кровью в другие органы, где он связывается глутатионом и гемоглобином эритроцитов. Кровь курильщиков содержит примерно в семь раз больше кадмия, чем у некурящих. Хроническое отравление кадмием разрушает печень, приводит к сильнейшему нарушению функции почек. Особенно серьезную форму кадмиевого отравления описали в Японии как болезнь *итай-итай* (японский эквивалент русского выражения «ох-ох»). Название болезни происходит от боли в спине и ногах, сопровождающей декальцификацию костей (обычно у старых женщин), которая приводит к ломкости костей (известен случай с 72 переломами у одного человека). Отмечалась также сильная дисфункция почек в связи с протеинурией (появление белка в моче), продолжающейся даже после прекращения контакта с кадмием. Это заболевание ведет к смерти.

При ингаляционных отравлениях, вызванных вдыханием паров и пыли оксида кадмия в концентрации более 1 мг/м^3 в течение восьмичасовой рабочей смены или в более высоких концентрациях за меньшее время развивается токсическая пневмония, а затем отек легких. Симптомы отравления появляются через 1—8 ч скрытого периода (при более низких концентрациях явления интоксикации наблюдаются спустя 10—36 ч). Первый признак отравления — раздражение гортани. Затем появляются сильный кашель, тяжелая одышка, повышение температуры, боль в грудной клетке, тошнота, рвота, цианоз, отек легких. В этот период наблюдаются раздражение слизистых оболочек верхних и глубоких дыхательных путей, сладкий вкус во рту, боль в области лба, головокружение, слабость, тошнота, боль в подложечной области. Возникают трахеит, бронхит с приступами судорожного кашля с мокротой, сильной одышкой и синюхой, часто развиваются пневмония, отек легких, возникает боль за грудиной, в суставах, застойные явления, расширение сердца, увеличение печени. При отравлении кадмием в крови повышается число лейкоцитов, нейтрофилов и эритроцитов. Лейкоцитоз исчезает через два дня после прекращения контакта с кадмием, но сохраняется увеличенное число эритроцитов.

При тяжелых ингаляционных отравлениях возможна смерть на третьи—пятые сутки от отека легких или бронхопневмонии.

Отравление ртутью. Ртуть токсична в любой своей форме. Различные ртутные соли использовались раньше как терапевтические средства (например, меркурбензоат применяли для лечения сифилиса и гонореи). Ис-

пользование же ртутных реагентов в качестве инсектицидов и фунгицидов привело к слабым и сильным отравлениям, затронувшим тысячи людей.

При вдыхании ртутные пары активно абсорбируются и аккумулируются в мозге, почках, яичках. Ртуть преодолевает плацентарный барьер; острое отравление вызывает разрушение легких. В тканях организма элементная ртуть превращается в ион, который соединяется с молекулами, содержащими SH-группы, в том числе с макромолекулами белков. Длительное воздействие на организм ртути вызывает нарушение функций нервной системы, усталость, а при более тяжелых формах отравления — характерный ртутный тремор, когда мелкая дрожь через каждые несколько минут прерывается заметным трясением.

Прием всего лишь 1 г растворимой ртутной соли смертелен. Соли ртути аккумулируются в почках, но они не способны, как элементная ртуть, быстро проходить кровяной или плацентарный барьеры. Острое отравление при заглатывании ртути приводит к осаждению белков из мукомебран ЖКТ, вызывая боль, рвоту и понос. Если пациент при таком отравлении выживает, то критическим органом выступает печень. Имеет место некоторый гемолиз эритроцитов.

Органические производные ртути, например хлорид метилртути CH_3HgCl , высокотоксичны из-за их летучести. При вдыхании паров или при поступлении с пищей ионы CH_3Hg^+ активно абсорбируются и попадают в эритроциты, печень и почки, оседают в мозге (в том числе и в мозге плода), вызывая серьезные кумулятивные необратимые нарушения центральной нервной системы. Токсический эффект может быть скрытым, и симптомы отравления способны проявиться даже через несколько лет.

Отравление свинцом. При острых отравлениях соединениями свинца у человека отмечаются металлический вкус во рту, головная боль, тошнота, спонотечение, рвота, потеря сознания, нередко боль в животе, понос со слизью, часто с кровью, сильная жажда, чувство жжения во рту, набухание и кровоточивость десен. В дальнейшем появляются неустойчивость походки, тремор, параличи конечностей, снижение остроты зрения и слуха, слепота, боль в суставах, затрудненное глотание, непроизвольные мочеиспускание и дефекация — типичная картина токсической энцефалопатии.

Наиболее показательны острые отравления тетраэтилсвинцом (ТЭС) — сильным ядом, поражающим центральную нервную систему и способным накапливаться в организме. Скрытый период действия составляет от нескольких часов до нескольких суток. Токсичность связана с образованием в организме триэтилсвинца — активного ингибитора метаболических процессов. В начальной фазе отравления выявляется расстройство условно-рефлекторной деятельности, затем развиваются расстройства нервной системы. Отмечаются головная боль, слабость, быстрая утомляемость, потеря аппетита,

расстройство сна, замедление сердечной деятельности, понижение кровяного давления, падение температуры тела, спонотечение, потливость и другие симптомы. Характерно нарастание психопатологических явлений (галлюцинации, психомоторное возбуждение, расстройство сознания). Возможны парез лицевого нерва, торможение рефлексов или их усиление. При острых отравлениях появляются нервно-сосудистые изменения.

Отравление хромом. Из всех соединений хрома наиболее ядовиты хроматы и бихроматы, последние токсичнее. При попадании внутрь организма соединения хрома вызывают рвоту, ожоги слизистой оболочки рта, пищевода, желудка, язвы. Типичным признаком токсического действия соединениями хрома служит прободение хрящевой части носовой перегородки. В последнее время появились данные, позволяющие говорить о канцерогенном действии хрома. При острых отравлениях хром накапливается в печени, почках, эндокринных железах.

Отравление медью. Отравление медью в основном происходит в комбинации, например со свинцом и цинком.

Значительное количество меди, попавшей в ЖКТ, раздражает нервные окончания в желудке и кишечнике и вызывает рвоту. Избыток меди ведет к остановке роста, гемолизу и низкому содержанию гемоглобина, а также к нарушению функций печени, почек, мозга.

Отравление цинком. У человека цинк входит в состав свыше 20 металлоферментов, включая участвующие в метаболизме нуклеиновые кислоты. Большая часть цинка содержится в эритроцитах в качестве необходимого кофактора для фермента карбоангидразы.

Потребление избыточного количества солей цинка может приводить к острым кишечным нарушениям, сопровождающимся тошнотой. Острые отравления этим элементом случались при потреблении кислых фруктовых соков, упакованных в гальванизированные (покрытые цинком) стальные контейнеры. Случаи хронических отравлений цинком у людей не известны, поскольку они могут проявляться нечетко. Так, при конкуренции цинка и меди избыток цинка в организме может вызвать дефицит меди, если последняя присутствует в минимальном количестве. Точно так же избыток цинка способен замедлять развитие костного скелета у животных, если кальций и фосфор присутствуют в минимальных количествах.

Отравление никелем. Острая токсичность этого элемента по-разному проявляется в зависимости от его соотношения в организме с кальцием, кобальтом, медью, железом и цинком. Участие никеля в образовании и разрушении клеточных структур обусловлено степенью его связи с серой и структурой образующихся комплексов. При попадании внутрь организма ион никеля вызывает острый желудочно-кишечный дискомфорт. Хрони-

ческая интоксикация никелем приводит к разрушению сердечной и других тканей. Элементарный никель, обладая высокой активностью, сорбируется взвешенными в воздухе частицами, а поступление через дыхательные пути может быть главной причиной его присутствия в организме городских жителей. Эпидемиологические обследования рабочих, связанных с производством никеля, показывают, что он и его соединения могут вызывать раковые заболевания полостей носа и горла, а также легких.

Таким образом, даже краткая характеристика клинической картины острых отравлений тиоловыми ядами (тяжелыми металлами) дает представление о сложном взаимоотношении общих неспецифических и присущих сугубо данной группе токсикантов специфических признаков поражения, степень и широта проявления которых носит дозозависимый характер. Однако при однократном поступлении яда в организм не могут проявиться его кумулятивные свойства, которые чрезвычайно важны именно для токсичности тяжелых металлов. Они проявляются в полной мере в картине хронического отравления.

Хронические отравления тиоловыми ядами в последние десятилетия превалируют в клинике профессиональных заболеваний наряду с мало- и бессимптомными формами патологии и обусловлены влиянием длительного контакта с тяжелыми металлами на течение болезней, вызывая их обострение, осложнения и рецидивы. Эта же тенденция прослеживается среди населения в связи с экологическими проблемами, обусловленными интенсивным антропогенным загрязнением окружающей среды.

При воздействии тиоловых ядов в высоких концентрациях встречаются тяжелые формы интоксикации ртутью (ртутные энцефалопатии, сулемовая почка), свинцом (свинцовая колика, свинцовые параличи), марганцовокислым калием (марганцевый паркинсонизм) и другими токсикантами. Клинические проявления хронических интоксикаций тяжелыми металлами имеют много общего, поскольку они обладают выраженным нейротоксическим действием. Тяжелые металлы относят к категории нейротропных токсичных веществ. Кроме того, они существенно влияют на эндокринную систему, работу сердца, сосудов, печени, почек, а также на процессы обмена, в частности белкового, воздействуют на функциональное состояние половой сферы мужского и женского организмов и их репродуктивные функции.

7.4. Основные принципы защиты организма и лечения отравлений тяжелыми металлами

Рассмотренные механизмы воздействия тяжелых металлов на организм человека позволяют предложить некоторые общие принципы терапии интоксикаций.

1. Профилактическое и лечебное комбинированное применение антиоксидантов (антиокислителей) — как липидо-, так и водорастворимых, включая производные селена, а также препаратов, действующих как «ловушки» свободных радикалов.

2. Терапия с использованием тиолсодержащих веществ (липоамид, уни-тиол, 3-димеркаптопропионовая и 2,3-димеркаптопропионсульфоновая кислоты и др.), не только связывающих ионы тяжелых металлов, но и выступающих в качестве антиоксидантов и протекторов SH-групп белков.

3. Использование препаратов, контролирующих уровень внутриклеточного кальция.

4. Стимуляция биосинтеза глутатиона с использованием предшественников ацетилцистеина, метионина, глутаминовой кислоты.

5. Стимуляция синтеза металлотионинов под действием препаратов малотоксичных биогенных металлов, например цинка.

6. Интенсивная витаминотерапия с использованием витаминных комплексов, не только выполняющих коферментную и антиоксидантную функции, но и обладающих способностью к образованию нетоксических производных металлов либо препятствующих их связыванию с биомолекулами клетки. В частности, при интоксикации свинцом перспективен комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂, С, фолиевая кислота; при интоксикации ртутью — массивные дозы витаминов Е и С; нейротоксическое действие кадмия ослабляют комбинации витаминов С, В, Е, каротина.

Во всех случаях предпочтение должно быть отдано природным комплексам в виде фито- и диетотерапии.

Клинические формы отравления у людей, контактирующих с тяжелыми металлами, должны служить основанием для проведения курса детоксикации организма. Наиболее эффективны для удаления из организма тяжелых металлов гемодиализ, ультра- и гемофильтрация, гемо- и энтеросорбция. Они хорошо сочетаются со способами снижения концентрации яда в биологических жидкостях организма с использованием инфузионных средств, плазмозамещающих препаратов и переливания крови.

Глава 8

ДЕТОКСИКАЦИЯ ОРГАНИЗМА

Детоксикацией называют химические превращения, в результате которых ядовитые или посторонние для организма вещества (ксенобиотики), поступающие из внешней среды (пища, воздух, вода и т.д.) или образующиеся в процессе метаболизма, переводятся в безвредные продукты и выводятся из организма. Естественная детоксикация происходит в основном в печени и до некоторой степени в почках. Химические реакции, катализируемые ферментами и происходящие под действием других агентов, в результате которых вредные вещества удаляются из организма, можно разделить на несколько типов, из которых четыре являются основными: реакции окисления, восстановления, гидролиза и синтеза.

Реакции окисления происходят во всех тканях организма под действием кислорода, переносчиком которого служит гемоглобин крови, а также за счет кислорода, выделяющегося при распаде пероксидных соединений. Большую роль в процессах окисления играют и другие оксиданты, например радикалы. Типичным примером является окисление бензола по схеме:

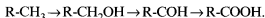
бензол → фенол → гидрохинон + пирокатехин → муконовая кислота.

ароматические и алифатические спирты окисляются до кислот:

фенилпропанол → фенилпропановая кислота → бензойная кислота.

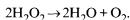
Кофеин окисляется, по-видимому, в метилированную мочевую кислоту.

Метильные группы углеводов легко окисляются в карбоксильные; первичные спирты и альдегиды являются при этом промежуточными продуктами:



С процессами окисления чаще всего связан и так называемый *летальный синтез*. Известно, что такие яды, как метанол, этиленгликоль, анилин и многие другие, окисляются в организме до метаболитов, по токсичности превосходящих своих предшественников. Например, формальдегид гораздо токсичнее метанола.

Ферменты типа оксидаз имеют очень большое значение для организма, так как непосредственно участвуют в использовании молекулярного кислорода. Так, пероксидаза разлагает пероксид водорода до воды и кислорода:

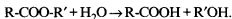


Пероксидаза дает возможность организму использовать пероксид водорода в качестве окисляющего агента. Кроме того, в результате разложения H_2O_2 уменьшается возможность образования в организме других вредных пероксидных соединений и радикалов.

Реакции восстановления характерны для ароматических нитросоединений. Например, пикриновая кислота (2,4,6-тринитрофенол) восстанавливается в пикраминую кислоту (2,6-динитро-4-аминофенол).

Реакции гидролиза участвуют в процессах гидролиза ЯВ, попавших в организм; активное участие в них принимают гидролазы (эстеразы), катализирующие гидролиз эфиров карбоновых кислот, и алиэстеразы, катализирующие гидролиз алифатических спиртов. Арилэстеразы катализируют гидролиз фенолов и их производных. Холинэстераза гидролизует ацетилхолин.

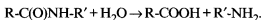
В общем виде эстеразы воздействуют на эфиры следующим образом:



Гидролиз атропина, аспирина и прокаина происходит также под действием эстераз, например:

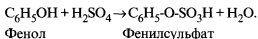
ацетилсалициловая кислота (аспирин) $\rightarrow$ салициловая кислота $\rightarrow$ уксусная кислота.

Протеолитические ферменты (пепсин, трипсин, химотрипсин, называемые пищеварительными ферментами) осуществляют гидролиз пептидной связи $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ в белках:

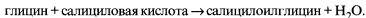


Реакции синтеза, или образования при взаимодействии с ядами более сложных, но нетоксичных либо выводящихся из организма веществ, являются также одной из форм детоксикации. Такие соединения, как фенол и бензойная кислота, удаляются из организма в виде соединений с глюкокуроновой кислотой, образуя простые и сложные эфиры.

Серная кислота связывает фенол с образованием эфира, который выводится с мочой:



Аминокислота глицин взаимодействует своей аминогруппой с карбоксильной группой, имеющейся у бензольного, фуранового или пиридинового кольца, и образует кислоты, которые выводятся из организма с мочой. Салициловая кислота реагирует с глицином с образованием салицилоилглицина:



Таким образом, в основе процессов естественной детоксикации организма лежат основные химические процессы взаимодействия ядов с ферментами, белками, углеводами и др.

Удаление токсичных веществ, поступивших в организм, и продуктов их разложения или синтеза других соединений с их участием является необходимым условием прекращения воздействия таких веществ на системы живых существ. Поэтому так важны методы ускорения и усиления процессов естественной детоксикации организма.

8.1. Методы активной детоксикации организма

В настоящее время широко применяются как испытанные методы активной детоксикации организма, так и новые методы, основанные на последних достижениях науки и техники. По принципу действия выделяют следующие группы методов активной детоксикации:

- методы усиления естественных процессов очищения организма;
- методы искусственной детоксикации;
- методы антидотной (фармакологической) детоксикации.

В каждую из этих групп входят несколько методов, отличающихся друг от друга эффективностью и сложностью их применения. Применение тех или иных методов при отравлениях диктуется конкретными условиями и возможностями. При оказании пострадавшим неотложной помощи применяют достаточно простые и эффективные методы усиления естественной детоксикации организма.

К методам усиления естественных процессов детоксикации относятся:

- *очищение желудочно-кишечного тракта* с помощью применения рвотных средств (апоморфин, ипекуана и др.);
- *промывание желудка* (простое и зондовое);
- *промывание кишечника* (зондовый лаваж, клизма);
- *слабительные средства* (солевые, масляные, растительные);
- *электростимуляция кишечника*.

Вызов рвотного рефлекса производится для скорейшего удаления токсичных веществ из желудка. Считается, что при отравлениях прижигающими (едкими) жидкостями — кислотами, щелочами и другими — вызванный рвотный рефлекс опасен, поскольку повторное прохождение таких жидкостей по пищеводу может усилить его ожог. Однако, по нашему мнению, при естественной нейтрализации значительно увеличивается время контакта с тканями желудка и тем самым оказывается большее негативное воздействие едких веществ на желудок и организм в целом.

Существует также опасность попадания прижигающей жидкости в легкие (аспирация) и развитие тяжелого ожога дыхательных путей. В состоя-

нии токсической комы возможность аспирации желудочного содержимого во время рвоты значительно увеличивается.

Вызвать рвотный рефлекс можно, надавливая на корень языка пальцем или ложкой.

Зондовый метод промывания желудка достаточно эффективен. Однако этот метод необходимо использовать с определенными мерами предосторожности, особенно при острых отравлениях, когда пострадавший находится в коматозном состоянии. Для предотвращения попадания рвотных масс в легкие необходима интубация трахеи (введение трубки). Процедура зондового промывания желудка должна производиться средним медицинским персоналом в присутствии врача.

Применение слабительных средств считается оправданным, но следует иметь в виду, что солевые слабительные сульфаты натрия (Na_2SO_4) и магния (MgSO_4 , сернокислая магнезия) оказывают положительный эффект спустя четыре—шесть часов после их приема. Поэтому в случае острых отравлений они неэффективны.

8.2. Методы искусственной детоксикации

К настоящему времени разработаны и используются несколько эффективных методов искусственной детоксикации организма. Их особенностью является то, что они могут быть использованы в стационарных условиях с применением соответствующей аппаратуры и квалифицированным медицинским персоналом. Эти методы существенно дополняют естественные процессы детоксикации, что очень важно при повреждении выделительных органов и систем организма. Приведем краткую характеристику некоторых методов искусственной детоксикации организма.

Форсированный диурез — способ ускоренного выведения токсичных веществ из организма с мочой. Этот метод позволяет удалить уже всосавшийся из кровеносного русла яд. Форсированный диурез применяется в основном при отравлении веществами, которые легко выводятся из организма почками. Однако этот метод малоэффективен, если токсичные вещества связаны с белками прочными связями, а также если яды относятся к числу жирорастворимых веществ. Скорость выведения некоторых ядов из организма зависит от *pH* мочи. Чтобы моча имела более выраженную щелочную реакцию, пострадавшим внутривенно вводят растворы лактата натрия, гидрокарбоната натрия или трисамина. Для стимуляции диуреза применяют растворы мочевины или маннита.

Гипервентиляция (форсированное дыхание) эффективна при отравлении летучими ЯВ, которые в определенной степени выводятся из организма через легкие с выдыхаемым воздухом. Для гипервентиляции применя-

ют аппарат искусственного дыхания. Этот метод показан при отравлении спиртами, бензином, ацетоном, трихлорэтиленом, оксидом углерода (II), растворителями красок и др.

Гемодиализ — эффективный метод ускоренного выведения токсичных веществ из организма. Он основан на явлении диализа, который используется для освобождения крови от ядов и проводится с помощью аппарата «искусственная почка». Этот аппарат снабжен полупроницаемой мембраной, способной пропускать низкомолекулярные вещества и ионы, соответствующие размеру ее пор и задерживать более крупные макромолекулы и коллоидные частицы. В качестве полупроницаемых мембран используют естественные (серозные оболочки) и искусственные (целлофан, купфоран и др.). Современные приборы для гемодиализа снабжены высокопроницаемой полисульфоновой мембраной, поэтому их можно использовать для ультрафильтрации.

Метод гемодиализа эффективен для выведения барбитуратов (снотворные средства), этиленгликоля, четыреххлористого углерода, анилина, растворимых солей ртути, мышьяка, кадмия, свинца и др. Особенно эффективен гемодиализ на ранней стадии отравления.

Метод разведения — процесс разбавления или замещения биологической жидкости, содержащей токсические вещества, другой подобной ей биологической жидкостью или искусственной средой для снижения концентрации токсичных веществ и выведения их из организма. К процессам разведения относятся плазмоферез, лечебная лимфорея, перфузия лимфатической системы, лимфостимуляция. Обычно метод разведения является основой для форсированного диуреза, диализа или сорбции.

Обменное переливание крови основано на кровопускании и замещении удаленной крови пострадавшего одногруппной кровью донора. Применяется также замещение плазмы больного плазмой доноров или плазмозаместителями.

Сорбция — процесс поглощения газов, паров или растворенных веществ поверхностью твердого тела или жидкостью. Наибольшими сорбционными свойствами обладают вещества или материалы, имеющие большую суммарную поверхность. Например, белки крови имеют общую площадь раздела фаз 8200 мкм^2 в 1 мкм^3 крови.

Различают биологические, растительные и искусственные сорбенты. В процессах биологической сорбции исключительную роль играет альбумин. Среди растительных сорбентов наиболее широко используется древесный активированный уголь. В последние годы для технических и биологических целей создано большое количество синтетических сорбентов. В медицинской практике используются растительные сорбенты серии СКТ-6а,

ИГИ и т.д., а также искусственные — СГУС, СКН и др. В отличие от диализа и фильтрации при гемосорбции с помощью сорбентов возможно выведение из организма токсичных веществ со средней и большой молекулярной массой. Сорбенты вводятся через рот, и выведение токсичных веществ происходит естественным путем.

Существуют и другие методы искусственной детоксикации организма, подробно рассматриваемые в специальной литературе.

8.3. Антидотная (фармакологическая) терапия

Основоположником антидотной терапии, по-видимому, следует считать Парацельса (1493—1541), который заложил основы современной токсикологии, доказав, что яд — химическое вещество с определенной структурой, от которой зависит его токсичность, и от лекарственного вещества он отличается только величиной дозы.

В дальнейшем развитие химии и биологии позволило предложить для лечебных целей большое число лекарственных химических препаратов. Химические вещества, используемые для лечения отравлений животными, растительными ядами и ядами химической этиологии получили название *антидотов*, или *противоядий*, а способы и методы их применения — *антидотной терапии*.

Антидоты по механизму действия подразделяют на следующие группы:

- предотвращающие поступление яда в кровь;
- обуславливающие детоксикацию яда на стадиях транспорта к биологическим мишеням, вступая в физико-химическое взаимодействие с токсичными веществами;
- проявляющие физиологический антагонизм к яду и характеризующиеся конкретным действием;
- реактивирующие биологические мишени, пораженные токсином;
- стимулирующие биогенное образование реактиваторов;
- обеспечивающие восстановление биогенных веществ, запасы которых истощаются при хронических интоксикациях;
- способствующие выведению яда из организма.

Подробное изучение токсикокинетики химических процессов в организме, механизмов их биохимических превращений и токсического воздействия позволило оценить возможности антидотной терапии как при острых, так и при хронических отравлениях.

Установлено, что при острых отравлениях антидотная терапия достаточно эффективна только в ранней токсикогенной фазе, длительность которой зависит от токсикокинетических особенностей данного ядовитого вещества. Наибольшая продолжительность этой фазы и, следовательно,

сроков антидотной терапии отмечается при отравлениях соединениями тяжелых металлов (8—12 сут.), наименьшая — при воздействии на организм высокотоксичных, но быстро метаболизируемых веществ, например цианидов, ФОС, хлорированных углеводов и др.

Антидотная терапия отличается высокой специфичностью и поэтому может быть использована только при условии достоверного клинико-лабораторного диагноза данного вида острого отравления. В противном случае (при ошибочном введении антидота в большой дозе) может проявиться и его токсическое действие, что значительно усложнит лечение пострадавшего.

Эффективность антидотной терапии острых отравлений значительно снижается при развитии тяжелых нарушений системы кровообращения и газообмена, что требует одновременного проведения необходимых реанимационных мероприятий.

Антидотная терапия играет существенную роль в профилактике состояний необратимости при острых отравлениях, но не оказывает заметного лечебного эффекта при их развитии, особенно в соматогенной фазе. Соматогенная фаза характеризуется практическим отсутствием яда в организме вследствие его выведения или метаболизма, но также и проявляющимися осложнениями — сердечно-сосудистой недостаточностью, воспалением легких и т.д.

Антидотная терапия при подострых и хронических отравлениях имеет свои особенности.

Во-первых, выведение из организма токсичных веществ затруднено в тех случаях, когда наблюдается их депонирование в различных органах и тканях, так как возникает прочная связь яда со структурами клеток. При этом наиболее распространенные методы ускоренного очищения организма, такие как гемодиализ и гемосорбция, оказываются малоэффективными, и антидотная терапия становится основным методом детоксикации.

Во-вторых, основное место в лечении хронических отравлений занимает применение лекарственных препаратов, непосредственно воздействующих на поступивший в организм ксенобиотик и продукты его метаболизма.

Особенностью применения лекарственных средств при антидотной терапии является необходимость их длительного использования повторными курсами.

Некоторые широко распространенные антидоты при отравлениях токсическими веществами приведены в табл. 8.1.

Большую группу антидотов составляют вещества, вступающие с ядами в химическое взаимодействие, в результате которого получаются вещества, безвредные для организма и выделяющиеся с мочой или калом. В качестве антидотов могут применяться и смеси нескольких веществ, вводимых в организм в определенной последовательности или одновременно.

Токсичные вещества и соответствующие антидоты

Виды токсичных веществ	Антидоты
Метанол, этиленгликоль	Алкоголь этиловый (30%-ный раствор внутрь, 5%-ный — в вену)
Грибной яд бледной поганки	Липоевая кислота (20—30 мг/кг в сутки)
Синильная кислота, цианиды	Амилнитрит, метиленовый синий и др.
Метгемоглобинообразователи (анилин, нитраты, нитриты и др.)	Метиленовый синий (1%-ный раствор)
ФОС (фосфамид, метилмеркаптофос, карбофос, хлорофос, метафос и др.)	Дипироксим (15%-ный раствор), диэтиксим (10%-ный раствор), атропина сульфат и др.
Угарный газ, спирты, бензин, ацетон, хлороформ, трихлорэтилен, растворители для красок и др.	Гипербарическая оксигенация, гипервентиляция
Препараты опия (морфин, промедол, кодеин)	Налорфин (0,5%-ный раствор)
Соединения тяжелых металлов и мышьяка	Натрия тиосульфат (30%-ный раствор), тетацин-кальций, пеницилламин, унитиол (5%-ный раствор), сукцимер
Амитриптилин, атропин, димедрол	Физостигмин (эзерин) (0,1%-ный раствор)
Укусы змей, насекомых	Сыворотка специфическая антитоксическая
Медикаменты, растительные яды	Уголь активированный (10 г внутрь) и другие сорбенты

Приведем краткую характеристику наиболее распространенных антидотов.

Амилнитрит (изоамиловый эфир азотистой кислоты) — является эффективным антидотом синильной кислоты HCN, токсическое действие которой состоит в подавлении железосодержащих дыхательных ферментов клеток за счет связывания трехвалентного атома железа этих ферментов. Амилнитрит превращает часть гемоглобина крови в метгемоглобин, способный «снимать» HCN с заблокированных ею железосодержащих ферментов с образованием цианметгемоглобина, в результате чего синильная кислота выводится в виде безвредных роданидов. Амилнитрит является сосудорасширяющим средством.

Антидот ГУМ — смешанное противоядие, состоящее из 25 г таннина, 50 г активированного угля и 25 г жженой магнезии (оксида магния). Применяется при отравлении алкалоидами (никотин, атропин и др.). Однако этот так называемый универсальный антидот оказался малоэффективным, так как его компоненты частично нейтрализуют друг друга.

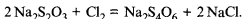
Антидот метиленовый синий (1%-ный раствор) применяют при отравлениях метгемоглобинообразователями (анилином и его производными, нитратами, нитритами, цианидой, в том числе синильная кислотой, оксидом углерода (II), сероводородом). Широко применяется как антисептик в виде 1—3%-ного спиртового раствора при ожогах, фолликулитах и др. Обладает окислительно-восстановительными свойствами, в организме может превращать гемоглобин в метгемоглобин и обратно. На этом основано применение метиленового синего в качестве антидота при отравлении указанными выше ядовитыми веществами. В малых дозах метиленовый синий антидот восстанавливает нарушенную дыхательную функцию тканей, играет роль катализатора при превращении метгемоглобина в гемоглобин, ослабляет образование тиреотропного гормона (вызывающего уродства организмов) гипофиза. Метиленовый синий антидот в больших дозах — гемолитический («кровавый») яд.

Атропин и некоторые производные гидроксиламина NH_2OH являются антидотами против ядовитых ФОС. Последние подавляют фермент холинэстеразу, регулирующий содержание ацетилхолина, который, накапливаясь в организме, приводит к отравлению. Ацетилхолин играет важную роль в процессе нервной деятельности человека и животных, являясь передатчиком (медиатором) нервных импульсов. Действие производных гидроксиламина и ему подобных веществ выражается в основном в восстановлении активности самой холинэстеразы.

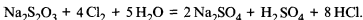
Витамин B_6 (пиридоксал) является антидотом тубазида и фтивазида (последний по химеотерапевтическому действию близок к тубазиду, но менее токсичен). Витамин B_6 является и антидотом пара-аминосалициловой кислоты (ПАСК), применяемой при лечении туберкулеза. Витамин B_6 обладает высокой бактериологической активностью по отношению к бактериям туберкулеза. Это первый из производных изоникотиновой кислоты, нашедший применение как противотуберкулезное средство. На производстве витамин B_6 вызывал контактные дерматиты (кожные заболевания) и sensibilization кожи (повышение чувствительности к вредным веществам).

Липоевая кислота — антидот яда бледной поганки. Играет важную роль в биохимических превращениях, протекающих в живой клетке, функционируя в качестве кофермента систем, осуществляющих окислительное декарбоксилирование α -кетокислот. Роль липоевой кислоты в этих системах состоит в промежуточном переносе водорода и ацильных остатков. Выделяют липоевую кислоту из печени крупного рогатого скота путем гидролиза разбавленной серной кислотой с последующей экстракцией и очисткой на оксиде алюминия. Из 10 т исходного сырья получают около 30 мг кристаллического продукта.

Натрия тиосульфат применяется как антидот при отравлениях соединениями тяжелых металлов и как антихлорное средство. Тиосульфат-ион легко окисляется и другими галогенами до тетрагидрат-иона:



Взаимодействие хлора с тиосульфатом натрия может быть использовано для нейтрализации больших количеств жидкого хлора в аварийных ситуациях:



В результате этой реакции возникает кислая среда, что требует дальнейшей обработки места аварийного выброса (разлива) хлора.

Унитиол, 5%-ный раствор (2,3-димеркаптопропансульфонат натрия) — антидот соединений тяжелых металлов: ртути, меди, хрома, а также мышьяка, висмута и других веществ (но не свинца!). Близок к *2,3-димеркаптопропанолу (БАЛ)*, но менее токсичен, чем последний, и благодаря хорошей растворимости в воде быстрее всасывается в организм. Унитиол относится к группе меркаптосоединений. Он содержит в молекуле две сульфгидрильные SH-группы, способные взаимодействовать с ионами многих металлов с образованием прочных соединений. Унитиол используют также при лечении гепатолентикулярной дегенерации (заболевания, связанного с нарушением обмена меди в организме). Унитиол и другие тиоловые соединения применяют при поражениях галогенарсинами, леизитом и другими веществами, блокирующими сульфгидрильные SH-группы некоторых ферментативных систем, а тиоловые соединения регенерируют эти группы, восстанавливая тем самым их нормальную биохимическую деятельность.

Унитиол взаимодействует не только с соединениями мышьяка и ионами тяжелых металлов, находящихся в крови, но и с уже вступившими во взаимодействие с ферментами и другими белковыми веществами в организме. При этом освобождаются ранее связанные с ионами металлов SH-группы белков и восстанавливаются их функции. Такой механизм объясняется тем, что связь унитиола с ионами тяжелых металлов более прочная, чем связь тех же металлов с SH-группами белков. Соединения унитиола с ионами тяжелых металлов являются малотоксичными, водорастворимыми и поэтому легко выводятся из организма с мочой.

Димеркаптоянтарная кислота (так называемый *сукцимер*) содержит в молекуле две SH-группы и действует аналогично унитиолу.

Пеницилламин (диметилцистеин) также относится к антидотам, содержащим SH-группы. Кроме того, в молекулу пеницилламина включены аминогруппа и карбоксильная группа. В связи с наличием указанных функ-

циональных групп пеницилламин легко образует прочные соединения с металлами, обладающими токсическими свойствами. Пеницилламин используется в качестве антидота при отравлениях соединениями свинца и ртути.

Цистеин — серосодержащая аминокислота. Является эффективным антидотом при отравлении однозамещенными галоидопроизводными алифатических углеводов (бромистый и иодистый метилы, хлористый этил и др.). Эти вещества образуют с цистеином соединения, в виде которых они и выводятся из организма с мочой. С увеличением количества атомов галоида в молекулах галоидопроизводных углеводов эффективность действия цистеина как антидота снижается.

Ацетилцистеин является эффективным антидотом при отравлениях дигалоидопроизводными алифатических углеводов.

Кроме указанных выше, в качестве антидотов широко используются вещества, содержащие группы OH , COOH , SH , NH_2 , способные образовывать с ионами тяжелых металлов внутрикомплексные соединения (хелаты).

Тетрацин-кальций (ЭДТА) относится к антидотам, образующим хелаты с ионами тяжелых металлов. Тетрацин-кальций хорошо растворим в воде, растворе глюкозы, поэтому его вводят в организм внутривенно (капельно) или назначают внутрь в виде таблеток.

Известно много и других антидотов, сведения о которых можно найти в специальной и справочной литературе.

Меры первой помощи при отравлениях наиболее распространенными токсичными веществами приведены в приложении 2.

Глава 9

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

9.1. Предмет и задачи экологической токсикологии

Антропогенное загрязнение окружающей среды является одним из наиболее негативных последствий развития человеческой цивилизации. Изучение поведения химических веществ, их влияния на популяции организмов и биоценозы, разработка системы предупредительных мероприятий в отношении неблагоприятных экологических последствий стали предметом отдельного раздела токсикологии — *экологической токсикологии*.

Данное направление рассматривается как естественное ответвление токсикологии, которое раскрывает действие ксенобиотиков на экосистемы на надорганизменном уровне. Ксенобиотик может оказывать смертельное воздействие на индивидуальные организмы, но не иметь экологического значения. Нередко наблюдается обратная картина: малотоксичный поллютант является экотоксикантом.

Характер действия и опасность экотоксикантов оценивается в проявлении их действия на уровнях:

- организма (заболевания, нарушение репродуктивных функций, гибель);
- популяции (рост заболеваемости, смертности, уменьшение рождаемости, увеличение числа врожденных дефектов развития, гибель популяции);
- биоценоза (нарушение межвидовых взаимоотношений, исчезновение отдельных видов).

Экотоксикология оперирует как категориями общей экологии (экосистема, биоценоз, биотоп, биосфера и др.), общей токсикологии (яд, токсический эффект и др.), так и собственными терминами (экотоксикант, поллютант, суперэкотоксикант и др.).

К *экотоксикантам* (часто используют сходные понятия *поллютант*, *экополлютант*) относят лишь те химические соединения, которые прямо или косвенно могут влиять на состояние популяций и биоценозов. Однако чрезвычайно токсичные и опасные яды не всегда относятся к экотоксикантам. К примеру, не считаются экотоксикантами зарин, зоман, фосген, синильная кислота и другие высоколетучие отравляющие вещества. В то же время диоксид углерода, являющийся составной частью атмосферного воздуха, приобретает все более важное экологическое значение (парниковый эффект).

Поллютанты подразделяются на две группы.

Первая группа — поллютанты, продуцируемые в количествах, при которых не проявляется прямой эффект воздействия на организмы, но нарушаются химические и физические параметры окружающей среды. Например, повышение концентрации CO_2 в атмосферном воздухе вызывает ряд глобальных изменений: парниковый эффект → потепление → повышение уровня мирового океана, опустынивание сельскохозяйственных земель.

Вторая группа — токсичные экотоксиканты: SO_2 и другие оксиды серы закисляют почвы, воды. Они имеют отношение к кислотным дождям. Более подробно о газах, загрязняющих атмосферный воздух, речь пойдет ниже.

В тех случаях, когда экотоксиканты обладают высокой стойкостью (персистентностью), медленно метаболизируются в организмах, накапливаются в них (кумуляция), способны мигрировать в окружающей среде и по пищевым цепям, говорят о *суперэкотоксикантах*. Это хлорорганические пестициды (ХОП), диоксины (в том числе ТХДД — тетрахлордibenзопарадиоксин), тяжелые металлы.

К основным загрязнителям окружающей среды относятся:

- *загрязнители воздуха* — газы (оксиды серы, азота, углерода; хлор, углеводороды, фреоны); пылевые частицы (асбест, угольная пыль, кремний, металлы);

- *загрязнители воды и почвы* — тяжелые металлы (свинец, мышьяк, кадмий, ртуть), пестициды хлорорганические (ДДТ, алдрин), нитраты, фосфаты, нефть и нефтепродукты, органические растворители (толуол, бензол, тетрахлорэтилен), низкомолекулярные галогенированные углеводороды (хлороформ, бромдихлорметан, тетрахлорметан, дихлорэтан), полициклические ароматические углеводороды, полихлорированные бифенилы, диоксины, дибензофураны.

В целом при эколого-токсикологической оценке вещества учитываются несколько характеристик:

- количество вещества, поступающего в окружающую среду;
- стойкость в почве, воде, растениях, воздухе;
- подвижность вещества (миграция в окружающей среде);
- способность к накоплению в биологических объектах;
- токсичность вещества для живых организмов, находящихся в окружающей среде.

Основным предметом экотоксикологии следует считать изменения, вызываемые вредными веществами в биологических системах надорганизменного уровня.

Главными задачами экотоксикологии являются:

- оценка опасности для здоровья человека отдельных химических загрязнителей, а также изменений в окружающей среде, вызванных этими загрязнителями;

- оценка опасности загрязнения для экосистемы в целом и для отдельных ее элементов;
- определение источников опасных загрязнителей;
- использование полученных данных для уменьшения неблагоприятного воздействия на окружающую среду химического загрязнения и разработки необходимых мероприятий, направленных на улучшение состояния биосферы и здоровья населения.

В качестве основных методов оценки влияния токсикантов на биологические объекты и экосистемы экотоксикология использует как традиционные методы изучения механизмов токсического действия, так и развивающиеся в настоящее время методы по использованию биологических показателей — биоиндикацию и биотестирование, которые могут проводиться на разных уровнях организации живого — от молекулярного до экосистемного. При этом становится возможным экологическое формирование среды обитания, направленное на ограничение антропогенных воздействий рамками экологических возможностей биоты.

Экотоксикологию, как и прочие разделы токсикологии, можно рассматривать в рамках трех разделов: экотоксикокинетика, экотоксикодинамика, экотоксикометрия.

Экотоксикокинетика — раздел экотоксикологии, рассматривающий поведение ксенобиотиков (экополлютантов) в окружающей среде (поступление, распределение в элементах окружающей среды — абиотических и биотических, превращение ксенобиотика в среде обитания вида, выведение из среды).

Экотоксикодинамика — раздел экотоксикологии, рассматривающий конкретные механизмы формирования проявлений, последствий неблагоприятного действия чужеродных окружающей среде веществ на биоценоз и отдельные виды, его составляющие.

Экотоксикометрия — наименее разработанный раздел токсикологии окружающей среды. Помимо классических токсикометрических исследований, являющихся базой экотоксикометрии, исследователь (и практик) располагает в настоящее время лишь далекой от совершенства методологией оценки экологического риска.

9.2. Экотоксикокинетика

Поступление экополлютантов в окружающую среду. Совокупность биодоступных ксенобиотиков, находящихся в окружающей среде в определенных количествах, называется *ксенобиотическим профилем среды*. Важным элементом ксенобиотического профиля среды являются чужеродные вещества, содержащиеся в организмах живых существ, поскольку рано

или поздно все они потребляются другими организмами, т.е. обладают биодоступностью.

Ксенобиотический профиль различных регионов Земли формировался, постоянно меняясь, миллионы лет. К числу природных источников ксенобиотиков, в частности тяжелых металлов и их соединений (ртути, свинца, кадмия, хрома, мышьяка и др.), по данным ВОЗ, относятся: переносимые ветром частицы пыли, аэрозоль морской соли, вулканическая деятельность, лесные пожары, биогенные континентальные летучие вещества. Биоценозы, существующие в определенных биотопах, в той или иной степени адаптированы к этим профилям, поэтому последние можно назвать естественным ксенобиотическим профилем данной среды. Хозяйственная деятельность человека существенным образом изменяет естественный ксенобиотический профиль. В среде накапливаются экополлютанты, нередко превращающиеся со временем в экотоксиканты.

В результате производственной деятельности человека в окружающую среду выбрасывается около 100 тыс. наименований химических веществ (табл. 9.1). Это количество в десятки раз превосходит естественные поступления веществ при выветривании горных пород и вулканической деятельности.

Миграция и стойкость химических веществ в окружающей среде. Особенностью поведения поступивших в окружающую среду химических веществ является свойство выходить за пределы района их применения и появляться во всей окружающей среде, что приводит к неконтролируемому глобальному накоплению этих веществ. Миграция веществ в окружающей среде осуществляется многими путями. Перенос веществ в биосфере происходит посредством воздуха и воды. Способность веществ к миграции отражают такие показатели, как летучесть вещества, растворимость в воде, жирах, органических растворителях и др. При рассмотрении скорости движения вещества в системе вода—воздух учитываются такие факто-

Таблица 9.1

Масштабы поступления в биосферу различных загрязнителей

Наименование загрязнителя	Поступление в биосферу, в год
Химические вещества	100 тыс. наименований
Синтетические материалы	60 млн т
Минеральные удобрения	500 млн т
Пестициды	5 млн т
Железо	50 млн т
Жидкий сток	500 млрд м ³
Твердый сток	17,4 млрд т
CO ₂	20 млрд т
SO ₂	150 млн т

ры, как давление пара и растворимость вещества в воде. Важное значение имеют миграция ксенобиотиков внутрь почвы и их перенос дождевыми водами. Миграция в глубокие слои почвы приводит к загрязнению грунтовых вод.

Многочисленные абиотические (происходящие без участия живых организмов) и биотические (происходящие с участием живых организмов) процессы в окружающей среде направлены на ликвидацию экополлютантов.

На пути движения вещества каждый из объектов вступает во взаимодействие с ним, и в зависимости от характера взаимовлияния осуществляется либо полная, либо частичная детоксикация. По этой причине многие ксенобиотики, попав в воздух, почву, воду, не вызывают заметных изменений в экосистемах, поскольку время их воздействия может быть достаточно малым. Вещества, оказывающиеся устойчивыми к процессам разрушения и вследствие этого длительно функционирующими без изменения в окружающей среде, как правило, являются потенциально опасными экотоксикантами.

Стойкость вещества характеризуют периодом его распада на 50, 95 и 99 % (табл. 9.2). В водной среде стойкость химических веществ определяется как их физико-химическими свойствами, так и особенностями водоемов (биологическими — количеством зоофитопланктона, сапрофитов и др., а также температурой воды, pH , количеством растворенного кислорода и др.).

Постоянный выброс в окружающую среду функционирующих без изменения поллютантов приводит к их накоплению. Со временем концентрация токсикантов возрастает до уровня, опасного для наиболее уязвимого (чувствительного) звена биосистемы. После прекращения выброса персистирующего токсиканта он еще длительное время сохраняется в среде.

К числу веществ, длительно функционирующих без изменения в окружающей среде, относятся тяжелые металлы (свинец, медь, цинк, никель, кадмий, кобальт, сурьма, ртуть, хром, а также мышьяк), полициклические полигалогенированные углеводороды (в том числе полихлорированные дибензодиоксины и дибензофураны, полихлорированные бифенилы),

Таблица 9.2

**Период полуразрушения некоторых ксенобиотиков
в окружающей среде**

Поллютант	Период полуразрушения	Среда
ДДТ	10 лет	Почва
ТХДД	9 лет	Вода ($pH = 7,0$)
Атразин	25 мес.	Почва
Бензоперилен	14 мес.	Почва
Фенантрен	138 дней	Вода ($pH = 7,0$)
Карбофуран	45 дней	Почва ($t = 15\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Фосфорилтиохолины	21 день	Почва ($t = 15\text{ }^{\circ}\text{C}$)

некоторые хлорорганические пестициды (ДДТ — дихлордифенилтрихлорэтилэтан, гексахлоран, алдрин, линдан и т.д.) и многие другие вещества.

Трансформация экотоксикантов. 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 ферментов. В основе биопревращений веществ лежат процессы окисления, гидролиза, дегалогенирования, расщепления циклических структур молекулы, отщепления алкильных радикалов (деалкилирования) и т.д. Деградация соединения может завершаться его полным разрушением, т.е. минерализацией (образованием воды, диоксида углерода, других простых соединений). Однако возможно образование промежуточных продуктов биотрансформации веществ, которые могут быть более стойкими и обладать более высокой токсичностью, чем исходный агент. Так, взаимодействие неорганических соединений ртути с фитопланктоном может приводить к образованию более токсичных ртутьорганических соединений, в частности метилртути. По этой причине в 1953 г. в Японии, на берегах бухты Минамато, более 200 человек пострадали от отравления ртутью с тяжелыми поражениями нервной системы (болезнь Минамата). Расследование показало, что в течение 10 лет ртутные отходы производства ацетилена сбрасывались в залив. Ртуть трансформировалась биотой в метилртуть и затем концентрировалась в тканях морских организмов и рыбы, служившей пищей местного населения.

К настоящему времени известно, что кроме ртути алкилированию под действием бактерий способны подвергаться многие металлы: олово, свинец, кадмий и др., а также мышьяк.

Некоторые процессы, происходящие в окружающей среде, способствуют элиминации (выведению) ксенобиотиков из региона, изменяя их распределение в компонентах среды. Перемещение ветром и атмосферными течениями частиц токсикантов или почвы, на которых адсорбированы вещества, ведет к перераспределению поллютантов в окружающей среде. В этом плане характерен пример полициклических ароматических углеводородов (бензпирены, дибензпирены, бензантрацены, дибензантрацены, иденопирены и др.). Бензпирены и другие ПАУ как естественного (главным образом, вулканического), так и антропогенного (выброс металлургического, нефтеперерабатывающего производств, предприятий теплоэнергетики и т.д.) происхождения, активно включаются в биосферный круговорот веществ, переходя из одной среды в другую. При этом, как правило, они связаны с твердыми частицами атмосферной пыли. Мелкодисперсная пыль (1—10 мкм) длительно

сохраняется в воздухе, более крупные пылевые частицы достаточно быстро оседают на почву и в воду близко к месту их образования. При извержении вулканов пепел содержит большое количество ПАУ, причем, чем выше выброс, тем на большее расстояние рассеиваются поллютанты. В 1956 г. при извержении Камчатского вулкана Безымянный высота выброса составила около 45 км, и его пепел долетел до Лондона.

Сорбция веществ на взвешенных частицах в воде с последующим их осаждением приводит к их удалению из толщи воды и накоплению в донных отложениях. Осаждение резко снижает биодоступность загрязнителя.

Накопление загрязнителей в биологических объектах. Любое химическое вещество поглощается и усваивается живыми организмами. Равновесное состояние в процессе усвоения наступает в том случае, если его поступление и выделение из организма происходит с одинаковой скоростью. Установившаяся при этом в организме концентрация называется *концентрацией насыщения*. Если она выше наблюдающейся в окружающей среде, то говорят о накоплении токсиканта в живом организме.

Процесс, посредством которого организмы накапливают токсиканты, извлекая их из абиотической фазы среды (вода, почва, воздух) и из пищи (трофическая передача), называется *биоаккумуляцией*. Результатом биоаккумуляции являются пагубные последствия для самого организма, а также для организмов, использующих данный биологический вид для питания. Способность вещества к биоаккумуляции определяется его токсикокинетическими характеристиками.

Водная среда обеспечивает наилучшие условия для биоаккумуляции соединений, поскольку в воде обитает множество водных организмов, фильтрующих и пропускающих через себя огромное количество воды, экстрагируя при этом токсиканты, способные к кумуляции. Водная биота накапливает вещества в концентрациях, порой в тысячи раз больших, чем их содержится в воде.

Мерой способности данного химического вещества к биоаккумуляции является *фактор биоаккумуляции* — соотношение концентрации поллютанта в тканях рыб и в воде в состоянии равновесия.

Наибольшей способностью к биоаккумуляции обладают липидорастворимые вещества, медленно метаболизирующиеся в организме. Жировая ткань, как правило, — основное место длительного депонирования ксенобиотиков.

В табл. 9.3 представлен фактор биоаккумуляции некоторых поллютантов в организме рыб.

В отличие от водных организмов у наземных животных биоаккумуляция происходит в основном за счет питания.

Биоаккумуляция некоторых поллютантов в организме рыб

Вещество	Фактор биоаккумуляции
ДДТ	127000
ТХДД	39000
Эндрин	6800
Пентахлорбензол	5000
Лептофос	750
Трихлорбензол	183

Химические вещества могут также 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. Сразу после обработки содержание пестицида в воде составило 0,02 *ppm*. Через некоторое время в планктоне ДДТ определялся в концентрации 10, в тканях планктоноядных рыб — 900, хищных рыб — 2700, птиц, питающихся рыбой, — 2100 *ppm*. Таким образом, содержание ДДТ в тканях птиц, не подвергавшихся непосредственному воздействию пестицида, было в 100 000 раз выше, чем в воде, и в 200 раз выше, чем в организме — первом звене пищевой цепи.

У наземных высших растений установлено обогащение токсикантами за счет химических веществ, содержащихся в почве. Усвоение химических веществ растениями из почвы происходит как корневой системой, так и листьями из частиц почвы и пыли. Перенос усвоенных корневой системой веществ в наземную часть растения происходит легче всего для химических соединений средней полярности; усвоение листьями из воздуха веществ, выделившихся из почвы, определяется главным образом липофильными свойствами тканей.

Факторы, влияющие на биоаккумуляцию. Степень накопления вещества в организме в конечном счете определяется его содержанием в среде. Вещества, быстро элиминирующиеся из среды, в целом плохо накапливаются в организме. Так, синильная кислота, хотя и высокотоксичное соединение, в силу высокой летучести не является потенциально опасным экополлютантом.

Липофильность — свойство веществ, способствующее биоаккумуляции. Однако многие липофильные вещества склонны к сорбции на поверхности различных частиц, осаждающихся из воды и воздуха, что снижает их биодоступность. Например, сорбция бенз(а)пирена 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.

После поступления веществ в организм их судьба определяется токсикокинетическими процессами. Вещества, подвергающиеся мегаболическим превращениям в организме, часто накапливаются в меньшем количестве, чем можно было бы ожидать, исходя из их физико-химических свойств (табл. 9.4).

Таблица 9.4

Реальные и расчетные значения фактора биоаккумуляции некоторых токсикантов в тканях рыб

Вещество	Интенсивность биотрансформации	Факторы биоаккумуляции	
		Расчетный	Реальный
Хлордан	Низкая	47 900	38 000
Полихлорбензолы	Низкая	36 300	42 600
Мирекс	Низкая	21 900	18 200
Пентахлорфенол	Высокая	4900	780
Трис (2,3дибромпропилфосфат)	Высокая	4570	3

9.3. Экотоксикодинамика

Экотоксичность — это способность ксенобиотического профиля среды вызывать неблагоприятные эффекты в соответствующем биоценозе. В тех случаях, когда нарушение естественного ксенобиотического профиля связано с накоплением в среде одного поллютанта, можно говорить об экотоксичности этого вещества.

Экотоксичность определяется токсичностью экополлютантов для биоты, составляющей данный биоценоз. Как правило, экотоксичность характеризуется лишь качественно, через понятие «опасность». В зависимости от продолжительности действия экополлютантов на экосистему (популяцию) можно говорить об острой и хронической экотоксичности.

Острое токсическое действие вещества в окружающей среде может явиться следствием аварий и катастроф, сопровождающихся выбросом большого количества даже относительно нестойкого токсиканта, или неправильного использования химикатов.

Истории уже известны такие события. Так, в 1984 г. в г. Бхопал (Индия) на заводе американской химической компании по производству пестицидов «Юнион Карбайт» произошла авария. В результате аварии реактора в атмосферу попало большое количество пульмонотропного вещества метилизоци-

аната. Будучи летучей жидкостью, вещество сформировало нестойкий очаг заражения. Однако в результате валового выброса и высокой токсичности вещества отравлению подверглось около 200 тыс. человек, из них 3 тыс. погибли. Основная причина смерти — остро развившийся отек легких.

Величайшим экологическим бедствием является использование высокотоксичных химических веществ в военных целях. В годы Первой мировой войны воюющими странами было использовано на полях сражений около 120 тыс. т отравляющих веществ. В результате отравление получили более 1,3 млн человек.

Последствия острого экотоксического действия не всегда связаны с немедленной гибелью или острым заболеванием людей, подвергшихся воздействию ЯВ. Например, одним из применявшихся в Первую мировую войну отравляющих веществ был сернистый иприт. Это вещество, являясь канцерогеном (относится к группе I по классификации МАИР), спустя несколько лет стало причиной гибели людей, перенесших острое поражение веществом, от злокачественных новообразований.

С *хронической токсичностью* веществ, как правило, связывают нарушение репродуктивных функций, иммунные сдвиги, заболевания эндокринных органов, пороки развития, аллергизацию и т.д. Однако длительное неоднократное воздействие токсиканта на среду может приводить и к смертельным исходам среди особей отдельных видов. Это наблюдается при действии веществ с высокой способностью к биоаккумуляции. Необходимо учитывать, что многие вещества могут вызывать острые токсические эффекты, хроническая токсичность выявляется далеко не у каждого соединения. Косвенным показателем опасности вещества при его длительном действии на организм является соотношение концентраций, вызывающих острые и хронические (порог токсического действия) эффекты. Если это соотношение менее 10, то вещество рассматривается как малоопасное при длительном воздействии.

В большинстве случаев экотоксикология сталкивается именно со случаями хронической экотоксичности. По сути хроническое воздействие экполлютантов — основная проблема экологии.

Механизмы взаимодействия ксенобиотиков с биогеоценозом, посредством которых вещества могут вызывать неблагоприятные эффекты в биогеоценозах, многочисленны, и, вероятно, в каждом конкретном случае — уникальны. Основными среди них являются прямое и опосредованное действия.

Прямое действие — это непосредственное поражение организмов определенной популяции или нескольких популяций (биоценоза) экотоксикантом или совокупностью экполлютантов данного ксенобиотического профиля среды.

Прямое действие токсикантов выражается:

- в массовой гибели представителей чувствительных видов организмов (например, применение эффективных пестицидов приводит к массовой гибели вредителей — насекомых или сорняков, и на этом токсическом эффекте строится стратегия использования химикатов);
- развитию аллобиотических состояний и специфических форм токсического процесса (например, в увеличении числа новообразований, снижении репродуктивных возможностей в популяциях людей, проживающих в регионах, загрязненных экотоксикантами);
- эмбриотоксическом действии экополлютантов (например, ДДТ, накапливаясь в тканях птиц, приводит к истончению скорлупы яиц, в итоге птенцы не могут быть высижены и погибают).

Опосредованное действие — это действие ксенобиотического профиля среды на биотические или абиотические элементы среды обитания популяции, в результате которого условия и ресурсы среды перестают быть оптимальными для существования вида. Опосредованное действие ксенобиотического профиля среды на биотические или абиотические элементы среды обитания популяции может приводить:

- к сокращению пищевых ресурсов среды обитания (например, для борьбы с вредителями лесного хозяйства — гусеницами листовертки-почкоеда — был применен фосфорорганический пестицид, быстро деградирующий в среде, но в результате резкого снижения числа гусениц от бескормицы погибло около 12 млн птиц);
- взрыву численности популяции вследствие уничтожения вида-конкурента (например, воздействие пестицидов для борьбы с вредителями растений привело к интенсивному размножению малочисленных ранее клещей-хлופкоедов).

Многие токсиканты способны оказывать как прямое, так и опосредованное, т.е. смешанное действие. К веществам, обладающим смешанным механизмом действия, в частности, относятся гербициды.

9.4. Экотоксикометрия

Все виды количественных токсикологических исследований в полной мере используются для определения экотоксичности ксенобиотиков. Острая токсичность экополлютантов определяется экспериментально на нескольких видах организмов, являющихся представителями различных уровней трофической организации в экосистеме (водоросли, растения, беспозвоночные, рыбы, птицы, млекопитающие).

Для оценки и контроля содержания токсических веществ в объектах водной среды используют два метода: дифференциальный и комплекс-

ный. *Дифференциальный контроль* токсических веществ включает использование критериев ПДК для ограничения концентраций конкретных токсикантов. *Комплексный метод* опирается на использование биотестирования. Такие методы применяют для анализа водных экосистем, а в последние годы — и для почвенных. Наиболее часто методы биотестирования с использованием стандартных тест-организмов применяют для оценки токсичности сточных вод. Токсичность сточных вод количественно выражается через летальную концентрацию ЛК₅₀ или степень разбавления сточной воды, при которой гибнет 50 % особей тест-организмов. Измерение степени токсичности как параметра сточных вод можно использовать для лимитирования стока. Параметр токсичности не отражает содержания в воде отдельных токсических компонентов водной среды, а служит интегральной характеристикой сточных вод. При использовании биотестов необходимо учитывать, что разные виды организмов проявляют различную чувствительность к токсикантам. Зачастую между видами, подвергающимися воздействию одного и того же токсиканта, наблюдается значительная разница по величине эффекта. Диапазон различий сильно зависит и от природы токсиканта.

Агентство по защите окружающей среды США требует при оценке критериев качества воды, содержащей некий токсикант, определения его токсичности по крайней мере на восьми различных видах пресноводных и морских организмов (16 тестов). Неоднократно делались попытки ранжировать виды живых существ по их чувствительности к ксенобиотикам. Однако для различных токсикантов чувствительность к ним живых существ различна. Более того, использование в экотоксикологии «стандартных видов» представителей определенных уровней экологической организации для определения экотоксичности ксенобиотиков, с научной точки зрения, не корректно, поскольку чувствительность животных даже близких видов порой существенно разнится.

Некоторые сведения, позволяющие оценить токсичность веществ для рыб, птиц и млекопитающих, представлены в табл. 9.5.

Таблица 9.5

Группы токсичности ксенобиотиков для позвоночных животных

ЛК ₅₀ для рыб, мг/л	ЛД ₅₀ для птиц и млекопитающих, мг/кг	Степень токсичности ЯВ	Пример токсиканта
Более 100	Более 5000	Малотоксичные	Барий
10—100	500—5000	Умеренно токсичные	Кадмий
1—10	50—500	Высокотоксичные	Дихлорбензол
Менее 1	Менее 50	Чрезвычайно токсичные	Алдрин

При оценке хронической экотоксичности вещества необходимо учитывать следующие обстоятельства.

1. Определение коэффициента опасности является лишь первым звеном в исследовании экотоксического потенциала вещества. В лабораторных условиях пороговые концентрации хронического действия токсикантов определяют, оценивая показатели летальности, роста, репродуктивных способностей группы. Изучение других последствий хронического действия веществ порой приводит к иным числовым характеристикам.

2. Исследования токсичности проводят на животных, пригодных для содержания в лабораторных условиях. Получаемые при этом результаты нельзя рассматривать как абсолютные. Токсиканты могут вызывать хронические эффекты у одних видов и не вызывать у других.

3. Взаимодействие токсиканта с биотическими и абиотическими элементами окружающей среды может существенно сказаться на его токсичности в естественных условиях. Однако экспериментальное изучение таких процессов в условиях лаборатории практически невозможно.

Специфическим методом экотоксикометрии является *оценка экологического риска*. Загрязнение среды как сложный многофакторный процесс проявляется в различных формах нарушения здоровья людей. Общеизвестно, что здоровье человека — главенствующий системообразующий фактор при изучении отклика биологических систем на техногенное воздействие.

Оценивая экологическую обстановку, необходимо определить вероятность неблагоприятного воздействия на здоровье человека вредных веществ, загрязняющих среду обитания или производственную среду. Это направление исследований называют оценкой риска.

Риск — количественный эквивалент одной из причин какого-либо неблагоприятного явления (эффекта). Экологический риск связан с любой техногенной деятельностью. При этом традиционно выделяют два вида экологического риска: *аварийный* и *кумулятивный*. Первый является результатом внезапных отклонений от нормального режима функционирования технических систем. Как правило, последствия этого вида риска при его реализации носят преимущественно локальный характер, но могут проявляться и в широком масштабе. Второй вид риска связан с последствиями, приводящими к локальным, региональным и, даже, глобальным эффектам — таким, например, как изменение климата, истощение озонового слоя атмосферы и др., но являющимися результатом накопления (аккумуляирования) ряда неблагоприятных процессов в окружающей среде при «нормальном» функционировании технических систем.

Количественная оценка экологического риска связана с определенными трудностями, обусловленными сложностью экосистем, недостаточнос-

тью изучения характеристик экотоксикологической опасности, разнообразием и большим количеством ксенобиотиков, используемых в хозяйственной деятельности.

На первом этапе оценки экологического риска осуществляется выявление проблем, обусловленных загрязнением окружающей среды (рис. 9.1). При этом формируется банк данных о состоянии здоровья населения по результатам контроля службы здравоохранения (блок параметров состояния здоровья населения) и содержании загрязняющих веществ в окружающей среде по данным метеорологических служб (блок параметров состояния окружающей среды).

На втором этапе формируются данные по управлению риском. Управление риском начинается с установления стандартов качества окружающей среды и выражается в нормировании концентрации ксенобиотиков в воздухе, воде и почве в зоне обитания людей.

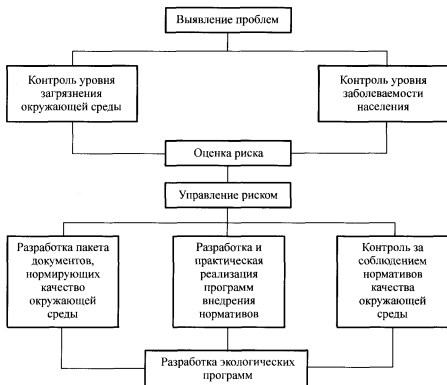


Рис. 9.1. Основные этапы оценки экологического риска

Оценка риска может быть использована при подготовке и принятии законодательных и политических решений, связанных с возмещением вреда, причиняемого здоровью граждан. Таким образом, при выяснении причинно-следственных связей между здоровьем населения и загрязнением окружающей среды необходимо обладать двумя блоками соответствующей информации: с одной стороны — показателями здоровья людей, с другой — данными о состоянии окружающей среды.

К основным факторам состояния окружающей среды, учитываемым при оценке экологического риска относятся:

- 1) загрязнение атмосферного воздуха;
- 2) загрязнение воды и почвы;
- 3) бытовые и дорожно-транспортные условия;
- 4) чрезвычайные ситуации техногенного характера.

В табл. 9.6 показан относительный вклад источников экологической опасности и риска в техногенную нагрузку на среду обитания.

Таблица 9.6

Распределение источников экологической опасности и риска по их вкладу в техногенную нагрузку на среду обитания

Источники экологической опасности и риска	Относительная доля, %
Тяжелые металлы и мышьяк	28
Органические токсиканты (ПАУ и др.)	27
Смешанные отходы (неорганические и органические)	20
Пестициды	15
Радионуклиды (^{137}Cs и др.)	6
Газы (диоксид серы, оксид азота, озон и др.)	3
Микроорганизмы, созданные генной инженерией	1

9.5. Экологическое нормирование

Воздушная среда. При санитарной оценке экотоксичности поллютантов используется несколько видов предельно допустимых концентраций загрязняющих веществ, в том числе ПДК рабочей зоны ($\text{ПДК}_{\text{р.з.}}$), максимальная разовая ($\text{ПДК}_{\text{м.р.}}$), среднесуточная ($\text{ПДК}_{\text{с.с.}}$) (подробно эти концентрации рассмотрены в гл. 4).

Для предотвращения загрязнения атмосферы введены нормативы на выбрасываемые отдельными источниками загрязнения вредные вещества — *предельно допустимый выброс* (ПДВ). ПДВ — это количество вредных соединений, выбрасываемое в единицу времени, которое в сумме с выбросами из других источников не создает в приземном слое воздуха концентрацию, превышающую ПДК. ПДВ рассчитывают по методикам, разработанным Госкомгидрометом. При этом для каждого предприятия

учитываются перспектива развития производства и климатические условия местности.

Если в воздухе населенных пунктов концентрация вредных веществ превышает ПДК, а выбросы не могут быть уменьшены по объективным причинам, то на некоторый срок устанавливаются *временно согласованные выбросы* (ВСВ).

ПДК некоторых вредных веществ в воздухе приведены в табл. 9.7.

Поверхностные воды. Нормативы качества введены для поверхностных вод различных категорий использования: хозяйственно-питьевого, культурно-бытового, рыбохозяйственного. Для первых двух категорий основными являются санитарно-гигиенические нормативы (табл. 9.8).

Почва. ПДК загрязняющих веществ определяются особенностями восстановления почв, химическим составом токсикантов и их токсичностью. Загрязняющие вещества поступают в почву из атмосферного воздуха, с поливными водами, в качестве твердых отходов, при внесении различных удобрений и пестицидов.

Восстановление биологической продуктивности почв, загрязненных тяжелыми металлами, — одна из важных и сложных проблем сохранения

Таблица 9.7

Предельно допустимые концентрации некоторых вредных веществ в воздухе

Вещество	ПДК, мг/м ³	
	максимальная разовая	среднесуточная
NH ₃	0,2	0,2
Ацетон	0,35	0,35
Ртуть	—	0,0003
Свинец	—	0,0007
SO ₂	0,5	0,05
H ₂ S	0,008	0,008
CO	5	1
Хлор	0,1	0,03
Хлорофос	0,04	0,02

Таблица 9.8

ПДК некоторых вредных веществ в водных объектах хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначений

Вещество	ПДК, мг/л	Вещество	ПДК, мг/л
Алюминий	0,5	Аммиак (по азоту)	2,0
Ацетон	2,2	Бенз(а)пирен	0,000005
Бензин	0,1	Кадмий	0,001
Железо	0,3	Марганец	0,1
Медь	1,0	Нефть	0,1
Ртуть	0,0005	Цинк	1,0
Нитраты (по NO ₃)	45,0		

агроценозов. В настоящее время для некоторых тяжелых металлов установлены *ориентировочно допустимые количества* (ОДК) их содержания, которые используются в качестве ПДК (табл. 9.9).

Проблемы экологического нормирования. При решении задач экологической токсикологии приходится исходить из признания невозможности полного предотвращения загрязнения природной среды даже при условии совершенствования производства.

Было бы неправильно считать, что вопрос регламентации антропогенного влияния возник лишь в последние годы. В широком практическом плане перед человеком всегда стояла проблема: что, где и сколько можно позволить себе при взаимодействии с природой. Требовалось подбирать для земледелия соответствующие культуры, соблюдать агротехнику, сроки и нормы сева, регулировать интенсивность полива, пастбищных нагрузок и т.д. Добавим к этому богатую практику лесоустройства, в частности использование расчетных лесосек.

В настоящее время нормирование загрязняющих веществ в природных биоценозах базируется на санитарно-гигиенических принципах и нормах, т.е. на приоритетности защиты, прежде всего человека. Из этих принципов исходят токсикологи и гигиенисты при установлении ПДК различных веществ в воде, воздухе, почвах и продуктах питания.

Вместе с тем современные гигиенические нормативы содержания вредных веществ в окружающей среде (воздух, вода, почва, продукты питания), ориентированные на защиту от прямого токсического влияния прежде всего систем организменного и суборганизменного уровней не может гарантировать сохранность природной среды. Свидетельством недостаточности классических токсикологических подходов являются расширяющиеся площади деградированных токсическим загрязнением наземных и водных экосистем, отдельные компоненты которых более чувствительны к токсикантам, чем человек. Поэтому соблюдение гигиенических ПДК еще не

Таблица 9.9

ОДК тяжелых металлов в почве

Металл	ОДК, мг/кг	Форма элемента
Ртуть	2,1	Валовое содержание
Свинец	32,0	То же
Хром	0,05	»
Марганец	1500	»
Ванадий	150	»
Медь	3,0	Подвижные соединения
Никель	4,0	То же
Цинк	23,0	»
Кобальт	5,0	»

гарантирует защиту природных комплексов (в основном за счет эффектов биотрансформации и аккумуляции токсикантов).

Например, при длительном воздействии сернистого газа в концентрациях, не превышающих санитарно-гигиенические нормы для воздуха, серьезно поражаются хвойные леса. Известно также, что лишайники гибнут в городской атмосфере, которая по санитарно-гигиеническим стандартам считается допустимой для человека. Во многих странах, в том числе и в России, нередки случаи использования питьевой воды, в которой могут выжить далеко не все пресноводные организмы. При некоторых загрязнении почвы нефтью или тяжелыми металлами сильно страдает почвенная мезофауна, в то время как сельскохозяйственная продукция с этих участков может соответствовать санитарным нормам для продуктов питания. Перечисление подобных примеров можно продолжать, но уже понятно, что не все объекты природных биоценозов можно «нормировать» по регламентам человека. Здесь требуются другие подходы, учитывающие надорганизменный характер экологической токсикологии и ее прикладных аспектов.

Определяющими в стратегии экологического нормирования должны быть принципы сохранности естественных природных экосистем, а не замена или приспособление их к нуждам человека.

Любые подходы к экологическому нормированию основаны на понятии допустимой нагрузки. В широком смысле под допустимым антропогенным воздействием на природную среду следует понимать такое, которое не влияет на качество природной среды или изменяет ее в допустимых пределах, т.е. не разрушает существующие экосистемы и не вызывает неблагоприятных последствий у важнейших популяций, в первую очередь у человека.

Экологическое нормирование на ландшафтно-географическом уровне может быть реализовано через обоснованный выбор ограниченного числа биогеоценозов, подлежащих регламентации. В равной мере нормирование нагрузки на отдельные биоценозы может быть осуществлено через регламентацию состояния отдельных популяций или их сообществ, отнесенных к критическим звеньям соответствующих биоценозов.

Разработка экологических нормативов возможна лишь на основе количественной оценки ограниченного числа параметров, характеризующих состояние регламентируемого объекта. Это предполагает необходимость существенной формализации и упрощения реальных процессов функционирования природных популяций и их взаимоотношения с компонентами биоценоза. Выделяемые показатели должны отражать неспецифические ответы систем на разнообразные виды токсического воздействия, что позволит рассматривать их в качестве характеристик сочетанного действия многих токсических факторов и оценить их влияние интегральными показателями.

Только единая система экологического и санитарного нормирования в состоянии сегодня обеспечить благополучие человека и природной среды и их защиту от возрастающего пресса промышленности и сельского хозяйства. Таким образом, в экологической токсикологии при нормировании должны быть представлены три направления:

1) полевые исследования конкретных территорий, подверженных токсическому влиянию;

2) экспериментальное изучение механизмов токсичности;

3) теоретические разработки концепции устойчивости природных систем.

В современных условиях обеспечение сохранности природных экосистем и благополучие человечества возможно лишь на пути полной взаимной интеграции этих направлений.

9.6. Характеристика некоторых экотоксикантов, опасных для человека

В качестве экотоксикантов наибольшую опасность для человека представляют вещества, длительно сохраняющиеся в окружающей среде и организме и способные, действуя в малых дозах, инициировать хронические интоксикации, аллобиотические состояния и специальные формы токсического процесса. К числу таких экотоксикантов прежде всего относятся полигалогенированные ароматические углеводороды и некоторые металлы: ртуть, свинец, кадмий и др. (их характеристики даны в гл. 7), а также ФОС и ХОС.

Полигалогенированные ароматические углеводороды (ПАУ). Эта группа веществ включает в себя галогенпроизводные некоторых ароматических углеводородов, например диоксина, дибензофурана, бифенила, бензола и др. ПАУ могут образовываться при взаимодействии хлора с ароматическими углеводородами в кислородной среде, в частности при хлорировании питьевой воды, сжигании осадков сточных вод, термическом разложении химических продуктов, выхлопах автомобилей и т.д.

Диоксины. В настоящее время насчитывается несколько десятков семейств этих ядов, а общее число соединений превышает тысячу.

2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (ТХДД, диоксин) — самый токсичный представитель данной группы. ТХДД относится к суперэкотоксикантам. Это кристаллическое вещество, хорошо растворяющееся в липидах и органических растворителях, особенно в хлорбензоле. В воде не растворим, не летуч.

Диоксины отличаются необычайной стойкостью, накапливаются в организмах животных, передаются по пищевым цепям. Диоксины, поступившие в организм с зараженной пищей или ингаляционно, подвергаются медлен-

ной биотрансформации. Значительная часть токсиканта накапливается в жировой ткани. Период полувыведения у человека — пять—семь лет. Для токсического процесса характерен продолжительный скрытый период. Течение даже острого поражения крайне вялое. В клинической картине наблюдается вначале синдром общей интоксикации (истощение, общее угнетение, лейкоцитоз и другие симптомы). Позднее добавляются симптомы органоспецифической патологии, характерно эмбриотоксическое и тератогенное действие. ТХДД обладает выраженными канцерогенными свойствами.

Полихлорированные бифенилы (ПХБ). Это класс синтетических хлорсодержащих полициклических соединений, используемых в качестве инсектицидов. Они находят широкое применение при производстве электрооборудования, охлаждающих жидкостей, в качестве наполнителей при производстве красителей, смазочных материалов для турбин. При остром воздействии ПХБ обладают сравнительно низкой токсичностью. Смертельная доза колеблется от 0,5 до 11,3 г/кг. В организм человека ПХБ могут проникать через кожу, легкие, ЖКТ. Попад в кровь, вещества быстро накапливаются в печени и мышцах, оттуда перераспределяются в жировую ткань. ПХБ метаболизируют в основном в печени с образованием гидроксилированных фенольных соединений. Основные пути выведения — с желчью в содержимое кишечника и через почки с мочой. Период полувыведения ПХБ из организма человека — до трех лет. Действие ПХБ приводит к падению массы тела, выпадению волос, отекам, угнетению костного мозга, нарушению репродуктивных функций. Получены многочисленные данные, свидетельствующие о мутагенном действии ПХБ.

Хлорированные бензолы (ХБ). Эта группа химических соединений используется в качестве органических растворителей, пестицидов, фунгицидов, компонентов химического синтеза. Химическая структура ХБ определяется количеством атомов водорода, замещенных атомами хлора в молекуле бензола. Как правило, воздействию ХБ подвергается персонал химических предприятий. Однако в последнее время достаточно большое количество ХБ обнаруживают и в окружающей среде — воздухе, почве, воде. Чем выше степень хлорирования молекулы, тем ниже растворимость в воде. ХБ — липофильные вещества, способные к биоаккумуляции в тканях животных и человека. Метаболизируют в печени до хлорированных фенолов. Часть поступивших в организм ХБ связываются с клеточными белками и подвергаются превращениям путем дегалогенирования молекулы. Хлорированные фенолы выделяются с мочой и калом. ХБ способны вызывать поражение печени, почек, щитовидной железы.

Фосфорорганические пестициды (ФОП). В настоящее время известны десятки тысяч фосфорорганических соединений. Многие из них на-

шли применение в качестве пестицидов для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур и некоторыми видами животных с целью повышения урожайности и сохранения материальных ценностей, созданных человеком.

ФОП могут находиться в различных агрегатных состояниях, большинство из них представляют собой маслянистую жидкость, либо кристаллический порошок. Нерастворимы или мало растворимы в воде, хорошо растворимы в органических растворителях, маслах и жирах. Многие обладают неприятным запахом. Среди ФОП имеются вещества с различной степенью летучести. В окружающей среде ФОП мало устойчивы, легко гидролизуются в щелочной среде ($pH > 8$), в меньшей степени — в кислых растворах ($pH < 2$). Большинство ФОП разлагаются в растениях, почве, воде в течение месяца.

Применяемые пестициды должны удовлетворять следующим требованиям:

- высокая избирательность действия в отношении организмов-мишеней;
- безвредность для человека;
- малая устойчивость в окружающей среде.

Однако все ФОП обладают определенной, иногда высокой токсичностью для человека. При обработке растений могут создаваться концентрации, опасные как для живой природы, так и для здоровья людей.

Номенклатура ФОП чрезвычайно обширна; широкое применение находят: азунтол, бидрин, бирлан, бромфос, дихлофос, карбофос, меназон, меркаптофос (систокс, деметон), метафос, метилмеркаптофос, октаметил, тиофос, фозолон, фосфамид, фталофос (имидан) и др.

Постоянно исследуются и производятся новые пестициды. При этом на смену высоко опасным для человека препаратам приходят менее опасные.

Механизмы влияния ФОП на биологический объект характеризуются однотипностью, в небольшой степени варьируя от одного вещества к другому. В настоящее время установлено, что главный фактор, вызывающий нарушения функций организма, состоит в действии ФОП на ферментные системы, в первую очередь на холинэстеразу, катализирующую гидролитическое расщепление ацетилхолина.

В случаях снижения активности холинэстеразы и накопления вследствие этого в крови и тканях ацетилхолина возникает ряд расстройств в виде возбуждения нервной системы. Происходят сужение бронхов (бронхоспазм), усиление слюно- и потоотделения, сужение зрачков, снижение ритма сердечной деятельности, усиление моторики желудка и кишечника, падение кровяного давления и т.д.

Многие ФОП оказывают подавляющее действие на другие ферментные системы. При отравлениях наблюдаются снижение свертываемости крови,

накопление в организме молочной кислоты. Под действием пестицидов нарушается калий-натриевый обмен.

Признаки интоксикации ФОП могут проявляться сразу или спустя несколько часов после воздействия. Отравления развиваются при попадании этих веществ через ЖКТ, дыхательные пути и кожные покровы. Условно процесс интоксикации можно разделить на несколько стадий.

Первая стадия характеризуется психомоторным возбуждением, миозом, стеснением в груди, одышкой, появлением влажных хрипов в легких, потливостью, повышением артериального давления.

На второй стадии отмечаются клонико-тонические судороги, нарушение дыхания из-за нарастающей бронхореи, коматозное состояние.

Третья стадия характеризуется угнетением дыхательного центра вплоть до полной остановки дыхания. Поддержание жизни возможно только путем аппаратного дыхания, в дальнейшем происходят паралич дыхательных мышц и конечностей, расстройство сердечного ритма, падение артериального давления.

Хлорорганические пестициды (ХОП). ХОП представляют собой хлорпроизводные многоядерных углеводородов, циклопарафинов, бензола и др. Большинство из них плохо растворимы в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях и жирах. Большинство ХОП устойчивы к температурному воздействию, влаге и другим факторам внешней среды. В силу значительной химической стойкости ХОП десятилетиями сохраняются в почве, накапливаясь при систематическом их применении.

Характерным и отрицательным свойством ХОП является высокая способность к кумуляции. Повторное попадание в организм различными путями способствует развитию хронических отравлений. Положительным свойством ХОП является их относительно меньшая токсичность по сравнению с ФОП.

ХОП накапливаются преимущественно в органах и тканях, богатых жирами и липоидами. Из организма они выводятся в основном через ЖКТ.

ХОП — яды политропного действия с преимущественным поражением центральной нервной системы и паренхиматозных органов, в частности печени.

Среди ХОП широко известен ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан), ранее производимый в больших количествах. За многие годы обнаружилась его очень высокая стойкость в окружающей среде и высокая токсичность для человека, в то время как организмы-мишени приобрели к нему иммунитет. Близкие к ХОП по своим свойствам и неблагоприятному воздействию на среду являются: метоксихлор (близкий аналог ДДТ), мирекс, алдрин, хлордан, линдан, гексахлорциклогексан (ГХЦГ).

Глава 10

РАДИАЦИОННАЯ ОПАСНОСТЬ

10.1. Радиационный фон

Естественный радиационный фон. На население земного шара непрерывно действует природный радиационный фон. Это постоянный компонент обитания в биосфере, к действию которого человек и все живые организмы приспособились. Естественный радиационный фон складывается из трех составляющих:

- космическая радиация (протоны, α -, β -, γ -излучения, электромагнитное излучение);
- излучение естественных радиоактивных веществ, присутствующих в почве;
- излучение радиоактивных веществ, находящихся в организме и попадающих в организм с воздухом, пищей, водой.

Суммарная доза, создаваемая естественным излучением, варьирует в довольно широких пределах и зависит от солнечной и космической активности, природных условий. Естественный радиационный фон дает примерно треть так называемой *популяционной дозы общего фона*, т.е. средней дозы ионизирующего излучения, которая приходится на долю каждого жителя страны, континента за год.

Техногенно усиленный радиационный фон. Еще одну треть дозы получает человек при медицинских процедурах — рентгенографии, флюорографии, просвечиваниях и т.д. Остальную часть популяционной дозы дает пребывание человека в современных зданиях. В строительных материалах (кирпиче, бетоне и др.) присутствуют, хотя и в малых количествах (иногда — в значительных), радиоактивные элементы, например уран, торий, радон, радиоактивный изотоп калия и др.

Дополнительный вклад в техногенно усиленный фон вносят выбросы современных тепловых станций, работающих на угле, поскольку уголь содержит рассеянные радиоактивные элементы, концентрирующиеся при сжигании топлива и рассеиваемые в атмосферу с последующим выпадением их на почву.

При полетах на самолетах человек также получает повышенную дозу ионизирующего излучения. На высоте 12 000 м естественный радиационный фон увеличивается в 1,5—2 раза, а в связи с этим соответственно увеличивается и доза облучения человека.

Потенциальную опасность как внешнего, так и внутреннего облучения представляет перевозка железнодорожным и другими видами транспорта опасных грузов класса 7 (радиоактивные материалы). К типу таких грузов относятся: радиоактивное сырье (руды урана и тория), ядерное топливо, радиоактивные отходы и изотопная продукция.

Выброс радиоактивных веществ и материалов в окружающую среду возможен в результате аварий на атомных электростанциях, а также при нарушении требований техники безопасности переработки и условий захоронения радиоактивных отходов. Есть также определенная вероятность облучения при производстве и использовании различных радионуклидов в технике, науке и медицине. Таким образом, существует не только потенциальная, но и реальная опасность облучения как персонала, имеющего прямое отношение к работе с радиоактивными веществами и материалами, так и населения определенного региона, страны, континента.

10.2. Единицы радиоактивности

Для количественной характеристики радиоактивного излучения и его действия на биологические объекты используют несколько единиц. Это обстоятельство связано с существованием различных видов излучений и особенностями их действия на живые организмы.

Активность радиоактивного источника характеризуют числом распадов, происходящих в единицу времени, и выражают в *беккерелях* (Бк):

$$A = dN_0 / dt.$$

Активность того или иного вещества, радиоактивного изотопа определяется количеством атомов, распадающихся в единицу времени, и, следовательно, число испускаемых частиц и γ -квантов ионизирующего излучения прямо пропорционально его активности.

В результате распада количество радиоактивных атомов вещества уменьшается с течением времени. Соответственно снижается и его активность. Уменьшение активности подчиняется экспоненциальному закону:

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

где C_t — активность вещества по прошествии времени t ;

C_0 — активность вещества в начальный момент;

T — период полураспада.

Период полураспада $T_{1/2}$ характеризуется временем, за которое количество радиоактивного изотопа уменьшается на половину. Период полураспада для каждого радионуклида имеет определенное значение и может составлять от долей секунды до миллиардов лет. Так, периоды полураспада

нуклидов ^{238}U , ^{60}Co и ^{215}At равны $4,468 \cdot 10^9$ лет, 5,271 года и $1 \cdot 10^{-4}$ с соответственно.

Под действием излучений, испускаемых радиоактивными изотопами, в облучаемом объекте возникают и накапливаются различные нарушения. Принято считать (хотя в настоящее время все чаще подвергается сомнению), что изменения, происходящие в облучаемом веществе или организме, полностью определяются *поглощенной энергией радиоактивного излучения*. Поглощенная энергия излучения служит удобной физической величиной, характеризующей действие радиации на организмы.

На VII Международном конгрессе радиологов, который состоялся в 1953 г. в Копенгагене, энергию любого вида излучения, поглощенную в одном килограмме вещества, рекомендовано называть *поглощенной дозой*:

$$D = dW / dm.$$

Единица поглощенной дозы — грей (Гр) соответствует поглощению 1 Дж энергии любого вида ионизирующего излучения в 1 кг облученного вещества.

На практике часто используется и устаревшая единица поглощенной дозы — рад (rad, по первым буквам английского словосочетания *radiation absorbed dose* — поглощенная доза излучения). Один рад соответствует такой поглощенной дозе, при которой количество энергии, которая выделяется 1 г любого вещества, равно 100 эрг, независимо от вида и энергии ионизирующего излучения. Таким образом, для любого облучаемого материала:

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

Отклик живого организма на облучение определяется не столько поглощенной дозой, сколько микроскопическим (т.е. на уровне отдельных молекул) распределением энергии по чувствительным структурам живых клеток. Поэтому возникла необходимость ввести такую измеряемую величину, которая учитывала бы не только выделение энергии, но и биологические последствия облучения. Из соображений простоты и удобства биологические эффекты, вызванные любыми ионизирующими излучениями, принято сравнивать с действием на организм рентгеновского или γ -излучения. Удобство в этом случае состоит в том, что для рентгеновского излучения заданные дозы и их мощности сравнительно просто получают (например, с помощью калиброванных источников рентгеновского излучения), хорошо воспроизводятся и надежно измеряются.

Чтобы можно было сравнивать воздействие других видов излучения с рентгеновским или γ -излучением, введена так называемая эквивалентная доза.

Эквивалентная доза определяется как произведение поглощенной дозы на некоторый коэффициент качества (K), зависящий от вида излучения:

$$D_{\text{экв}} = DK.$$

Единицей эквивалентной дозы любого вида излучения в биологической ткани, которое создает такой же биологический эффект, как и поглощенная доза в 1 Гр образцового рентгеновского или γ -излучения, является *зиверт* (Зв).

Коэффициент качества для γ -излучения принят равным единице; для тепловых нейтронов $K = 1$; для быстрых нейтронов $K = 10$; для α -частиц $K = 20$. Это значит, что в последнем случае даже сравнительно малые поглощенные дозы излучения могут вызывать серьезные поражения организма.

Эквивалентную дозу можно выражать и в *бэрах* (бэр — биологический эквивалент рентгена):

$$1 \text{ Зв} = 100 \text{ бэр}.$$

Органы чувств человека не могут зафиксировать наличие радиации. Поэтому без специальных приборов мы не можем судить ни об уровне радиации, ни о ее наличии или отсутствии, а следовательно, и о грозящей опасности. В приборах для обнаружения радиации должны использоваться те же радиационные эффекты, которые причиняют вред живым организмам, в частности ионизация частиц воздуха. В качестве такой единицы в 1928 г. был принят *рентген* (Р).

В современной дозиметрии рентген рассматривается не как единица, характеризующая поглощенную энергию и тем самым напрямую связанная с биологическим эффектом, а как единица, определяющая ионизирующую способность рентгеновского и γ -излучений в 1 см³ воздуха.

Экспозиционная доза (Кл/кг) определяется по ионизации воздуха и представляет собой отношение суммарного заряда всех ионов одного знака, созданных в воздушном объеме ионизирующим агентом, к массе воздуха в этом объеме:

$$D_{\text{экс}} = dQ / dm$$

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

Основные единицы радиоактивности, их размерности и часто встречающиеся в литературе внесистемные единицы (кюри, рад, бэр, рентген) приведены в табл. 10.1.

Единицы радиоактивности

Физическая величина	Единица	Обозначение
Активность источника	беккерель кюри	Распад/с $1 \text{ Ки} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Бк}$
Поглощенная доза	грей рад	Дж/кг 100 эрг/г
Эквивалентная доза	зиверт бэр	$1 \text{ Зв} = 1 \text{ Гр/К}$ $1 \text{ Зв} = 100 \text{ бэр}$
Экспозиционная доза	кулон на килограмм рентген	Кл/кг $1 \text{ эл.ст.ед./л см}^3 \text{ воздуха}$
Мощность поглощенной дозы	грей в секунду рад в секунду	Гр/с рад/с
Мощность эквивалентной дозы	зиверт в секунду бэр в секунду	Зв/с бэр/с
Мощность экспозиционной дозы	кулон на кг в секунду рентген в секунду	Кл/(кг·с) Р/с

10.3. Действие ионизированного излучения на организм

Энергия, излучаемая радиоактивными веществами, поглощается окружающей средой, в том числе человеком и животными. Ионизирующее излучение при воздействии на организм человека может вызывать два вида эффектов, которые клинической медициной относятся к болезням: *детерминированные пороговые эффекты* (лучевая болезнь, лучевой дерматит, лучевая катаракта, лучевое бесплодие, аномалии в развитии плода и др.) и *стохастические (вероятностные) беспороговые эффекты* (злокачественные опухоли, лейкозы, наследственные болезни).

Первичное действие излучений на организм заключается во взаимодействии заряженных частиц (α - и β -излучения) с электронными облаками атомов соединений, входящих в состав живой клетки.

γ -излучение выбивает из атома электрон, который затем ведет себя подобно β -частице. Рентгеновское излучение, отличающееся от γ -излучения длиной волны, обладает сходным биологическим действием на живой объект. Эффективность действия излучения определяется *дозой, проникающей и ионизирующей способностями*, которые зависят от природы и энергии излучения, а также от вида облучаемой среды. γ -излучение обладает наибольшей проникающей способностью.

Для трех видов излучения с энергией 1 МэВ пробег в воздухе выражается следующими расстояниями: α -частицы — около 1 см, β -частицы — примерно 4 м, γ -излучения — несколько сотен метров.

В воде проникающая способность излучений в 1000 раз меньше, чем в воздухе. Когда организм подвергается действию излучения извне, α -час-

тицы задерживаются внешними слоями кожи и одеждой; проникающая способность β -излучения в твердых средах также невелика. γ -излучение пронизывает все тело. При внутреннем облучении, когда радионуклиды попадают в организм, ионизирующее действие γ -излучения остается таким же, как и при внешнем облучении, в то время как α - и β -излучатели могут вызвать серьезные нарушения во внутренних органах. Относительная способность различных видов излучений, вызывающих ионизацию сред, может быть выражена следующим примерным соотношением:

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

Важным фактором при воздействии ионизирующего излучения на организм является время облучения. С увеличением мощности дозы поражающее действие излучения возрастает. Чем более дробно облучение по времени, тем меньше его поражающее действие, так как в промежутках между облучением организм частично восстанавливается.

Внешнее облучение α - и β -частицами менее опасно, чем γ -квантами. Корпускулярное излучение (за исключением, нейтронного) имеет небольшой пробег в ткани и не достигает кроветворных и других внутренних органов. При внешнем облучении необходимо учитывать большую проникающую способность γ - и нейтронного излучения.

Для понимания действия излучения на живые организмы важное значение имеет знание его первичного действия на воду. Процессы, происходящие под действием излучения в воде, называют *радиолизом воды*. Известно, что в организме человека содержится 50—60% воды. Механизм таких превращений зависит от характера облучаемой среды, мощности источника излучения, вида излучения и других факторов. Достоверные сведения о продуктах радиолиза воды получены Мэни, Хаструлдом и Тэйтом с помощью метода масс-спектрометрии в паровой фазе при низких давлениях. Они же определили потенциал появления соответствующих ионов (табл. 10.2).

Таблица 10.2

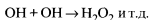
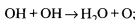
Продукты, образующиеся при радиолизе воды

Ион	Вероятный процесс	Потенциал появления иона, эВ
1	2	3
H_2O^+	$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ + e$	13,0
OH^+	$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H} + \text{OH}^+ + e$	18,7
O^+	$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2 + \text{O}^+ + e$	18,8
O^+	$\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{H} + \text{O}^+ + e$	28,1
H_3O^+	$\text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H} + \text{H}_3\text{O}^+$	13,8
H^+	$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{OH} + \text{H}^+ + e$	19,5
H_2^+	$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{O} + \text{H}_2^+ + e$	23,0

1	2	3
H ⁻	H ₂ O → OH + H ⁻ - e	5,6
H ⁻	H ₂ O → O + H + H ⁻ - e	8,5
O ⁻	H ₂ O → 2H + O ⁻ - e	7,5
O ⁻	H ₂ O → H + H ⁺ + O ⁻	23,7
O ⁻	H ₂ O → H ⁺ + H ⁺ + O ⁻ + e	36,0

Относительные выходы некоторых ионов составляют следующие значения: H₂O⁺ — 100; OH⁺ — 20; H⁺ — 20; H₃O⁺ — 20; O⁺ — 2; H₂⁺ — 0,5. Общй вывод: чем меньше потенциал появления иона, тем в большем количестве он образуется. Отметим, что в газовой фазе ион H₃O⁺ появляется относительно редко. В жидкой же фазе он образуется при диссоциации воды и достаточно устойчив. Это обстоятельство указывает на зависимость механизма образования активных частиц от вида среды.

Дальнейшее взаимодействие активных частиц, образующихся при радиоллизе воды, может быть связано с их рекомбинацией, например:



Активные частицы обладают свойствами сильных окислителей, и их взаимодействие с молекулами белков, клеточными структурами вызывает в организме ряд превращений, отрицательно сказывающихся на его функционировании. Образующиеся пероксиды окисляют многие молекулы и ионы, в том числе ионы Cu (I) в Cu (II) в ферментах, содержащих медь. На последующем этапе нарушается действие фермента цитохромоксидазы, который перестает катализировать последнюю стадию окислительного процесса в организме. В связи с этим нарушается нормальное естественное протекание биохимических процессов и обмен веществ в организме.

Необходимо также учитывать непосредственное действие излучения на органы и ткани организма. В случае ионизирующего излучения передается такое большое количество энергии, что молекулы не только различного состава, но и одного вида могут участвовать в разнообразных биохимических процессах. При этом возможны как сшивки биополимеров, так и их разрыв не только с последующим восстановлением первоначальной структуры, но и с ее разрушением.

При радиационном поражении клетки могут происходить разрыв хромосом, торможение синтеза нуклеиновых кислот, синтез чужеродных белков. В результате в организме возможно нарушение процессов на генном уровне, что будет отражаться на последующих поколениях. Радионуклиды, посту-

пившие в организм человека, оказывают деструктивное действие на клетки и органы, разрушают комплекс ферментов, защищающих от старения, ухудшают деятельность пищеварительных органов. Радионуклиды могут обладать и общетоксическим действием (например, уран и его соединения).

В зависимости от поглощенной дозы излучения и индивидуальных особенностей организма вызванные изменения могут быть обратимыми или необратимыми. При небольших дозах пораженная ткань восстанавливает свою функциональную деятельность. Большие дозы при длительном воздействии могут вызвать необратимое поражение отдельных органов или всего организма. Биологический эффект ионизирующего излучения зависит от суммарной дозы и времени облучения, вида излучения, размеров облучаемой поверхности и индивидуальных особенностей организма.

Любой вид ионизирующего излучения вызывает биологические изменения в организме как при внешнем (источник находится вне организма), так и при внутреннем облучении (радиоактивные вещества попадают внутрь организма, например, пероральным или ингаляционным путем).

Степень чувствительности различных тканей и органов к действию излучения не одинакова. В порядке увеличения чувствительности органы и ткани можно расположить в следующей последовательности: лимфатическая ткань, лимфатические узлы, селезенка, зубная железа, костный мозг, зародышевые клетки.

По отношению к действию излучений выделяют три группы *критических органов* в порядке убывания радиационной чувствительности:

I группа — все тело, гонады (половые железы), красный костный мозг;

II группа — мышцы, щитовидная железа, жировая ткань, печень, почки, селезенка, желудочно-кишечный тракт, хрусталик глаза и другие органы, за исключением тех, которые относятся к I и III группам;

III группа — кожный покров, костная ткань, кисти, предплечья, лодыжки и стопы.

Большая чувствительность кроветворных органов к радиации лежит в основе определения характера лучевой болезни. При однократном облучении всего тела поглощенной дозой 0,5 Гр через сутки после облучения может резко сократиться число лимфоцитов (белых кровяных телец), продолжительность жизни которых и без того незначительна — менее суток. Уменьшится также и количество эритроцитов (красных кровяных телец) по истечении двух недель после облучения (продолжительность жизни эритроцитов примерно 100 суток). У здорового человека насчитывается порядка 10^{14} красных кровяных телец, и при ежедневном воспроизводстве (в среднем 10^{12}) у больного лучевой болезнью такое соотношение нарушается, и в результате организм может погибнуть.

Степень поражения организма зависит также от размера облучаемой поверхности. С уменьшением облучаемой поверхности уменьшается и биологический эффект. Из практики, например, известно, что при облучении фотонами (γ -квантами) поглощенной дозой 4,5 Гр участка тела площадью 6 см² заметного поражения организма не наблюдалось, а при облучении такой же дозой всего тела регистрировалось до 50 % смертельных случаев.

Установлено, что смертельные поглощенные дозы для отдельных частей тела имеют следующие значения:

- голова — 20 Гр;
- нижняя часть живота — 30 Гр;
- верхняя часть живота — 50 Гр;
- грудная клетка — 100 Гр;
- конечности — 200 Гр.

При облучении дозами в 100—1000 раз превышающими смертельную человек может погибнуть во время облучения. Поглощенная доза излучения, вызывающая поражение отдельных частей тела, а затем смерть, превышает смертельную поглощенную дозу облучения всего тела.

Радиоактивные вещества могут попасть внутрь организма при вдыхании воздуха, зараженного радиоактивными веществами, с зараженной пищей или водой, через кожу, а также через открытые раны. Следует иметь в виду, что усвоение радионуклидов через неповрежденную кожу в 200—300 раз меньше, чем через кишечник (исключением являются оксид трития и изотопы йода).

Через кожу достаточно активно проникают изотопы йода, молибдена и редкоземельных элементов. В значительно меньших количествах — цезий, стронций и особенно трансурановые элементы.

Проникновение твердых частиц в дыхательные органы зависит от степени дисперсности частиц. Установлено, что частицы пыли размером менее 0,1 мкм ведут себя так же, как молекулы газа, т.е. при вдохе они попадают вместе с воздухом в легкие, а при выдохе вместе с воздухом удаляются. В легких при этом может оставаться незначительная часть твердых частиц такого размера. Крупные частицы размером более 5 мкм почти все задерживаются носовой и ротовой полостями.

Через пищеварительный тракт радиоактивные вещества чаще всего попадают вследствие несоблюдения правил техники безопасности. Проникновение радиоактивных загрязнений через раны или кожу можно предотвратить, если соблюдать соответствующие меры предосторожности. Опасность радиоактивных элементов, попадающих в организм человека, тем больше, чем выше активность соответствующего радионуклида и чем больше ионизирующая способность определенного вида излучения.

Распределение радионуклидов в организме обусловлено их биологической активностью и физико-химическими свойствами, в том числе способностью образовывать коллоиды, гидролизоваться, находиться в дисперсном состоянии и т.д. Знание характера распределения радионуклидов необходимо для оценки их биологической активности и степени облучения организма.

Все радионуклиды по характеру своего распределения в организме условно делят на четыре группы:

1) остеотропные (накапливающиеся в скелете) — ^{32}P , ^{45}Ca , ^{90}Sr , ^{90}Y , ^{95}Zr , ^{140}Ba , ^{226}Ra , ^{238}U , ^{239}Pu (цитрат);

2) преимущественно накапливающиеся в органах с ретикулоэндотелиальной тканью (совокупность защитных клеток) — ^{140}La , ^{144}Ce , ^{147}Pm , ^{227}Ac , ^{239}Th , ^{239}Pu (нитрат);

3) специфически участвующие в обмене веществ и избирательно накапливающиеся в отдельных органах и тканях — ^{131}I в щитовидной железе, ^{59}Fe в эритроцитах, ^{65}Zn в поджелудочной железе, ^{99}Mo в радужной оболочке глаза;

4) равномерно распределяющиеся по всем органам и тканям — ^3H , ^{40}K , ^{86}Rb , ^{95}Nb , ^{106}Ru , ^{137}Cs .

Ю.И. Москалев показал, что существует определенная связь между валентностью элементов, атомным радиусом, биохимической активностью элементов и их распределением в организме. Одновалентные катионы (литий, натрий, калий, рубидий, цезий) равномерно распределяются в организме, двухвалентные (бериллий, кальций, стронций, барий, радий) преимущественно накапливаются в скелете, трех- и четырехвалентные (лантан, церий, прометий, гафний, торий, америций) — в печени, селезенке, лимфатических узлах, пяти-, шести- и семивалентные элементы (фтор, хлор, бром, теллур, ниобий, сурьма, полоний) откладываются в почках или распределяются равномерно.

Остеотропные элементы химически связываются с костной тканью и поэтому очень трудно выводятся из организма. Стронций относится к типичным остеотропным (накапливающимся в костях) нуклидам — основная часть поступившего в организм стронция находится в скелете, причем накопление происходит неравномерно и в разных костях может различаться в два-три раза.

Содержание йода в щитовидной железе в тысячи раз превышает среднетканевую дозу.

Указанный характер распределения в значительной степени условен, так как локализация нуклидов зависит от их физико-химических свойств, функционального состояния организма и других факторов. Важна также

Основные пределы доз для категорий облучаемых лиц

Нормируемые величины	Пределы доз	
	Персонал (группа А)	Население
Эффективная доза	20 мЗв в год в среднем за любые последовательные пять лет, но не более 50 мЗв в год	1 мЗв в год в среднем за любые последовательные пять лет, но не более 5 мЗв в год
Эквивалентная доза за год в хрусталике глаза	150 мЗв	15 мЗв
на коже	500 мЗв	50 мЗв
кистях и стопах	500 мЗв	50 мЗв

- в результате радиационной аварии;
- от природных источников излучения;
- при медицинском облучении.

Указанные требования не распространяются на источники излучения, создающие при любых условиях обращения с ними:

- индивидуальную годовую эффективную дозу не более 10 мкЗв;
- индивидуальную годовую эквивалентную дозу в коже не более 50 мЗв и в хрусталике не более 15 мЗв;
- коллективную эффективную годовую дозу не более 1 чел.·Зв.

Требования не распространяются также на космическое излучение на поверхности Земли и внутреннее облучение человека, создаваемое природным калием.

В эксплуатируемых зданиях среднегодовая эквивалентная равновесная объемная активность дочерних продуктов радона и торона* в воздухе жилых помещений не должна превышать 200 Бк/м³.

При содержании в питьевой воде природных и искусственных радионуклидов, создающих эффективную дозу меньше 0,4 мЗв за год, не требуется мероприятий по снижению ее радиоактивности.

При проведении профилактических медицинских рентгенологических исследований и научных исследований практически здоровых лиц годовая эффективная доза их облучения не должна превышать 1 мЗв.

В случае возникновения радиационной аварии должны быть приняты практические меры для восстановления контроля над источником излучения и сведения к минимуму доз облучения, числа подвергающихся облу-

* Прибавлением к основе слова, обозначающего название радиоактивного элемента, окончания «он» условились образовывать названия газообразных продуктов радиоактивного распада этих элементов (торон для тория). — *Примеч. ред.*

чению людей, радиоактивного загрязнения окружающей среды, экономических и социальных потерь, вызванных радиоактивным загрязнением.

Если предполагаемая доза излучения за короткий срок (двое суток) достигнет уровня, при превышении которого возможны клинически определяемые детерминированные эффекты (табл. 10.4), необходимо срочное вмешательство (меры защиты).

При многократном облучении в течение жизни защитные мероприятия становятся обязательными, если годовые поглощенные дозы превышают значения, приведенные в табл. 10.5. Превышение этих доз приводит к серьезным детерминированным эффектам.

При аварии, повлекшей за собой радиоактивное загрязнение обширной территории, на основании контроля и прогноза радиационной обстановки устанавливают зону радиационной аварии. В этой зоне проводят контроль радиационной обстановки и осуществляют мероприятия по снижению уровня облучения населения. Защитные мероприятия проводятся на основе зонирования загрязненных территорий и с учетом величины *годовой эффективной дозы*, которая может быть получена жителями в отсутствие мер радиационной защиты. Под годовой дозой здесь понимается эффективная доза, средняя у жителей населенного пункта за текущий год, обусловленная искусственными радионуклидами, поступившими в окружающую среду в результате радиационной аварии.

Пострадавшим от радиоактивного облучения необходимо оказать срочную помощь. Лица, получившие дозы 2 Гр и более, нуждаются в первооче-

Таблица 10.4

Прогнозируемые уровни облучения, при которых необходимо срочное вмешательство

Орган или ткань	Поглощенная доза в органе или ткани за двое суток, Гр
Все тело	1
Легкие	6
Кожа	3
Щитовидная железа	5
Хрусталик глаза	2
Гонады	3
Плод	0,1

Таблица 10.5

Уровни вмешательства при длительном облучении

Орган или ткань	Годовая поглощенная доза, Гр
Гонады	0,2
Хрусталик глаза	0,1
Красный костный мозг	0,4

жизненная потребность организма в том или ином элементе. Продукты ядерного деления (ПЯД) в организме распределяются крайне неравномерно в силу значительного различия их свойств. Эти обстоятельства обуславливают и неравномерность облучения органов и тканей, что имеет большое значение в генезе поражений ПЯД.

Степень опасности радиоактивного облучения зависит также от скорости выведения вещества из организма. Элементы, образующие в организме легко растворимые соли и накапливающиеся в мягких тканях, легко и быстро удаляются из организма. Например, натрий, калий, хлор и другие элементы, употребляемые человеком с пищей, не задерживаются на длительное время в организме. Радиоактивные изотопы благородных газов (аргона, ксенона, криптона и др.) являются химически и биологически неактивными, не входят в состав соединений, образующих ткань, поэтому также быстро выводятся из организма естественным путем. Наиболее опасны в этом отношении радионуклиды с большими (более 100 лет) и средними (30—50 лет) периодами полураспада. Радиоактивный распад подчиняется экспоненциальному закону, поэтому можно считать, что основная масса нуклида распадается за 10 периодов полураспада.

Обобщая сказанное выше, приведем характерные особенности действия ионизирующих излучений на биологический объект.

1. Действие ионизирующих излучений на организм не ощутимо человеком. У людей отсутствует орган чувств, который воспринимал бы ионизирующие излучения. Человек может проглотить, вдохнуть радиоактивное вещество или получить внешнее облучение без всяких первичных ощущений. Однако при очень больших дозах могут возникнуть ожоги и другие поражения кожных покровов вплоть до смертельных исходов. Дозиметрические приборы играют роль дополнительным органов чувств, предназначенных для восприятия и количественной оценки ионизирующего излучения.

2. Действие ионизирующего излучения проявляется в течении скрытого (инкубационного) периода. Этот период часто называют периодом минимума благополучия. Продолжительность его тем меньше, чем больше доза облучения.

3. В организме происходит скрытое суммирование доз облучения, со временем неизбежно приводящее к лучевым заболеваниям.

При ежедневном воздействии излучения дозой 0,002—0,005 Гр наступают изменения в крови.

4. Излучение воздействует не только на данный организм, но и на его потомство (так называемый *генетический эффект*).

5. Различные органы живого организма имеют свою чувствительность к ионизирующему излучению.

6. Не каждый организм в целом одинаково реагирует на облучение.
7. Биологический эффект ионизирующего излучения зависит от частоты облучения. Одноразовое облучение в большой дозе вызывает большие последствия, чем фракционированное.
8. Накопление и распределение радионуклидов в организме зависит от их физико-химических свойств и многих других факторов.

10.4. Нормирование облучения населения

Антропогенное загрязнение окружающей среды радионуклидами потребовало регламентации облучения человека и разработки мер защиты. Этой сложной проблемой занимаются ученые многих стран.

При разработке норм безопасности исходят из концепции, что абсолютно безопасных уровней облучения нет. Нормативы должны полностью исключать возможность возникновения детерминированных (имеющих порог) эффектов (лучевая болезнь, нарушение кроветворения, катаракта, лучевые ожоги и др.) и ограничить (свести к приемлемому для индивидуума и общества) уровень стохастических эффектов, которые не могут быть обнаружены современными методами исследований на фоне существующего их уровня.

Радиационная безопасность населения (РБН) определяется как состояние защищенности настоящего и будущего поколений людей от вредного для их здоровья воздействия ионизирующих излучений.

РБН гарантирована Федеральным законом «О радиационной безопасности населения» № 3-ФЗ от 09.01.96 г. «Граждане Российской Федерации, иностранные граждане и лица без гражданства, проживающие на территории Российской Федерации, имеют право на радиационную безопасность. Это право обеспечивается за счет проведения комплекса мероприятий по предотвращению радиационного воздействия на организм человека ионизирующего излучения выше установленных норм, правил и нормативов» (ст. 22).

Нормы радиационной безопасности (НРБ-99) установлены следующие категории облучаемых лиц:

- персонал (группы А и Б);
- все население, включая лиц из персонала, вне сферы и условий их производственной деятельности.

Для категорий облучаемых лиц установлены основные пределы доз (табл. 10.3).

Нормы облучения человека распространяются на следующие виды воздействия ионизирующего излучения:

- в условиях нормальной эксплуатации техногенных источников излучения;

редной медицинской помощи; у них через 0,5—3 ч возникают рвота, общая слабость, головная боль. Настораживает также легкая заторможенность, гиперемия кожи и склер, т.е. характерные признаки лучевой болезни. Таким пострадавшим необходимо обеспечить покой, тепло, расстегнуть одежду, затрудняющую дыхание, после чего срочно госпитализировать их на наиболее щадящим транспортом.

10.5. Выведение радионуклидов из организма

Повреждающее действие ионизирующего излучения особенно сказывается на стволовых клетках кроветворной системы костного мозга и тканях кишечника. В организме происходят изменения на молекулярном уровне, при этом образуются химически активные соединения и радикалы в тканях и жидких средах, что ведет к появлению в крови продуктов патологического обмена — токсинов. Дальнейшее действие излучения сопровождается изменением функций нервной и эндокринной систем, нарушением регуляции деятельности других систем организма, поэтому при попадании радионуклидов в организм их необходимо как можно быстрее вывести из него.

Для выведения радионуклидов из организма применяют потогонные и мочегонные средства, пересадку костного мозга, специальные химические препараты.

В качестве сорбентов радионуклидов хорошо зарекомендовали себя *активированный уголь*, *углен* (жаростойкое электропроводящее волокно), *энтеродез*, *АУВМ* (активированный углеродный волокнистый материал) и др. Например, для выведения из организма и предотвращения всасывания цезия-137 ($T_{1/2} = 30$ лет), стронция-90 ($T_{1/2} = 27,7$ года), бериллия-10 ($T_{1/2} = 1,6 \cdot 10^6$ лет), бериллия-7 ($T_{1/2} = 53,3$ сут.) применяют *фероцин*. Для выведения лантанидов и актинидов — *пентацин*. Эти препараты применяют внутривенно и ингаляционно. Радиозащитными являются *цистамин* (шесть таблеток на один прием) и *калия йодид* (по одной таблетке в день в течение 10 дней), противорвотным средством — *этаперазин* (по одной таблетке на прием). Кнут Ховен предложил препарат «*берлинская лазурь*», который не выводится из желудка три месяца, не разрушаясь и сохраняя свое действие. Препарат *энтеросгель* снижает содержание радионуклидов в организме человека в 500—800 раз за две недели.

Установлено, что удаление радионуклидов из организма можно производить как медикаментозными, так и немедикаментозными способами. Для этих целей хорошо зарекомендовали себя препараты на пчелином меде (*апилактоза*, *экстрамед*, *колострол*), *мумие*, различного рода *пектины* и ряд других.

Высокую эффективность дают целенаправленное питание и периодическое голодание. Для удаления радионуклидов в рацион питания рекомендуется включать как можно больше овощей, фруктов и ягод. Наиболее полезны в этом отношении морковь, редька, гранаты, изюм, черноплодная рябина, клюква, орехи, хрен, чеснок, лук, свекла, картофель, капуста белокочанная, урюк, курага. Рекомендуются также молочные продукты: сметана, сливки, творог. Содержащийся в них кальций уменьшает накопление радиоактивного стронция-90, откладывающегося в костях. Из мясных продуктов лучше всего употреблять птицу; полезны рыба и морские продукты (морская капуста, кальмары, черная икра).

Антирадиационным действием обладает растительное масло. В небольших количествах рекомендуются этиловый спирт (водка), таблетки глюконата кальция. Из крупяных блюд наиболее эффективны овсяная и гречневая каши. Рекомендуется также пить отвары чернослива, крапивы, слабительных трав, соки (виноградный, гранатовый, свекольный, томатный), хлебный квас. Такие напитки, особенно с мякотью, хорошо сорбируют вредные вещества и способствуют тем самым ускоренному выведению радионуклидов из организма. Перед едой целесообразно принимать одну-две таблетки активированного угля.

К продуктам, опасным для здоровья в условиях повышенной радиации, относятся кофе, холодец, костный жир, говядина; вареные яйца, так как стронций (в том числе и радиоактивный), содержащийся в скорлупе, частично переходит при варке в белок.

**Перечень веществ и факторов, канцерогенных для человека
(группа I по классификации МАИР*)**

Азатиоприн
Алкогольные напитки
4-Аминобифенил
Анальгетические смеси, содержащие фенацетин
Асбест
Афлатоксины
Бензидин
Бензол
Бетель для жевания с табаком
Бисхлорметиловый эфир и технический хлорметиловый эфир
N, N-Бис(2-хлорэтил)-2-нафтиламин (хлорнафазин)
1, 4-Бутандиол диметансульфонат (милеран)
Винилхлорид
Газификация угля
Горчичный газ (сернистый иприт)
Диэтилстильбэстрол
Заместительная эстрогенотерапия
Каменноугольные пеки
Каменноугольные смолы
Контрацептивы (пероральные и комбинированные)
Контрацептивы (пероральные, применяемые циклически)
Мелфалан
8-Метоксипсорален (метоксален) в сочетании с ультрафиолетовым облучением
Минеральные смазочные масла
МООР (комбинированная терапия с азотистым ипритом, винкристином, прокарбазином, преднизолоном)
Мышьяк и его соединения
2-Нафтиламин
Нестероидные эстрогены
Никель и его соединения
Плавка стали и железа

* МАИР — международное агентство по изучению рака.

Подземная добыча гематита с экспозицией по радону
Производство алюминия
Производство аурамина
Производство изопропилового спирта
Производство кокса
Производство мебели
Производство и ремонт обуви
Производство фуксина
Производственные воздействия аэрозолей, содержащих серниую кислоту
Производственная экспозиция к красителям
Радон и продукты его распада
Резиновая промышленность
Сажи
Сланцевые масла
Солнечная радиация
Стероидные эстрогены
Табак (курение, табачный дым)
Табачные продукты бездымные
Тальк, содержащий асбестовые волокна
ТилоТЭФ
Треосульфат
Хлорбутил
1-(2-Хлорэтил)-3-(4-метилпиклогексил)-1-нитрозомочевина (метил-CCNU)
Хром шестивалентный и его соединения
Циклоспорины
Циклофосфамид
Эрионит

**Национальный перечень канцерогенов
(перечень веществ, продуктов, производственных
и бытовых факторов, канцерогенных для человека,
утвержденный Минздравом СССР (№ 6054-91 от 19.11.1991)**

I. Соединения и продукты, производимые и используемые промышленностью, природные канцерогены:

4-Аминобифенил^{1,2,3*} (пояснения см. в конце списка)

Асбест^{1,2}

Афлатоксины B1, B2, C1, C2

Бензидин^{1,2,3**}

Бензол^{1,3}

Бенз(а)пирен^{1,2,3}

Бериллий и его соединения¹

Бисхлорметилвый и хлорметилвый эфиры¹

Винилхлорид^{1,2}

Возгоны каменноугольных смол и пеков^{1,2,3}

Иприт сернистый¹

Каменноугольная и нефтяная смолы^{1,3}

Каменноугольный и нефтяной пеки^{1,3}

Минеральные масла неочищенные или не полностью очищенные^{1,2} (используются для смазки, теплопередачи и т.п.)

Мышьяк и его неорганические соединения (триоксид, арсенат кальция, арсенат натрия, пентоксид, сульфид)^{1,2,3}

1-Нафтиламин технический, содержащий более 0,1% 2-нафтиламина^{1,2,3}

2-Нафтиламин^{1,2,3}

Никель и его соединения (никеля оксид, гидроксид, карбонил, хлорид, субсульфид, карбонат, никелоцен, сульфид, хромфосфат)¹

Смеси соединений никеля (фанштейн, никелевый концентрат и агломерат, обратная пыль очистных устройств)¹

Сланцевые масла^{1,3}

Тальк, содержащий асбестовые волокна¹

о-Толуидин^{1,2,3}

Хрома шестивалентного соединения (хроматы, бихроматы, оксид, карбонил, фосфат, хлорид, ацетат, сульфат)¹

Эрионит¹

II. Лекарственные препараты и методы лечения:

Азатиоприн

Анальгетические смеси, содержащие фенацетин

Мелфалан

Комбинированная химиотерапия с использованием азотистого иприта, винкристина, прокарбазина, преднизолона и других алкилирующих агентов

Милеран

Треосульфат

Хлорамбуцил

1-(2-Хлорэтил)-3-(4-метилциклогексил)-1-нитрозомочевина

Циклофосфамид

Эстрогены стероидные (эстрадиол-17 и его эфиры, эстриол, эстрон, этинил эстрадиол, местранол, конъюгированные эстрогены)

Эстрогены нестероидные (диэтилстильбэстрол, диеноэстрол, гексэстрол)

Эстрогенсодержащие контрацептивы орального применения

III. Производственные процессы, связанные с опасностью развития злокачественных новообразований у рабочих***

Деревообрабатывающее и мебельное производство (машинная обработка древесины и мебельных заготовок в закрытых помещениях, фанерование)

Медеплавильное производство (плавильный передел, конверторный передел, огневое рафинирование)

Производство 1-нафтиламина, содержащего примесь 2-нафтиламина

Производство изопропилового спирта

Производство кокса, переработка каменноугольной, нефтяной и сланцевой смол, газификация угля

Производство резиновых изделий

Производство технического углерода

Производство угольных и графитовых изделий, производство анодных и подовых масс, а также предварительно обожженных анодов для электролизёров алюминия

Производство чугуна и стали (агломерационные фабрики, доменное и сталеплавильное производство, горячий прокат) и литье из них

Электролитическое производство алюминия с использованием самоспекающихся анодов, капитальный ремонт электролизеров

IV. Бытовые факторы:

Алкоголь

Табачный дым

Табачные продукты бездымные

* Цифры означают основные пути поступления веществ или смесей веществ в организм: 1 — ингаляционный, 2 — пероральный, 3 — через кожу.

** Производство и применение запрещено.

*** К таким производствам относят также те, на которых имеется воздействие на человека веществ и продуктов, перечисленных в п. I и II.

Как следует из сравнения приведенных перечней, они различаются как по стилистическому оформлению, так и (что более важно) по содержанию.

Токсичные вещества, противоядия и меры первой помощи при отравлениях

Вещества, вызывающие отравления	Противоядия и меры первой помощи
1	2
Жидкие и твердые вещества	
Алкалоиды (кроме группы морфина)	Дать одну-две столовые ложки активированного древесного угля или измельченного карболена на стакан воды; вызвать рвоту
Алкалоиды группы морфина	Бромистая камфора (0,5 г) или кордиамин (30 капель), крепкий чай или кофе. В случае необходимости следует делать искусственное дыхание и давать вдыхать кислород или карбоген — смесь кислорода с 6 % диоксида углерода
Альдегиды	Дать выпить стакан 0,2 %-ного раствора аммиака, а через несколько минут — стакан молока
Аммиака раствор	Дать выпить очень слабый раствор (слегка кислый на вкус) уксусной кислоты или лимонный сок. Вызвать рвоту. Дать растительное масло, молоко или яичный белок
Анилин	При отравлении через пищевод вызвать рвоту. Дать вдыхать кислород. Слабительное, но <i>ни в коем случае не растительное, в том числе и касторовое, масло. Противопоказан спирт</i>
Бария растворимые соли	Вызвать рвоту. Дать слабительное: сернокислый магний или сернокислый натрий
Бензол	При отравлении через пищевод вызвать рвоту. Дать слабительное, сделать искусственное дыхание и дать вдыхать кислород. Дать кофе
Йод	Вызвать рвоту. Дать 1%-ный раствор серноватистокислого натрия, крахмальный клейстер, молоко
Марганцевой кислоты соли (перманганаты)	Дать воды. Вызвать рвоту. Дать молоко, яичный белок или крахмальный клейстер
Минеральные кислоты	При отравлении через пищевод полоскать рот водой и 5%-ным раствором двууглекислого натрия. Дать молоко и взвесь оксида магния (10 г MgO в 150 мл воды) или известковую воду и растительное масло, или жидкое мучное тесто
Мышьяк или сурьма	Вызвать рвоту. Дать слабительное — сернокислый магний, после чего в 300 мл воды растворить 100 г сернокислого железа (III), добавить 20 г оксида магния, растертого в 300 г воды, смесь сильно взболтать и давать пострадавшему по одной чайной ложке через 5—10 мин до прекращения рвоты.

1	2
Цинка соединения	Вызвать рвоту. Дать сырое яйцо в молоке
Щавелевая кислота	Вызвать рвоту. Дать известковую воду, касторовое масло
Наркотики (диэтиловый эфир, хлороформ, спирты, снотворные и другие наркотические вещества)	Дать или 0,03 г фенамина, или 0,1 г коразола, или 30 капель кордиамина, или 0,5 г бромистой камфоры. После этого дать крепкий чай или кофе. При необходимости делать искусственное дыхание и давать вдыхать кислород
Нитросоединения	Вызвать рвоту. Дать слабительное. <i>Совершенно недопустимо давать спирт, жиры или растительные масла</i>
Олова соединения	Вызвать рвоту. Дать взвесь оксида магния в воде, растительное масло
Пиридин	Давать пить чай или кофе в большом количестве. Делать искусственное дыхание
Ртутные соединения	Немедленно дать три сырых яйца в молоке (около 1 л). Вызвать рвоту. Дать смесь состава: 1 г фосфорноватистокислого натрия, 5 мл 3%-ного раствора пероксида натрия и 10 мл воды, считая, что указанные количества берутся на каждые 0,1 г хлорной ртути, попавшей в желудок
Свинца соединения	Дать большое количество 10%-ного раствора сернокислого магния
Серебра соединения	Дать большое количество 10%-ного раствора хлорида натрия
Фенол	Вызвать рвоту. Дать известковую воду или взвесь оксида магния (15 г MgO на 100 мл воды, всего следует дать 500 мл по одной столовой ложке через каждые 5 мин), или разбавленный раствор (1 : 4000) перманганата калия. В тяжелых случаях дают 5%-ный раствор серноватистокислого натрия и для дыхания кислород
Фосфор	Дать 200 мл 0,2%-ного раствора сульфата меди. <i>Не давать жиров или растительных масел</i>
Фторид натрия	Дать известковую воду или 2%-ный раствор хлорида кальция
Цианистоводородная (синильная) кислота и ее соли	При отравлении через пищевод дать 1%-ный раствор серноватистокислого натрия или 0,025%-ный раствор перманганата калия, содержащий двууглекислый натрий. Вызвать рвоту. Немедленно давать вдыхать с ваты амилнитрит (накапать на вату 10 капель амилнитрита). Если улучшения нет, сделать искусственное дыхание с обильным применением кислорода

1	2
Газообразные вещества	
Аммиак (из баллона)	Чистый воздух. Покой. При потере сознания — искусственное дыхание
Ацетона пары	Чистый воздух. При потере сознания — искусственное дыхание
Бензола пары	Свежий воздух, покой. Избегать охлаждения. Вдыхание кислорода
Брома пары	Вдыхание 3—5%-ной газовой смеси, содержащей аммиак. Промывание глаз, рта и носа раствором пищевой соды. Покой, вдыхание кислорода
Йода пары	Вдыхать водяные пары с примесью аммиака, глаза промыть 1%-ным раствором серноватистокислого натрия
Оксиды азота	Покой. Вдыхание кислорода
Оксид углерода (II), ацетилен, светильный газ	Свежий воздух. Не допускать охлаждения тела. Если дыхание слабое или прерывистое, дать вдыхать кислород. Если дыхание остановилось, делать искусственное дыхание в сочетании с кислородом. Покой
Оксида цинка пары	Как можно больше молока. Покой
Сернистый газ	Промывание носа и полоскание полости рта 2%-ным раствором двууглекислого натрия. Покой
Серной и соляной кислот пары	Свежий воздух. Покой
Сероуглерод, сероводород	Чистый воздух, покой. При необходимости искусственное дыхание
Свинца и его соединений пары	Немедленно отправить в больницу
Ртутные пары	Внутрь яичный белок, касторовое масло.
Фенола пары	Чистый воздух. Покой
Фтористоводородной (плавиковой) кислоты пары	Вдыхание аммиака, чистый воздух. Покой
Хлор	Покой, даже при умеренном отравлении вдыхание кислорода

Характер помощи при отравлениях ФОП и ХОП зависит от их природы.

При отравлении ФОП, ХОП и фосфидом цинка категорически запрещается в качестве слабительного принимать касторовое масло!

Для обезвреживания ФОП применяют промывание желудка 1—2%-ным раствором NaHCO_3 ; внутрь суспензия активированного угля; атропин.

При отравлении ХОС принимают внутрь жженую магнезию, водную суспензию активированного угля.

При отравлении ртутьорганическими пестицидами промывают желудок белковой водой (два яичных белка на три-четыре стакана воды), 0,5%-ным раствором танина или суспензией активированного угля.

Медьсодержащие препараты, попавшие в организм, обезвреживают 0,1%-ным раствором желтой кровяной соли, жженой магнезией, белковой водой.

При отравлении мышьяксодержащими соединениями дают пить белковую воду, активированный уголь или жженую магнезию.

При отравлении фосфидом цинка следует принимать 0,1%-ный раствор сульфата меди или 0,1—0,25%-ный раствор перманганата калия. *Белковая вода и молоко противопоказаны!*

При потере сознания дать понюхать нашатырный спирт.

При резком снижении ритма или прекращении дыхания необходимо делать искусственное дыхание и согревание тела.

При общей слабости и ухудшении работы сердца рекомендуется пить кофе или крепкий чай.

При головной боли принимать аридон, пенталгин, новучан, но-шпалгин, спазмалгин, при кашле — амбробене, бронхикум, бронхомунал, либексин (от сухого кашля), стоптусин.

Во всех случаях отравления немедленно вызвать врача или доставить пострадавшего в медпункт или в больницу.

ГЛОССАРИЙ

Адаптация — универсальная реакция взаимодействия организма с окружающей средой, процесс приспособления организма к изменяющимся условиям среды.

Адреналин — гормон мозгового слоя надпочечников животных и человека. Медиатор нервной системы холоднокровных. Поступая в кровь, повышает потребление кислорода и артериальное давление, содержание сахара в крови, стимулирует обмен веществ и т.д. При эмоциональных переживаниях, усиленной мышечной работе содержание адреналина в крови повышается.

Альбумин сывороточный (серумальбумин) — один из главных белковых компонентов сыворотки крови. В организме связывает и переносит жирные кислоты и другие поверхностно-активные вещества, билирубин, аминокислоты, гормоны, лекарственные вещества.

Аллергенное действие — способность вещества изменять иммунологический статус к сенсibilизации организма и вызывать аллергические заболевания.

Анемия (малокровие) — группа заболеваний, при которых в крови уменьшается содержание эритроцитов и/или гемоглобина, что приводит к гипоксии. Анемия может возникать в результате кровотечения (постгеморрагическая анемия), нарушения кроветворения (железодефицитная, пернициозная, гипопластическая анемии), повышенного кроверазрушения (гемолитические анемии и гемоглобинопатии).

Астения (от греческого *astheneia*) — нервно-психическая слабость; повышенная утомляемость, истощаемость, нарушения сна и т.п.

Атропин — алкалоид, содержащийся в растениях (красавка, белена, дурман и т.д.), применяют в качестве антидота при отравлениях «нервными газами». Снимает спазмы бронхов, расширяет зрачок и т.д.

Атрофия — уменьшение объема клеток, ткани или органа вследствие нарушения их питания.

Афлатоксины — ядовитые вещества (производные кумаринов), вырабатываемые плесневыми грибами, главным образом аспергиллами. Оказывают токсическое действие на печень млекопитающих, птиц, рыб; потенциальные канцерогены.

Ацетилхолин, $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ — медиатор (передатчик) нервного возбуждения у многих беспозвоночных и позвоночных. При поступлении в кровь понижает кровяное давление, замедляет сердцебиение, усиливает перистальтику желудка и кишок и др.

Ацетилхолинэстераза — фермент класса гидролаз. Содержится преимущественно в нервной ткани, эритроцитах. Катализирует гидролиз ацетилхолина.

Ацидоз — состояние, при котором в тканях организма имеется избыточное, по сравнению с нормой, количество кислых продуктов.

Барбитураты — производные барбитуровой кислоты. Некоторые из них применяются как снотворные средства.

Биогеоценоз — термин, который часто употребляется как синоним экосистемы.

Биота (от греческого *biote* — жизнь) — совокупность видов растений, животных и микроорганизмов, объединенных общей областью распространения. В отличие от биоценоза может характеризоваться отсутствием экологических связей между видами.

Биоценоз — сообщество определенного вида организмов, представляющее собой организованную систему, характер и свойства которой определяются свойствами окружающей среды и взаимоотношениями между представителями отдельных видов.

Ботулизм (от латинского *botulus* — колбаса) — пищевая токсикоинфекция в результате отравления продуктами. При ботулизме поражается нервная система (нарушение зрения, голоса, глотания).

Ганглий (от греческого *ganglion* — узел) — нервный узел, анатомически обособленное скопление нервных клеток (нейронов), волокон и сопровождающей их ткани. В ганглии перерабатываются и интегрируются нервные сигналы. У человека и позвоночных животных расположены по ходу крупных нервных стволов и в стенках внутренних органов. У беспозвоночных ганглии выполняют функцию центральной нервной системы.

Гиперемия (от греческих *hyper* и *haima* — кровь) — местное увеличение количества крови при усиленном притоке ее к какому-либо органу или участку ткани (артериальная, активная гиперемия) или затрудненном ее оттоке (венозная, пассивная, застойная гиперемия). Сопутствует всякому воспалению. Искусственную гиперемию вызывают с лечебной целью (компрессы, грелки, банки).

Гиперкинез (от греческих *hyper* — над, сверх, превышающий норму и *kinesis* — движение) — непроизвольные движения при органических и функциональных нарушениях нервной системы (тик, хорea и др.).

Гипертиреоз, или **гипертироидизм** — повышенная функция щитовидной железы.

Гипофиз — железа внутренней секреции, имеет массу 0,5...0,6 г. Оказывает преимущественно влияние на рост, развитие, обменные процессы, регулирует действие других желез внутренней секреции. Расположен у основания головного мозга.

Гистидин, $C_6H_9O_2N_3$ — α -амино- β -5-имидоазолилпропионовая кислота. Незаменимая аминокислота, составная часть большинства белков.

Гликозиды — органические вещества, молекулы которых состоят из углевода и неуглеводного компонента (агликона). Широко распространены в растениях. Гликозиды наперстянки используют в медицине как сердечные препараты.

Глюкуроновая кислота, $\text{CHO}(\text{НСОН})_4\text{COOH}$ — образуется при окислении глюкозы. Входит в состав сложных углеводов растений и животных. Участвует в удалении ядовитых веществ из организма путем связывания их в гликозиды.

Гормоны — биологически активные вещества, вырабатываемые в организме и оказывающие целенаправленное влияние на деятельность других органов и тканей (рост, размножение, обмен и др.).

Денатурация белков — частичное или полное разрушение их пространственной структуры при сохранении первичной структуры. Приводит к потере белком его функциональных свойств.

Диурез (от греческого *diureo* — выделяю мочу) — количество мочи, выделенное за определенное время. У человека суточный диурез составляет 1200...1600 мл.

Иммобилизация (яда в организме) — закрепление яда на рецепторах, его неподвижность.

Кома (от греческого *coma* — глубокий сон) — угрожающее жизни состояние, характеризующееся полной утратой сознания, нарушением кровообращения, дыхания, обмена веществ, отсутствием рефлексов. Наблюдается при инсульте, сахарном диабете, гепатитах, уремии, эпилепсии, отравлениях (в том числе алкоголем) и т.д. Глубокая кома относится к терминальным состояниям.

Конъюгаты (от латинского *conjugatio* — соединение) — сближившиеся гомологичные хромосомы, у которых произошел или может произойти обмен гомологичными участками.

Левомецитин — кристаллы горького вкуса. Первый искусственный антибиотик.

Лимфоциты — клетки крови, участвуют в синтезе антител, поставляют питательные вещества другим клеткам. Способны превращаться в клетки других типов — в моноциты, макрофаги, фибропласты и др.

Липиды — содержащиеся во всех жировых клетках органические соединения, включающие жиры и **липоиды** (жироподобные вещества), основные компоненты биологических мембран.

Маннит, $\text{НОСН}_2(\text{СНОН})_4\text{СН}_2\text{ОН}$ — трехатомный спирт, диуретик, бесцветные кристаллы сладкого вкуса, $t_{\text{пл}} = 168^\circ\text{C}$. Маннит содержится в манне (беловатом смолистом веществе, выделяемом из стволов кустарника тамариска), морских водорослях, грибах; сырье в производстве поверхностно-активных веществ, компонент косметических средств.

Медиаторы (нейромедиаторы) (от латинского *mediator* — посредник) — химические вещества, молекулы которых способны реагировать со специфическими рецепторами клеточной мембраны и изменять ее проницаемость для определенных ионов, вызывая возникновение (генерацию) потенциала действия — активного электрического сигнала. Выделяясь под влиянием нервных импульсов, медиаторы участвуют в их передаче с нервного оконча-

ния на рабочий орган и с одной нервной клетки на другую. В центральной нервной системе роль медиаторов осуществляют ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, гамма-аминомасляная и глутаминовая кислоты, глицин. Эти же соединения обнаружены в растениях, где, вероятно, также выполняют регуляторные и сигнальные функции.

Мочевина (карбамид), $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ — бесцветные кристаллы, $t_{\text{пл}} = 135^\circ\text{C}$. Растворима в воде. Мочевина — конечный продукт белкового обмена у большинства позвоночных животных и человека. Образуется в печени. Выводится с мочой. В промышленности мочевины синтезируют из NH_3 и CO_2 . Применяют для получения мочевино-формальдегидных смол, красителей, снотворных средств (барбитала, фенобарбитала), для депарафинизации нефтей; в медицине — как дегидратирующее, мочегонное средство. Мочевина — концентрированное азотное удобрение для разных почв под различные сельскохозяйственные культуры (содержит 46 % азота). В животноводстве — заменитель протеина.

Мутагенное действие — способность веществ или излучений вызывать мутацию (наследственные изменения) в соматических клетках.

Некроз (от греческого nekrosis — омертвление) — омертвление ткани под влиянием нарушения кровообращения, химического или термического воздействия (ожог, обморожение).

Нефрозы — заболевания почек на почве дегенеративных изменений клеток почечного эпителия.

Нозология (от греческого nosos — болезнь и логия) — учение о болезнях (так называемых нозологических формах), их классификации и номенклатуре.

Нуклеозиды — гликозиды, в состав которых входят пуриновое или пиримидиновое основания и углевод рибоза или дезоксирибоза. Содержатся во всех живых организмах в нуклеиновых кислотах и нуклеотидах.

Нуклеиновые кислоты (полинуклеотиды) — высокомолекулярные органические соединения, образованные остатками нуклеотидов (ДНК, РНК и др.).

Нуклеотиды — фосфорные эфиры нуклеозидов, состоят из азотистого основания (пуринового или пиримидинового), углеводов (рибозы, дезоксирибозы) и одного или нескольких остатков фосфорной кислоты.

Нуклид — совокупность атомов с одинаковым зарядом ядра (то же, что и изотоп).

Органеллы — специализированные части клетки.

Плазма крови — жидкая часть крови; в ней находятся форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты).

Полицитемия — увеличение числа эритроцитов в крови.

Популяция — совокупность особей одного вида, длительно занимающая определенное пространство и воспроизводящая себя в течение большого числа поколений.

Резорбтивное действие — способность вещества вызывать токсический эффект при поступлении в кровь.

Салициловая кислота — (о-оксibenзойная), $\text{HOOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$. Применяется в производстве лекарственных средств; антисептик в пищевой промышленности при консервировании.

Сепсис (от греческого sepsis — гниение) — тяжелое заболевание, развивающееся вследствие заражения крови микробами. Выражается тяжелым общим состоянием, лихорадкой, помрачением сознания, образованием гнояников в органах.

Серин, α -амино- β -оксипропионовая кислота, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, одна из важнейших природных аминокислот, входит в состав почти всех белков. В значительной степени влияет на активность ферментов.

Серозная оболочка, выстилает внутренние полости тела человека и животных. В зависимости от местонахождения называется брюшиной, плеврой, перикардом, эпикардом. Серозная оболочка вырабатывает серозную жидкость, облегчающую движение внутренних органов, выполняет защитную функцию.

Синапс (от греческого synapsis — соединение, связь) — зона контакта между нейронами и другими образованиями (нервными, мышечными или железистыми клетками), служащая для передачи информации от клетки, генерирующей нервный импульс к другим клеткам млекопитающих, птиц, рыб; потенциальные канцерогены.

Склера (от греческого skleros — твердый) — наружная плотная оболочка глаза, выполняющая опорную и защитную функции. К склере прикрепляются сухожилия глазодвигательных мышц. Воспаление склеры — склерит.

Соматический — относящийся к телу человека.

Стволовые клетки — родоначальные клетки в обновляющихся тканях животных. Стволовые клетки самоподдерживаются: после деления одна стволовая клетка остается в стволовой линии, а другая дифференцируется в специализированную клетку. На основе стволовых клеток производится клонирование.

Субстрат (от латинского substratum — подстилка) — основа (биол.), общая материальная основа всех процессов и явлений (филос.).

Тератогены — вещества, формирующие аномалии и уродства у растений, животных и человека в результате нарушений эмбрионального развития.

Терминальное состояние — конечные стадии жизни: преагония, агония и клиническая смерть; пограничное состояние между жизнью и смертью.

Тетродотоксин — яд небелковой природы, содержится во внутренних органах рыбы фугу и калифорнийского тритона.

Токсическая кома — угрожающее жизни состояние, вызванное отравлением. Характеризуется полной утратой сознания, нарушением кровообращения, дыхания, обмена веществ, отсутствием рефлексов.

Толерантность — снижение чувствительности организма к действию токсических веществ.

Трофическая язва — длительно незаживающий дефект тканей, возникающий при расстройствах крово- и лимфообращения, при повреждении крупных нервов или спинного мозга, при некоторых его заболеваниях.

Ферменты (от латинского fermentum — закваска) (**энзимы**) — биологические катализаторы, присутствующие во всех клетках. Осуществляют превращения веществ в организме, направляя и регулируя тем самым обмен веществ. По химической природе — белки.

Хинолитические вещества — производные хинолина (бензопиридин). Используются в качестве медицинских препаратов (плазмодид, плазмохин, соваин, энтеросептол и др.).

Холинэстераза — фермент, гидролизующий ацетилхолин, который может создать опасный стимулирующий эффект на нервы, органы и ткани, к которым эти нервы подходят (глаза, слюнные железы, мышцы, сердце и многие другие).

Хромосомы (от греческих chroma — цвет, краска и soma — тело) — структурные элементы ядра клетки, содержащие ДНК, в которой включена наследственная информация организма. В хромосомах в линейном порядке расположены гены.

Церулоплазмин — белок сыворотки крови. Содержит ионы Cu^+ и Cu^{2+} , участвует в их транспорте, обладает фенолоксидазной активностью.

Цианоз (от греческого cyanos — темно-синий) — синюха, синюшное окрашивание кожи и слизистых оболочек при недостаточном насыщении крови кислородом, замедлении кровотока (пороки сердца, сердечная и легочная недостаточности и др.).

Цитохром Р-450 — сложный белок, который состоит из апофермента, выполняющего регуляторную функцию, и связывает сотни различных соединений, и гема, переводящего молекулярный кислород в активную форму и участвующего в составе окислительно-восстановительной цепи в организме.

Цитохромы (дыхательные ферменты) — белки, содержащие железо. Осуществляют в живых клетках ступенчатый перенос электронов и (или) водорода, ведущий к образованию богатого энергией соединения — аденозинтрифосфорной кислоты.

Экзотоксический шок — реакция организма на чрезвычайное по своей силе или длительности острое химическое воздействие с признаками шокового состояния. Угрожающее жизни состояние.

Экосистема — связанные между собой и воздействующие друг на друга биоценоз и пространство, которое занимает биоценоз (например, естественный водоем и его отдельные участки).

Рекомендуемая литература

1. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни. — М.: Медицина, 1996.
2. Барышников И.И., Лойт А.О., Савченко М.Ф. Экологическая токсикология. Ч. I, II. — Иркутск: Изд-во Ирк. ун-та, 1991.
3. Барышников И.И., Барышников В.И. Тяжелые металлы в окружающей среде — проблемы экологической токсикологии // Экологическая химия. — 1997. — № 6(2). — С. 102—106.
4. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуццлло Е.В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. — М.: Эдиториал УРРС, 1999. — 254 с.
5. Воробейчик Е.Л., Садыко О.Ф., Фарафонов М.Г. Экологическое нормирование техногенных загрязнений наземных экосистем. — Екатеринбург: Наука, 1994. — 280 с.
6. Головки А.И., Куценко С.А., Ивняцкий Ю.Ю. и др. Экотоксикология. — СПб.: Изд-во НИИХ СПб ГУ, 1999. — 124 с.
7. Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Преображенский Т.Р., Бовтюшко В.Г. Токсикология нефтепродуктов. — СПб.: Невский диалект, 2003. — 128 с.
8. Дадали В.А., Артамонова В.Г., Полканова Е.К., Шевелева М.А. Некоторые биохимические механизмы токсического действия тяжелых металлов // Экологическая химия. — 1996. — № 5(3). — С. 163—170.
9. Журавлев В. Ф. Токсикология радиоактивных веществ. — М.: Энергоатомиздат, 1990. — 336 с.
10. Исидоров С.А. Введение в курс химической экотоксикологии: Учебное пособие. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 1997. — 88 с.
11. Карелин А.О., Дулов С.А. Основы профилактической токсикологии. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 44 с.
12. Кривуля С.Д., Коршунов Ю.Н., Суворов С.В., Штеренгарц Р.Я. Гигиена на железнодорожном транспорте. — М., 1992. — 303 с.
13. Куценко С.А. Основы токсикологии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 716 с.
14. Лойт А.О., Савченко М.Ф. Профилактическая токсикология. — Иркутск: Изд-во Ирк. ун-та, 1996. — 288 с.
15. Лузжников Е.А. Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1999. — 255 с.
16. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — 608 с.

17. Охрана окружающей среды и экологическая безопасность на железнодорожном транспорте: Уч. пособие / Под ред. *Н.И. Зубрева и Н.А. Шапаловой*. — М.: УМК МПС России, 1999. — 592 с.

18. Перечень и коды веществ, загрязняющих атмосферный воздух. — СПб.: Петербург XXI век, 2001.

19. *Протасов В.Ф.* Экология, здоровье и охрана окружающей среды в России: Учебное и справочное пособие. — М.: Финансы и статистика, 1999. — 672 с.

20. *Скурлатов Ю.И., Дука Г.Г., Мизити А.* Введение в экологическую химию: Уч. пособие. — М.: Высшая школа, 1994. — 400 с.

21. *Смирнова Т.В. Тарасов А.В.* Основы токсикологии: Уч. пособие. — СПб: ПГУПС, 1998. — 34 с.

22. *Федорова Е.В.* Основы токсикологии. — М.: Издательство МЭИ, 2004. — 78 с.

23. *Фоменко А.И.* Токсикологические основы управления качеством окружающей среды: Уч. пособие. — Череповец: ЧГУ, 2000. — 149 с.

24. *Фруммин Г.Т.* Экологическая химия и экологическая токсикология. Учебное пособие. — СПб.: РГТМУ, 2000. — 204 с.

25. *Шаов А.Х., Хараев А.М.* Основы токсикологии. — Нальчик, 2000. — 63 с.

26. *Эйхлер В.* Яды в нашей пище: пер. с нем. — М.: Мир, 1993. — 187 с.

Содержание

Предисловие	3
Список используемых сокращений	6
Глава 1. Токсикология и ее задачи	7
1.1. Основные направления и разделы токсикологии	7
1.2. Классификация ядовитых веществ	9
Глава 2. Механизмы действия ксенобиотиков в организме	15
2.1. Рецепторы токсичности	15
2.2. Характеристика связи яда с рецептором	16
2.3. Действие токсикантов на структурные элементы клеток	19
2.4. Связь токсичности со строением и физико-химическими свойствами ядов	20
2.5. Коергизм ксенобиотиков	26
Глава 3. Токсикокинетика	29
3.1. Поступление ядов в организм	29
3.2. Распределение ядов в организме	33
3.3. Биотрансформация ксенобиотиков в организме	35
3.4. Пути выведения ксенобиотиков и их метаболитов из организма	38
Глава 4. Токсикометрия	40
4.1. Критерии и методы оценки токсичности вредных веществ	40
4.2. Порог вредного действия	44
4.3. Характеристика опасности развития отравлений	45
4.4. Гигиеническое регламентирование химических веществ	47
Глава 5. Виды отравлений и факторы, их определяющие	62
5.1. Виды отравлений	62
5.2. Факторы, определяющие развитие отравлений	65
5.3. Канцерогенная опасность	67
Глава 6. Токсикология растворителей	74
6.1. Механизмы токсического действия растворителей на организм человека	74
6.2. Поступление, метаболизм и выведение растворителей из организма ...	76
6.3. Токсическое действие на организм отдельных растворителей	77
6.4. Допустимые уровни воздействия некоторых растворителей	81

Глава 7. Токсикология тяжелых металлов	82
7.1. Поступление тяжелых металлов в организм и их распределение в нем	83
7.2. Механизмы токсического воздействия тяжелых металлов на организм человека	84
7.3. Характеристика отравлений тяжелыми металлами	87
7.4. Основные принципы защиты организма и лечения отравлений тяжелыми металлами	91
Глава 8. Детоксикация организма	93
8.1. Методы активной детоксикации организма	95
8.2. Методы искусственной детоксикации	96
8.3. Антидотная (фармакологическая) терапия	98
Глава 9. Экологическая токсикология	104
9.1. Предмет и задачи экологической токсикологии	104
9.2. Экотоксикокинетика	106
9.3. Экотоксикодинамика	112
9.4. Экотоксикометрия	114
9.5. Экологическое нормирование	118
9.6. Характеристика некоторых экотоксикантов, опасных для человека	122
Глава 10. Радиационная опасность	126
10.1. Радиационный фон	126
10.2. Единицы радиоактивности	127
10.3. Действие ионизированного излучения на организм	130
10.4. Нормирование облучения населения	137
10.5. Выведение радионуклидов из организма	140
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Перечень веществ и факторов, канцерогенных для человека (группа I по классификации МАИР)	142
Национальный перечень канцерогенов	143
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Токсичные вещества, противоядия и меры первой помощи при отравлениях	146
ГЛОССАРИЙ	150
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	156

Учебное издание

Алексей Васильевич Тарасов
канд. хим. наук, доцент
Татьяна Владимировна Смирнова
канд. техн. наук, доцент

ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

*Учебное пособие
для вузов железнодорожного транспорта*

Редактор *Е.В. Сатарова*
Корректоры *О.В. Разгулина, И.Ф. Солодкова*
Компьютерная верстка *Т.В. Демина*

Изд. лиц. № 04598 от 24.04.2001 г.
Подписано в печать 23.06.2006 г.
Формат 60×84 1/16. Печ. л. 10. Тираж 2000 экз. Заказ № 5939
Учебно-методический центр по образованию
на железнодорожном транспорте
Издательство «Маршрут»
107078, г. Москва, Басманный пер., д. 6

ISBN 5-89035-334-9



9 785890 353344

Отпечатано в ЗАО «Периодика»
142300, Московская обл., г. Чехов,
ул. Полиграфистов, 1
Тел.: (501) 443-92-36

