

Учреждение образования  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

**В. Н. Леонтьев, О. С. Игнатовец, Е. А. Флюрик**

## **ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ**

*Рекомендовано*  
*учебно-методическим объединением по химико-технологическому*  
*образованию в качестве учебно-методического пособия*  
*для студентов учреждений высшего образования*  
*по специальностям 1-48 02 01 «Биотехнология»,*  
*1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов»,*  
*1-54 01 03 «Физико-химические методы и приборы контроля качества*  
*продукции», 1-57 01 01 «Охрана окружающей среды и рациональное*  
*использование природных ресурсов», 1-57 01 03 «Биоэкология»*

Минск 2014

УДК 615.9(075.8)  
ББК 52.84я73  
Л47

**Р е ц е н з е н т ы:**

кафедра «Радиационная химия и химико-фармацевтические технологии» (доктор химических наук, заведующий кафедрой  
*О. И. Шадыро*);  
доктор фармацевтических наук, ведущий научный консультант  
РУП «Белмедпрепараты» *В. М. Царенков*

*Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или ее части не может быть осуществлено без разрешения учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет».*

**Леонтьев, В. Н.**

Л47 Основы токсикологии : учеб.-метод. пособие для студентов специальностей 1-48 02 01 «Биотехнология», 1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов», 1-54 01 03 «Физико-химические методы и приборы контроля качества продукции», 1-57 01 01 «Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов», 1-57 01 03 «Биоэкология» / В. Н. Леонтьев, О. С. Игнатовец, Е. А. Флюрик. – Минск : БГТУ, 2014. – 148 с.  
ISBN 978-985-530-417-4.

В учебно-методическом пособии рассмотрены основные определения и понятия токсикологии, ее структура и современные направления. Описаны методы определения токсикологических характеристик, механизмы токсического действия вредных веществ, некоторые вопросы радиационной токсикологии. Приведены отдельные группы природных и синтетических ядов, а также antidotes к ним.

**УДК 615.9(075.8)  
ББК 52.84я73**

**ISBN 978-985-530-417-4** © УО «Белорусский государственный технологический университет», 2014  
© Леонтьев В. Н., Игнатовец О. С.,  
Флюрик Е. А., 2014

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Целью изучения дисциплины «Основы токсикологии» в учебном плане специальностей 1-48 02 01 «Биотехнология», 1-57 01 03 «Биоэкология», 1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов», 1-57 01 01 «Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов», 1-54 01 03 «Физико-химические методы и приборы контроля качества продукции» является освоение студентами теоретических и практических основ общей токсикологии, знакомство с основными направлениями и понятиями, а также методами оценки воздействия ксенобиотиков на организм человека.

Учебный план дисциплины предусматривает чтение лекций и проведение практических и лабораторных занятий, а также самостоятельную работу студентов.

**Задача лекционного курса** – системное изучение теоретических основ общей токсикологии.

**Задача практических занятий** – закрепить полученные на лекционных занятиях знания.

**Задача лабораторных занятий** – обеспечить приобретение практических навыков биохимического контроля и оценки воздействия токсических веществ на организм человека и животных.

В результате изучения дисциплины студенты должны *знать*:

- основные понятия токсикологии;
- классификации отравлений и вредных веществ;
- основные пути поступления, биотрансформации и выведения вредных веществ;
- основные типы метаболических реакций детоксикации;
- механизмы токсического воздействия вредных веществ на организм;

Студенты должны *уметь*:

- различать острые и хронические отравления;
- различать типы метаболических реакций детоксикации;
- записывать механизмы токсического действия вредных веществ на организм.

При изучении материала студенты должны опираться на знания в области таких дисциплин, как «Органическая химия» и «Общая биология».

# 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТОКСИКОЛОГИИ

## 1.1. История становления токсикологии

Пользоваться ядами для охоты на животных с преступной, а затем и лечебной целью, люди научились задолго до того, как поняли механизм действия ядовитых веществ. В качестве ядов использовались высокотоксичные вещества растительного происхождения – алкалоиды и гликозиды (стрихнин, кураре, аконит, белена, дурман, цикута и пр.). Наиболее ранним документом, свидетельствующим о знаниях древних о ядах, считают Эберский папирус, написанный примерно за 1500 лет до н. э. Сегодня его рассматривают как самую раннюю фармакопею, дошедшую из древности до наших дней. Она содержит описание некоторых ядов – опия, мышьяка, аконита, цианосодержащих гликозидов и др. Сведения о ядах имеются и во многих древних книгах: в древнеиндийских текстах – Ведах (XII и IX столетия до н. э.), в «Одиссее» Гомера (около 850 г. до н. э.), в сочинениях Аристотеля (384–322 гг. до н. э.), Овидия (43 г. до н. э. – 18 г. н. э.) и др.

Расцвет наук в Древней Греции в VII и VI вв. до н.э. коснулся и медицины. Наиболее известна Косская школа, основателем которой был Гиппократ (около 460–370 гг. до н. э.). Гиппократ отвергал яды как орудия убийства. В творениях Гиппократа нет ни слова о ядах, их действиях, и это потому, что отец медицины дал клятву не говорить о них и запретил это своим ученикам. Клятва Гиппократа жива и сегодня. В части ядов она звучит так: «Я не дам никому просимого у меня смертельного средства и не покажу пути для подобных замыслов».

Ученые древности знали о ядах немало. Знания они получали из наблюдений за случайными отравлениями, а также при преднамеренном воздействии ядами. В Древнем Риме и Древней Греции яды часто использовались как орудия убийства осужденных. Так, древнегреческий поэт и врач Никандр в поэме «Териака» описывает клиническую картину отравлений различными ядами животного происхождения. В другом своем поэтическом труде «Алексифармика» Никандр дает характеристику растительным ядам, а также излагает способы терапии отравлений. В частности, он рекомендовал вызывание рвоты как весьма эффективный способ оказания

помощи при отравлениях. В трактате «Материя medica» Диоскорид (40–80 гг. н. э.) – врач Нерона – представил первую классификацию ядов (растительные, животные, минералы), которая имела практическое хождение среди врачей более 15 веков. В трактате впервые излагались способы идентификации некоторых ядов. Среди ядов-минералов в античных трактатах упоминаются ртуть, мышьяк, свинец и др.

В то время родилась идея об универсальном антидоте, способном защитить от большинства, если не от всех ядов. До наших дней дошли многочисленные свидетельства фанатичного поиска такого средства. Приведем лишь некоторые из них. Весьма поучительна история царя Митридата VI Понтийского. Панически опасаясь отравлений, Митридат серьезно занимался токсикологией: изучал эффекты различных ядов на людях, осужденных преступниках и невольниках, конструировал противоядия и опять-таки испытывал их действие на обреченных. В итоге он создал препарат, состоящий из более чем 36 компонентов и названный в Римской фармакопее «митридатикум». Препарат имел репутацию лучшего в те годы антидота, способного предупредить действие таких ядов, как аконитин, токсины змей, скорпионов, пауков и т. д. Митридат принимал свой препарат каждый день и, по-видимому, приобрел со временем весьма значимую толерантность к ядам. История Митридата, его экспериментов и противоядий была описана Галеном в трех книгах: «Антидоты I», «Антидоты II», «Териаки отравлений». В средние века и в период Ренессанса рецептура универсального антидота была дополнена новыми компонентами, их число превысило 100. В 1198 г. еврейским врачом и философом Моймонидам написан трактат о ядах и противоядиях, который вышел на арабском языке в Кордове и составил заметную веху в истории токсикологии. В нем изложен тысячелетний опыт лечения отравлений, а также дано описание клинической картины интоксикации ранее неизвестными ядами. В клинической картине отравлений он впервые различает нейротоксические и гематотоксические проявления интоксикации.

Несмотря на большой объем сведений, ранняя токсикология была чисто описательным, эмпирическим разделом медицины. Ее предпосылки как науки были заложены Парацельсом. Он четко определил яды как химические вещества, а их эффекты как производное от использованной дозы. Парацельсу принадлежит честь установления связи заболеваний рудокопов, литейщиков с их

профессиональной деятельностью. Особое место в истории токсикологии принадлежит Рамаццини. Его по праву считают основоположником профессиональной патологии. Всю свою жизнь он посвятил изучению условий труда ремесленников самых различных специальностей. В 1700 г. он выпустил книгу «О болезни ремесленников. Рассуждения», в которой дал описание труда и болезней работников почти 70 профессий.

В начале XIX в. наиболее крупной фигурой в токсикологии был французский врач М. П. Орфила. Он стал первым, кто выделил токсикологию из фармакологии, клинической и судебной медицины, придав ей статус самостоятельной науки. В своих трудах М. П. Орфила дал классификацию всех известных ядовитых веществ, представил описание клинической картины отравлений выделенными им классами ядов, а также рекомендовал химические методы идентификации ядов в биологическом материале.

Середину XIX в. можно определить как время начала формирования современной токсикологии. Решающее влияние при этом принадлежало успехам аналитической химии (аналитической токсикологии) и все больше укреплявшемуся в теоретической медицине экспериментальному методу. Именно в те годы появились фундаментальные исследования французских ученых Франсуа Мажанди и его ученика Клода Бернара по механизму действия стрихнина, цианидов, кураре, угарного газа и других ядов. В своих опытах с кураре К. Бернар показал, что яд парализует произвольные мышцы, не влияя на проводимость импульсов по двигательным нервам и не нарушая сократимость мышц. Тем самым была выявлена особая чувствительность зоны мионеврального соединения к яду кураре. Эти наблюдения позднее послужили серьезным аргументом при становлении теории нейрохимической передачи возбуждения в нервной системе.

Примерно в 1700–1800 гг. происходило становление токсикологии и в России. Принято считать, что преподавание токсикологии как самостоятельной научной дисциплины начато Г. И. Блосфельдом в Казанском университете. Начало экспериментальной токсикологии в России связывают с именем профессора Е. В. Пеликана, руководившего кафедрой судебной медицины в 1852–1857 гг. Одним из первых он стал активно использовать эксперименты на животных для изучения механизма действия ядов, в частности кураре и стрихнина. В 1854 г. Е. В. Пеликан опубликовал

работу «Опыт применения современных физико-химических исследований к учению о ядах», в которой он дал определение понятию «яд», представил классификацию ядов, охарактеризовал пути поступления ядов в организм, механизмы их действия, в том числе механизмы «метаморфоз» ядов в организме человека. Широкую известность получили работы Е. В. Пеликана по токсикологии цианидов, нитроглицерина, кураре и др.

В начале XX в. на развитие токсикологии сильное влияние оказал рост химической промышленности. Особенно интенсивно химическое производство развивалось в Германии. Немецкие химики были монополистами целых химических отраслей, например производства красителей. В лабораториях концерна под руководством Ф. Габера был разработан способ связывания атмосферного азота для получения аммиака и нитратов, используемых в производстве красителей, взрывчатых веществ и других продуктов химии. Ф. Габер был удостоен в 1918 г. Нобелевской премии. В истории наук Ф. Габер известен и по другой причине: его называют отцом химического оружия. Перед первой мировой войной он возглавил в концерне «И. Г. Фарбен» военно-химические исследования. Именно по предложению Ф. Габера и при его непосредственном техническом руководстве состоялась первая химическая атака немцев против англо-французских войск 22 апреля 1915 г. около местечка Ипр в Бельгии. Для истории науки существенно, что военная токсикология, параллельно военной химии, стремительно прогрессировала со времен первой мировой войны в течение более 70 лет и немало способствовала развитию всех направлений классической токсикологии: теоретической (фундаментальной), профилактической и клинической. Опыт военных токсикологов широко использовался при решении теоретических и практических токсикологических проблем, крупномасштабных химических аварий и катастроф нового времени. Появление химического оружия среди прочего имело следствием осознание человечеством глобальных масштабов опасности, которую таят в себе токсичные химические вещества. Техническая революция и особенно развитие химической промышленности привели к массовым профессиональным заболеваниям. Как уже упоминалось, отравления химическими веществами на производстве были известны давно, однако на рубеже XIX–XX вв. они достигли размеров, потребовавших законодательных решений. Так, уже в 1863 г. в Великобритании

был принят закон о так называемых щелочных производствах. Закон регулировал выбросы химических веществ в атмосферный воздух и признавал заболевания персонала, связанные с производством, профессионально обусловленными. Тем не менее лишь в 20-х годах XX в. началось планомерное развитие промышленной токсикологии, ставшей предтечей современной профилактической токсикологии. Главной ее задачей было формирование теоретических предпосылок и экспериментальных подходов к регламентированию вредного (опасного) действия химических веществ.

Основоположниками отечественной промышленной токсикологии стали Н. В. Лазарев и Н. С. Правдин. В работе «Общие основы промышленной токсикологии» Н. В. Лазарев теоретически и экспериментально обосновал систему принципов и методических приемов регламентирования вредного действия токсичных химических веществ на производстве. Проведя огромную аналитическую работу, Н. В. Лазарев разделил все органические соединения на 9 групп в соответствии с возрастанием коэффициента распределения масло/вода. В результате возникла систематизация химических веществ, обладающая предсказательной возможностью в отношении прогноза их возможного биологического действия. В практическом плане благодаря этой работе стали возможными ориентировочные расчеты различных параметров токсичности химических веществ. Н. В. Лазареву принадлежит фундаментальный справочник «Вредные вещества в промышленности», переиздававшийся с дополнениями семь раз.

Н. С. Правдину принадлежит приоритет в обосновании ряда ключевых понятий общей и промышленной токсикологии, в частности порога вредного действия, предельно допустимой концентрации, токсикометрии, химических воздействий малой интенсивности, зоны токсического действия и др.

В течение многих лет настольной книгой токсикологов была работа Н. С. Правдина – «Методика малой токсикологии промышленных ядов». В монографии изложены принципы и методы токсикологической оценки новых химических веществ, впервые внедряемых в производство. Наряду с методологическими аспектами активно изучались механизмы токсичности ядовитых веществ.

Таким образом, на каждом этапе своего развития токсикология совершенствовалась и дополнялась новыми направлениями.



Рассмотрим современное определение токсикологии как науки, а также основные ее направления

Токсикология (от греч. слов *toxikon* – яд, в который погружают наконечники стрел, *logos* – слово, понятие, учение) – наука о токсичных химических факторах среды обитания живых организмов, а также законах воздействия токсичных химических веществ и живых организмов.

Цель токсикологии – непрерывное совершенствование системы мероприятий, средств и методов, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья и профессиональной работоспособности отдельного человека, коллективов и населения в целом в условиях повседневного контакта с химическими веществами и при чрезвычайных ситуациях.

Задачи токсикологии следующие:

– установление количественных характеристик токсичности, причинно-следственных связей между действием химического вещества на организм и развитием той или иной формы токсического процесса. Раздел токсикологии, в рамках которого совершенствуется методология, и накапливаются данные о токсичности веществ, называется токсикометрия;

– изучение проявлений интоксикаций и других форм токсического процесса, механизмов, лежащих в основе токсического действия, закономерностей формирования патологических состояний. Эта задача решается с помощью методических приемов, разрабатываемых и совершенствуемых в рамках раздела токсикологии – токсикодинамика;

– выяснение механизмов проникновения токсикантов в организм, закономерностей их распределения, метаболизма и выведения. Совершенствование методологии исследований, анализа получаемых результатов, накопление соответствующей информации осуществляется в рамках раздела токсикологии – токсикокинетики;

– установление факторов, влияющих на токсичность вещества (особенности биологического объекта, особенности свойств токсиканта, особенности их взаимодействия, условия окружающей среды).

В настоящее время в токсикологии выделяют несколько основных направлений научных исследований и их разделов, в частности выделяют теоретическую, профилактическую и клиническую токсикологию.

Теоретическая токсикология решает проблемы выявления основных законов взаимодействия организма и ядов.

Профилактическая (гигиеническая) токсикология изучает проблемы определения степени опасности и разработки мер и способов предотвращения и защиты от токсического воздействия химических веществ в окружающей человека среде. Поэтому она имеет экологический характер и включает следующие основные разделы: промышленный, сельскохозяйственный, коммунальный, пищевой, бытовой и др.

Клиническая токсикология исследует заболевания человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений окружающей его среды.

Кроме того, выделяются специальные виды токсикологии, которые изучают отравления людей в особых условиях или обстоятельствах при воздействии определенного вида токсических веществ. Это военная, авиационная, космическая, судебная и прочие виды токсикологии, которые обычно включают в себя элементы всех основных направлений – теоретического, профилактического и клинического.

Одним из самых молодых направлений современной токсикологии является экологическая токсикология. Предметом данного направления являются надорганизменные системы в условиях химической нагрузки антропогенного происхождения. Экологическая токсикология оценивает потенциальную опасность контакта популяций живых организмов с вредными химическими веществами, чужеродными для организма (ксенобиотики) или жизненно необходимыми для него (эндогенные), но поступающими в избыточном количестве, и обосновывает меры профилактики губительных последствий такого контакта для животных, растений и человека. Существенно, что экологическая токсикология рассматривает первичные токсические эффекты ксенобиотиков на молекулярно-генетическом, клеточном, органном уровнях в качестве пусковых механизмов нарушений биологических систем на популяционном уровне. Это не только сближает концептуально классическую профилактическую (гигиеническую) токсикологию с экологической токсикологией, но и дает последней основание для использования ее методологических принципов и приемов гигиенического нормирования химической опасности. Вместе с тем специфика предмета экологической токсикологии предопределяет

своеобразие ее методических подходов, позволяющих в конечном счете давать количественную оценку наносимого экосистемам ущерба в результате химической агрессии.

## 1.2. Классификация ядов

Накопленные человечеством знания давно привели к осознанию того факта, что практически любое химическое вещество, в зависимости от действующего количества, может быть безразличным, полезным, вредным для организма (т. е. выступать в качестве яда). Таким образом, химические вещества, обладают неким свойством, в силу которого их контакт с биологическими системами может иметь пагубные последствия для последних. Это свойство – токсичность – основное понятие современной токсикологии. В общей форме можно определить токсичность как свойство (способность) химических веществ, действуя на биологические системы немеханическим путем, вызывать их повреждение или гибель, или, применительно к организму человека, – способность вызывать нарушение работоспособности, заболевание или гибель. Вещества существенно различаются по токсичности. Чем в меньшем количестве вещество способно вызывать повреждение организма, тем оно токсичнее.

Теоретически не существует веществ, лишенных токсичности. При тех или иных условиях, обнаружится биологический объект, реагирующий повреждением, нарушением функций, гибелью на действие вещества в определенных дозах. Токсичность веществ, полностью инертных в отношении биологических объектов, может быть количественно обозначена как стремящаяся (но не равная) к нулю.

В связи с изложенным, представляется возможным дать еще одно определение токсикологии как науки, изучающей свойство, присущее практически всем веществам окружающего нас мира. К ядам токсикологи относят химические соединения, способные в минимальных количествах вызывать тяжелые нарушения жизнедеятельности (отравления) или гибель животного организма.

По оценке Всемирной организации здравоохранения, из более чем 6 млн известных химических соединений практически используется до 500 тыс. соединений; из них около 40 тыс. обладают вредными для человека свойствами, а 12 тыс. являются токсичными. Это количество веществ продолжает из года в год увеличиваться.

ваться (по некоторым данным примерно на 1000 наименований ежегодно). Таким образом, количество химических соединений, используемых в настоящее время, настолько велико, а характер их биологического действия настолько разнообразен, что приходится применять несколько видов классификации. Они делятся на две группы: общие, основанные на каком-либо общем принципе оценки, подходящем для всех без исключения химических веществ, и специальные, отражающие связь между отдельными физико-химическими или другими признаками веществ и проявлениями их токсичности (табл. 1.1).

Таблица 1.1

### Классификация ядов

Общие	Специальные
По химическим свойствам (химическая); По цели применения (практическая); по степени токсичности (гигиеническая); По виду токсического действия (токсикологическая); По избирательной токсичности	по типу развивающейся гипоксии (патофизиологическая); по механизму взаимодействия с ферментными системами (патохимическая); по характеру биологических последствий отравлений (биологическая); по степени канцерогенной активности и др.

Наиболее широко используется химическая классификация, предусматривающая деление всех химических веществ на органические, неорганические и элементоорганические. Исходя из принятой химической номенклатуры, определяют класс и группу этих веществ.

Большое значение для профилактики отравлений имеет классификация токсичных веществ по цели применения. По этому признаку различают:

- промышленные яды, используемые в промышленной среде, среди них органические растворители, топливо, красители, хладо-реагенты, химреагенты, пластификаторы и др.;
- ядохимикаты, используемые в сельском хозяйстве;
- лекарственные средства, имеющие свою классификацию;
- бытовые средства, используемые в быту современного человека в виде пищевых добавок, средств санитарии, личной гигиены и косметики, средств по уходу за одеждой, мебелью, автомобилем и пр.;

– биологические яды, которые содержатся в различных растениях и грибах, животных и насекомых и вызывают отравление при попадании в организм;

– боевые отравляющие вещества, которые применяются в качестве токсического оружия как средства ведения химической войны (БОВ).

В основу гигиенической классификации ядов, предложенной С. Д. Заугольниковым (1970), положена количественная оценка токсической опасности химических веществ согласно экспериментальным данным по определению их  $CL_{50}$ ,  $DL_{50}$  и ПДК. По степени токсичности яды делятся на следующие классы: I – чрезвычайно токсичные; II – высокотоксичные; III – умеренно токсичные; IV – малотоксичные (табл. 1.2).

Таблица 1.2

#### Гигиеническая классификация ядов

Степень токсичности веществ	$CL_{50}$ , мг/м <sup>3</sup>	ПДК, мг/м <sup>3</sup>	$DL_{50}$ , мг/кг
I. Чрезвычайно токсичные	< 1,0	<1,0	< 15
II. Высокотоксичные	1–10	<10,0	15–150
III. Умеренно токсичные	11–40	<100,0	151–1500
IV. Малотоксичные	>40	>100,0	>1500

Отдельная классификация промышленных ядов основана на характере их воздействия на организм. В соответствии с этой классификацией промышленные яды подразделяются на:

– общетоксические – вызывающие отравления всего организма или поражающие отдельные системы, а также вызывающие патологические изменения печени и почек (угарный газ, свинец, ртуть, бензол);

– раздражающие – вызывающие раздражения слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, легких, кожных покровов (хлор, аммиак, оксиды серы и азота, озон);

– сенсibiliзирующие – действующие как аллергены (формальдегид, растворители, нитролаки);

– мутагенные – приводящие к генетическим нарушениям (свинец, марганец, радиоактивные изотопы);

– канцерогенные – вызывающие злокачественные новообразования (ароматические углеводороды, хром, никель, асбест);

– влияющие на репродуктивную функцию (ртуть, свинец, стирол);

Три последних вида воздействия вредных веществ – мутагенное, канцерогенное, влияние на репродуктивную функцию, а также ускорение старения, относят к отдаленным последствиям влияния химических соединений на организм. Это специфическое действие, которое проявляется спустя годы и даже десятилетия.

Специальные принципы классификации вредных веществ представляют в основном интерес для медицины.

### **1.3. Классификация отравлений**

Отравления – группа заболеваний, обусловленных воздействием на организм ядов различного происхождения.

По причине возникновения отравления делятся на случайные и преднамеренные. Случайные отравления развиваются независимо от воли пострадавшего вследствие самолечения и передозировки лекарственных средств (например, обезболивающих при болевом синдроме или снотворных при бессоннице).

Преднамеренные отравления связаны с осознанным применением вещества с целью самоубийства (суицидальные отравления) или криминальные убийства. В последнем случае яд может быть применен для развития у потерпевшего беспомощного состояния (в целях ограбления, изнасилования).

Исходя из условий отравления, различают: производственные (профессиональные) отравления вследствие воздействия промышленных ядов (преобладают ингаляционные) и бытовые отравления, среди которых распространены пероральные (поступление ядов через рот).

Отравления, вызванные поступлением яда из окружающей среды, носят название отравления экзогенными ядами.

Отравления, вызванные эндогенными ядами, происходят за счет интоксикации метаболитами, которые могут образовываться и накапливаться в организме при попадании и биотрансформации ксенобиотиков или при заболеваниях.

В зависимости от условий возникновения и особенностей течения различают острые и хронические отравления. Острые раз-

виваются при одномоментном поступлении в организм токсической дозы и характеризуются острым началом и выраженными специфическими симптомами. Хронические отравления обусловлены длительным (часто прерывистым) поступлением яда в малых дозах. Заболевание начинается с появления малоспецифических симптомов.

Выделяют более редкие по своей распространенности подострые отравления, когда при однократном введении яда в организм развитие отравления очень замедлено и вызывает продолжительное расстройство здоровья.

Для многих промышленных ядов характерны только хронические отравления. Причиной этого может быть тот факт, что концентрации этих ядов, вызывающие острое отравление, в производственных условиях практически недостижимы (таковы свинец, марганец, тринитротолуол, пары ртути). В других случаях хроническое отравление практически не может быть вызвано ядом из-за быстрого его расщепления в организме или выведения. Так, двухвалентное железо – парализующий яд, но оно чрезвычайно быстро окисляется в организме в трехвалентное комплексное соединение, и производственные отравления железом не встречаются.

Существуют яды, вызывающие только острые отравления, например синильная кислота. Хронические отравления этим ядом рассматриваются как результат ряда острых и тяжелых отравлений. При хроническом и остром отравлении одним и тем же вредным веществом могут быть повреждены разные органы и системы организма. Например, при остром отравлении бензолом в основном страдает нервная система и наблюдается наркотическое действие, при хроническом же поражается система кроветворения.

Развитие отравления и его исход в определенной мере зависят от физического состояния организма. Так, мышечное напряжение, вызывая сдвиги в обмене веществ и увеличивая потребность в кислороде, может неблагоприятно отразиться на течении интоксикации, особенно ядами, вызывающими гипоксию. Если токсическому действию предшествовало переутомление и перенапряжение нервной системы, это может повысить чувствительность к вредным веществам, обладающим наркотическим влиянием. Ослабление сопротивляемости ко многим ядам отмечается у людей, страдающих заболеваниями печени и почек. Не вызывает также сомнений повышенная восприимчивость к воздействию

специфических ингредиентов при поражении кроветворного аппарата, органов дыхания, расстройства обмена веществ и целом ряде других патологических состояний.

Производственные яды, помимо острого или хронического отравления, могут оказать так называемое общее, неспецифическое действие – понижение общей неспецифической сопротивляемости вредным воздействиям, в частности инфекциям.

При повторном воздействии возможен эффект сенсibilизации – состояние организма, при котором повторное действие вещества вызывает больший эффект, чем предыдущее. Эффект сенсibilизации связан с образованием в крови и других внутренних средах измененных и ставших чужеродными для организма белковых молекул, индуцирующих образование антител. Повторное, даже более слабое токсическое воздействие с последующей реакцией яда с антителами вызывает неадекватный ответ организма в виде явлений сенсibilизации. Более того, в случае предварительной сенсibilизации возможно развитие аллергических реакций, выраженность которых зависит не столько от дозы воздействующего вещества, сколько от состояния организма. Аллергизация значительно осложняет течение острых и хронических интоксикаций, нередко приводя к ограничению трудоспособности. К веществам, вызывающим сенсibilизацию, относятся бериллий и его соединения, карбонилы никеля, железа, кобальта и соединения ванадия.

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

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

Общей называется интоксикация, при которой в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма, в том числе удаленные от места аппликации токсиканта. Причинами



общей интоксикации, как правило, являются: резорбция токсиканта во внутренние среды, резорбция продуктов распада пораженных покровных тканей, рефлекторные механизмы.

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

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

Интоксикация средней степени тяжести – интоксикация, при которой возможны длительное течение, развитие осложнений, необратимые повреждения органов и систем, приводящие к инвалидизации или обезображиванию пострадавшего (химический ожог кожи лица).

Легкая интоксикация – заканчивается полным выздоровлением в течение нескольких суток.

#### **1.4. Гомеостаз, функции и уровни регуляции**

Впервые понятие «постоянство внутренней среды» было сформулировано французским ученым Клодом Бернаром 1878 г. Позже, в 1932 г., американский физиолог Уолтнер Кеннон в своей книге «Мудрость тела» предложил термин «гомеостаз» как название для «координированных физиологических процессов, которые поддерживают большинство устойчивых состояний организма».

Гомеостаз (от др. греч. *homoios* – подобный и *stasis* – стояние) – динамическое относительное постоянство внутренней среды организма, устойчивость основных физиологических функций организма человека и животных.

Функции гомеостаза: адаптационная (приспособительная), энергетическая, и репродуктивная (способность к воспроизводству, размножению).

У человека и высших животных гомеостаз обеспечивает постоянство объема, клеточного и гуморального состава крови, тканевой жидкости и лимфы, температуры тела, кровяного давления и других показателей, что достигается за счет взаимодействия нервной системы и желез внутренней секреции (нейрогуморальная регуляция). Схема токовой регуляции представлена на рисунке. Особо

важную роль играют кора больших полушарий головного мозга, гипоталамус, гипофиз, эндокринные железы. К наиболее совершенным механизмам гомеостаза относятся процессы терморегуляции. Нарушения механизмов, обеспечивающих постоянство внутренней среды человека, расцениваются как «болезни гомеостаза».

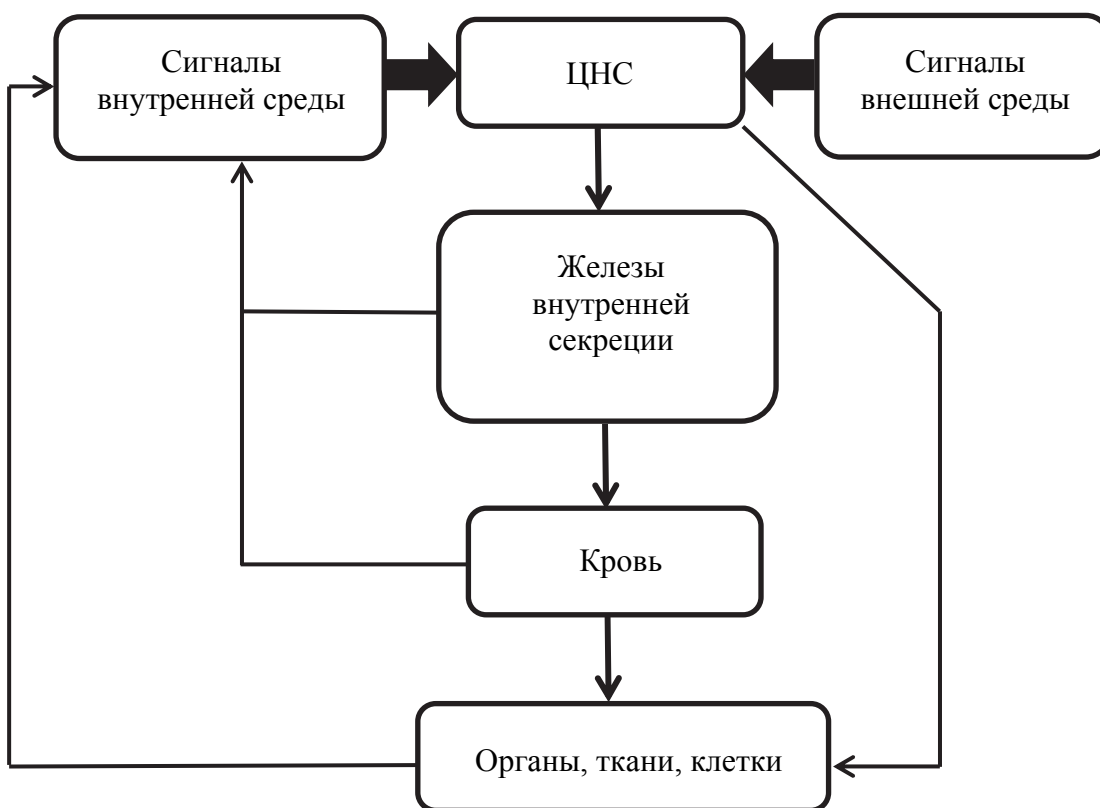


Схема нейрогуморальной регуляции гомеостаза

Гомеостатические механизмы чрезвычайно многообразны. Принято выделять шесть уровней регуляции гомеостаза, которые представлены в табл. 1.3. Химические вещества как факторы, приводящие к нарушению гомеостаза, обладают рядом особенностей, главная из которых состоит в том, что, попадая в организм, они нарушают «химическую чистоту» внутренней среды. Попав в организм уже в начальной стадии, химические вещества сталкиваются с первыми механизмами гомеостаза – детоксикацией. Полнота детоксикации становится невозможной, когда количество чужеродного вещества и скорость его поступления превышают детоксикационные возможности организма.

**Уровни регуляции гомеостаза**

Уровень регуляции гомеостаза	Вовлекаемые в регуляцию биосистемы, процессы и механизмы
Молекулярный	Биохимические системы клеток, молекулярные механизмы саморегуляции, биосинтетические процессы
Субклеточный	Система органелл, участвующая в общеклеточных функциях (дыхание), в синтезе белков (рибосомы), гранулярная эндоплазматическая сеть, внутриклеточное пищеварение (лизосомы)
Клеточный	Элементарная живая система, поддерживающая и восстанавливающая свою целостность благодаря высоким адаптивным возможностям
Тканевой или органный	Система клеток, обеспечивающая функциональную и морфологическую устойчивость дифференцированных тканей и специализированных органов и систем
Организменный	Целостная биологическая система, способная к длительному независимому существованию за счет высоких адаптивных возможностей во взаимодействии со средой обитания, осуществляемому нервным и гуморальным путем
Популяционный	Элемент биоценоза, система организмов, поддерживающая сохранение вида

Вмешиваясь в молекулярные механизмы функционирования биохимических систем (рецепторов, ферментов), химические агенты изменяют нормальные процессы клеточного и тканевого гомеостаза, что приводит к функциональным нарушениям на соответствующих уровнях. Это первичные сдвиги гомеостаза. Когда первичные нарушения достигают критического уровня, в патологический процесс включаются сопряженные биологические системы. В этот период нарушения равновесия в функционировании систем становятся более распространенными и значимыми (вторичные нарушения гомеостаза).

Вторичные нарушения гомеостаза приводят к развитию патологического процесса, а затем к формированию устойчивого патологического состояния.

Существует понятие «иерархия регулирования гомеостаза». Классическая схема иерархии регулирования гомеостаза включает три уровня саморегулирующейся системы.

**Низший** уровень определяет постоянство основных физиологических параметров и обладает достаточной автономностью.

**Средний** уровень осуществляет адаптивные реакции в связи с изменениями внутренней среды организма.

**Высший** уровень обеспечивает изменение вегетативных функций и поведения организма в соответствии с условиями внешней среды.

Характер токсического нарушения гомеостаза в значительной мере определяется тем, какие гомеостатические механизмы оказались вовлеченными в патологический процесс в результате прямого или опосредованного действия токсических веществ. Иными словами, действие яда может быть охарактеризовано не только по принципу органотропности или системности, но и по нарушениям гомеостаза. Например, нарушения сердечной деятельности при ряде интоксикаций коррелируют с изменениями калиевого гомеостаза.

Выраженность нарушений гомеостаза находится в прямой зависимости от степени токсического воздействия (табл. 1.4).

Таблица 1.4

**Уровни регуляции гомеостаза**

Степень токсического воздействия	Состояние гомеостаза
Подпороговая доза	Полностью компенсированный гомеостаз без существенных функциональных отклонений
Пороговая доза	Субкомпенсированный гомеостаз
Минимальная токсическая доза	Существенные отклонения отдельных сторон гомеостаза
Минимальная смертельная доза	У части животных экстремальные сдвиги
Смертельная доза	У всех животных экстремальные сдвиги, смерть

Наиболее серьезные сдвиги гомеостаза наступают при остром воздействии летальных и сублетальных доз яда. Меньшие дозы вызывают не столь значительные отклонения, или эти отклонения полностью компенсируются. Чем больше доза и короче период по времени действия, тем меньше возможностей противостоять этому удару у гомеостатических систем организма. При постепенном развитии интоксикации гомеостатические системы успевают включиться в процесс детоксикации, что приводит к восстановлению вызванных изменений.

## 1.5. Понятие о рецепторе

В токсикологическом понимании термин «рецептор» был предложен в начале 20-го века немецким ученым Эрлихом. Эрлих представлял рецепторы в виде определенных участков крупных молекул. Предполагалось, что биологическая реакция возникает сразу или спустя определенное время как результат соединения участков крупных молекул с комплементарными участками молекул природных и чужеродных соединений. Дальнейшее развитие концепция получила в исследованиях А. Кларка (1937 г.), показавшего, что между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, аналогичная связи субстрата со специфическим ферментом.

Рецепторами первичного действия ядов являются ферменты, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, витамины, различные медиаторы и гормоны. Среди функциональных групп этих молекул активными в отношении токсичных веществ могут быть сульфгидрильные, аминокислотные, гидроксильные, карбоксильные, фосфорсодержащие.

Необходимо отметить, что любое химическое вещество, для того, чтобы производить биологическое действие, должно обладать, по крайней мере, двумя независимыми признаками:

- 1) сродством к рецепторам;
- 2) собственной физико-химической активностью.

Под сродством подразумевается степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной, обратной скорости диссоциации комплекса «вещество + рецептор».

Как в свете этих данных выглядит характеристика токсичности? Наиболее элементарное представление о ней дает простая оккупационная теория Кларка, выдвинутая им для объяснения действия лекарств: токсическое действие вещества пропорционально площади рецепторов, занятой молекулами этого вещества. Максимальное токсическое действие вещества проявляется тогда, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клетки – мишени. Дело не столько в количестве пораженных ядом рецепторов, сколько в их значимости для жизнедеятельности организма. Немаловажным является скорость образования комплексов ядов с рецепторами, их устойчивость и способность к обратной диссоциации.

ции, что нередко играет более важную роль, чем степень насыщения рецепторов ядов. Таким образом, современная теория рецепторов токсичности рассматривает комплекс «яд + рецептор» с точки зрения их взаимодействия. Считают, что ковалентные связи ядов с рецепторами прочны и труднообратимы. К счастью, количество токсичных веществ, способных образовывать ковалентные связи невелико. К ним относятся, например, препараты мышьяка, ртути и сурьмы. Большинство же известных в настоящее время токсичных веществ и лекарственных средств взаимодействует с рецептором за счет более лабильных, легко разрушающихся связей – ионных, водородных, ван-дер-ваальсовых, что дает возможность их успешного удаления из организма. Ниже приведена энергия возможных связей между рецепторами и токсическими веществами (табл. 1.5).

Таблица 1.5

**Энергия связей «яд-рецептор»**

Тип связи	Энергия связи, ккал/моль	Токсическое действие
Ковалентная (например, для ФОС)	50–40	Антихолинэстеразное специфическое действие (необратимое)
Ионная	5–10	Неспецифическое наркотическое действие (обратимое)
Водородная	2–5	
Ван-дер-ваальсова	0,5–1	

Плодотворной оказалась идея Эрлиха о существовании высокой специфичности первичной реакции взаимодействия яда с компонентами клетки, когда яд вмешивается в процессы обмена веществ благодаря своему структурному сходству с тем или иным метаболитом, медиатором, гормоном и т. д. Именно в этих случаях можно говорить о взаимодействии между ядом и рецептором как об отношении, напоминающем «ключ к замку» по Эрлиху. Эта идея послужила толчком к развитию химиотерапии, основанной на подборе лекарств по их избирательной точности для определенных структур организма, отличающихся специфическими, цитологическими и биохимическими признаками.

## 2. ПАРАМЕТРЫ И ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТОКСИКОМЕТРИИ

Изучение воздействия любых вредных веществ на организм в целом, органы, системы органов предусматривает установление количественных показателей токсичности, а также опасности веществ, т. е. параметров токсикометрии.

**Токсикометрия** – это совокупность методов и приемов исследований с целью определения количественной меры токсичности и опасности действия веществ (ядов).

Под **опасностью вещества (яда)** понимается вероятность возникновения неблагоприятных для здоровья последствий в реальных условиях производства или в ходе применения химических соединений.

Токсикометрия токсичных соединений включает большой объем исследований, обязательными из которых являются установление смертельных исходов, выявление и количественная характеристика кумулятивных свойств, изучение кожно-раздражающего, резорбтивного, сенсибилизирующего действия, хронического воздействия на организм с учетом отдаленных эффектов.

Все параметры токсикометрии можно разделить на две группы: первичные (экспериментальные) и вторичные (производные) (табл. 2.1).

Таблица 2.1

**Параметры токсикометрии**

Экспериментальные показатели	Производные показатели
Смертельные дозы или концентрации: $CL_{50}$ , $CL_{16}$ , $CL_{84}$ , $DL_{50}$ и др.	Зона смертельного действия
Коэффициент межвидовой чувствительности (КВЧ)	Зона острого действия $Z_{ac} = \frac{CL_{50}}{Lim_{ac}}$
Порог острого интегрального действия $Lim_{ac} (integr)$	Зона специфического действия $Z_{sp} = \frac{Lim_{integr}}{Lim_{sp}}$
Порог избирательного (патогенетического действия) $Lim_{acsp}$	

Экспериментальные показатели	Производные показатели
Коэффициент кумуляции $C_{cum}$	
Порог хронического действия $Lim_{ch} (integr)$	Зона хронического действия $Z_{ch} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{ch}}$
Порог отдаленных эффектов $Lim_{ch} sp$	Зона биологического действия $Z_{biol} = \frac{CL_{50}}{Lim_{ch}}$
Безопасные уровни воздействия ОБУВ, ПДК, ДОК и др.	Коэффициент запаса $I_s = \frac{Lim_{ch}}{ПДК}$

## 2.1. Экспериментальные параметры токсикометрии

**Летальная доза ( $DL_{50}$ ,  $DL_{100}$ )** – это среднесмертельная (смертельная) доза химического вещества, вызывающая гибель соответственно 50% и 100% подопытных животных при определенном способе введения (внутрижелудочно, внутрибрюшинно, на кожу) и двухнедельном сроке последующего наблюдения. Выражается в миллиграммах вещества на 1 кг массы животного (мг/кг).

**Летальная концентрация ( $CL_{50}$ ,  $CL_{100}$ )** – это концентрация (доза), вызывающая гибель соответственно 50% и 100% подопытных животных при ингаляционном воздействии. Выражается в миллиграммах на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>).

**Максимально переносимая доза ( $DL_0$ ,  $CL_0$ )** – наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибель животных.

**ПДК** – это предельно допустимая концентрация вещества, выраженная в мг на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>). Под ПДК понимают такую концентрацию токсического вещества, при воздействии которой на организм человека периодически (или в течение всей жизни) прямо (или опосредованно через экологические системы) не возникает заболеваний (в том числе скрытых или временно компенсированных). Для установления ПДК используют расчетные методы, результаты биологических экспериментов, а также материалы динамических



наблюдений за состоянием здоровья лиц, подвергшихся воздействию вредных веществ. В последнее время широко используются методы компьютерного моделирования, предсказания биологической активности новых веществ, биотестирование на различных объектах.

**ОБУВ** – это ориентировочный безопасный уровень воздействия вещества. Выражается в мг на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>).

Основой для установления безопасных уровней содержания химических веществ в различных объектах окружающей среды является концепция пороговости вредного действия ядов, определяющая, что для каждого химического вещества, вызывающего те или иные неблагоприятные эффекты в организме, существуют дозы (концентрации), при которых изменения функций организма будут минимальными (пороговыми). Пороговость всех типов действия – ведущий принцип гигиены и профилактической токсикологии. Основные показатели:

**Порог острого интегрального действия ( $Lim_{ac\ int}$ )** – минимальная доза, вызывающая изменение биологических показателей на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

**Порог острого избирательного действия ( $Lim_{fesp}$ )** – минимальная доза, вызывающая изменение биологических функций отдельных органов и систем организма.

**Порог общетоксического хронического действия ( $Lim_{ohint}$ )** – минимальная доза вещества, при воздействии которой в течение четырех часов по пять раз в неделю на протяжении не менее четырех месяцев возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций.

**Порог отдаленных последствий ( $Lim_{ch\ ep}$ )** – минимальная доза вещества, вызывающая изменение отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций в условиях хронического воздействия.

Однако наиболее статистически значимыми в характеристике токсичности ядов по смертельному эффекту являются параметры  $CL_{50}$  и  $DL_{50}$ .

**Пороговая концентрация** яда в крови – это параметр, который можно оценить при первых симптомах отравления.

**Критическая концентрация** – это параметр клинической токсиметрии, соответствующий развернутой клинической картине отравления.

**Степень токсичности** – величина, обратная средней смертной дозе (концентрации).

Одним из ведущих факторов, обуславливающих развитие хронического отравления, является процесс кумуляции.

Количественная оценка кумулятивных свойств вредных веществ в промышленной токсикологии осуществляется по величине коэффициента кумуляции.

**Коэффициент кумуляции** – отношение суммарной дозы яда, вызывающего стремительный эффект у 50% подопытных животных при многократном введении, к величине дозы, вызывающей тот же эффект при однократном введении:

$$K = \frac{DL_{50(n)}}{DL_{50}},$$

где  $DL_{50(n)}$  – суммарная средняя смертельная доза при n-кратном воздействии.

Этот коэффициент – величина, обратная интенсивности кумуляции. Величина коэффициента кумуляции менее 1 свидетельствует о способности вещества к сверхкумуляции; от 1 до 3 – о выраженной кумуляции; от 3 до 5 – о средней кумуляции; более 5 – о слабой способности к кумуляции.

Выделяют два типа кумуляции:

– **материальная кумуляция** – это накопление массы яда в организме;

– **функциональная кумуляция** – это накопление вызванных ядом патологических изменений.

Одно из свойств живого организма – способность различных функциональных систем приспособливаться к сдвигам в условиях существования путем адекватного изменения процессов жизнедеятельности. Это приспособление называется **адаптацией**.

Приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды может быть обусловлено изменениями, которые протекают с превышением обычных гомеостатических возможностей. В этом случае говорят о компенсации (псевдоадаптации) действия веществ.

Для обозначения адаптации организма к периодическому воздействию вредных веществ часто применяется термин «**привыкание**». При этом имеют в виду понижение чувствительности к хи-

мическому веществу, что может проявляться в ослаблении или полном исчезновении симптомов отравления.

Установлено, что привыкание в определенной мере и на определенный срок при соответствующих условиях возникает к любому вредному веществу, хотя все еще остается неясным вопрос о ядах, обладающих тератогенным, мутагенным и канцерогенным действием.

К условиям, которые определяют привыкание, относится концентрация (доза) токсичного вещества. Она должна быть достаточной для того, чтобы вызвать приспособительную реакцию организма, но не опасной для его жизнедеятельности. В реакции организма на хроническое воздействие подобного химического фактора можно выделить три фазы: первичной реакции, развития привыкания и «срыва» привыкания. Последняя фаза не является обязательной.

В начальной фазе развивающиеся симптомы непостоянны, обычно легко компенсируются, не отличаются специфичностью. Обращают на себя внимание повышенная возбудимость нервной системы, неустойчивость нейрорегуляторных механизмов и часто активация функций щитовидной железы.

Во второй фазе состояние организма внешне наиболее благополучное, однако, как правило, оно прерывается периодами проявления симптомов отравления, что связано с ослаблением компенсаторно-защитных механизмов либо вследствие их перенапряжения, либо в связи с действием дополнительных факторов (другое заболевание, утомление и др.). С течением времени периоды обострения могут повторяться все чаще, быть все длительнее и завершиться переходом в третью фазу выраженной симптоматики хронического отравления.

Механизмы привыкания объясняют разные теории, но можно выделить три основные. Согласно первой – *метаболической*, длительно воздействующие на организм вещества становятся постоянными участниками тканевого обмена и тем самым постоянно теряют свои признаки, свойственные им как чужеродным соединениям. Соответственно утрачивается защитная реакция на них.

По второй теории – *ферментативной* – в организме могут синтезироваться специальные, так называемые индуцированные, ферменты, способные быстро расщеплять различные ксенобиотики.

Третья теория – *иммунологическая* – основана на экспериментально установленной способности организма вырабатывать антитела

к различным чужеродным веществам. При этом периоды сенсibilизации и адаптации при длительном воздействии токсичного вещества можно объяснить соответствующими изменениями содержания антител в кровяном русле.

## 2.2. Производные параметры токсикометрии

Полученные в острых опытах параметры токсичности ( $CL_{50}$ ,  $Lim_{ac\ inf}$ ,  $Lim_{zcsp}$ ) позволяют рассчитывать зоны острого, хронического и специфического действия, которые дают возможность оценить опасность вещества.

Опасность оценивается двумя группами количественных показателей:

- критерием потенциальной опасности;
- критерием реальной опасности.

Потенциальная опасность определяется коэффициентом возможного ингаляционного отравления:

$$\text{КВИО} = \frac{C_{20}}{CL_{50}},$$

где  $C_{20}$  – насыщенная концентрация вредных веществ в воздухе при  $T = 20^\circ\text{C}$ ,  $\text{мг/м}^3$ .

Чем выше насыщенная концентрация вещества при комнатной температуре и ниже средняя смертельная концентрация (значение КВИО больше), тем вероятнее возможность развития острого отравления. Это одна из основных закономерностей токсикометрии.

Анализ оценки опасностей различных промышленных ядов по величине КВИО показывает, что в ряде случаев малотоксичное, но высоколетучее вещество в условиях производства может оказаться более опасным в плане развития острого отравления, чем высокотоксичное, но малолетучее соединение.

О реальной опасности развития острого отравления можно судить по величине зоны острого действия.

**Зона острого действия ( $Z_{ac}$ )** – это отношение средней смертельной концентрации  $CL_{50}$  к пороговой концентрации  $Lim_{ac}$  при однократном воздействии.

Она является показателем компенсаторных свойств организма, его способности к обезвреживанию и выведению из организма ядов и компенсации поврежденных функций. Чем меньше  $Z_{ac}$ , тем больше опасность острого отравления.

Показателями реальной опасности развития хронической интоксикации являются значения зон хронического и биологического действия.

**Зона хронического действия ( $Z_{ch}$ )** – отношение пороговой концентрации при однократном воздействии  $Lim_{ac}$  к пороговой концентрации при хроническом воздействии  $Lim_{ch}$ .

Величина  $Z_{ch}$  используется для характеристики опасности яда при хроническом воздействии. Опасность хронического отравления прямопропорциональна величине  $Z_{ch}$ .

**Зона биологического действия ( $Z_{biol}$ )** – соотношение средней смертельной концентрации  $CL_{50}$  к пороговой концентрации при хроническом воздействии  $Lim_{ch}$ .

Чем больше значение  $Z_{biol}$ , тем выраженнее способность соединения к кумуляции в организме.

После определения параметров токсикометрии проводят обоснование коэффициента запаса. Величина его зависит от особенностей яда, адекватности и чувствительности показателей при определении  $Lim_{ch}$  и др. В обычных условиях коэффициент принимается в интервалах от 3 до 20. Величина коэффициента запаса возрастает при следующих обстоятельствах:

- увеличении абсолютной токсичности;
- увеличении КВИО;
- уменьшении зоны острого действия;
- увеличении кумулятивных свойств;
- существенных различиях в видовой чувствительности (более трех раз);
- выраженном кожно-резорбтивном действии.

Межвидовые различия в чувствительности подопытных животных оцениваются по отношению  $DL_{50}$  для наиболее устойчивого вида животных к  $DL_{50}$  для наиболее чувствительного при одном и том же пути введения в организм.

### **2.3. Классификация вредных веществ с учетом показателей токсикометрии**

Параметры токсикометрии лежат в основе классификации вредных веществ по степени опасности. Промышленные яды в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности

труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» подразделяются на четыре класса.

Принадлежность химических веществ к соответствующему классу опасности определяется величинами семи показателей (табл. 2.2). Определяющим является тот показатель, который свидетельствует о наибольшей степени опасности.

Классификация не распространяется на пестициды. Классификация пестицидов по степени опасности предложена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1979 г. Она основана на принципе определения  $LD_{50}$  для крыс при оральном и кожно-резорбтивном воздействии.

Таблица 2.2

**Классификация производственных вредных веществ по степени опасности**

Показатель	Классы токсичности			
	I (чрезвычайно опасные)	II (высоко опасные)	III (умеренно опасные)	IV (мало опасные)
$LD_{50}$ (пероральная), мг/кг	Менее 15	15–150	151–5000	Более 5000
$LD_{50}$ (кожная), мг/кг	Менее 100	100–500	501–2500	Более 2500
$CL_{50}$ (в воздухе), мг/м <sup>3</sup>	Менее 500	500–5000	5001–50000	Более 50000
ПДК (в воздухе рабочей зоны), мг/м <sup>3</sup>	Менее 0,1	0,1–1,0	1,0–10,0	Более 10
КВНО	Более 300	30–300	3–30	Менее 3,0

## 2.4. Методы исследования токсичности

В зависимости от цели, токсикометрические исследования проводятся по-разному. Но для решения задач гигиенической регламентации, методические приемы, условия проведения и оценка результатов унифицированы.

Исследование токсичности веществ начинается с изучения смертельных эффектов в острых опытах. Проникновение веществ в организм осуществляется при вдыхании, введении в желудок, нанесении на кожные покровы и слизистые оболочки.

Каждый путь поступления веществ в организм требует определенных условий.

При оценке степени токсичности при энтеральном пути поступления наиболее часто вещество вводится непосредственно в желудок с помощью металлических или пластмассовых зондов. Введение проводится через 3 ч после кормления, вводимый объем не должен превышать для мышей – 1 мл, для крыс – 5 мл.

Кормление животных осуществляется через 3 ч после введения вещества. Обычно такие вещества вводят в водных растворах, плохо растворимые соединения – в растительном масле или в виде суспензии в 1–2-процентном растворе крахмала. Следует помнить, что острая токсичность может существенно меняться в зависимости от используемого растворителя. Поэтому используемый растворитель обязательно вводится контрольной группе животных. Поступление вредных химических веществ через дыхательные пути в производственных условиях играет ведущую роль в возникновении профессиональных заболеваний (отравлений). В лабораторных условиях используются два способа ингаляционного воздействия на лабораторных животных химическими веществами.

1. Статистический способ используется для ориентированных оценок степени токсичности летучих веществ при создании постоянной концентрации в замкнутом пространстве (специальных камерах и эксикаторах).

2. Динамический способ позволяет обеспечивать непрерывную подачу вещества в камеру, что создает условия для поддержания концентрации соединения на относительно постоянном уровне и обеспечивает необходимый воздухообмен.

Наряду с определением параметров токсикометрии смертельного уровня, большое прикладное значение имеют такие параметры острой токсичности, как пороги вредного воздействия при однократном поступлении по интегральным (неспецифическим) и специфическим показателям ( $Lim_{fc\ int}$  и  $Lim_{fc\ sp}$ ).

Определение порога острого действия при однократном воздействии по применению интегральных показателей проводится с использованием не менее трех концентраций.

Оценка функционального состояния экспериментальных животных проводится через 4 ч после затравки, а затем на 2-й, 4-й и 8-й дни опыта. При этом учитываются максимальные отклонения величины исследуемого показателя. Определение порога вредного действия по большинству специфических показателей регламентируется методическими указаниями, утвержденными Минздравом.

Исследование местного раздражающего действия при аппликации на кожу проводится на двух видах экспериментальных животных.

Количество животных – не менее 10 особей в группе. Участок аппликации составляет для кроликов –  $7 \times 9$  см, для морских свинок  $5 \times 5$  см. За два дня до эксперимента тщательно выстригают участки шерсти по обе стороны от позвоночника. На время эксперимента животных фиксируют. Время экспозиции – 4 ч. Исследуемое вещество наносится из расчета  $20 \text{ мг/см}^2$ . Оставшееся после окончания эксперимента вещество удаляется теплой водой с мылом. Реакцию кожи регистрируют через 1 и 15 ч после однократной аппликации. Степень выраженности раздражающего действия вещества на кожные покровы определяют по классификации (11 классов): 0 – отсутствие действия; 10 – растворы вещества вызывают некроз.

Исследование местного действия вещества на слизистую оболочку глаза проводится при закапывании в конъюнктивный мешок одной капли раствора вещества. В дальнейшем в течение 2 ч наблюдают за прозрачностью роговицы и слизистой оболочки. Развитие помутнения роговицы, острое воспаление слизистой оболочки с последующим рубцеванием век свидетельствует о наличии у вещества резко выраженного раздражающего эффекта.

Для переноса результатов экспериментальных токсических опытов с животных на человека существуют правило экстраполяции: если смертельная доза для четырех типов животных (мыши, крысы, морские свинки, кролики) различаются незначительно (менее чем в три раза), то существует высокая вероятность (свыше 70%), что для человека они будут такими же. Существуют следующие коэффициенты пересчета: с крысы – 5,9; с морской свинки – 4,7; с кролика – 3,2; с мыши – 11,8.

## **2.5. Кривые «доза – эффект»**

Зависимость «доза – эффект» может быть прослежена на всех уровнях организации живой материи: от молекулярного до популяционного. При этом в подавляющем большинстве случаев будет регистрироваться общая закономерность: с увеличением дозы увеличивается степень повреждения системы; в процесс вовлекается все большее число составляющих ее элементов.



**Кривая доза – эффект** – это двумерный график, показывающий зависимость реакции биологического объекта от величины стресс-фактора (концентрация токсичного вещества или загрязнителя, температура, интенсивность облучения, и т. д.). Под «реакцией» исследователь может иметь в виду физиологический или биохимический процесс или даже уровень смертности, следовательно, единицами измерения могут быть количество особей (в случае смертности), упорядоченные описательные категории (например, степень повреждения) либо физические или химические единицы (величина кровяного давления, активность фермента). Обычно в клиническом исследовании изучают несколько эффектов на разных организационных уровнях объекта исследования (клеточный, тканевый, организменный, популяционный). При построении кривой доза исследуемого вещества или его концентрация (обычно в мг или г на кг массы тела, или в мг на м<sup>3</sup> воздуха при ингаляционном внесении) обычно откладывается по оси абсцисс, а величина эффекта – по оси ординат. В большинстве случаев график представляет собой S-образную кривую.

Кривые «доза – эффект», как правило, используют для оценки особенностей токсического действия химических веществ одного гомологического ряда.

## **2.6. Комбинированное действие ядов**

В производственной и окружающей среде часто происходит комбинированное действие на организм двух или более ядов одновременно. Очень часты комбинации оксида углерода и диоксида серы при взрывных работах; паров бензола, нитробензола и оксидов азота в производстве нитробензола; паров бензола, толуола, ксилола, сероуглерода в коксохимическом производстве, а также постоянное применение лекарственных препаратов являются дополнительными факторами, которые могут оказывать влияние на токсикодинамику и токсикокинетику различных промышленных химических соединений в организме людей, подвергающихся их воздействию.

Наличие двух или нескольких чужеродных веществ в организме может приводить к изменениям в абсорбции, транспорте, распределении, кумуляции, обмену веществ и выделении каждого из веществ. Поэтому во всех случаях, когда проводится оценка воздействия

химических соединений на рабочих, необходимо учитывать комбинированное воздействие и принимать во внимание его последствия.

**Комбинированное действие вредных веществ** – это одновременное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном и том же пути поступления.

Различают несколько видов комбинированного действия ядов.

**1. Аддитивное действие** – феномен суммированных эффектов. При этом суммарный эффект равен сумме эффектов действующих компонентов. Аддитивность характерна для веществ однонаправленного действия, когда компоненты смеси оказывают влияние на одни и те же системы организма, причем при количественно одинаковой замене компонентов друг другом токсичность смеси не меняется. Если в воздухе присутствуют пары двух раздражающих веществ, для которых установлена ПДК = 10 мг/м<sup>3</sup> для каждого, то это значит, что в комбинации они окажут такое же действие, как концентрация 20 мг/м<sup>3</sup> какого-либо одного из этих веществ.

**2. Потенцированное действие** (синергизм) – усиление эффекта. Компоненты смеси действуют при этом так, что одно вещество усиливает действие другого. Эффект комбинированного действия при синергизме больше аддитивного, и это учитывается при анализе гигиенической ситуации в конкретных производственных условиях. Явление потенцирования возможно только в случае острого отравления.

**3. Антагонистическое действие** – такое, при котором эффект комбинированного действия менее ожидаемого. Компоненты смеси действуют так, что одно вещество ослабляет действие другого, эффект – менее аддитивного. Примером может служить антидотное взаимодействие между эзерином и атропином.

**4. Независимое действие** – комбинированный эффект не отличается от изолированного действия каждого яда в отдельности. Преобладает эффект наиболее токсичного вещества. Комбинации веществ с независимым действием встречаются достаточно часто, например, бензол и раздражающие газы, смесь продуктов сгорания и пыли.

Наряду с комбинированным влиянием ядов, возможно их комплексное действие, когда яды поступают в организм одновременно, но разными путями (через органы дыхания и ЖКТ, органы дыхания и кожу и т. д.).

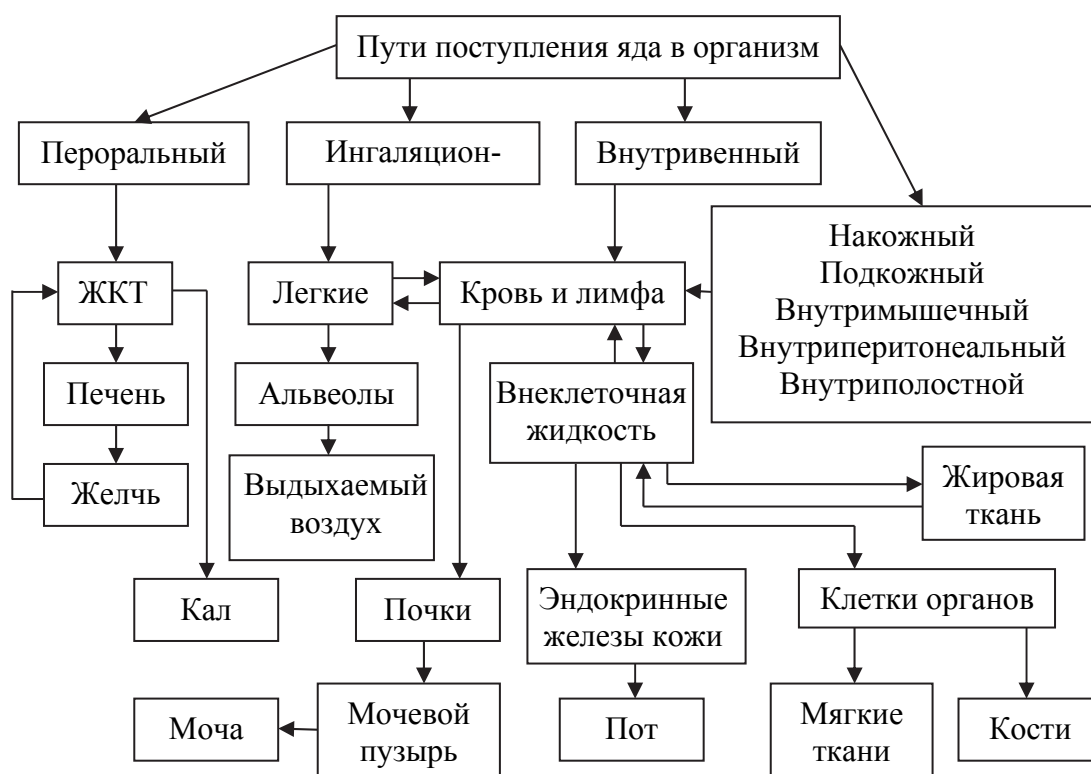
**Комплексное действие вредных веществ** – одновременное поступление вредных веществ несколькими путями (через дыхательные пути, ЖКТ, кожные покровы).

### 3. ТОКСИКОКИНЕТИКА

**Токсикокинетика** – это раздел токсикологии, который отвечает на вопрос: что происходит с веществом в организме. Рассматриваются пути поступления вредных веществ в организм, их транспорт и распределение, биотрансформация и выделение. Эти процессы протекают во времени с разной скоростью.

#### 3.1. Пути проникновения вредных веществ в организм человека

Токсичные вещества, находящиеся в окружающей среде, могут проникать в организм человека тремя путями: ингаляционным, через дыхательные пути; пероральным, через ЖКТ; перкутантным, через неповрежденную кожу (рисунок).



Пути поступления, трансформации и выведения вредных веществ

Абсорбция через дыхательные пути – основной путь поступления вредных веществ в организм человека на производстве.

Ингаляционные отравления характеризуются наиболее быстрым поступлением яда в кровь.

Дыхательные пути являются идеальной системой для газообмена с поверхностью до 100 м<sup>2</sup> при глубоком дыхании и сетью капилляров длиной около 2000 км. Их можно разделить на две части:

а) верхние дыхательные пути: носоглотка и трахеобронхиальное дерево;

б) нижняя часть, состоящая из бронхиол, ведущих в воздушные мешки (альвеолы), собранные в дольки.

С точки зрения поглощения в легких, наибольший интерес представляют альвеолы. Альвеолярная стенка выстлана альвеолярным эпителием и состоит из внутритканевого каркаса, состоящего из базальных мембран, соединительной ткани и капиллярного эндотелия. Газообмен осуществляется через эту систему, имеющую толщину 0,8 мкм.

Поведение газов и паров внутри дыхательных путей зависит от их растворимости и химической реактивности. Водорастворимые газы легко растворяются в воде, содержащейся в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Менее растворимые газы и пары (например, оксиды азота) достигают альвеол, в которых они абсорбируются и могут реагировать с эпителием, вызывая местные повреждения.

Жирорастворимые газы и пары диффундируют через неповрежденные альвеолярно-капиллярные мембраны. Скорость абсорбции зависит от их растворимости в крови, вентиляции, кровотока и интенсивности обмена веществ. Газообразные вещества, имеющие высокую растворимость в крови, легко поглощаются, а те, у которых низкая растворимость, легко выделяются из легких с выдыхаемым воздухом.

Можно установить вполне определенную закономерность сорбции ядов через легкие для двух больших групп химических веществ. Первую группу составляют пары и газы так называемых нереагирующих веществ, к которым относятся пары всех углеводородов ароматического и алифатического рядов и некоторые их производные. Названы яды нереагирующими вследствие того, что в организме они не изменяются (таких мало) или их превращение происходит медленнее, чем накопление в крови (таких большинство). Вторую группу составляют пары и газы реагирующих веществ. К ним относятся такие яды как аммиак, сернистый газ,

оксиды азота. Эти газы, быстро растворяясь в жидкостях организма, легко вступают в химические реакции или претерпевают другие изменения. Имеются также яды, которые в отношении сорбции их в организме не подчиняются закономерностям, установленным для указанных двух групп веществ.

Пары и газы нереагирующих веществ поступают в кровь на основе закона диффузии, т. е. вследствие разницы парциального давления газов и паров в альвеолярном воздухе и крови.

**Коэффициент распределения** ( $k$ ) представляет собой отношение концентрации паров в артериальной крови к концентрации их в альвеолярном воздухе.

Чем меньше коэффициент распределения, тем быстрее, но на более низком уровне, происходит насыщение крови парами.

Коэффициент распределения является для каждого из реагирующих веществ величиной постоянной и характерной. Зная  $k$  для любого вещества, можно предусмотреть опасность быстрого и даже смертельного отравления.

В повседневной жизни поступление токсичных веществ происходит вместе с пищей и питьем в результате случайного попадания ядов в рот, а также путем заглатывания вдыхаемых нерастворимых частичек. В быту пероральный путь поступления вредных веществ является основным, в производственных условиях этот путь поступления наблюдается сравнительно редко.

В ЖКТ, по сравнению с легкими, условия всасывания ядов затруднены. Это объясняется тем, что ЖКТ имеет относительно небольшую поверхность. Кроме того, при этом проявляется избирательный характер всасывания – легко всасываются вещества, хорошо растворимые в липидах.

Кислая среда желудочного сока может изменить химические вещества в неблагоприятную для организма сторону. Так, соединения свинца, плохо растворимые в воде, хорошо растворяются в желудочном соке и поэтому легко всасываются.

Поглощение начинается уже в полости рта, но из-за того, что пища находится там недолго, оно минимально.

На протяжении ЖКТ существуют значительные градиенты рН, определяющие различную скорость всасывания токсичных веществ. Кислотность желудочного сока близка к единице, вследствие чего все кислоты здесь находятся в неионизированном состоянии и легко всасываются путем пассивной диффузии. Напротив,

неионизированные основания поступают из крови в желудок и отсюда в виде ионизированной формы движутся далее в кишечник. Токсичные вещества в желудке могут сорбироваться пищевыми массами, разбавляться ими, в результате чего уменьшается контакт яда со слизистой оболочкой. Время прохождения пищи через желудок – 1 ч.

В основном всасывание ядовитых веществ происходит в тонком кишечнике, секрет которого имеет рН 7,5–8,0. В кишечнике, так же как и в желудке, липидорастворимые вещества хорошо всасываются путем диффузии, а всасывание электролитов связано со степенью их ионизации.

Вещества, близкие по химическому строению к природным соединениям, всасываются путем пиноцитоза, проявляющегося наиболее активно в области микроворсинок щеточной каемки тонкой кишки. Трудно всасываются прочные комплексы токсичных веществ с белками, что свойственно, например, редкоземельным металлам.

Некоторые вещества, например тяжелые металлы, непосредственно повреждают кишечный эпителий и нарушают всасывание.

На абсорбцию в ЖКТ оказывают влияние множество факторов:

1) структура и, следовательно, физико-химические свойства веществ, в особенности их растворимость и диссоциация;

2) количество пищи в ЖКТ и перистальтика пищеварительного тракта;

3) время нахождения пищи в разных отделах ЖКТ;

4) свойства эпителия: его поверхность, рН, интенсивность кровообращения;

5) гидротропизм, т. е. способность некоторых соединений (желчные кислоты, соли высокомолекулярных жирных кислот) преобразовывать нерастворимые соединения в более растворимые;

6) присутствие других веществ, которые при реакции могут иметь синергический или антогонистический эффект.

Большинство токсичных веществ, абсорбированных в ЖКТ, попадают в капилляры, затем в воротную вену и по ней в печень. Здесь они изменяются в ходе обмена веществ и в большинстве случаев обезвреживаются. Кроме того, многочисленные токсичные вещества, имеющиеся в крови после всасывания из ЖКТ, могут выделяться с желчью в кишечник. Часть этих выделенных ядовитых веществ может повторно всасываться в ЖКТ (кишечно-печеночная циркуляция).

Кожа вместе со слизистой оболочкой естественных отверстий организма покрывает поверхность тела. Она представляет собой преграду для физических, химических и биологических агентов, сохраняет целостность организма и гомеостаз, выполняет другие физиологические функции.

Кожа состоит из трех слоев: эпидермиса, собственно кожи (дермы) и подкожной ткани (гиподермиса).

С точки зрения токсикологии наибольшее значение имеет эпидермис. Он состоит из многих слоев клеток. Под самым верхним слоем расположена липидная мембрана («барьерная»). Однако эта мембрана не сплошная: волосяные мешочки и протоки потовых желез проходят через нее и достигают дермы.

Существует, по крайней мере, три пути проникновения токсичных веществ через кожу: через эпидермис, через волосяные фолликулы и через выводные протоки потовых желез.

Первый путь характерен для неэлектролитов. Через фолликулы волосяных мешочков проникают как электролиты, так и неэлектролиты.

Количество ядовитых веществ, которые могут проникнуть через кожу, находится в прямой зависимости от их растворимости в воде и липидах, величины поверхности соприкосновения с кожей и скорости кровотока в ней. Большое значение для поступления ядов через кожу имеет консистенция и летучесть вещества.

Жидкие летучие органические вещества быстро испаряются с поверхности кожи и в организм не попадают. При известных условиях летучие яды могут вызвать отравление через кожу, например, если они входят в состав мазей, паст, клеев, задерживающихся длительное время на коже.

Твердые и кристаллические органические вещества всасываются через кожу медленно и могут вызвать отравление. Наибольшую опасность в этом отношении представляют малолетучие вещества маслянистой консистенции (анилин, нитробензол). Они хорошо проникают в кожу и длительно задерживаются в ней. Следует учитывать, что соли многих металлов, соединяясь с жирными кислотами и кожным салом, могут превращаться в жирорастворимые соединения и проникать через барьерный слой эпидермиса (особенно ртути и таллий).

Механические повреждения кожи (ссадины, царапины, раны и пр.), термические и химические ожоги способствуют проникновению токсичных веществ в организм.

Можно выделить несколько барьеров на пути попадания вредных веществ в организм:

- цитоплазматическая мембрана;
- гематоэнцефалитический барьер (между ЦНС и кровотоком);
- плацентарный барьер (между плодом и кровотоком).

### **3.2. Транспорт токсичных веществ**

После поглощения любым путем вещества попадают в кровь, лимфу или какую-нибудь другую жидкость организма. Для большинства веществ наиболее важным средством транспортировки является кровь.

Выраженное сродство к эритроцитам имеют немногие вещества. Оксид углерода связывается с гемом, а мышьяк – с глобином гемоглобина. Например, свинец на 96% переносится эритроцитами. Ртуть, содержащаяся в органических соединениях, переносится эритроцитами, а неорганическая ртуть связывается с альбумином плазмы крови.

Большинство веществ проявляет сродство к белкам плазмы, преимущественно к альбуминам, глобулинам и т. д.

Связь осуществляется ионными, водородными и ван-дер-ваальсовыми силами. Токсичные вещества могут образовывать комплексы с органическими кислотами плазмы или хелатные соединения с некоторыми ее компонентами.

Удаление токсичного вещества из крови зависит от его свойства связываться с компонентами крови. В некоторых случаях компоненты эритроцитов или плазмы могут удерживать яды продолжительное время. Таким образом, белки крови, способные связываться с токсичным веществом, помимо транспортной функции выполняют роль своеобразного защитного барьера.

Следующим этапом является распределение токсичного вещества в организме. Одним из основных токсикологических показателей является объем распределения, т. е. характеристика пространства, в котором распределяется данное токсичное вещество. Существует три главных сектора распределения чужеродных веществ: внеклеточная жидкость (примерно 14 л для человека массой тела 70 кг), внутриклеточная жидкость (28 л) и жировая ткань, объем которой значительно варьируется.



Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества: водорастворимости, жирорастворимости и способности к диссоциации. Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе организма (около 42 л).

Жирорастворимые вещества проявляют большое сродство к тканям и органам, богатым липидами: жировой ткани, эндокринным железам, нервным волокнам. Многие из этих веществ (например, ДДТ) могут накапливаться в жировой ткани. Некоторые нейротоксичные вещества оказывают свое действие благодаря тому, что растворяются в липидах миелиновой оболочки нервных волокон.

Многие вещества проявляют особое сродство к костной ткани: легкие и щелочноземельные элементы, некоторые коллоиды. Минеральная часть кости состоит из минералов гидроксиапатита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Остеотропные вещества могут откладываться в минеральных компонентах кости с помощью двух основных механизмов:

а) ионообмена катионов  $\text{Ca}^{2+}$  из гидроксиапатита либо анионов с фосфатными или гидроксильными группировками;

б) абсорбции коллоидов на поверхности костных кристаллов. У костных кристаллов огромная поверхность ( $100 \text{ м}^2/\text{г}$ ), на которой может адсорбироваться один или множество слоев коллоидных частиц, которые затем покрываются следующим минеральным слоем.

### 3.3. Биотрансформация токсичных веществ

*Метаболизм (биотрансформация)* – процесс превращения поступающих в организм ксенобиотиков. Биологический смысл явления – превращение химического вещества в форму, удобную для выведения из организма, и тем самым, сокращение времени его действия.

Большинство чужеродных органических, а также некоторые неорганические вещества, претерпевают в организме метаболические превращения благодаря катализу внутри- и внеклеточными ферментами. Биотрансформация катализируется в соответствии с химической структурой чужеродного вещества, ферментами, находящимися в различных компонентах клетки (растворимая фракция

цитоплазмы, эндоплазматическая сеть, митохондрии, лизосомы, ядро и т. д.). Многие реакции катализируются ферментами гладкой эндоплазматической сети (микросомы).

*Биотрансформация в основном происходит в 2 этапа:*

➤ первый этап – метаболические реакции гидроксилирования (окисление, восстановление, гидролиз), катализируемые микросомными и немикросомными ферментами.

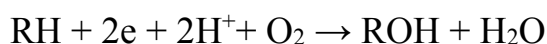
➤ второй этап – реакции конъюгации метаболитов с эндогенными молекулами, заключающиеся в образование полярных соединений (с белками, глутатионом, аминокислотами, глицином и др.).

Ферменты первого этапа:

1. Оксидазы смешанной функции: цитохром Р-450 и флавин-содержащие монооксигеназы.
2. Пероксидазы.
3. Алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы.
4. Флавопротеинредуктазы.
5. Эпоксидгидролазы.
6. Эстеразы и амидазы.

### ***Реакции окисления, катализируемые микросомными ферментами (микросомальное окисление)***

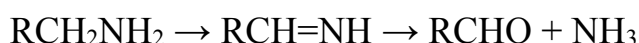
Процесс окисления схематично представлен ниже.



Для реакции нужны молекулярный кислород и электроны. Один из атомов молекулы  $O_2$  включается в чужеродное вещество, а другой восстанавливается с образованием молекулы воды. По этой причине ферменты, катализирующие эти реакции, известны как монооксигеназы или оксидазы смешанной функции.

### ***Окисление, катализируемое немикросомными ферментами (немикросомальное окисление)***

Окисление может катализироваться ферментами, присутствующими в митохондриях, растворимой фракции цитоплазмы или в плазме. Примером может служить окисление первичных аминов в альдегиды аминоксидазой.



К этому же классу реакций биотрансформации относится окисление этанола и других спиртов алкогольдегидрогеназой в присутствии НАД<sup>+</sup>. Указанные реакции являются процессами, в результате которых малотоксичное вещество превращается в более токсичное, чем исходное. Такое явление называется **токсификацией**.

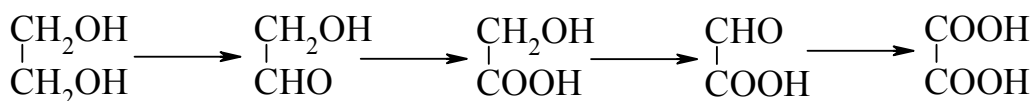
Яркий пример такого рода превращения – метаболизм метилового спирта, токсичность которого полностью определяется продуктами его окисления – формальдегидом и муравьиной кислотой.



Метаболизм этилового спирта начинается с образования ацетальдегида, который, по крайней мере, на порядок токсичней исходного продукта.



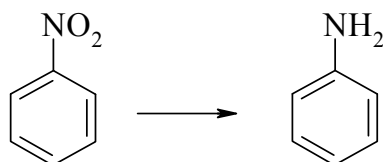
Тяжесть отравления этиленгликолем прямо пропорциональна степени окисления его до щавелевой кислоты.



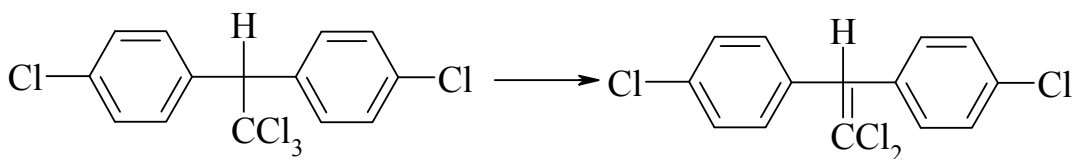
### ***Реакции восстановления, катализируемые микросомными ферментами (микросомальное восстановление)***

В микросомальной фракции гепатоцитов содержатся ферменты не только окисляющие, но и восстанавливающие чужеродные органические соединения. Ароматические нитросоединения восстанавливаются в амины с промежуточным образованием гидроксиаминов в присутствии НАДФ<sup>+</sup>, в отсутствие кислорода. Например, нитробензол восстанавливается таким образом в анилин.

Микросомные азоредуктазы катализируют восстановление азопроизводных в амины.



Микросомные ферменты могут также дегалогенировать посторонние вещества по восстановительному механизму, например, ДДТ превращается в ДДЭ.



### ***Немикросомальное восстановление***

Реакции восстановления, катализируемые немикросомными ферментами, включают:

- восстановление дисульфидов в меркаптаны;
- восстановление гидроксамовых кислот в амиды;
- восстановление N-оксидов в амины;
- дегидроксилирование ароматических или алифатических гидроксипроизводных.

### ***Гидролиз, катализируемый микросомными и немикросомными ферментами***

Эстеразы и амидазы, присутствующие в различных компонентах клетки и в плазме, катализируют гидролиз многих сложных эфиров и аминов. Алифатические нитрилы могут гидролизироваться с образованием цианид-иона CN<sup>-</sup>.



### ***Конденсация***

Конденсация чужеродных веществ или их метаболитов с различными эндогенными субстратами обычно дает более полярные производные, которые легко выводятся из организма с мочой или желчью. Основными реакциями являются следующие:

1. *Конденсация с глюкуроновой кислотой.* Как и большинство реакций конденсации, эта реакция протекает в две фазы. Сначала синтезируется донор глюкуроновой кислоты (уридиндифосфат- $\alpha$ -D-глюкозидуроновая кислота). Затем следует связывание глюкуроновой кислоты с чужеродным веществом или его метаболитом. Синтез донора катализируется ферментами растворимой фракции цитоплазмы, а связывание глюкуроновой кислоты – микросомными

ферментами. Глюкуроновые конденсаты обычно классифицируют следующим образом:

а) О-глюкурониды, образованные из фенольных производных, спиртов, карбоновых кислот и гидроксиламинов;

б) N-глюкурониды, образованные из ароматических производных;

в) S-глюкурониды, образованные из меркаптановых производных.

2. *Сульфоконденсация.* Донор – аденозил-3-фосфат-5-фосфосульфат, который передает свою сульфогруппу с помощью сульфотрансферазы фенольному производному, спирту или амину.

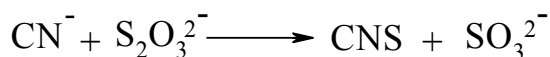
3. *Метилирование.* Метильная группа передается от 3-аденозилметионина amino- или меркаптогруппе. В метильные производные могут быть превращены также некоторые неорганические вещества, например, Se.

4. *Ацетилирование.* В этой реакции посредником является кофермент А. В процесс вовлекаются главным образом ароматические амины, сульфонамиды и производные гидразина.

5. *Конденсация с глицином.* Ароматические кислоты, например, бензойная, при конденсации с глицином образуют гиппуровую кислоту или ее гомологи. Посредники в данной реакции АТФ и кофермент А.

6. *Конденсация с глутатионом.* Различные ароматические соединения, например, бензол, нафталин, полициклические углеводороды, образуют с глутатионом премеркаптуровые кислоты, которые представляют собой продукты взаимодействия с L-ацетилцистеиновым фрагментом глутатиона.

7. *Конденсация с серой.* Эта реакция квазиселективно затрагивает цианидную группу, которая соединяется с серой тиосульфата с образованием тиоцианата.



### 3.4. Пути выведения чужеродных веществ из организма

Пути и способы естественного выведения чужеродных соединений из организма различны. По практическому значению они располагаются следующим образом: почки-кишечник-легкие-кожа.

Почки являются важнейшим органом выделения в организме. Через почки выводятся продукты обмена веществ, многие ксенобиотики и продукты их метаболизма. Масса почек чуть менее 0,3% массы тела, однако, через орган протекает более 25% минутного объема крови. Находящиеся в крови вещества, подлежащие выведению, быстро переходят в орган, а затем и выделяются с мочой.

Механизмы, регулирующие процесс экскреции ксенобиотиков через почки следующие.

1. *Фильтрация (через гломерулярно-капиллярный барьер):*

➤ все низкомолекулярные вещества, находящиеся в растворенном состоянии в плазме крови ( $Me^{n+}$ ).

2. *Секреция (эпителием почечных канальцев):*

➤ органические кислоты, мочевая кислота и т.д.;

➤ сильные органические основания, тетраэтиламмоний и т. д.

3. *Реабсорбция (клетками эпителия):*

➤ пассивная обратная диффузия всех жирорастворимых веществ;

➤ неионизированные молекулы органических кислот;

➤ активная реабсорбция глюкозы, лактата, аминокислот, мочевой кислоты, электролитов.

Многие органические яды и образующиеся в печени их метаболиты с желчью поступают в кишечник, часть их выделяется из организма с калом, а часть повторно всасывается в кровь и выделяется с мочой. Возможен еще более сложный путь, обнаруженный, например, у морфина, когда из кишечника чужеродное вещество попадает в кровь и снова возвращается в печень (внутрипеченочная циркуляция яда).

Большинство ионов металлов, задерживающихся в печени, может связываться с желчными кислотами и с желчью выделяться через кишечник. При этом большую роль играет форма, в которой данный ион металла депонируется в тканях. Например, ионы металлов соединений, находящихся в коллоидном состоянии длительно, остаются в печени и выделяются преимущественно с калом.

Таким образом, удалению через кишечник с калом подвергаются:

1) вещества, не всосавшиеся в кровь при их пероральном поступлении;

2) выделенные с желчью из печени;

3) поступившие в кишечник через мембраны его стенки.

Большинство летучих неэлектролитов выделяется из организма в основном в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Начальная скорость выделения через легкие газов и паров определяется их физико-химическими свойствами: чем меньше коэффициент растворимости в воде, тем быстрее происходит их выделение, особенно той части, которая находится в циркулирующей крови. Выделение их фракции, депонированной в жировой ткани, задерживается и происходит гораздо медленнее, тем более, что это количество может быть очень значительным, так как жировая ткань может составить более 20% от общей массы человека. Например, около 50% поступившего ингаляционным путем хлороформа выделяется в течение первых 8–12 ч, а остальная часть – во второй фазе выделения, которая продолжается несколько суток.

Многие неэлектролиты, подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде основных продуктов распада: воды и углекислоты, которая выходит с выдыхаемым воздухом. Последняя образуется при метаболизме многих органических соединений, в том числе бензола, стирола, четыреххлористого углерода, метилового спирта, этиленгликоля, ацетона и др.

Через кожу, в частности с потом, выходят из организма многие вещества – неэлектролиты, а именно: этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды и др. Однако, за редким исключением (например, концентрация сероуглерода в поте в несколько раз выше, чем в моче), общее количество удаляемого таким образом токсичного вещества невелико и не играет существенной роли.

При кормлении грудью возникает опасность попадания с молоком некоторых жирорастворимых токсичных веществ в организм ребенка, в особенности пестицидов, органических растворителей и их метаболитов.

### **3.5. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений**

Для проявления токсического действия необходимо, чтобы токсичное вещество достигло рецепторов в достаточной дозе и в течение короткого времени. Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений, представлена в таблице.

Основными факторами следует считать определенные качества ядов и организма пострадавшего, а дополнительными – прочие факторы окружающей среды и конкретно сложившейся «токсической ситуации». С точки зрения решающего влияния на характер и выраженность отравлений, указанное разделение факторов на основные (внутренние) и дополнительные (внешние) является чисто условным, но необходимым. В самом деле, влияние дополнительных факторов редко может существенно изменить физико-химические свойства ядов и свойственную им токсичность, но, безусловно, сказывается на клинической картине отравления, его тяжести и последствиях.

#### Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений

I	<p><b>ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ</b>, относящиеся к ядам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• химическая структура;</li> <li>• физико-химические свойства;</li> <li>• токсическая доза и концентрация в биосредах;</li> <li>• характер связи с рецепторами токсичности;</li> <li>• особенности распределения в биосредах;</li> <li>• степень химической чистоты и наличие примесей;</li> <li>• устойчивость и характер изменений при хранении</li> </ul>
II	<p><b>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ</b>, относящиеся к конкретной «токсической ситуации»:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• способ, вид, скорость поступления в организм;</li> <li>• возможность кумуляции и привыкание к ядам;</li> <li>• совместное действие с другими токсичными веществами или факторами внешней среды</li> </ul>
III	<p><b>ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ</b>, характеризующие пострадавшего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• видовая чувствительность;</li> <li>• влияние массы тела, питания и физической нагрузки;</li> <li>• половая принадлежность;</li> <li>• возрастные особенности;</li> <li>• индивидуальная вариабельность и наследственность;</li> <li>• влияние биоритмов;</li> <li>• возможность развития аллергии и токсикомании;</li> <li>• общее состояние здоровья пострадавшего</li> </ul>
IV	<p><b>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ</b>, влияющие на пострадавшего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• температура и влажность окружающего воздуха;</li> <li>• барометрическое давление;</li> <li>• шум и вибрация;</li> <li>• электромагнитное излучение</li> </ul>



### 3.6. Влияние биологических особенностей организма

Факт различной видовой чувствительности к ядам давно известен. Эти знания очень важны, так как данные о токсичности, полученные в эксперименте на животных, экстраполируются на человека при решении задач гигиенической регламентации. Например, известно, что человек в 2–3 раза чувствительнее к фтору, чем крысы, в 3 раза – к нитритам, в 5 раз – к мышьяку, в 1,5 раза – к свинцу, в 4 раза – к ртути и т. д. Видовые различия животных по отношению к ядам зависят от особенностей обмена веществ. Другими факторами, от которых зависит чувствительность организма к яду, являются степень сложности ЦНС, продолжительность жизни, размер животного, особенности кожных покровов.

Влияние пола на токсический эффект в наше время является наименее выясненным, так как экспериментальные данные весьма противоречивы. В исследованиях одних авторов более чувствительными оказываются самки, в экспериментах других – самцы. Противоречивыми оказываются и данные, полученные на людях в условиях случайных интоксикаций. Покровский В. А. (1967), обобщая данные о состоянии здоровья и заболеваемости мужчин и женщин, работающих на заводах синтетического каучука, пришел к выводу о большей чувствительности женского организма к некоторым органическим соединениям.

Исследования состояния здоровья мужчин и женщин на производстве борной кислоты показали половое различие в чувствительности к яду по следующим заболеваниям: неврастения наблюдалась у 15% женщин, в то время как у мужчин это заболевание отсутствовало; хронический полиартрит встречался в 9 раз, колит и цистит в 4 раза, дискинезия в 5 раз, чаще у женщин, чем у мужчин, в то время как хронический бронхит у мужчин встречался в 5 раз чаще, чем у женщин и т. д. Эти данные свидетельствуют о существенном различии между мужчинами и женщинами по целому ряду показателей. Большой интерес представляет исследование показателей крови у мужчин и женщин при некоторых острых промышленных интоксикациях. При этом обращает на себя внимание разная направленность отклонений в содержании гемоглобина и эритроцитов у лиц разных полов. В группе женщин наблюдалось отклонение этих показателей в сторону повышения, у мужчин в сторону снижения.

В ряде работ сделан вывод о более высокой чувствительности женского организма на производстве резиновых изделий (комбинированное воздействие стирола, дивинила, хлоропрена). Исследуя половые различия восприимчивости к силикозу, было установлено, что свойственные данному заболеванию количественные сдвиги у женщин выражены сильнее, чем у мужчин. Таким образом, сведения о роли пола в формировании токсического эффекта неоднозначны, к некоторым ядам более чувствительны мужчины, к некоторым – женщины. Однако, почти все авторы сходятся в одном: большая опасность отравлений и более выраженная тяжесть интоксикаций наблюдается во время беременности.

### **3.7. Влияние возраста и индивидуальной чувствительности к действию яда**

Влияние возраста на проявление токсического эффекта при воздействии на организм различных ядов не является одинаковым. Одни яды оказываются более токсичными для молодых животных, другие – для старых, для третьих ядов возраст организма не имеет значения. Самый общий вывод по этому вопросу следующий: молодые и старые организмы чаще оказываются более чувствительными к вредным веществам, чем половозрелые взрослые животные. Чувствительность подростков к токсическим веществам в 2–3 и даже в 10 раз выше, чем у взрослых. Однако в ряде случаев дети, в отличие от подростков и взрослых, оказываются менее восприимчивыми к ядам. Это объясняется большей устойчивостью детского организма к гипоксии и выраженной чувствительностью подростков и юношей.

Таким образом, при исследовании возрастной чувствительности, необходимо учитывать не только возраст, но и пол, свойства яда, режим воздействия яда, пути выведения и другие индивидуальные особенности. Индивидуальная чувствительность к ядам очевидна. Известно, что различные индивиды одного вида, пола и возраста реагируют не одинаково на одну и ту же дозу яда. В основе различий в индивидуальной чувствительности к ядам лежит биохимическая индивидуальность, т. е. различный уровень гормонов, ферментов, обмена веществ в целом. Многие вопросы качественных и количественных особенностей токсического эффекта не могут быть поняты без учета биохимической индивидуальности.

### 3.8. Биоритмы и токсический эффект

Помимо видовой, половой, возрастной и индивидуальной чувствительности большое значение в выраженности токсического эффекта имеет временной фактор, т. е. биологические часы. Наиболее выраженными являются сезонные и суточные (циркадные) колебания.

*Сезонные биоритмы.* Данные о сезонных различиях в проявлении фармакологического эффекта при действии мелинола и кофеина показали, что весной этот эффект минимален, а летом и осенью максимален. Максимальное содержание радиоактивного йода в щитовидной железе белых крыс и кроликов наблюдалось весной, а минимальное летом. Эксперименты в этой области важны для обоснования ПДК вредных веществ в окружающей человека среде (в атмосфере городов, воздухе производственных помещений, воде водоемов и т. д.).

*Суточные биоритмы.* Не менее важное значение для реакций взаимодействия организма и яда имеют и суточные ритмы. Колебания уровня интенсивности различных показателей организма в течение суток известны для более 100 физиологических функций. Например, максимальное содержание сахара в крови наблюдается в 9 ч утра, минимальное – в 18 ч, рН внутренней среды организма с 3 до 15 ч – преимущественно кислая, с 15 до 3 ч – щелочная, содержание гемоглобина в крови максимально в 11–13 ч, минимально – в 16–18 ч. Такие биоритмы имеет любой орган или система организма. Учет суточных биоритмов организма человека имеет большое значение при 2–3-сменном режиме труда на некоторых производствах и на транспорте.

## 4. МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ

### 4.1. Блокаторы передачи нервного импульса, механизм действия ФОС

**Нейротоксичность** – это свойство химических веществ вызывать нарушение структуры и функций нервной системы. В основе развивающегося токсического процесса может лежать повреждение любого структурного элемента нервной системы путем модификации пластического, энергетического обменов, нарушения генерации, проведения нервного импульса по возбудимым мембранам, передачи сигнала в синапсах. Нейротоксичность присуща большинству известных отравляющих веществ. Поэтому практически любая острая интоксикация в той или иной степени сопровождается нарушениями функций нервной системы. Вещества, для которых порог чувствительности собственно нервной системы (отдельных ее гистологических и анатомических образований) существенно ниже, чем других органов и систем, и в основе интоксикации которыми лежат нарушения моторных, сенсорных функции нервной системы, памяти, мышления, эмоций, поведения, условно относят к **нейротоксикантам**. Острые нейротоксические процессы в ЦНС проявляются либо гиперактивацией нервных структур (возбуждение, судорожный синдром), либо их угнетением (заторможенность, оглушонность, утрата сознания), либо дезорганизацией высшей нервной деятельности (неадекватные эмоции, иллюзии, галлюцинации, бред и т. д.).

#### *Структура нервной системы, механизм передачи нервного импульса*

Нервная система – это сложная система, обеспечивающая межклеточное взаимодействие и контролирующая большинство функций организма. Движение, мышление, зрение, слух, деятельность сердца, дыхание и другие физиологические процессы контролируются сложноорганизованной системой нервных клеток, нервных волокон, воспринимающих раздражение структур, синаптических контактов, нейрогормонов, нейромедиаторов.

Нервная система представлена двумя отделами – центральным (центральная нервная система – ЦНС) и периферическим (периферическая нервная система). Анатомические структуры, входящие в ЦНС, – это головной мозг, оптические нервы, спинной мозг. ЦНС связана через периферическую со скелетными мышцами (соматическая нервная система) и внутренними органами (вегетативная нервная система). Все отделы нервной системы отделены от внутренней среды организма гемато-энцефалитическим и гемато-невральным барьерами.

Основные функциональные элементы нервной системы – нейроны. Они отличаются от других клеток наличием отростков – дендритов и аксонов. В функциональном отношении нейроны делятся на чувствительные (сенсорные), двигательные (моторные) и вставочные (промежуточные). Чувствительные нейроны либо сами служат рецепторами (обонятельные), либо соединяют рецепторы с центральной нервной системой и передают ей информацию. Двигательные нейроны проводят сигналы от ЦНС к эффекторам, т. е. исполнительным органам (мышцам, железам). Вставочные нейроны соединяют между собой две или большее число других нервных клеток, но обычно они вместе с отростками находятся внутри ЦНС.

Дендрит (от греч. *dendron* – дерево) – это модифицированная часть нейрона, предназначенная для восприятия нервного сигнала и его проведения. Он представляет собой многократно ветвящийся отросток, отходящий от любой части нейрона, длина которого редко превышает 1 мм. Нервная клетка может иметь один и более дендритов. Дендриты образуют сложную структурную сеть, обеспечивающую коммуникацию нервных клеток и интеграцию нервной системы.

Аксон у нервной клетки только один. Это отросток, предназначенный для передачи нервного импульса к следующей клетке нервной цепи клеткам. Если нейрон образует выходные связи с большим количеством других клеток, то его аксон многократно ветвится, для того чтобы сигналы могли дойти до других клеток. Диаметр аксона постоянен на всем его протяжении, а длина колеблется от долей миллиметра до метра.

Тела, дендриты и аксоны нервных клеток окружены клеточной мембраной, толщина которой составляет около 70 Å. Распространяющаяся по аксону волна деполяризации мембраны с последующей ее реполяризацией лежит в основе проведения нервного импульса.

Межклеточные взаимодействия в нервной системе осуществляется через синапсы – пространства между окончанием аксона и возбудимой мембраной иннервируемой клетки (нейрона, мышечной, железистой клетки). Сигнал в синапсе передается с помощью специального химического вещества, выделяемого нервным окончанием и называемого нейромедиатор (нейротрансмиттер). Хорошо доказана нейромедиаторная роль таких веществ как ацетилхолин, дофамин, норадреналин, серотонин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат.

Процесс передачи сигнала в холинзависимых синапсах может быть представлен несколькими этапами (рис. 4.1):

- синтез медиатора из холина и ацетата при участии фермента холин-ацетил трансферазы и его депонирование в пресинаптических везикулах;
- выделение ацетилхолина в синаптическую щель при поступлении в нервное окончание возбуждающего сигнала;
- взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами постсинаптической мембраны и инициация сигнала в иннервируемой клетке;
- разрушение выделившегося в синаптическую щель нейромедиатора ферментом ацетилхолинэстеразой (АХЭ) и прекращение процесса передачи сигнала;
- захват пресинаптическими структурами высвободившегося холина.

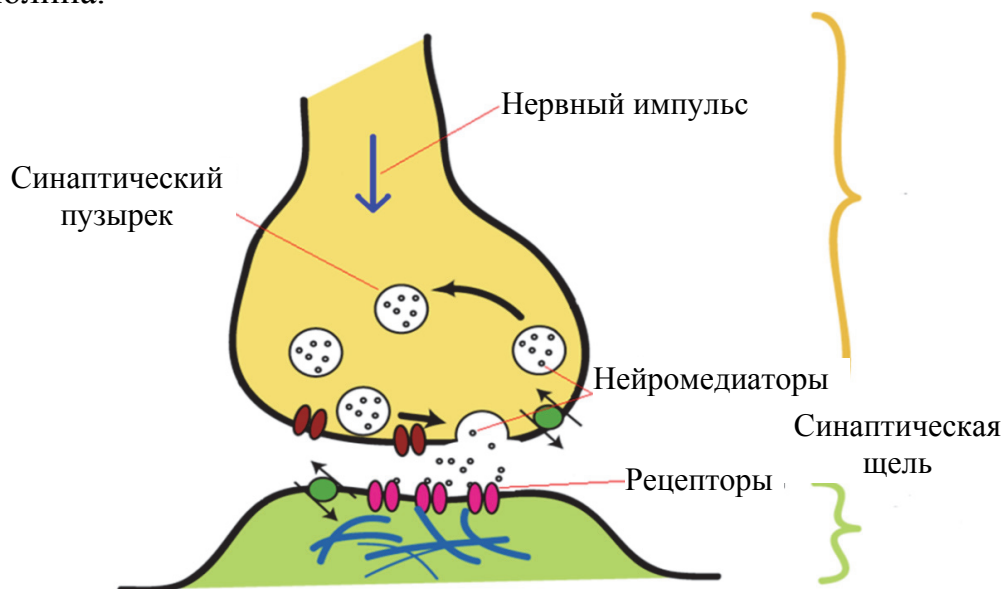
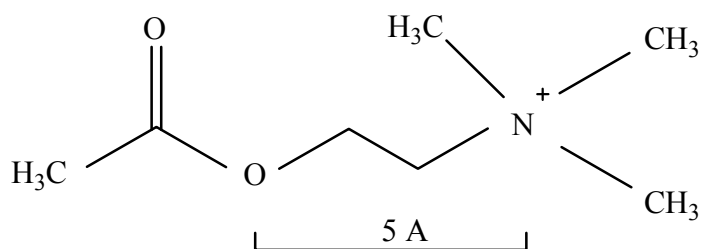
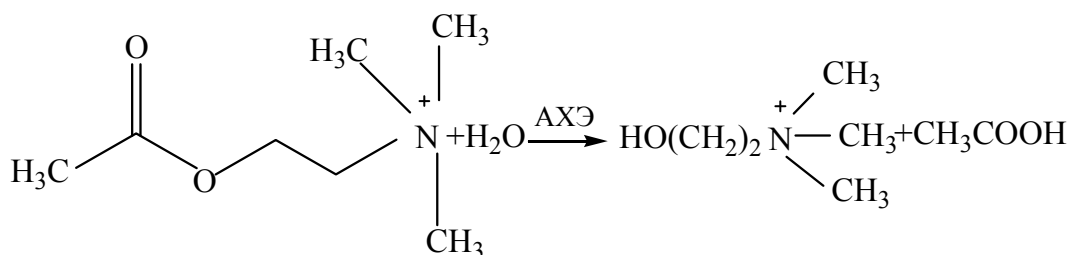


Рис. 4.1. Схема передачи нервного импульса

Холинорецепторы – это мембранные структуры белковой природы, прочно встроенные в липопротеидную мембрану, взаимодействующие с АХ в момент передачи нервного импульса. Основным условием дискретной передачи нервного импульса является инактивация АХ, находящегося в синаптической щели. Открытие роли АХ как медиатора нервного импульса принадлежит О. Леви и произошло в 1921 г. В молекуле АХ выделяют «катионную головку», которая играет важную роль в образовании связи «медиатор-рецептор». Расстояние между положительно заряженным атомом азота и карбонильным атомом углерода составляет 0,5 нм.



АХЭ – фермент, относящийся к классу гидролаз, локализующийся в синаптической щели. Каталитический эффект данного фермента достигается за счет наличия в его молекуле двух участков в активном центре: анионного (связующий) и эстеразного (каталитический), обладающих высокой реакционной способностью к АХ (одна молекула АХЭ за 1 мин гидролизует около 1 млн молекул АХ, время гидролиза АХ – 1 мкс). Каждый из этих центров образован определенными группами аминокислот, составляющих структуру фермента. Анионный центр притягивает к себе катионную часть молекулы АХ. Эстеразный центр, расположенный на расстоянии 0,5 нм от анионного, выполняет гидролизующую функцию за счет оксигруппы серина. Будучи простым белком, АХЭ содержит от 30 до 50 активных центров в одной молекуле. Именно это обстоятельство обуславливает высокую активность указанного фермента. Схематически реакция гидролиза АХ представлена ниже.



### ***Механизм действия фосфорорганических соединений***

В настоящее время известна достаточно большая группа химических соединений, способных подавлять активность АХЭ. Все вышеуказанные вещества по химической структуре можно разделить на 4 класса:

- четвертичные аммониевые соединения;
- сложные эфиры карбаминовой кислоты (уретан и крабаматы);
- фосфорорганические соединения (ФОС);
- прочие.

Вместе с тем, отчетливым нейротоксическим действием обладают и такие химические вещества как наркотики, стрихнин, курареподобные вещества и др. Однако это действие они проявляют только в достаточно высоких концентрациях, в связи с чем, способность подавлять активность ХЭ не является определяющим фактором в инициации токсического процесса. Таким образом, к ингибиторам ХЭ будем относить химические вещества, проявляющие антихолинэстеразное действие при концентрации не выше  $1 \cdot 10^6$  М.

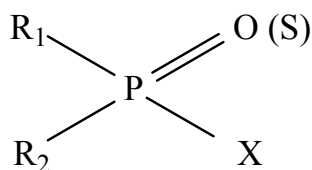
Описание механизма действия нейротоксикантов рассмотрим на примере ФОС, так как указанные химические соединения являются необратимыми ингибиторами АХЭ (формируют прочные комплексы «яд-рецептор» за счет образования ковалентной связи).

Первые работы по химии ФОС начались с 1820 г., когда был осуществлен синтез сложных эфиров фосфорных кислот. В последствии были получены многочисленные ФОС, проявляющие биологическую активность. Возрастающий интерес ученых к указанным соединениям объяснялся их высокой токсичностью и возможностью их применения в качестве инсектицидов широкого спектра действия. Интенсивному развитию исследований по изучению физико-химических свойств ФОС послужили работы химиков-органиков казанской научной школы Михаэлиса и А. Е. Арбузова.

В настоящее время ФОС нашли широкое применение как инсектициды (хлорофос, карбофос, фосдрин, лептофос и др.) так и лекарственные препараты (фосфакол, армин и т. д.). Множество ФОС применяются в химической промышленности в качестве исходных и промежуточных продуктов органического синтеза. Наиболее токсичные представители группы были приняты на вооружение армий целого ряда стран в качестве боевых отравляющих веществ (зарин, зоман, табун). По своему химическому строению ФОС представ-



ляют собой эфиры кислот пятивалентного фосфора (фосфорной, тиофосфорной, дитиофосфорной, пиррофосфорной, фосфоновой):



где  $R_1$  и  $R_2$  – алкил-, алкокси-, диалкиламидные и др. группы;  $X$  – фтор-, циан-, ацильный- и другие радикалы.

Большинство ФОС представляют собой маслянистую жидкость либо кристаллический порошок, плохо растворимы или нерастворимы в воде, растворимы в органических растворителях, имеют неприятный специфический запах. ФОС хорошо проникают во внутренние среды организма через неповрежденную кожу и слизистые оболочки, не оставляя никаких следов.

Они хорошо растворяются в липидах и, вследствие этого, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают непосредственное действие на холинэргические синапсы НС. Указанные ксенобиотики имеют определенное сходство в строении с естественным субстратом АХЭ – АХ (как стереохимически, так и по реакционной способности). При достижении активного центра АХЭ их взаимодействие сводится к фосфорилированию гидроксильной группы серина. Взаимодействие ФОС с АХЭ может протекать по двум механизмам (рис 4.2).

Метилфторфосфоринхолин

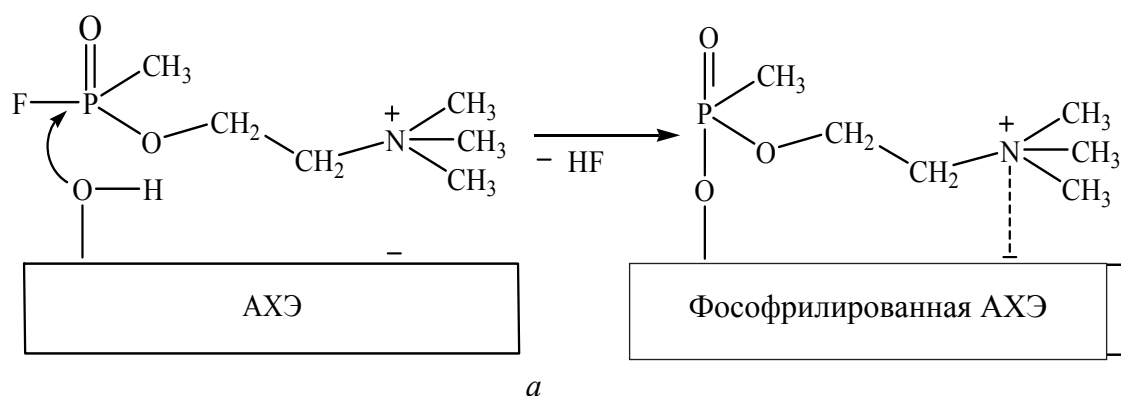


Рис. 4.2. Механизм действия ФОС (начало, окончание см. на с. 58):

*a* – молекула ФОС содержит «катионный центр»

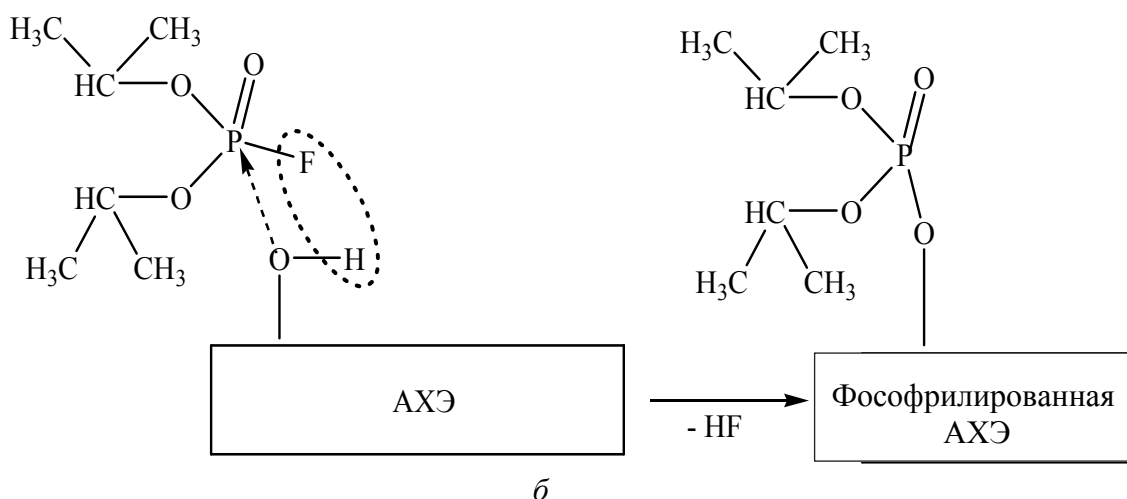


Рис. 4.2. Механизм действия ФОС (окончание, начало см. на с. 57):  
*б* – молекула ФОС не содержит «катионный центр»

В первом случае (рис. 4.2 *а*), молекула фосфорорганического яда реагирует с гидроксильной группой фермента, причем в связывающем центре последнего обеспечивается дополнительный контакт яда с активной поверхностью АХЭ, что делает связь между ними более прочной. ФОС, ингибирующие АХЭ по такому механизму, обладают высокой токсичностью. Во втором случае взаимодействия ФОС и АХЭ анионный центр фермента участия в реакции не принимает (рис. 4.2 *б*).

Фосфорелированная АХЭ является прочным соединением и не подвергается самопроизвольному гидролизу. Процесс ингибирования фермента является двухэтапным. Для первого этапа характерно обратимое ингибирование, на втором происходит определенная «молекулярная перестройка» соединения «яд-рецептор», в связи с чем наступает необратимое ингибирование фермента. Данный факт учитывается при использовании антидотов с различными механизмами действия.

Таким образом, под влиянием ФОС тормозится процесс гидролиза АХ, и он продолжает оказывать непрерывное действие на холинорецепторы. Результатом действия таких ядов является перевозбуждение холинорецепторов, что способствует развитию судорожного синдрома в организме. Легкое поражение ФОС, как правило, развивается при угнетении АХЭ более чем на 50%, средней степени тяжести – более 70%, тяжелой – около 90%. Кроме того, ФОС, будучи в известной степени структурными аналогами ацетилхолина,

оказывают прямое возбуждающее действие на холинорецепторы, таким образом инициируя дополнительный токсический эффект.

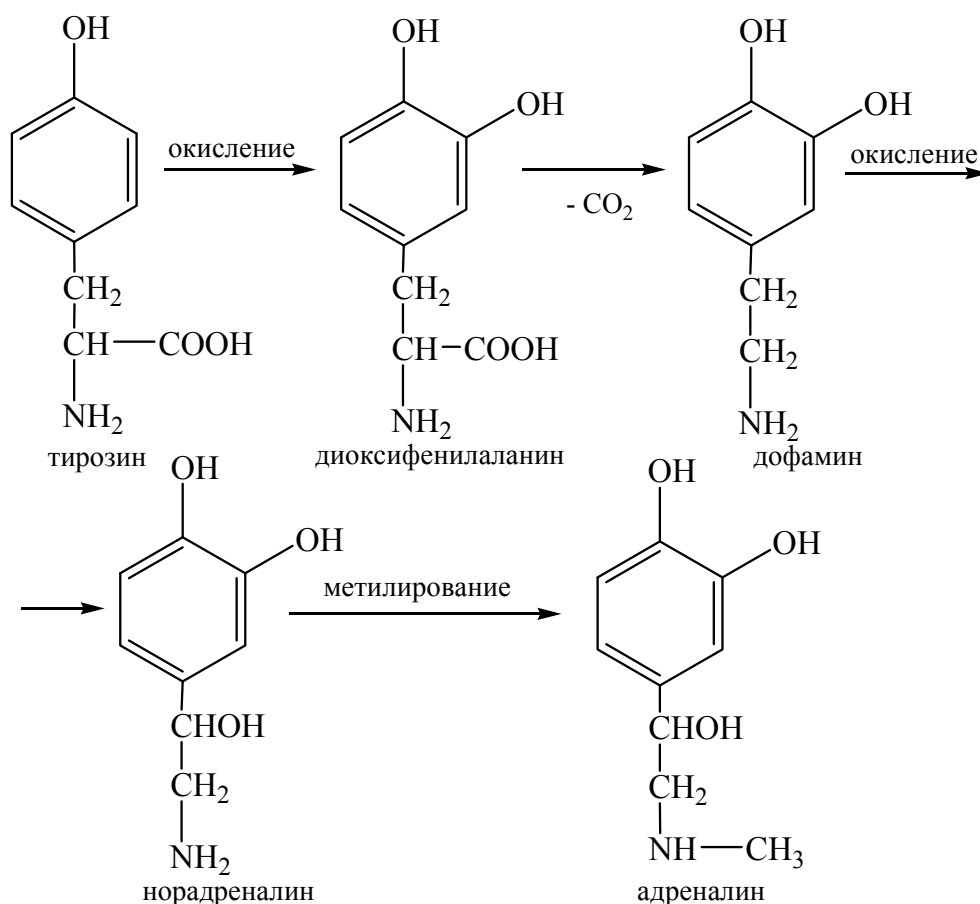
## 4.2. Нейромедиаторы, функционирующие в НС

В нервной системе передача сигналов осуществляется довольно большим количеством химических посредников:

- в сенсорной системе: ацетилхолин, гистамин, серотонин;
- в ЦНС: ацетилхолин, норадреналин, адреналин, серотонин, дофамин, глутаминовая кислота, гамма-аминомасляная кислота, таурин и др.;
- в периферической НС: ацетилхолин и норадреналин.

### *Адреналин и норадреналин*

Определенный нейрон использует один и тот же медиатор во всех своих синапсах. В зависимости от функционирующего медиатора, синапсы называют холинэргическими, адренэргическими и т. д.



Рассмотрим более подробно механизм функционирования адренэргического импульса. Биологический синтез адреналина и норадреналина (общее название – катехоламины) из тирозина, протекает в нервных клетках с участием специфических ферментов.

Установлено, что катехоламины обладают выраженными свойствами регуляторов процессов жизнедеятельности в организме, в связи с этим, они часто рассматриваются как гормональные вещества. Не касаясь многих сложных и не до конца еще изученных особенностей функционирования адренэргических импульсов, можно утверждать, что выброс симпатина (смесь адреналина и норадреналина) в синаптическую щель и последующее его взаимодействие с адренорецепторами является условием нормального функционирования определенных отделов нервной системы. Установлено, что на постсинаптической мембране иннервируемой клетки расположены два типа адренорецепторов:  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы (рис 4.3). Возбуждение  $\alpha$ -адренорецепторов связывается с сужением кровеносных сосудов, увеличением тонуса гладких мышц и усилением функции большинства соответствующих органов и структур, а стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов, в свою очередь, угнетает деятельность этих органов, расширяет кровеносные сосуды, изменяет частоту и силу сокращений сердца в сторону увеличения.

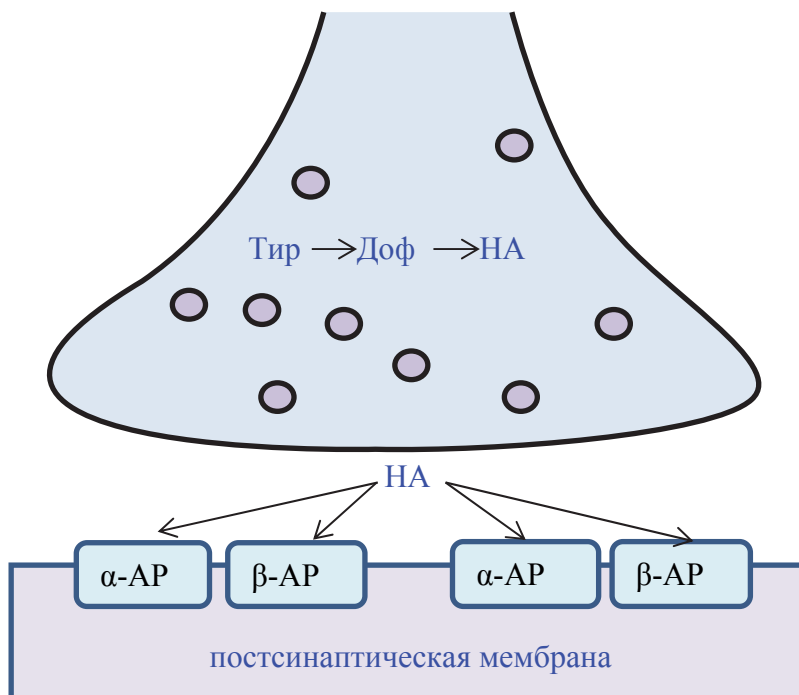
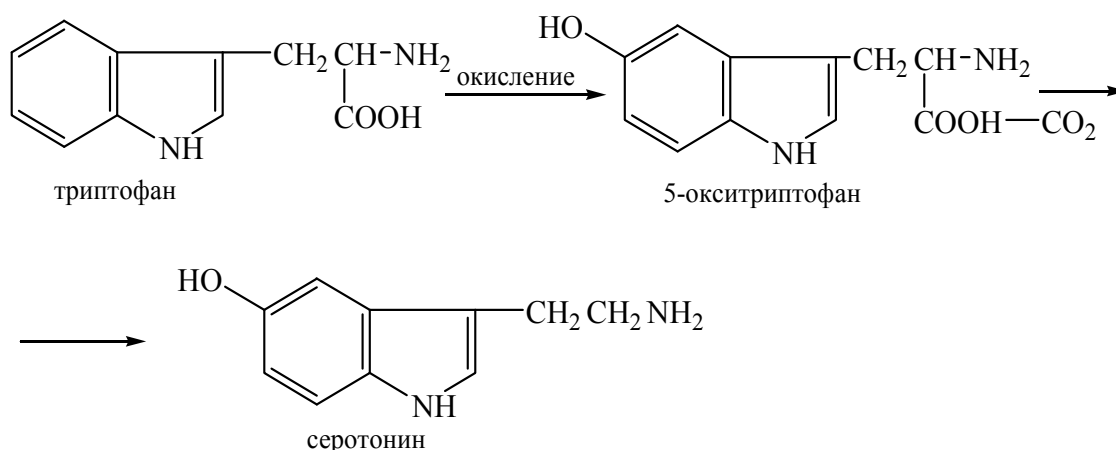


Рис. 4.3. Схема функционирования адренэргического синапса

Предположительно, адренорецепторы представляют собою металлсодержащие белки с атомом железа или марганца в активном центре, что позволяет одновременно фиксироваться на них двум молекулам нейромедиатора. Мгновенная инактивация медиаторов в адренергических синапсах осуществляется большим числом ферментов, из которых главное значение имеют моноаминоксидаза и катехоламин-орто-метилтрансфераза. Данные ферменты катализируют окислительное дезаминирование катехоламинов. Биохимики более изучена структура и функции моноаминоксидазы, которая в отличие от АХЭ является сложным металлсодержащим ферментом, имеющим в активном центре своей молекулы атомы меди, а в качестве кофермента – пиридоксальфосфат.

### Серотонин

Серотонин (5-окситриптамин) является химическим передатчиком нервных импульсов в центральных синапсах, главным образом, стволовой части головного мозга. Серотонин необходим для нормального расслабления мозга и хорошего сна, участвует в синтезе половых гормонов и, таким образом, влияет на сексуальную активность, биосинтез серотонина тесно связан с биосинтезом эндорфинов. Источником образования серотонина в организме является одна из жизненно важных аминокислот – триптофан, который под действием специфического фермента (оксидазы) превращается в 5-окситриптофан, а последний декарбоксилируется и превращается в серотонин.

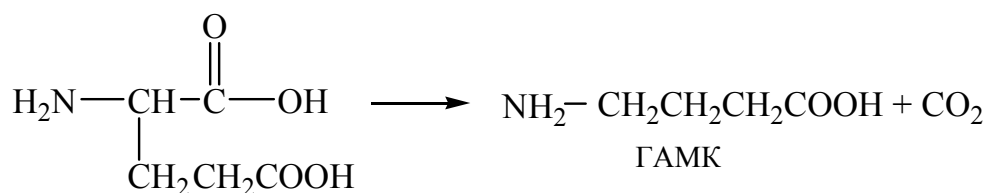


Аналогично другим нейромедиаторам, после выполнения медиаторной функции серотонин мгновенно инактивируется. Это

происходит вследствие дезаминирования и окисления под влиянием фермента моноаминоксидазы. Таким образом, катехоламины и серотонин связывает общность путей биотрансформации.

### ***Гамма-аминомасляная кислота***

Гамма-аминомасляная кислота является нормальным продуктом обмена веществ у млекопитающих и образуется из глутаминовой кислоты при действии пиридоксалевого фермента глутаматдекарбоксилазы.



Установлено, что ГАМК тормозит развитие и проведение импульсов в центральной нервной системе. Следовательно, по своему биохимическому действию ГАМК есть антагонист эндогенных и экзогенных веществ, которые стимулируют в нервной системе возбуждательный процесс. Освобождающаяся при раздражении тормозных нервных структур (проводящих путей, нервов, клеточных скоплений) ГАМК преодолевает синаптическую щель и вступает во взаимодействие с рецепторами постсинаптической мембраны (ГАМК-рецепторами). Как и другие медиаторы, ГАМК разрушается в постсинаптических структурах с помощью специфического фермента ГАМК-трансаминазы. При биотрансформации ГАМК образуется ее предшественник – глутаминовая кислота.

### **4.3. Яды, ингибирующие ферменты, функционирующие в НС**

Ряд ядов избирательно влияет на медиаторную функцию катехоламинов, серотонина и ГАМК. Один из них – сероуглерод (CS<sub>2</sub>), широко применяется в производстве вязкозных волокон, целлофана, ядохимикатов, четыреххлористого углерода, а также в качестве растворителя. При попадании сероуглерода в организм через органы дыхания, кожу, зараженную пищу и воду возникают характерные явления нейроинтоксикации. Вначале отмечается возбуждение,

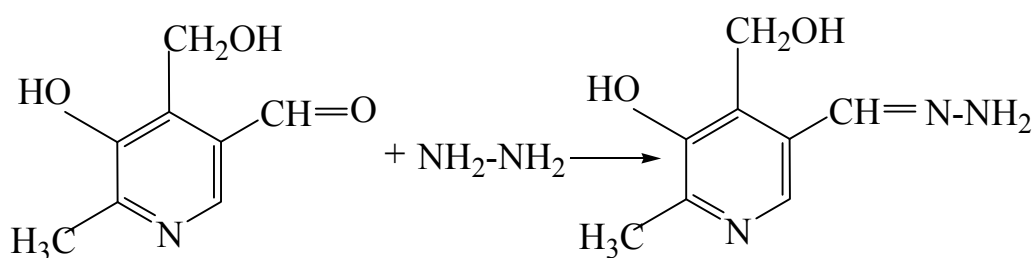
нарушение координации движений, рвота, бред, а затем апатия, заторможенность, потеря памяти. В особо тяжелых случаях утрачивается сознание, угнетаются или даже исчезают зрачковые и сухожильные рефлексы, расстраивается дыхание и работа сердца.

Установлено, что сероуглерод является специфическим ингибитором моноаминоксидазы. Это, в свою очередь, приводит к нарушению обмена биогенных аминов, в особенности окислению серотонина, накоплению его и других медиаторов в синапсах и к избыточной функции адренорецепторных структур. Надо иметь в виду также, что в организме  $CS_2$  связывается с другими биоструктурами, содержащими свободные сульфгидрильные и аминные группы. Образующимся при этом тиокарбаматным соединениям приписывается способность связывать биоэлементы, в том числе медь, и тем вторично нарушать функцию металлсодержащих ферментов (моноаминоксидазы и др.).

Рассмотрим далее токсикологические особенности гидразина ( $N_2H_4$ ) и его соединений, которые широко используются в промышленности (производство пластических масс, синтетических смол, каучука, красителей, взрывчатых веществ и др.), такие как ядохимикаты и химические реактивы, а также в клинической медицине при лечении туберкулеза, опухолевых заболеваний и в качестве психофармакологических средств. Кроме того, соединения гидразина как сильные восстановители применяются для стабилизации жиров, фруктовых соков и других продуктов, а некоторые из них используются как регуляторы роста растений. Несмотря на различия в химическом строении отдельных представителей этого класса соединений, их объединяют важнейшие признаки резорбтивного действия, которые мало зависят от путей поступления веществ в организм. При воздействии на организм больших доз гидразина и высокотоксичных веществ, синтезированных на его основе, на первый план выступают расстройства со стороны нервной системы: головная боль, возбуждение, судороги, потеря сознания, параличи, а также симптомы поражения печени.

Рецептором, с которым взаимодействует гидразин в организме, является фермент глутаматдекарбоксилаза, а рецепторной областью выступает пиридоксальфосфат, выполняющий коферментную функцию. Таким образом, гидразин и его соединения блокируют реакцию превращения глутаминовой кислоты в ГАМК. Пиридоксаль выполняет коферментную функцию для более чем 20 ферментов в

организме человека. Имеются данные, согласно которым ряд гидразинов связывает также ГАМК-трансаминазу и, кроме того, тормозит синтез пиридоксальфосфата. Этим, однако, не ограничивается механизм влияния рассматриваемых ядов на организм. Установлено, что многие из них, подобно сероуглероду, ингибируют моноаминоксидазу и, следовательно, тормозят окислительное дезаминирование катехоламинов и серотонина и приводят к их накоплению в адренергических структурах. Это в свою очередь вызывает избыточную функцию адренорецепторов центральной нервной системы и лежит в основе возникновения таких симптомов как психомоторное возбуждение, эйфория и т. п.



#### 4.4. Диэтиламид лизергиновой кислоты

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД<sub>25</sub>) – полусинтетическое вещество, полученное из ржаной спорыньи, которое относится к группе психотомиметиков. Впервые указанное вещество получено швейцарским фармакологом Гоффманом, который и стал объектом его токсического воздействия. Поставив на себе опыт, Гоффман обнаружил, что в дозе 0,25 мг ДЛК вызывает многообразные остро протекающие расстройства психики: нарушается восприятие окружающей среды и своего тела, появляются различные галлюцинации, искажается эмоциональная деятельность и ориентация во времени и месте. В дальнейшем было выяснено, что ДЛК может привести также к развитию маниакального состояния, психомоторному возбуждению, бреду. В настоящее время считается, что действующая доза ДЛК для человека равна 0,07–0,15 мг, при этом психотоксический эффект отмечается в течение 4–6 ч.

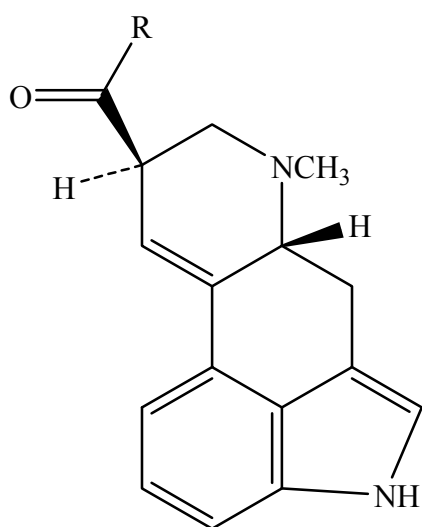
На механизм действия психотомиметических ядов типа ДЛК на центральную нервную систему не существует однозначного взгляда. Считается, что в минимальных дозах эти вещества пре-



крашают действие серотонина, вытесняя его с поверхности рецептора и вступая с ним таким образом в конкурентные отношения. С другой стороны, имеются данные за то, что большие дозы препаратов типа ДЛК, блокируя моноаминоксидазу, препятствуют нормальному окислению серотонина и катехоламинов и способствуют их накоплению в синапсах.

Высказывается также мнение, что ДЛК повышает чувствительность центральных адренергических рецепторов к действию свободных медиаторов. Поэтому предполагается, что в зависимости от дозы ДЛК либо тормозится, либо усиливается действие медиаторов на адренорецепторы. Все это ведет к нарушению нормального проведения импульсов в адренергических структурах центральной нервной системы, что и рассматривается как биохимическая основа тех или иных психических расстройств.

Структура лизергиновой кислоты и химических веществ на ее основе приведены на рис. 4.4.



Лизергиновая кислота

$R=OH$

Эргометрин

$R=NHCH$

ЛСД<sub>25</sub>

$R=N(C_2H_5)_2$

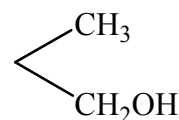


Рис. 4.4. Структура лизергиновой кислоты и ее синтетических производных

#### 4.5. Тиоловые яды, механизм действия

В группу тяжелых металлов входит более 40 элементов с высоким атомным весом и удельным весом более 6,0 (медь, кадмий, золото, железо, свинец, мышьяк и др.). Органические и неорганические соединения тяжелых металлов и мышьяка используются во многих отраслях промышленности в качестве сырья или побочных продуктов, применяются в сельском хозяйстве как гербициды и инсектициды (гранозан и др.).

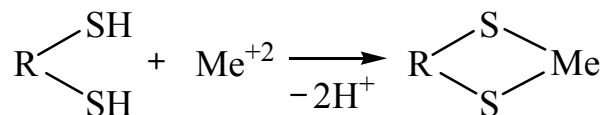
Соединения тяжелых металлов и мышьяка могут поступать в организм пероральным, ингаляционным путем, а также через кожу и слизистые оболочки. При пероральном отравлении эти соединения всасываются в ионизированном виде, чему способствует наличие хлоридов в желудочном соке и щелочная реакция кишечного сока. Основной участок всасывания – двенадцатиперстная кишка и начальный отдел тонкой кишки. В крови тяжелые металлы циркулируют в виде ионов в комплексе с аминокислотами, жирными кислотами. Ведущую роль в транспорте тяжелых металлов играют белки, образующие с ними прочную связь.

Тяжелые металлы и мышьяк распределяются и депонируются в течение нескольких месяцев практически во всех органах. Эти вещества накапливаются в высоких концентрациях и длительно остаются в почках и печени, что объясняется высоким содержанием в почечной и печеночной ткани белков, богатых тиоловыми группами. Выделение тяжелых металлов и мышьяка происходит через почки, печень (с желчью), слизистую оболочку желудка и кишечника (с калом), потовыми и слюнными железами, что сопровождается, как правило, поражением выделительных аппаратов этих органов.

Существует тесная связь между токсичностью металла и его физико-химическими свойствами. Токсичность возрастает с увеличением атомного веса металла, зависит от способности к диссоциации их комплексов с белками, от растворимости соединений в воде и липидах. Более медленная ионизация окислов делает их менее токсичными, чем соли тех же металлов.

В основе механизма действия тяжелых металлов лежит блокирование функционально активных групп белков-ферментов и структурных белков. Наибольшее значение имеет блокирование сульфгидрильных (тиоловых) групп, обеспечивающих биологическую

активность более 50% ферментов; блокируются также аминные, карбоксильные и другие группы. В результате потери белками многих физико-химических и биологических свойств нарушается белковый, углеводный и жировой обмен.



Другими возможными механизмами токсического действия тиоловых ядов являются:

- нарушение проницаемости клеточных мембран (эритроцитов, что приводит к гемолизу);
- нарушение пространственной конформации ферментов (препятствует образованию связи между апоферментов и субстратом или коферментом);
- конкурирование тиоловых ядов с микроэлементами организма (замещения ионов магния в его биоконплексах ионами бериллия, хроническая интоксикация кадмием и ртутью может нарушить минерализацию костей, т. е. замещать в них кальций)
- нарушение активности различных биомолекул (гормонов, гемопротеинов, нуклеиновых кислот).

Рассмотрим токсическое действие отдельных представителей тиоловых ядов.

**Ртуть.** В чистом виде применяется в производстве некоторых медицинских и других препаратов, взрывчатых веществ (гремучая ртуть), ядохимикатов (гранозан), а также для заполнения термометров, барометров и других измерительных приборов. Промышленное значение имеют высокотоксичные неорганические соединения ртути, в частности сулема ( $\text{HgCl}_2$ ), из которой получают другие ртутные соединения и которая применяется при травлении стали. Сулема вызывает смертельные отравления при приеме внутрь в количестве 0,2–0,3 г. Пары ртути, пыль ее соединений, проникая в организм, поражают желудочно-кишечный тракт, почки, нервную систему с характерным развитием при тяжелых интоксикациях психических и двигательных расстройств. Ртуть и ее соединения постепенно выводятся из организма (элиминируются) почками и железами внешней секреции, в том числе молочными.

**Свинец.** Достаточно назвать производство аккумуляторов, полиграфическое дело, изготовление свинцовых красок, эмали, глазури, чтобы представить, насколько реальны вредности, связанные со свинцом. Тяжелое отравление возникает при приеме внутрь от 2 до 3 г солей свинца, в частности ацетата. Проникший в организм свинец быстро обнаруживается почти во всех органах и тканях, но основная его часть фиксируется в эритроцитах и костях. В наибольшей степени свинец поражает нервную систему, кроветворение, желудочно-кишечный тракт, печень. Особенно характерны свинцовые полиневриты и параличи, анемия, схваткообразные боли в животе («свинцовая колика»), спазм кровеносных сосудов. Элиминация свинца осуществляется подобно ртути, главным образом через почки и кишечник.

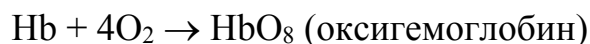
**Мышьяк.** Соединения мышьяка применяются в стекольной, красильной, кожевенной, фармацевтической и других отраслях промышленности. Чистый металлический мышьяк малотоксичен, но его окислы и соли – сильные яды; особенно ядовит мышьяковистый ангидрид, или белый мышьяк ( $As_2O_3$ ), который вызывает смертельное отравление в дозе 60–70 мг. Чаще всего соединения мышьяка проникают в организм в виде пыли и с зараженной пищей и водой. Они могут длительно фиксироваться в костях, печени, волосах, коже. Мышьяковая интоксикация в основном проявляется нарастающим снижением кровяного давления, повышением проницаемости стенок сосудов для форменных элементов крови, различными признаками поражения центральной нервной системы вплоть до развития судорожно-паралитического синдрома, а также резкими расстройствами обменных процессов.

**Кадмий.** Чистый кадмий, его соли и кислоты широко применяются в электроплавильном, аккумуляторном, электролитическом производстве, при изготовлении красок, люминофоров, а также в ядерных энергетических установках как поглотитель нейтронов. 50–60 мг кадмия при приеме внутрь вызывают смертельное отравление. Особо токсичны  $CdO$  и  $CdSO_4$ , которые, поступая в организм в виде паров, дыма или пыли, поражают органы дыхания (судорожный кашель, одышка, отек легких), желудочно-кишечный тракт (рвота, понос), печень и почки. При этом нарушается фосфорно-кальциевый и белковый обмен, что, в частности, снижает прочность костей и приводит к выведению белков плазмы через почки (протеинурия).

Таким образом, токсичность тиоловых ядов в первую очередь связана с их способностью преодолевать гематоэнцефалитический барьер и накапливаться в различных отделах нервной системы, в первую очередь – мозга. Результатом воздействия тиоловых ядов являются поражения сосудов, появляются нарушения функций почек по поддержанию водно-электролитного баланса, токсические гепатиты, некроз печени и почечная кома.

#### **4.6. Яды, избирательно действующие на эритроциты и гемоглобин**

**Гемоглобин.** Одной из важнейших функций крови является транспорт кислорода от легких к тканям и органам организма. Данный процесс осуществляется молекулами гемоглобина, содержащимися в эритроцитах. Гемоглобин – сложный белок, состоящий из собственно белка-глобина и простетической группы – гема. Последний представляет собой комплекс протопорфирина с двухвалентным железом. Каждая молекула гемоглобина содержит 4 гема и 4 полипептидных цепи. Необходимо отметить, что железо в составе гемоглобина приобретает свойство обратимо связывать одну молекулу  $O_2$ , что и лежит в основе механизма транспорта кислорода.

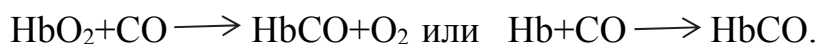


##### ***Карбоксигемоглобинемия***

Карбоксигемоглобин образуется при действии на организм монооксида углерода (СО), так называемого угарного газа. СО представляет собой бесцветный газ, лишенный запаха. Основным его источником являются процессы неполного сгорания топлива (древесины, угля, газа, бензина, дизельного топлива и т. д.), поэтому вещество содержится в больших количествах в выхлопных газах двигателей автомобилей, в атмосфере плохо вентилируемых производственных и бытовых помещений, в которых эксплуатируют устройства по сжиганию топлива, в воздухе помещений, охваченных пожаром. Единственный способ поступления газа в организм – ингаляционный.

Сродство монооксида углерода к гемоглобину в 200–300 раз выше, чем у кислорода, поэтому при поступлении в организм ве-

щество связывается с двухвалентным железом гемоглобина, с образованием карбоксигемоглобина, не способного к транспорту кислорода. Развивается гипоксия:



Появление карбоксигемоглобина в крови также затрудняет диссоциацию оксигемоглобина, что в еще большей степени ухудшает оксигенацию тканей. Тяжесть клинической картины отравления угарным газом определяется, в первую очередь, содержанием карбоксигемоглобина в крови. Как правило, в реальных условиях, концентрация 0,1% CO во вдыхаемом воздухе обуславливает образование около 10% карбоксигемоглобина в крови. Экспозиция 0,5% CO в течение часа при умеренной физической активности сопровождается образованием 20% карбоксигемоглобина, при этом пострадавший начинает испытывать неприятные ощущения, предъявляет жалобы на головную боль. Интоксикация средней степени тяжести развивается при содержании карбоксигемоглобина на 30–50%, тяжелая – около 60%, смертельная – более 66%.

Связь CO с гемоглобином обратима. Поэтому при удалении пострадавшего из атмосферы, содержащей угарный газ, происходит его быстрая элиминация из организма.

Имеются данные, что CO взаимодействует также с миоглобином тканей (сродство в 14–50 раз выше, чем к кислороду), пероксидазой, медь-содержащими ферментами, различными цитохромами (в том числе цитохромом P-450).

Основные клинические проявления развиваются со стороны ЦНС. Признаками интоксикации являются тошнота, рвота, головная боль, беспокойство, спутанность сознания, а в тяжелых случаях – кома. Вследствие гипоксии развивается отек мозга, гипертензия, сменяющаяся гипотонией. Нередко отмечаются деструктивные процессы в ткани мозга, приводящие к формированию стойких нарушений функций ЦНС.

Основой оказания помощи отравленному в ранние сроки является ингаляция кислорода под повышенным давлением, что позволяет вытеснить CO из связи с гемоглобином. Критерием для проведения гипербарооксигенации является содержание в крови более 25% карбоксигемоглобина.

### *Метгемоглибинообразование*

В процессе жизнедеятельности железо гемоглобина постоянно окисляется, превращаясь из двухвалентной формы в трехвалентную. Гемоглобин, железо которого трехвалентно, называется метгемоглобином. В физиологических условиях в организме человека постоянно происходит образование и восстановление метгемоглобина, общее количество которого в крови колеблется в пределах 0,1–2,5 %. Метгемоглобиния в указанных пределах носит защитный характер, обезвреживая цианиды, сероуглерод, фенол и другие вещества путем связывания их в комплексные относительно безвредные соединения. Эритроциты, содержащие метгемоглобин, склонны к гемолизу.

Высокое содержание метгемоглобина, развивающееся как правило в результате действия некоторых ядов, приводит к нарушению кислородтранспортной функции крови, а спустя некоторое время и гемолизу, что сопровождается снижением парциального давления кислорода в тканях, развитию тяжелой гипоксии.

Поддержание метгемоглобина на минимальном уровне обеспечивается двумя физиологическими механизмами организма.

Первый связан с восстановлением или связыванием ксенобиотиков-окислителей до момента их действия на гемоглобин. Так, в присутствии фермента глутатионпероксидазы восстановленный глутатион взаимодействует с молекулами-окислителями, попавшими в эритроциты, предотвращая их метгемоглибинообразующее действие. Недостаток субстратов, поддерживающих содержание окислителей в эритроцитах на низком уровне, может привести к накоплению этих веществ, умеренной метгемоглобинемии и последующему гемолизу. Так, например, ускорение процесса метгемоглибинообразования может наступать, когда под влиянием яда в эритроцитах возрастает уровень эндогенного пероксида водорода, который относится к числу метгемоглибинообразователей. Все химические вещества, которые способны угнетать активность каталазы, глутатионредуктазы, восстановленного глутатиона, будут способствовать образованию метгемоглобина. Второй механизм обеспечивает восстановление образовавшегося в крови метгемоглобина до гемоглобина при участии двух ферментативных систем.

В обеих системах донорами электронов являются продукты метаболизма глюкозы и гексозомонофосфатного превращения.



5 % восстановительной активности



67 % восстановительной активности

Поскольку в эритроцитах отсутствуют ферменты цикла трикарбоновых кислот и цепь дыхательных ферментов, единственными источниками энергии в клетках являются как раз гликолиз и гексозомонофосфатный путь. В количественном отношении более значимыми являются механизмы, связанные с гликолизом (95% восстановительной активности *in vivo*; 67% общей восстановительной активности *in vitro*). Основным донором электронов для процесса восстановления метгемоглобина является восстановленный NAD.

Таким образом, увеличение содержания метгемоглобина может происходить за счет:

- прямого окисления гемоглобина в метгемоглобин (под действием анилина, нитробензола и их многочисленных производных);
- за счет усиления эндогенного образования метгемоглобина (наблюдается в случае подавления активности метгемоглобинредуктазных ферментных систем, возрастания в эритроцитах уровня эндогенной перекиси водорода и подавления активности таких ферментов как каталаза, глутатионредуктаза и др.).

В настоящее время известно большое число химических соединений, вызывающих токсические метгемоглобинемии. Условно можно выделить следующие их группы:

- нитросоединения, в том числе органические (оксиды азота, нитриты и нитраты, тринитротолуол);
- аминсоединения (анилин, гидроксилламин, фенилгидразин, аминофенолы и их многочисленные производные);
- органические и неорганические окислители (хлораты, перманганаты, хиноны, нафталин);
- окислительно-восстановительные красители (метиленовый синий, крезоловый голубой);

Отдельной группой стоят лекарственные препараты, которые могут представлять различные по структуре действующие вещества (нитроглицерин, амилнитрит, новокаин, сульфаниламиды, аспирин, барбитураты и др.).



### ***Яды, вызывающие гемолиз эритроцитов***

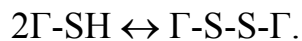
Все гемолитические яды условно делят на две группы:

– вещества, обладающие прямым действием на цитоплазматическую мембрану эритроцитов (мышьяковистый водород, тринитротолуол, хлористый водород, некоторые детергенты, алкалоиды, тиоловые яды);

– вещества, вызывающие гемолиз (разрушение эритроцитов), главным образом за счет нарушения ферментных систем, ответственных за поддержание целостности красных кровяных клеток (эритроцитов).

Механизм действия веществ первой группы заключается в блокировании сульфгидрильных групп белков мембраны эритроцитов или в ее деполяризации.

Наряду с блокадой SH-групп белков мембраны эритроцитов и SH-групп молекулы гемоглобина, яды нарушают стабильность мембран путем снижения уровня восстановленного глутатиона, от которого зависит стабильность мембран эритроцитов. Глутатион представляет собой трипептид, который может существовать как в восстановленной (Г-SH), так и в окисленной (Г-S-S-Г) формах. Физиологическое значение глутатиона определяется наличием в его молекуле SH-группы. Глутамилтрипептид (Г-SH) легко окисляется, переходя в дисульфид (Г-S-S-Г), и наоборот, Г-S-S-Г легко восстанавливается, переходя в Г-SH:



Превращения происходят с использованием энергии АТФ.

Роль глутатиона – поддержание уровня сульфгидрильных (SH) групп в белках и ферментах. Система «восстановленный глутатион – окисленный глутатион» является буферной системой, защищающей эритроциты от действия ядов.

Снижение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах при действии ядов может быть в результате действия четырех факторов:

- окисление его гемолитическими ядами;
- угнетение его синтеза;
- в результате увеличения скорости его распада;
- за счет изменения активности ферментных систем, регулирующих его уровень в клетке. Все эти факторы приводят к развитию гемолиза.

К ядам второй группы относятся фенилгидразин, гидроксиламин, хиноны и их производные. Под их влиянием угнетается активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФДГ), что в свою очередь приводит к снижению уровня восстановленного глутатиона. Конкретный механизм такого явления заключается в том, что гемолитик, ингибируя Г-6-ФДГ, тем самым угнетает синтез  $\text{NADPH}\cdot\text{H}^+$ , который в качестве кофактора необходим для восстановления окисленной формы глутатиона в восстановленную. Глубинный механизм гемолиза в случае блокады Г-6-ФДГ и как следствие падения Г-SH заключается в следующем. Помимо того, что Г-SH поддерживает стабильность сульфгидрильных структур гемоглобина и белков мембраны эритроцитов, он еще обеспечивает нормальное протекание гликолиза, поскольку многие ферменты этого процесса содержат SH-группы. Таким образом, падение уровня восстановленного глутатиона в эритроците может привести к угнетению гликолиза, к падению содержания АТФ, что в свою очередь нарушает работу «натриевого насоса». Последнее приводит к потере внутриклеточного калия и проникновению в клетку ионов натрия и молекул воды. Такой сдвиг ионного равновесия вызывает набухание эритроцита и его гемолиз. Таким образом, влияние гемолитического яда только на один фермент Г-6ФДГ вызывает цепь биохимических реакций, что в итоге приводит к гибели эритроцитов.

**Пероксид водорода.** К числу сильнейших гемолитических ядов относится и пероксид водорода. Накопление эндогенного пероксида водорода в эритроцитах приводит к их гибели. Уровень эндогенного пероксида водорода регулируют две ферментные системы. Первая – это глутатион-зависимая пероксидаза, которая катализирует окисление пероксидом водорода восстановленного глутатиона (Г-SH) до окисленной формы (Г-S-S-Г). Пероксид водорода в эритроцитах синтезируется с определенной скоростью. Если почему-то скорость увеличилась, то сразу в действие вступает другой фермент – каталаза, разлагающая его до  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{O}_2$ . В результате осуществляется регуляция уровня пероксида водорода, которая имеет большое значение для регуляции уровня восстановленного глутатиона. Например, при действии озона происходит увеличение содержания пероксида водорода в эритроцитах, снижается активность каталазы, что ведет к снижению уровня восстановленного глутатиона. В итоге нарушается проницаемость мембран эритроцитов и развивается гемолиз. Такой же механизм действия и у экзогенного пероксида водорода.

## 5. АНТИДОТЫ, ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

### 5.1. Классификация антидотов

Антидоты представляют собой лекарственные средства или особые составы, применение которых в профилактике и лечении отравлений обусловлено их специфическим антитоксическим действием. Антидоты обезвреживают яды и устраняют вызываемые ими токсические эффекты.

Применение антидотов лежит в основе профилактических или терапевтических мер по нейтрализации токсических эффектов химических веществ. Поскольку многие химические вещества обладают множественными механизмами токсического действия, в некоторых случаях приходится одновременно вводить различные антидоты, применять терапевтические средства, устраняющие не причины, а только отдельные симптомы отравления. Более того, поскольку глубинные механизмы действия большинства химических соединений изучены недостаточно, лечение отравлений ограничивается симптоматической терапией. Опыт, накопленный в клинической токсикологии, показывает, что некоторые препараты, в частности витамины и гормоны, можно отнести к универсальным антидотам, благодаря положительному профилактическому и терапевтическому действию, которое они оказывают при различных отравлениях. Объясняется это тем, что в основе отравления лежат общие патогенетические механизмы. Общепризнанной классификации антидотов до сих пор не существует. Наиболее рациональная система классификаций основывается на сведениях антидотов в основные группы в зависимости от механизма их антитоксического действия: физические, химические, биохимические, физиологические и иммунологические. Также, исходя из условий, при которых антидоты вступают в реакцию с ядом, проводят разграничение между антидотами местного действия, реагирующими с ядом до его всасывания тканями организма, и антидотами резорбтивного действия, реагирующими с ядом после его поступления в ткани и физиологические жидкости.

Рассмотрим более подробно отдельные классы антидотов. Физические антидоты оказывают защитное действие, главным образом,

за счет адсорбции яда. Благодаря своей большой удельной поверхности адсорбенты связывают молекулы химического вещества и препятствуют его поглощению окружающей тканью.

Однако молекулы адсорбированного яда могут позже отделиться от адсорбента и вновь попасть на ткани желудка. Поэтому при применении антидотов физического действия исключительно важно сочетать их с мерами, направленными на последующее выведение комплекса «адсорбент-яд» из организма. Этого можно добиться промыванием желудка или применением слабительных, если адсорбент уже попал в кишечник. Наиболее типичными антидотами этой группы являются активированный уголь и каолин. Они дают большой эффект при остром отравлении алкалоидами (органическими веществами растительного происхождения, например атропином) или солями тяжелых металлов.

В составе механизма действия химических антидотов лежит непосредственно реакция между ядом и антидотом. Химические антидоты могут быть как местного, так и резорбтивного действия. В отличие от физических антидотов, группа химических обладает довольно высокой специфичностью, что связано с самим характером химической реакции. Действие химических антидотов обеспечивается в результате реакций нейтрализации, образования нерастворимых соединений, окисления, восстановления, образования нетоксичных комплексов и др. Первые три механизма действия имеют наибольшее практическое значение и изучены лучше других.

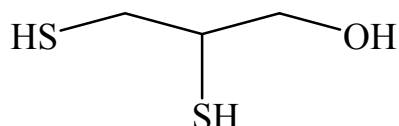
Антидоты биохимического действия непосредственно на отравляющие вещества не действуют, но вступают с ними в конкурентные отношения за влияние на ферментные системы, рецепторы, и др. биологические молекулы организма.

## **5.2. Антидоты тиоловых ядов**

Историю возникновения и механизм действия антидотов тиоловых ядов можно начать рассматривать на примере токсического действия люизита – весьма ядовитого производного трехвалентного мышьяка, синтезированного в Германии и в США в конце Первой мировой войны. В последующие годы этот яд рассматривался как потенциальное боевое отравляющее вещество. В связи с этим, во время Второй мировой войны в некоторых странах велись поиски специфического противолуизитного препарата. Такой антидот



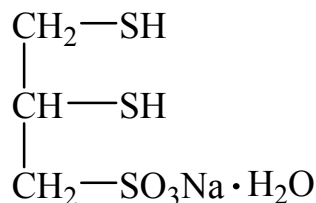
нением, чем комплекс «яд-фермент». Иными словами, в итоге конкуренции за связь с ядом естественного и искусственного донора тиоловых групп второй из них оказывается более эффективным средством детоксикации люизита. Но если бы действие антидота реализовалось только по такой схеме, то оно проявлялось бы при наличии в организме лишь свободных молекул яда. На самом деле БАЛ способен разрушать комплекс «яд-рецептор» и тем реактивировать дигидролипоевую кислоту.



Нарастающее образование недиссоциирующего и малотоксичного комплексного соединения «яд-антидот» сдвигает установившееся равновесие между ядом и ферментом в сторону введенного антидота. К тому же необходимо учитывать, что связанный с антидотом яд постепенно выводится из организма через кишечник и почки. Более того, основным достоинством димеркаптопропанола явилась способность обезвреживать многие другие тиоловые яды, с которыми контактирует современный человек. Однако, практическое применение указанного антидота в качестве лекарственного средства ограничивалось рядом факторов. Во-первых, небольшая широта терапевтического действия не позволяет его использовать в больших дозах (сотые доли грамма – лечебная доза, десятые доли грамма – токсическая). Во-вторых, плохая растворимость в воде заставляет вводить антидот в специальных масляных растворах, что затрудняет всасывание его в кровь и существенно замедляет лечебное действие. В связи с этим, химиками токсикологами предпринимались попытки синтеза антидотов тиоловых ядов, лишенных вышеуказанных недостатков.

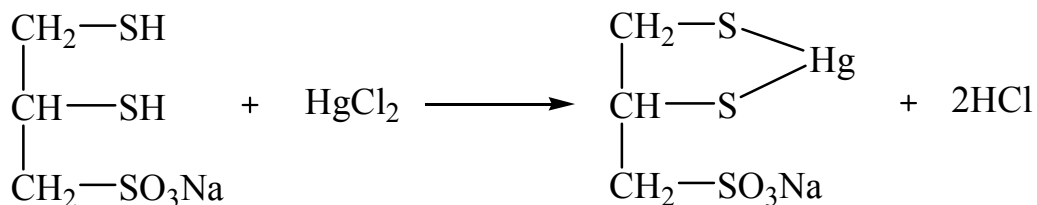
В начале 50-х годов киевскими токсикологами и химиками под руководством академика А. И. Черкеса и профессора В. Е. Петрунькина был создан и с успехом испытан новый препарат унитиол. По своему химическому строению он отличается от БАЛа только тем, что его гидроксил замещен на радикал  $\text{SO}_3\text{Na}$  и молекула подверглась гидратации. Но именно это небольшое изменение структуры сделало унитиол хорошо растворимым в воде и одновременно

значительно усилило его антидотную активность в сравнении с димеркаптопропанолом.



Унитиол прочно вошел в арсенал антидотно-лечебных средств, и теперь уже накоплен большой опыт успешного его использования при отравлениях различными соединениями мышьяка, ртути, свинца, кадмия, никеля, хрома, кобальта, ряда радиоактивных элементов.

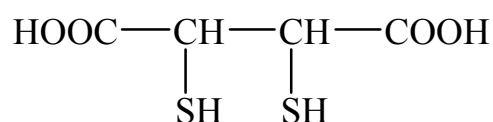
Пример детоксикации сулемы указанным антидотом можно представить изображенной ниже схемой.



В известной мере эта реакция может считаться общей схемой детоксикации дитиолами солей и других ядовитых соединений двухвалентных металлов (например, их оксидов). Такого типа комплексы образуются при взаимодействии эквивалентных количеств унитиола и ионов металла.

И все же, несмотря на многие положительные свойства, унитиол как лечебный препарат не свободен и от недостатков. Многолетний опыт его применения свидетельствует, что при передозировке или повышенной чувствительности к нему организма могут возникнуть головная боль, снижение кровяного давления, сыпь. Кроме того, длительное использование унитиола приводит к усиленному выведению из организма таких микроэлементов как медь и марганец. Поэтому вполне оправданными стали поиски дитиоловых антидотных средств, которые бы были лишены нежелательного побочного действия.

Одним из таких препаратов оказалась димеркапто-янтарная кислота (ДМЯ), синтезированная В. Л. Ниренбург на кафедре органической химии Уральского политехнического института.



Наличие двух рядом расположенных SH-групп приводит при ее взаимодействии с тиоловыми ядами к образованию такого же нетоксичного комплекса, какой формировался при использовании унитиола и других подобных антидотов. В последующем антидотные свойства ДМЯ были подтверждены серией убедительных экспериментов, которые, в частности, показали, что она является надежным противоядием при отравлении животных мышьяксодержащими веществами, в том числе лекарственными. ДМЯ имеет большую терапевтическую широту и лишена какого-либо нежелательного побочного действия. При ее применении отмечена большая скорость выведения мышьяка из организма отравленных животных, чем под влиянием унитиола. Одним из положительных моментов применения ДМЯ является то, что она включает активный метаболит – янтарную кислоту, активирующую ряд ферментных процессов при интоксикации тиоловыми ядами. Все это позволило рекомендовать ДМЯ в качестве антидота, который в лечебной практике получил новое название «Сукцимер».

Еще одним классом соединений, обладающих антидотным эффектом по отношению к тиоловым ядам являются вещества, получившие общее название «комплексоны». Эти вещества отличаются способностью образовывать прочные неионизирующие водорастворимые комплексы со многими неорганическими катионами, в том числе и с ионами тяжелых металлов. Проникновение комплексонов в самые разнообразные отрасли производства, науки, медицины началось в конце 30-х годов прошлого века, когда этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) была запатентована германской фирмой «И. Г. Фарбениндустри» в качестве средства смягчения воды. Широкие исследования с использованием этих веществ начались у нас и за границей примерно с конца 40-х годов, когда стало ясно, что при их помощи можно ускорить выведение из организма токсичных металлов. Молекулы комплексонов практически не подвергаются расщеплению или какому-либо изменению в биологической среде, что является их важной фармакологической особенностью.



В качестве антидотов среди комплексонов наибольшее практическое применение получили различные соли ЭДТА (натриевые, кальциевые, кобальтовые и др.), D-пеницилламин, фитин, пектин и др.

### 5.3. Антидоты ФОС

В настоящее время выделяют шесть основных групп химических веществ, обладающих антидотным эффектом по отношению к ФОС:

1) вещества, вступающие в прямое химическое взаимодействие с ядами;

2) вещества, тормозящие синтез и выход ацетилхолина в синаптическую щель;

3) вещества, замещающие поврежденный ядами фермент (т. е. препараты холинэстеразы);

4) вещества, препятствующие контакту яда с ферментом и тем самым защищающие его от токсического воздействия;

5) вещества, препятствующие контакту ацетилхолина с холинорецептором;

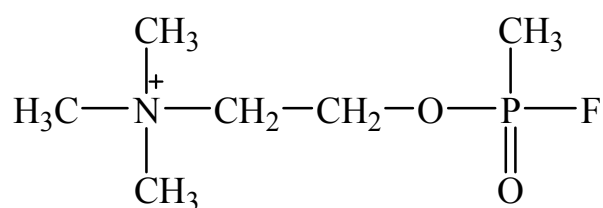
6) вещества, восстанавливающие активность фермента посредством вытеснения яда с его поверхности (т. е. реактивирующие структуру холинэстеразы).

Многочисленные токсикологические эксперименты показали, что всем этим веществам присуща та или иная степень специфического воздействия на токсический процесс, однако наибольшее практическое значение имеют две последние группы противоядий. Рассмотрим подробнее механизмы их действия.

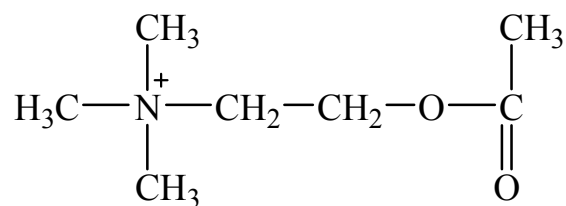
Антидотный механизм веществ 5-ой группы, состоит в блокировании молекулами противоядий холинорецепторов и в прерывании или торможении вследствие этого медиаторной функции ацетилхолина. Вещества такого типа действия получили в фармакологии название холинолитиков. Наибольшее практическое применение получили атропин, амизил, амедин, бензацин, апрофен, пентафен, тропацин, спазмолитин, мепанит и другие препараты, часть из которых значительно превосходит атропин по силе действия.

При рассмотрении молекулярного механизма действия холинолитических антидотов, прежде всего надо отметить структурное сходство холинолитиков, в том числе атропина, с ацетилхолином и некоторыми ФОС.

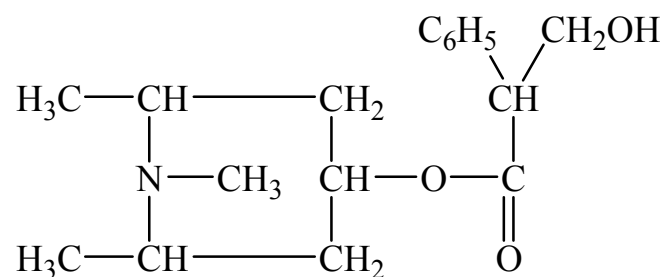
Данное обстоятельство определяет химическое сродство этих противоядий и ряда ФОС к холинорецептору, а также существование конкурентного антагонизма между ними и медиатором за связь с рецептором. При этом в определенных дозах холинолитик проявляет большую способность взаимодействовать с холинорецептором, чем медиатор, и даже может вытеснять последний из холинорецептора. Таким образом, холинолитические антидоты, образуя с холинорецептором комплекс, недоступный для ацетилхолина, на более или менее длительный срок выключают рецептор из механизма нервной передачи, что и определяет в конечном счете их действенность при отравлениях антихолинэстеразными ядами.



Метилноксофосфорилхолин



Ацетилхолин



Атропин

Важно иметь в виду, что успешное лечение развивающейся интоксикации ФОС достигается лишь высокими дозами атропина

и других холинолитиков, причем в тяжелых случаях их эффективная разовая доза может превысить в несколько раз установленную суточную терапевтическую дозу. Это связано с тем, что на фоне избыточной функции холинорецепторов чувствительность их к холинолитикам резко снижается. Известны случаи тяжелых отравлений ФОС, для лечения которых было израсходовано несколько сотен миллиграммов атропиноподобных веществ. Кроме того, ограниченная продолжительность действия этих препаратов диктует необходимость многократного введения их в организм при острых отравлениях. Но здесь тяжело отравленного поджидает опасность переатропинизации, признаки которой (сухость и покраснение кожи и слизистых оболочек, сердцебиение, шум в ушах, галлюцинации, расширение зрачков) указывают на необходимость немедленного прекращения антидотной терапии.

Шестая группа противоядий ФОС реализует антидотный эффект за счет восстановления (реактивирования) каталитической функции ацетилхолинэстеразы. Принцип реактивации заключается в том, что достаточно сильный реагент, каким является антидот, разрушает химическую связь между ядом и ферментом. Следовательно, антидотный эффект проявляется уже после того, как токсичное вещество инактивировало биохимическую рецептивную структуру. Наиболее ценными антидотами такого рода являются химические вещества, которые объединяет наличие в молекуле оксимной (=N-OH) группировки. Из большого их числа следует прежде всего назвать те, которые находят практическое применение: дипироксим (ТМБ-4), пралидоксим (2-ПАМ), изонитрозин, токсогонин. Механизм их реактивирующего действия можно видеть на примере взаимодействия дипироксима с комплексом «диизопропилфторфосфат-холинэстераза», который приведен на рис. 5.1. Как видно из приведенной схемы, наличие положительно заряженного азота в молекуле дипироксима помогает ее сближению с ингибированным ферментом. При этом рвется связь яда с холинэстеразой и восстанавливается ее структура и функция. Затем реактиватор взаимодействует с ядом, образуя нетоксичный комплекс «дипироксим-ФОС», который в дальнейшем превращается в безвредные для организма продукты. Из структуры дипироксима следует, что одна его молекула может одновременно участвовать в процессе реактивирования двух молекул фермента. Это, по-видимому, лежит в основе высокой антидотной активности данного препарата.

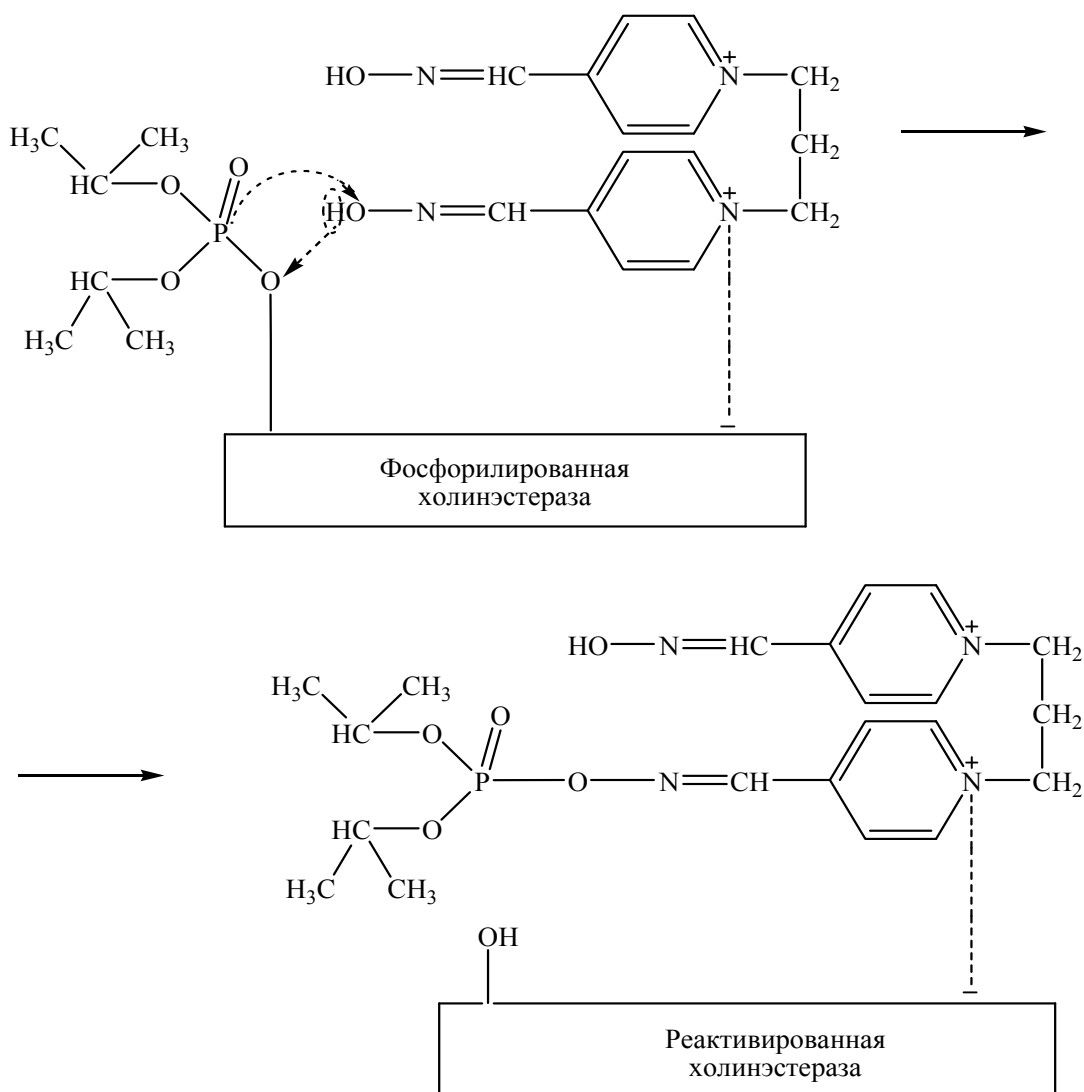


Рис. 5.1. Механизм реактивирующего действия дипироксима

Реактиваторы холинэстераз весьма эффективны также при профилактическом введении в организм, что связывается с их способностью обратимо тормозить холинэстеразу (вероятно, подобно прозерину) и тем защищать ее от последующего угнетения ФОС.

Очень важно стремиться ввести отравленному реактиватор в максимально короткие сроки от момента проникновения яда в организм, так как оторвать яд от фермента практически можно лишь на этапе обратимого его ингибирования. Ясно также, что чем длиннее этот этап, тем больше шансов на успех применения реактиваторов. Для ряда сильнодействующих ФОС данное время составляет примерно 30–100 мин.

При отравлении антихолинэстеразными ядами наиболее выраженным антидотным действием реактиваторы обладают тогда, когда они применяются совместно с холинолитиками. Именно такая комбинация считается самой рациональной, тем более что реактиваторы значительно усиливают антидотное действие холинолитиков.

#### **5.4. Восстановители метгемоглобина**

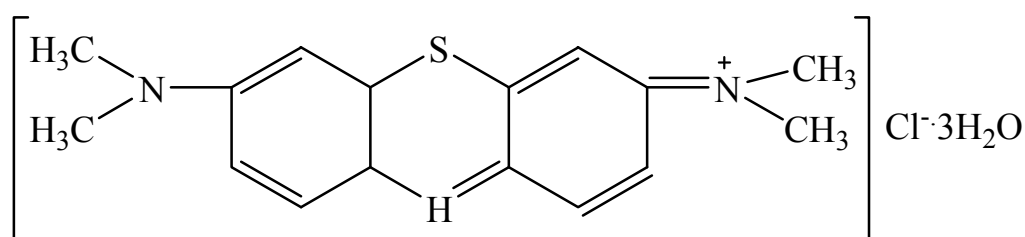
Практическое применение в качестве противоядий метгемоглобинообразователей нашли вещества с противоокислительными свойствами, получившие общее название антиоксидантов.

**Глюкоза.** Одним из наиболее изученных средств такого рода считается глюкоза. Рядом отечественных и зарубежных исследователей показано ее благотворное влияние на процесс восстановления гемоглобина (деметгемоглобинизацию). Так, в опытах на собаках установлено, что при одновременном введении в организм глюкозы и большой дозы анилина в крови почти не определяется MtHb, в то время как у контрольных животных наблюдалась выраженная метгемоглобинемия. Весьма интересными были опыты с птицами, у которых в норме определяется очень высокий уровень сахара в крови. Оказалось, что у них кровяной пигмент почти не окисляется при воздействии таких сильных метгемоглобинообразователей, как амидо- и нитросоединения бензола. Однако если концентрацию сахара в крови у птиц снизить введением инсулина, то при тех же условиях опыта наблюдается ускорение образования метгемоглобина.

Механизм восстановления метгемоглобина глюкозой объясняют по-разному. Известно, что глюкоза, окисляясь в организме, становится сильным восстановителем, в том числе и по отношению к гемоглобину. Такому действию глюкозы способствуют, в частности, ферментативные реакции дегидрирования при ее распаде в организме. Следовательно, и само восстановление метгемоглобина в гемоглобин в конечном счете – ферментативный процесс. С другой стороны, антидотное действие глюкозы усиливается защитными свойствами ее метаболита – глюкуроновой кислоты. Увеличение последней в организме усиливает нейтрализацию метгемоглобинообразующих ядов и токсичных продуктов их превращений (например, путем образования парных фенолглюкуроновых кислот). Хотя деметгемоглобинизирующее действие глюкозы само по себе не оспаривается, ряд исследователей обращают внимание на то, что

для восстановления метгемоглобина со скоростью, на которую способны соответствующие ферменты эритроцитов, достаточно глюкозы, постоянно растворенной в крови. Поэтому, согласно данной точке зрения, повышение концентрации глюкозы в крови не может существенно изменить течение естественного процесса деметгемоглобинизации. Тем не менее, в практическом плане следует учитывать, что в современных токсикологических руководствах глюкоза продолжает официально значиться в числе средств, которые активно восстанавливают метгемоглобин.

**Метиленовый синий.** Вторым веществом, которое принято рассматривать как антидот при токсических метгемоглобинемиях, является метиленовый синий.



Оказалось, что это соединение обладает высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Присоединяя два атома водорода, метиленовый синий восстанавливается, а восстановленная его форма в присутствии кислорода окисляется метгемоглобином. При этом последний в свою очередь восстанавливается в гемоглобин. Тем самым в крови создается равновесие между восстановленной и окисленной формами метиленового синего, с одной стороны, и гемоглобином и метгемоглобином – с другой. Равновесие это возникает при появлении в крови уже небольших количеств метгемоглобина. Вот почему на фоне метгемоглобиновой интоксикации (как показывает клинический опыт) малые дозы метиленового синего (50 мг) будут способствовать восстановлению метгемоглобина, в то время как в больших дозах (250–300 мг) это вещество, наоборот, становится метгемоглобинообразователем (рис. 5.2).

Препарат назначают лицам с уровнем метгемоглобинемии более 30%. Метиленовый синий вводят внутривенно в количестве 0,1–0,2 мл/кг 1% раствора (1–2 мг/кг). Если симптомы интоксикации не устраняются, через час следует повторить введение. Надо, однако, отметить, что у метиленового синего как антидота есть и отрицательные свойства.

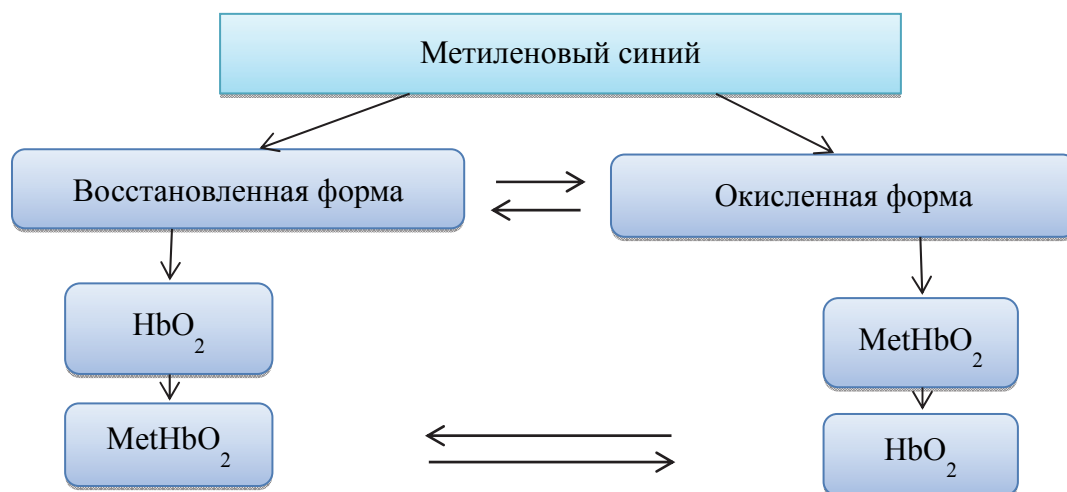


Рис. 5.2. Схема разнонаправленного действия метиленового синего на гемоглобин

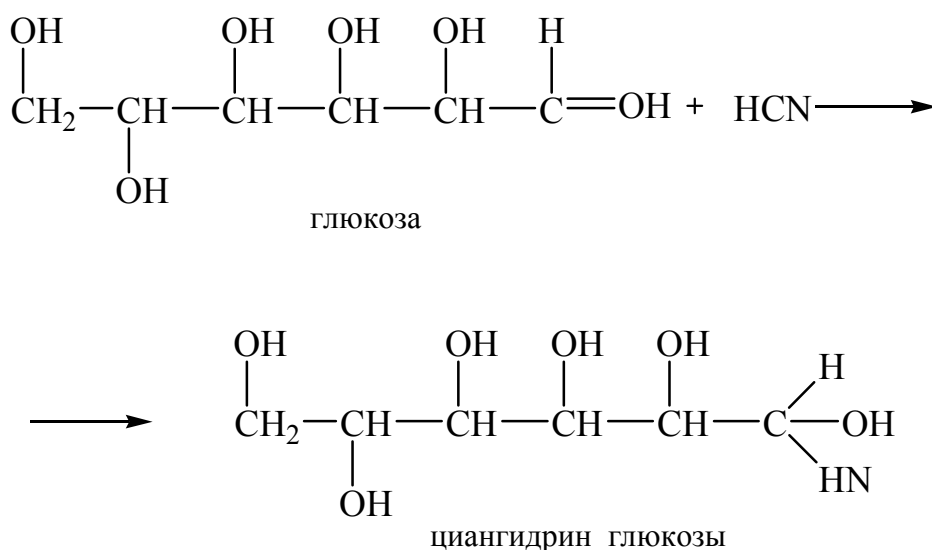
Самое опасное – внутрисосудистый гемолиз, т. е. разрушающее действие на эритроциты, что приводит к выходу гемоглобина из них в плазму крови. Возможны также у отдельных людей и нарушения со стороны центральной нервной системы, сердца, легких. Все это, конечно, снижает значение метиленового синего как лечебного препарата и не позволяет применять его в течение длительного времени.

**Сульфгидрильные соединения.** Поскольку ни глюкоза, ни метиленовый синий не могут считаться достаточно приемлемыми восстановителями гемоглобина, вполне оправданными стали поиски антидотов такого типа действия среди других противоокислительных веществ. И здесь определенный успех был достигнут при изучении ряда органических соединений, содержащих SH-группы. Так, в лаборатории профессора М. С. Кушаковского было показано, что цистеамин ( $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ ) и ряд других меркаптосоединений (например, меркаптоэтанол  $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ) обладают способностью активно вмешиваться в ферментативные реакции восстановления метгемоглобина. Это же можно сказать и о многих аминокислотах, а также о метилированных производных цистеамин (N-диметил-цистеамин) и цистамина (N-N'-тетрадиметилцистамина). Важным свойством некоторых из названных веществ является их способность предупреждать образование метгемоглобина. Практически наиболее ценным сульфгидрильным антидотом оказался дигидрохлорид цистамина ( $\text{Cl}^- \cdot \text{H}_3\text{N}^+ \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{H}_3\text{N}^+ \cdot \text{Cl}^-$ ), который к тому же заметно препятствует гемолизу.

## 5.5. Антидоты цианидов

**Глюкоза.** В конце 19 века было подмечено, что сахар способен обезвреживать цианиды. Однако это явление не подвергалось химической оценке до 1915 г., когда немецкие химики Рупп и Гольце показали, что глюкоза, соединяясь с синильной кислотой и другими цианидами, образует нетоксичное соединение – циангидрин.

Некоторые продукты метаболического окисления глюкозы, например ди-оксиацетон, также способны образовывать циангидрины. Эти реакции протекают при профилактическом использовании сахаров.

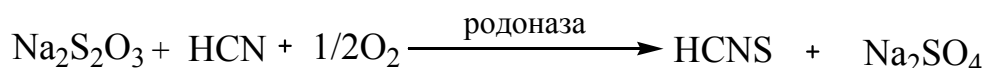


В настоящее время в качестве циангидринообразующих антидотов реальное значение имеют водные растворы глюкозы (5%, 40%), вводимые в экстренных случаях внутривенно. Но глюкоза и другие сахара реагируют только с ядом, циркулирующим в крови. Поскольку в крови постоянно растворено определенное количество сахара (800–1200 мг/л, или 4,4–6,5 ммоль/л), возможно обезвреживание медленно поступающих небольших доз цианидов и без дополнительного введения сахара в организм. В то же время яд, связавшийся с клеточными структурами, уже недостижим для сахаров. К тому же реакция образования циангидринов протекает медленно. Все это требует применения более эффективных противоядий.

Необходимо отметить, что при попадании в организм небольших количеств цианидов в крови образуются безвредные их соединения с



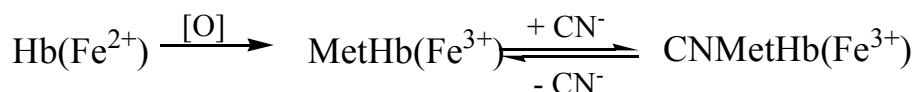
серой, получившие название роданидов. Этот естественный способ детоксикации, открытый в 90-х годах 19 века, реализуется за счет наличия в организме таких серосодержащих веществ, как цистин, цистеин, глутатион. В конце прошлого века для искусственного образования роданидов при цианидных интоксикациях С. Ланг впервые предложил тиосульфат натрия, легко отдающий серу. В последующем был установлен важный факт: реакция роданообразования нуждается в обязательном участии специального катализатора – фермента роданазы, находящегося в клетках печени. Эта реакция протекает в присутствии кислорода по схеме:



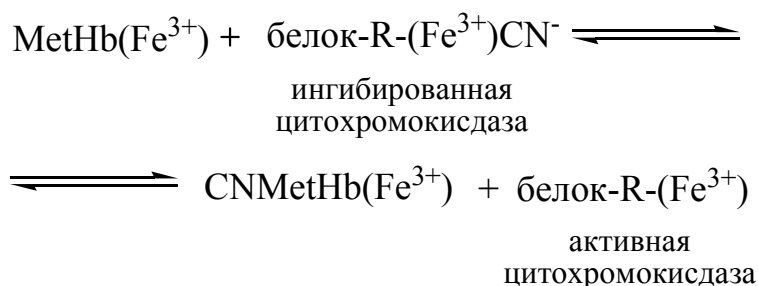
Практическое применение находит 30%-ный раствор тиосульфата натрия, который вводят внутривенно или внутримышечно. Однако роданообразующие противоядия реагируют лишь со свободно циркулирующим в крови ядом и действуют сравнительно медленно, хотя по антидотной активности и превосходят глюкозу и другие сахара. Их рекомендуется применять, как и глюкозу, в комбинации с другими антицианидами.

**Метгемоглобин как антицианид.** Молекулы гемоглобина, входящего в состав эритроцитов, содержат атомы двухвалентного железа. Поэтому цианиды, попавшие в кровь, довольно быстро, почти не фиксируясь в кровеносной системе, устремляются к тем рецепторным структурам, которые включают трехвалентное железо, т. е. к железосодержащим дыхательным ферментам. Еще в конце позапрошлого столетия внимание токсикологов привлекло свойство метгемоглобина быстро присоединять к себе цианид-ион. Следовательно, создавалась возможность предохранения дыхательных ферментов от отравляющего действия цианида посредством связывания его в кровяном русле метгемоглобином. Но только в 1929 г. румынские исследователи Младовеану и Георгиу придали этому факту антидотное значение, сохранив жизнь собаки, отравленной смертельной дозой цианида, посредством внутривенного вливания ей раствора сильного метгемоглобинообразователя – нитрита натрия. Из многих веществ этого типа действия в качестве эффективных противоядий в дальнейшем стали использоваться и другие нитросоединения, в том числе органические. Одним из таких препаратов

является амилнитрит – изоамиловый эфир азотистой кислоты  $((\text{CH}_3)_2\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{N}=\text{O})$ , который применяют подобно нашатырному спирту – дают понюхать с ватки. Реакция взаимодействия метгемоглобина с цианид-ионом, приводящая к образованию нетоксичного комплекса – цианметгемоглобина, протекает по приведенной ниже схеме.



Но метгемоглобин не только связывает циркулирующий в крови цианид, а и освобождает от него заблокированный дыхательный фермент.



Что касается молекулярного механизма этого процесса реактивирования цитохромоксидазы, то он остается нераскрытым. Ясно, что гемоглобин, содержащийся в эритроцитах, непосредственно не взаимодействует с дыхательными ферментами. По-видимому, в силу обратимости реакции ингибирования цитохромоксидазы в биофазе постоянно находятся токсичные CN-ионы, определенное количество которых диффундирует в эритроциты и связывается метгемоглобином. Можно предположить, что тем самым сдвигается равновесие в сторону образования свободных молекул дыхательного фермента. Такой механизм антидотного эффекта основывается, следовательно, на конкуренции метгемоглобина и фермента за связь с токсичным радикалом.

Метгемоглобинообразующими свойствами, как уже отмечалось, обладает и метиленовый синий, однако окисляет он гемоглобин медленнее, чем нитриты. Весьма ценным является комбинированный антидот хромосмон – 1%-ный раствор метиленового синего

на 25%-ном растворе глюкозы. Надо иметь в виду, что метгемоглобинообразующие препараты, в особенности нитриты, являются ядовитыми веществами, так как лишают гемоглобин его главного свойства – способности переносить кислород. В известном смысле это тот случай, когда яд выступает в роли противоядия (с целью борьбы с тканевой гипоксией в организме вызывается кислородная недостаточность кровяного типа). Поэтому при отравлении цианидами образование метгемоглобина должно идти до определенного предела. Токсикологи считают, что количество его в крови, превышающее 25–30% от общей массы гемоглобина, может усилить гипоксическое состояние. К тому же одним из опасных побочных свойств нитритных метгемоглобинообразователей является их способность резко снижать артериальное давление вследствие расширения кровеносных сосудов. Передозировка нитритных антидотов может привести к обморочному состоянию, что требует строго дозировать вводимый в организм препарат. Другой отрицательной стороной действия разбираемых антидотов является обратимость реакции образования цианметгемоглобина, вследствие чего он постепенно распадается с выделением токсичного CN-иона. Вот почему для предотвращения повторной интоксикации целесообразно вслед за нитритами или одновременно с ними применять другие антицианиды – тиосульфат натрия и глюкозу, которые будут «подхватывать» отщепляющийся CN-ион. При этом антидотная значимость глюкозы увеличивается ее деметгемоглобинизирующими свойствами: на фоне нитритной метгемоглобинемии она будет ускорять восстановление кровяного пигмента после того, как он выполнит свою роль.

## 6. РАДИАЦИОННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Свойство атомов испускать излучение называется **радиоактивностью**. В зависимости от места расположения источника радиоактивности различают внешнее и внутреннее облучение человека.

Биологическая опасность внешнего облучения определяется видом и энергией излучения, активностью источника излучения, расстоянием до источника, продолжительностью облучения.

Наибольшую опасность при внешнем облучении представляет нейтронное излучение, то есть излучение, обладающее высокой проникающей способностью. Внешнему облучению может подвергаться весь организм (общее облучение) или отдельные органы (локальное облучение).

Внутреннее облучение определяется радиоактивными веществами, проникающими внутрь организма человека. Радиоактивные вещества (РВ) попадают в организм с вдыхаемым воздухом, продуктами питания, водой, через кожу.

С увеличением энергии ионизирующих излучений их биологическое действие на организм человека возрастает. Сравнение биологических эффектов от воздействия на человека одинаковых доз излучения при остром и хроническом облучении показало, что поражающее действие радиации в первом случае значительно выше, чем во втором.

Действие радиации на живой организм представляет собой комплекс многих взаимосвязанных процессов разной интенсивности и продолжительности. Это физические, физико-химические, химические и биологические процессы, каждый из которых характеризуется определенным типом взаимодействия излучения с веществом и продуктами этого взаимодействия.

Биологическое действие ионизирующего излучения в организме условно разделяют на три уровня:

1) физико-химический включает в себя все первичные процессы, протекающие в клетке (расщепление молекул вещества, вызванное ионизацией; расщеплении воды с образованием свободного водорода и пероксидов);

2) клеточный включает в себя все нарушения и процессы, обусловленные изменениями функциональных свойств облученных клеточных структур (нарушения механизма митоза);

3) организменный, или системный включает в себя все процессы и изменения, связанные с нарушением функций организма (изменения в кроветворной, периферической и центральной нервной системе).

Механизмы патогенного действия ионизирующих излучений представлены на рисунке.



Механизмы патогенного действия ионизирующих излучений

Ионизирующее излучение вызывает повреждение хромосом (хромосомные aberrации), что приводит к соединению разорванных концов в новые сочетания. Это вызывает изменение аппарата дочерних клеток, неодинаковых с исходными. Если стойкие хромосомные aberrации происходят в половых клетках, то это ведет к мутациям, то есть появлению у облученных особей потомства с другими признаками. Мутации полезны, когда они приводят к повышению жизнестойкости организма, и вредны, когда они проявляются в виде различных врожденных пороков.

Практика показывает, что при действии ионизирующих излучений, вероятность возникновения полезных мутаций мала.

Необходимо отметить, что обнаружены непрерывно действующие в любой клетке процессы исправления химических повреждений в молекулах ДНК. ДНК достаточно устойчива по отношению к разрывам, вызываемым радиацией.

Разрушение жизненно важных для организма молекул возможно не только при прямом их разрушении ионизирующим излучением, но и при косвенном действии, когда сама молекула не поглощает непосредственно энергию излучения, а получает ее от другой молекулы (растворителя), которая первоначально поглотила эту энергию. В этом случае радиационный эффект обусловлен вторичным влиянием продуктов радиолиза (разложения) растворителя на молекулы ДНК. Этот механизм объясняет теория радикалов. Повторяющиеся прямые попадания ионизирующих частиц в молекулу ДНК могут вызвать ее распад. Однако вероятность такого попадания меньше, чем вероятность попаданий в молекулы воды, которая служит основным растворителем. Поэтому радиолиз воды с последующим образованием молекулярного водорода и перекиси водорода имеет первостепенное значение в радиобиологических процессах. Наличие в системе кислорода усиливает эти процессы. Главную роль в развитии биологических изменений играют ионы и радикалы, которые образуются в воде вдоль траектории движения ионизирующих частиц.

Высокая способность радикалов вступать в химические реакции обуславливает процессы их взаимодействия с биологически важными молекулами, находящимися непосредственно вблизи от них. В таких реакциях разрушаются структуры биологических веществ, а это в свою очередь приводит к изменениям биологических процессов, включая процессы образования новых клеток.

Когда мутация возникает в клетке, она распространяется на все клетки нового организма, которые образовались путем деления. Помимо генетических эффектов, которые могут сказываться на последующих поколениях (врожденные уродства), наблюдаются и так называемые соматические эффекты, которые опасны не только для самого данного организма, но и для его потомства.

Соматическая мутация распространяется только на определенный круг клеток, образовавшихся путем обычного деления из первичной клетки, претерпевшей мутацию. Соматические повреждения

являются результатом воздействия излучения на коллективы клеток, образующие определенные органы или ткани. Радиация тормозит или даже полностью останавливает процесс деления клеток, в котором собственно и проявляется их жизнь, а достаточно сильное излучение убивает клетки. Разрушительное действие излучения особенно заметно проявляется в молодых тканях.

К соматическим эффектам относят локальное повреждение кожи (лучевой ожог), катаракту глаз, повреждение половых органов (кратковременная или постоянная стерилизация) и др.

Генетические эффекты обнаружить трудно, так как они действуют на малое число клеток и имеют длительный скрытый период.

Установлено, что не существует минимального уровня радиации, ниже которого мутаций не происходит. Проявление генетических эффектов мало зависит от мощности дозы, а определяется суммарной накопленной дозой независимо от того, получена она за одни сутки или 50 лет. Полагают, что генетические эффекты не имеют дозового предела. Генетические эффекты определяются только коллективной дозой, а выявление эффекта у отдельного индивидуума практически непредсказуемо.

Соматические эффекты всегда начинаются с определенной пороговой дозы: при меньших дозах повреждения организма не происходит. Другое отличие соматических повреждений от генетических – организм способен со временем преодолевать последствия облучения, тогда как клеточные повреждения необратимы.

## **6.1. Пути поступления радиоактивных веществ в организм**

Всасывание радионуклидов в желудочно-кишечном тракте происходит с такой же вероятностью, как и их стабильных изотопов, то есть некоторая часть из них на длительное время образует прочные комплексы, которые распределяются в организме, другая быстро выводится в результате обмена веществ.

*Преимущественно через ЖКТ поступают:*

- щелочные элементы – К, Na, Rb, Cs, (всасываются на 100%);
- щелочно-земельные элементы – Sr (40–60%), Ca (30%), Mg (10%), Ba (5%);
- трансураниевые элементы и редкоземельные металлы (труднорастворимые) соединения: Po – 6%, Ru – 3%, U – 3–6%, Pu – 0,01%, Zr – 0,01%.

Во время прохождения в ЖКТ, альфа- и бета-излучающие радионуклиды облучают его стенку, а гамма-кванты достигают лимфатических узлов и внутренних органов.

Главным местом всасывания (абсорбции) радионуклидов являются двенадцатиперстная, тощая, ободочная (тонкий отдел кишечника), подвздошная кишка, преджелудки жвачных и желудки однокамерных животных (в убывающей последовательности).

При одной и той же плотности загрязнения территории радионуклидами размеры их поступления в организм сельскохозяйственных животных будут зависеть от характера кормопроизводства в хозяйствах и от типа рациона.

#### *Ингаляционное поступление радионуклидов.*

Поверхность альвеол в 50 раз больше поверхности кожи, поэтому ингаляционное поступление РВ в организм может вносить значительный вклад в общее поступление их в организм, особенно в первые дни после радиоактивного загрязнения местности газообразными и аэрозольными короткоживущими продуктами ядерного распада в виде пыли, тумана, дыма.

Проникая в легкие, растворимые радионуклиды быстро всасываются в кровь и разносятся по органам, тканям; труднорастворимые РВ оседают в альвеолах, проникают в межальвеолярное пространство и лимфоузлы.

#### *Диффузный путь поступления РВ.*

Этот путь поступления может иметь место при осаждении аэрозольных и твердых радиоактивных частиц на поверхности кожи, всасываемость через поверхность кожи может усиливаться при воздействии химических факторов (отравляющие вещества), других физических факторов – высокой температуры и инфракрасных лучей (ожоги кожных покровов), биологических факторов (бактериальные токсины и воздействие самих микроорганизмов).

Через кожу и слизистые оболочки обычно всасываются газообразные радионуклиды йода, трития, водорастворимые соединения плутония, газообразный радон.

*Тип распределения* радиоактивных элементов в организме. При избирательном накоплении РВ в тех или иных органах и системах последние являются критическими и наиболее радиопоражаемыми.

Чем больше *эффективный период полувыведения* радионуклидов, тем выше степень его радиотоксичности, так как суммарная доза при прочих равных условиях возрастает с увеличением  $T_{эфф}$ .



## 6.2. Метаболизм радионуклидов

Попавшие в организм радиоактивные изотопы так же, как и стабильные изотопы элементов, в результате обмена выводятся из организма с калом, мочой, потом, молоком и другими путями. Период времени, в течение которого из организма выводится половина поступивших радионуклидов, называется **биологическим периодом полувыведения** ( $T_{\text{биол}}$ ).

Время, в течение которого активность радионуклидов в организме уменьшается вдвое, называется **эффективным периодом полувыведения**, обозначается  $T_{\text{эфф}}$ . Эффективный период выведения рассчитывается по следующей формуле:

$$T_{\text{эфф}} = \frac{T_{\text{физ}} \cdot T_{\text{биол}}}{T_{\text{физ}} + T_{\text{биол}}}.$$

Эффективный период для различных радиоактивных изотопов отличается широким разнообразием: от нескольких часов (для  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ), дней (для  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ) и до десятков лет (для  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ).

## 7. СИНТЕТИЧЕСКИЕ И ПРИРОДНЫЕ ЯДЫ

**Токсины** – (др. греч. *toxikos* – ядовитый) – вещества, образуемые преимущественно микроорганизмами, растениями и животными, которые обладают ядовитым действием. В настоящее время термин «токсин» чаще всего относят к индивидуальному химическому веществу, выделенного из того или иного яда или тканей ядовитого организма. К секретам ядовитых желез животных (змей, насекомых и пр.) обычно применяют термин «яд». В свою очередь, слово «токсин» широко используется при образовании новых терминов, подчеркивающих источник происхождения данного токсина (зоотоксины, фитотоксины, микотоксины), либо особенности его физиологического или фармакологического эффекта (нейротоксины, кардиотоксины, гепатотоксины и т. д.).

Многие яды в минимальных дозах широко применяются в медицинской практике. Наиболее известными примерами являются алкалоиды (стрихнин, морфин и др.), антибиотики, стероидные гликозиды, змеиный и пчелиный яды и т. п. Токсины широко используются сегодня в лабораториях биохимиков и физиологов в качестве уникальных инструментов исследования. Специфически блокируя различные процессы в организме (передачу нервного импульса, дыхание, сердечную деятельность и т. п.), они способствуют идентификации и выделению соответствующих компонентов клетки и во многом определяют успех при их изучении. В табл. 7.1 приведены летальные дозы для мышей некоторых известных токсинов и ядов.

Таблица 7.1

**Активность распространенных в природе токсинов**

Токсин	Продуцент	Мол. М	LD <sub>100</sub> , мг/кг
Ботулинический	Бактерии	$1,5 \cdot 10^5$	$2,6 \cdot 10^{-8}$
Столбнячный	Бактерии	$1,4 \cdot 10^5$	$2,8 \cdot 10^{-8}$
Дифтерийный	Бактерии	$6,4 \cdot 10^4$	$2,4 \cdot 10^{-4}$
Тайпотоксин	Австралийская змея	$4,2 \cdot 10^4$	$2,0 \cdot 10^{-3}$
Крототоксин	Гремучая змея	$3,0 \cdot 10^4$	$5,0 \cdot 10^{-2}$
Титьютоксин	Скорпион	$6,8 \cdot 10^3$	$9,0 \cdot 10^{-3}$
Палитотоксин	Кораллы	$3,3 \cdot 10^3$	$1,4 \cdot 10^{-4}$

Наиболее токсичным веществом в природе является ботулинический токсин – вещество белковой природы, продуцируемый бактериями *Clostridium botulinum*.

### 7.1. Яды амфибий и рыб

Впервые применение индейцами-охотниками Колумбии выделений кожных желез ядовитых лягушек в качестве яда для стрел описал английский путешественник Ч. С. Кочрейн в 1824 г. Позже, в 1969 г., выделив яд из 8000 лягушек *Phyllobates aurotaenia*, американские ученые установили строение основного компонента яда этих лягушек – батрахотоксина (рис. 7.1).

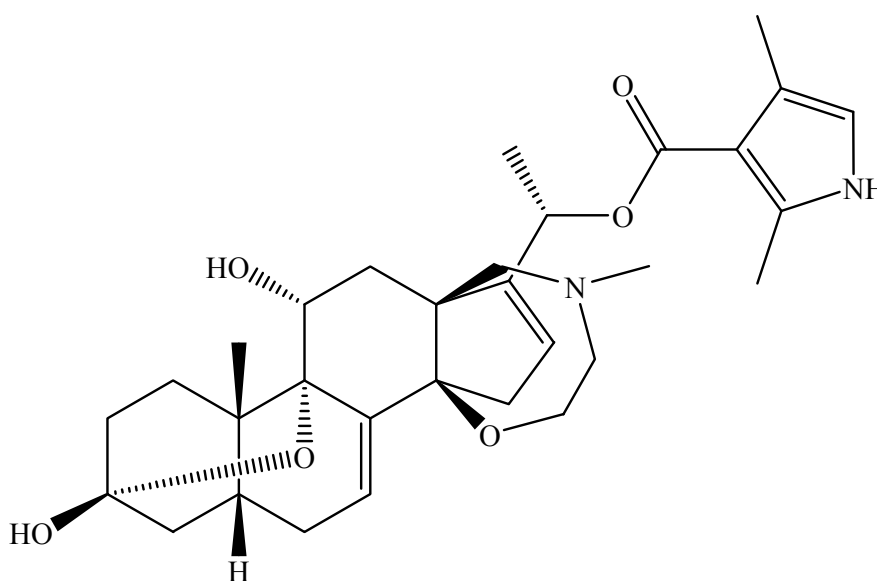


Рис. 7.1. Структура батрахотоксина

В основе структуры батрахотоксина лежит стероидное ядро с цис-сочленением колец. Мишенью действия батрахотоксинов являются натриевые каналы нервных клеток и мышечных волокон. Связывание токсина с рецептором в нейронах переводит каналы в открытое состояние, что необратимо деполяризует мембрану клетки, прерывает поток нервных импульсов и в случае, например, сердечной мышцы, приводит к аритмии, фибрилляции и остановке сердца. Систематическое изучение южно- и центрально-американских лягушек показало, что ядовито более 50 видов рода *Dendrobates* и пять видов *Phyllobates* (сем. *Dendrobatidae*) и что, помимо батрахотокси-

на и его аналогов, они производят токсины четырех основных типов. Эти токсины проявляют более слабую биологическую активность по сравнению с батрахотоксином. В настоящее время они интенсивно применяются в фармакологии и нейрофизиологии для изучения ацетилхолиновых рецепторов мышечных клеток.

Источником другого класса токсинов являются жабы, яд которых известен с древнейших времен. Так, для прекращения зубной боли и кровоточивости десен препараты из жаб *Bufo bufo gargarizans* применялись в Китае и Японии. Яды жаб обладают высокой кардиотоксичностью по отношению к млекопитающим. Работы по выделению и структурному изучению этих ядов продолжались свыше 60 лет, наибольший вклад в исследования внесли Г. Виланд, Д. Абель и др. Типичными представителями являются буфоталин и его субериларгининовый эфир буфотоксин (рис. 7.2), выделенные из обычной европейской жабы (*Bufo vulgaris*).

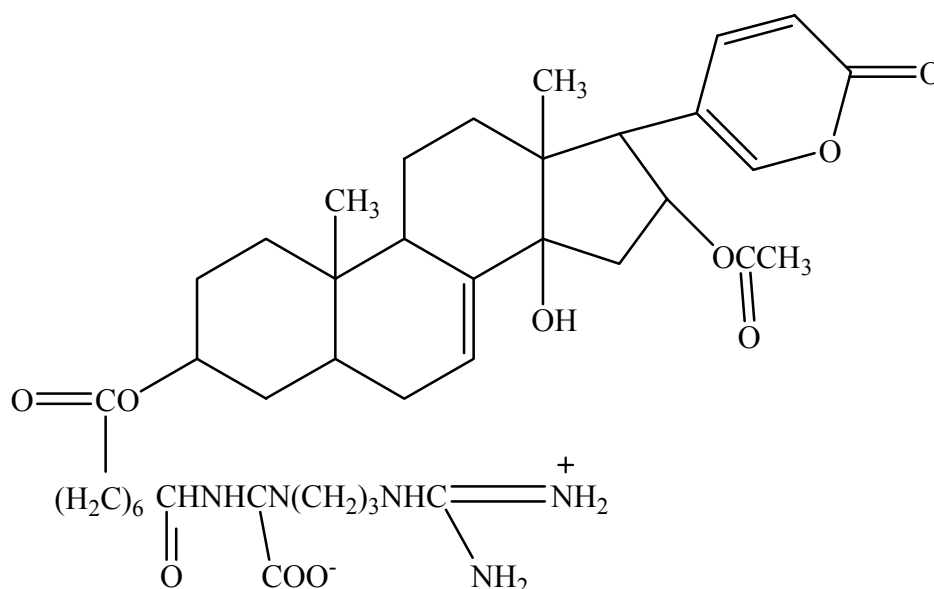


Рис. 7.2. Структура буфотоксина

Соединения этого типа в малых дозах стимулируют сердечную деятельность, а в больших – приводят к остановке сердца.

Ядовитость саламандр известна человечеству с древнейших времен и описывалась еще в античные времена Никандром из Колофона и Плинием Старшим. Выделение яда из кожи европейских видов саламандр (*Salamandra maculosa maculosa* и *S. Maculosa taeniata*) впервые описано Лаурентиусом в 1768 г., а строение ос-

новных ядовитых веществ саламандарина (рис. 7.3) и саламандарона выяснено главным образом в результате работ К. Шепфа.

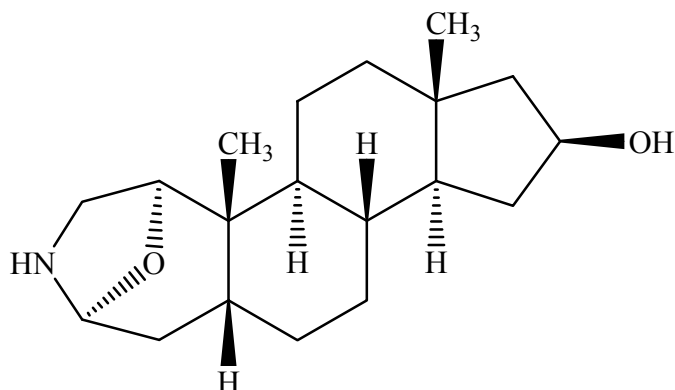


Рис. 7.3. Структура саламандарина

По токсичности самандарин лишь втрое уступает стрихнину. Он действует на центральную нервную систему и спинной мозг, вызывая сильные конвульсии и смерть от остановки дыхания.

Среди токсинов рыб самым известным является тетродотоксин (рис. 7.4). Наиболее богатым его источником являются рыбы иглобрюхи (кузовки) семейства *Tetraodontidae*, в особенности различные виды *Fugu*, которые в Японии считаются деликатесной едой.

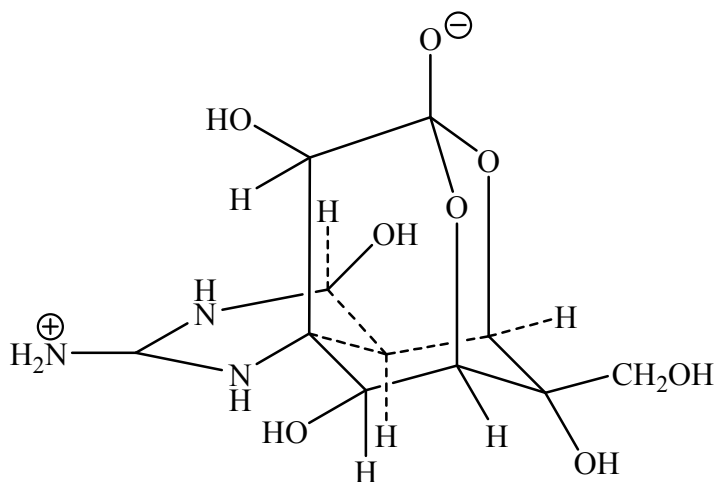


Рис. 7.4. Структура тетродотоксина

Соблюдение процесса приготовления этих рыб, т. е. удаление ядовитых частей (молоки, печень, кожа), контролируется государством, но, тем не менее, число несчастных случаев, которые часто

кончаются смертью, достигает в некоторые годы сотен. Впервые тетродотоксин выделил Й. Тахара в 1909 г. Позже была установлена ядовитость калифорнийского тритона *Taricha torosa*, токсин которого (тарихатоксин) оказался идентичным тетродотоксину. Уникальная структура тетродотоксина была описана в 60-х годах усилиями трех групп исследователей, возглавляемых Р. Б. Вудвордом. Токсин встречается также у ряда бычковых рыб (*Gobiidae*), в коже и яйцах коста-риканских лягушек рода *Atelopus*, в тканях краба *Atergatis floridis* и других животных. Широкое распространение тетродотоксина среди позвоночных и беспозвоночных, а также сезонные вариации в его содержании позволяли выдвинуть гипотезу, что действительным продуцентом токсина является какой-то симбионтный микроорганизм. Действительно, в 1968 г. группе японских ученых удалось выделить бактерию, присутствие которой обуславливает токсичность некоторых крабов. Тетродотоксин является типичным нейротоксином, блокатором натриевых каналов. У млекопитающих токсин вызывает паралич скелетной мускулатуры, падение кровяного давления и смерть от остановки дыхания. Летальная доза для взрослых людей (массой около 70 кг) составляет 0,5 мг.

## 7.2. Токсины членистоногих

В процессе эволюции многие членистоногие выработали действенные химические средства защиты и нападения. В качестве примеров можно привести пчел, ос, шершней, пауков, скорпионов, муравьев. Большинство известных токсинов членистоногих имеет белковую или пептидную природу.

Некоторые плоские тысячножки (*Apheloria corrugata*) в качестве оборонительного средства вырабатывают синильную кислоту, причем она может выделяться у них свыше 30 мин и в довольно значительных количествах (более 500 мкг). Токсичное действие синильной кислоты описано в разделе 5. Система для синтеза и выделения синильной кислоты устроена у этих насекомых по следующему типу: в биохранилище находится циангидрин бензальдегида, который через мышечный клапан подается в реакционную камеру, где под действием специфического фермента превращает его в смесь бензальдегида и синильной кислоты.

Аналогичную защиту применяет жук-бомбардир *Brachynus crepitans*, который в хранилище содержит смесь гидрохинона, метилгидрохинона и пероксида водорода, а в «реакторе» обрабатывает ее ферментами каталазой и пероксидазой, в результате чего образующиеся хиноны со взрывом выбрасываются в сторону противника.

Многие виды муравьев при укусе выделяют органические кислоты, например *Formica rufa* – муравьиную, а *Myrmecaria natalensis* – смесь уксусной, изовалериановой и пропионовой кислот. Единичный укус вызывает у человека лишь болезненное ощущение, укусы же большого количества муравьев могут привести к летальному исходу. Известно, что массовые миграции муравьев в тропических районах Африки и Южной Америки сопровождаются гибелью не только насекомых, но также птиц и грызунов.

Восточно-африканский жук-хищник *Paederus fuscipes* выделяет наиболее сложный токсин насекомых – педерин (рис 7.5). Нанесение его на переднюю часть головы мыши в дозе 20 мкг/кг массы вызывает дерматоз с последующими некрозом, отеком головы и гибелью животного. У человека педерин поражает первый слой эпидермиса, а в значительных дозах приводит к хроническому шелушению кожи. Он обладает необычным механизмом действия – сначала блокирует синтез белка, а затем ДНК (но не РНК); токсин ингибирует также деление хромосом в опухолевых клетках.

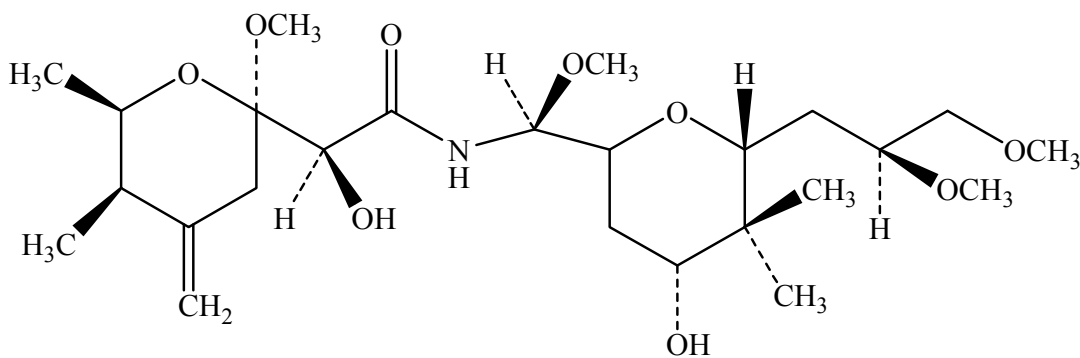


Рис. 7.5. Структура педерина

### 7.3. Токсины высших растений

Хорошо известными токсинами многих растений являются алкалоиды. Алкалоиды (от араб, *al-qali* – щелочь) – азотсодержащие органические основания, встречающиеся в растениях и, как

правило, обладающие физиологической активностью. В настоящее время описано свыше 5 тыс. различных алкалоидов, для многих из них полностью установлено химическое строение. Алкалоиды классифицируют по различным признакам – по видам содержащих их растений, по их химической природе или по характеру физиологического действия.

Морфин – главный алкалоид мака снотворного (*Papaver somniferum*) (рис. 7.6), где он находится наряду с наркотинном, папаверинном, кодеином, тебаином и двумя десятками других алкалоидов. Его добывают из опия – высохшего на воздухе млечного сока незрелых плодов (головок) мака. Впервые в чистом виде морфин был получен Ф. Сертюрнером в 1806 г. Морфин относится к болеутоляющим веществам – наркотическим анальгетикам. Он обладает также седативным и снотворным действием, стимулирует гладкую мускулатуру, а в больших концентрациях вызывает рвоту, запоры, затрудняет диурез, угнетает центры терморегуляции (развивается гипотермия) и дыхания; при его передозировке может наступить смерть от дыхательного паралича.

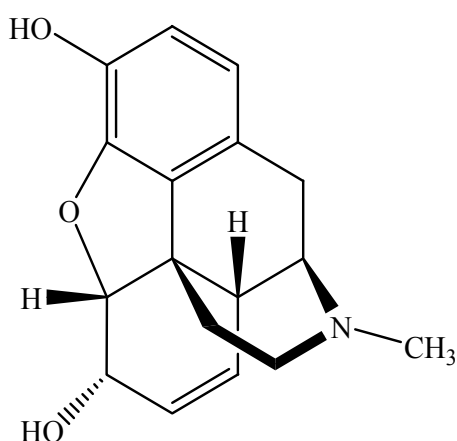


Рис. 7.6. Структура морфина

В настоящее время установлено, что морфин влияет на специфические рецепторы в коре больших полушарий, получившие название опиатных. Он вызывает эйфорию, устранение гнетущих ощущений и переживаний. При регулярном употреблении наркотика развивается привыкание к нему, а затем и лекарственная зависимость. Резкое прекращение употребления морфина приводит к болезненному состоянию абстиненции, которое в тяжелых случаях может даже вызвать смертельный исход.



Второй алкалоид группы морфина – кодеин является метиловым эфиром морфина, и его содержание в опиоиде составляет от 0,2 до 6 %. Кодеин обладает слабым наркотическим действием и широко употребляется как препарат против кашля.

Лектины – высокотоксичные белки или гликопротеины, выделяемые главным образом, из семян некоторых растений; среди них наиболее яркими представителями являются рицин и абрин. Механизм действия лектинов заключается в их способности взаимодействовать с углеводными цепями цитоплазматической мембраны эритроцитов и таким способом вызывать агглютинацию последних.

Также растения могут продуцировать и ряд токсичных низкомолекулярных веществ других типов. Простейшим токсином высших растений является синильная кислота, присутствующая в связанной форме цианогенных гликозидов. Все они построены по единому принципу и высвобождают синильную кислоту в процессе ферментативного гидролиза после повреждения клеток растений (рис. 7.7). Типичным представителем таких гликозидов является амигдалин, присутствующий в ядрышках абрикосовых косточек. Употребление в пищу около 100 г ядрышек (около 1 г амигдалина) смертельно.

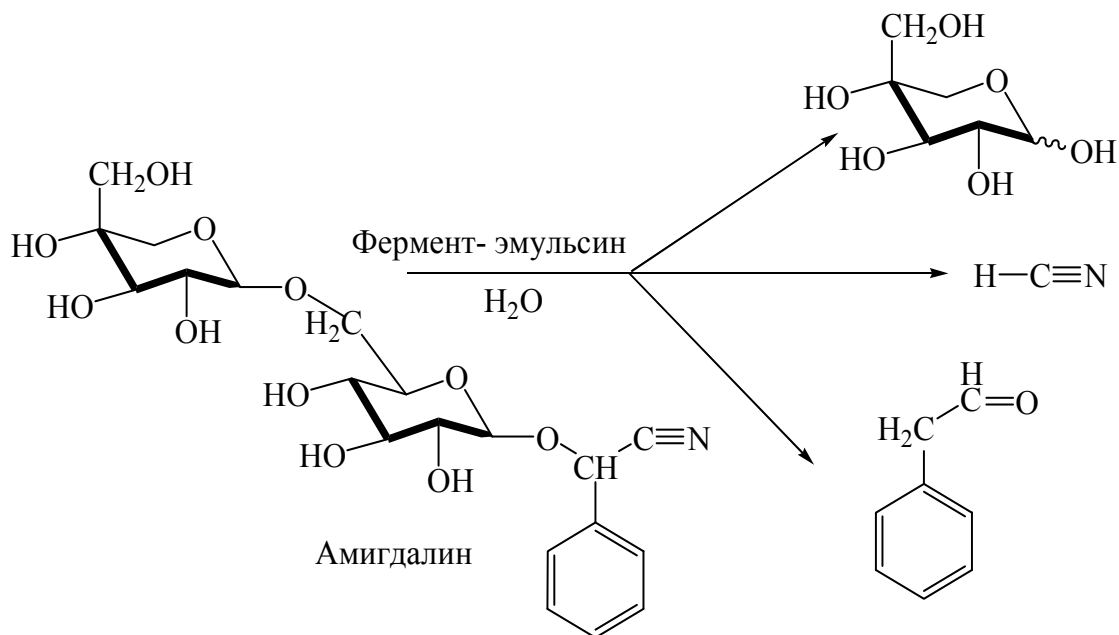


Рис. 7.7. Схема образования синильной кислоты из амигдалина.

Синильная кислота – легкая летучая жидкость с характерным запахом горького миндаля – является весьма сильным ядом: в количестве 0,05 г она уже вызывает у человека смертельное отравление. Благодаря высокой химической активности и способности взаимодействовать с многочисленными соединениями различных классов цианиды широко применяются во многих отраслях промышленности, сельского хозяйства, в научных исследованиях, и это создает немало возможностей для интоксикаций. Так, синильная кислота и большое число ее производных используются при извлечении благородных металлов из руд, при гальванопластическом золочении и серебрении, в производстве ароматических веществ, химических волокон, пластических масс, каучука, органического стекла, стимуляторов роста растений, гербицидов. Цианиды применяются также в качестве инсектицидов, удобрений и дефолиантов. Синильная кислота выделяется в газообразном состоянии при многих производственных процессах, а также образуется при контакте цианидов с другими кислотами и влагой. Могут быть и отравления цианидами вследствие употребления в пищу большого количества семян миндаля, персика, абрикоса, вишни, сливы и других растений семейства розоцветных или настоек из их плодов. Наибольшее количество амигдалина содержится в горьком миндале, в очищенных зернах которого его около 3%. Подобно амигдалину отщепляют синильную кислоту такие растительные гликозиды, как линамарин, находящийся в семенах льна, и лауроцеразин, содержащийся в листьях лавровишневого дерева.

Цианиды могут проникать во внутренние среды организма с отравленной пищей и водой, а также через поврежденную кожу. Очень опасно ингаляционное воздействие летучих цианидов, прежде всего синильной кислоты и хлорциана. Еще в 60-х годах XIX столетия обратили внимание на то, что венозная кровь, оттекающая от тканей и органов отравленных цианидами животных, приобретает алый, артериальный цвет. В дальнейшем было показано, что в ней содержится примерно столько же кислорода, сколько и в артериальной крови. Следовательно, под воздействием цианидов организм теряет способность усваивать кислород. Ответ на этот вопрос был получен в Германии в конце 20-х годов в работах Отто Варбурга, который установил, что проникая в кровеносное русло, цианиды очень скоро оказываются в клеточных структурах, прежде

всего в митохондриях, где протекают ферментативные процессы тканевого окисления (потребления клетками кислорода).

Оказалось, что синильная кислота, точнее CN-ион, вследствие особого химического сродства к трехвалентному железу, избирательно (хотя и обратимо) взаимодействует с окисленными молекулами цитохромоксидазы. Тем самым тормозится течение нормального процесса тканевого дыхания. Таким образом, блокируя один из железосодержащих дыхательных ферментов, цианиды вызывают парадоксальное явление: в клетках и тканях имеется избыток кислорода, а усвоить его они не могут, так как он химически неактивен. Вследствие этого в организме быстро формируется патологическое состояние, известное под названием тканевой или гистотоксической гипоксии, что проявляется удушьем, тяжелыми нарушениями работы сердца, судорогами, параличами. При попадании в организм несмертельных доз яда дело ограничивается металлическим вкусом во рту, покраснением кожи и слизистых оболочек, расширением зрачков, рвотой, одышкой и головной болью. Однако не весь яд, попавший в организм, взаимодействует с дыхательными ферментами. Некоторое его количество выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом и подвергается детоксикации с образованием в крови безвредных продуктов за счет реакций с сахарами, соединениями, содержащими серу, и кислородом. Вероятно, именно данное обстоятельство определяет отсутствие у синильной кислоты и других цианидов выраженных кумулятивных свойств. Иными словами, когда эти яды действуют в субтоксических дозах, организм справляется с ними самостоятельно, без вмешательства извне. Так, если концентрация синильной кислоты во вдыхаемом воздухе не превышает 0,01–0,02 мг/л, то она оказывается практически безопасной в течение нескольких часов. Увеличение концентрации яда только до 0,08–0,1 мг/л уже опасно для жизни из-за истощения защитных механизмов обезвреживания цианидов.

Еще одним простейшим токсином, довольно ядовитым для человека (смертельная доза – 2–5 мг/кг), является монофторуксусная кислота  $\text{FCH}_2\text{COOH}$  – вторичный метаболит опасного южно-африканского растения *Dichapetalum cymosum*. Вещество хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распределяется в организме. Проницаемость через гематоэнцефалический барьер умеренная. Вещество медленно метаболизирует в организме. Метаболи-

ты выделяются с мочой и через легкие. В зависимости от принятой дозы, действие на организм проявляется спустя 0,5–6 часов. Появляются тошнота, боли в животе, развивается оглушенность, а затем и кома. Смерть наступает от остановки дыхания. Механизм действия заключается в следующем: имитируя уксусную кислоту, она включается в цикл Кребса, где на одной из стадий распознается ферментом аконитазой, вследствие чего дыхательный цикл прерывается.

В период бурного роста астрагала (*Astragalus miser*) в США часто наблюдается хронический паралич и затруднение дыхания или даже падеж овец и крупного рогатого скота. Причиной отравления является мизеротоксин – (3-глюкозид нитропропанола), токсическое действие которого обусловлено, вероятно, гидролизом до 3-нитропропилового спирта, поражающего в головном мозге центры, ответственные за дыхание и мышечное сокращение (рис. 7.8).

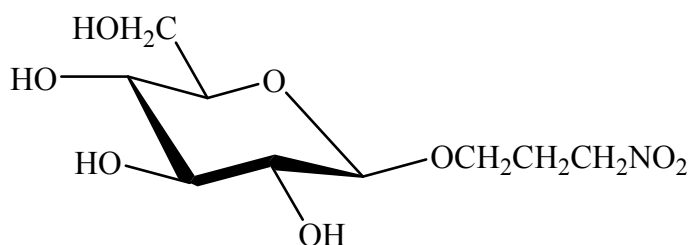


Рис. 7.8. Структура мизеротоксина

Одним из наиболее известных растительных токсинов является стрихнин. Это основной алкалоид, содержащийся в плодах растения, произрастающего в Индии – *Strychnos nux vomica* (рвотные орехи). Препараты из рвотных орехов с 16 века и до нашего времени используют для борьбы с грызунами. Поэтому бытовые отравления стрихнином встречаются и по сей день. Структура стрихнина представлена на рис. 7.9.

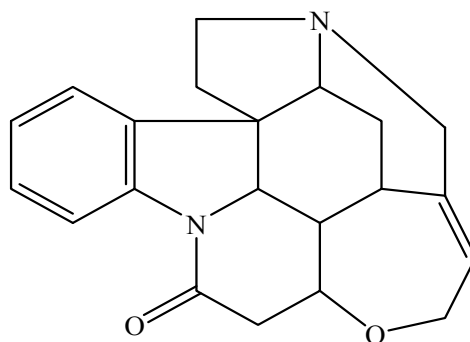


Рис. 7.9. Структура стрихнина

В настоящее время известны и другие аналоги стрихнина, выделенные из растительного сырья и полусинтетического происхождения, но все они менее токсичны. Стрихнин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и распределяется в организме. Содержание его в мозге при этом не выше содержания в других органах и тканях. Алкалоид метаболизируется при участии микросомальных ферментов печени. Основным метаболитом является 2-гидроксистрихнин. До 20% вещества выводится из организма с мочой в неизменном состоянии. Смертельная доза для человека – 15–100 мг.

В малых дозах вещество обладает стимулирующим действием на ЦНС. При этом резко понижается порог сенсорного восприятия слуха, обоняния, тактильного чувства и т. д. В более высоких дозах развивается возбуждение, появляется чувство страха, повышается тонус мускулатуры, особенно затылочной группы мышц. Любой раздражитель (звук, прикосновение) может спровоцировать развитие тонических судорог. Сознание пострадавший не утрачивает, поэтому судорожные приступы болезненны и субъективно тяжело переносятся отравленным. При подкожном введении смертельной дозы алкалоида лабораторным животным (крысам) скрытый период составляет около 20 мин, судорожный – около 5 минут; на высоте судорожного приступа животное погибает.

Проявления и механизмы отравления стрихнином исследованы достаточно хорошо. Первые опыты были выполнены Шерингтоном еще в начале XX века. Установлено, что стрихнин является высокоселективным, конкурентным антагонистом различных нейромедиаторов, функционирующих в тормозных синапсах. Судороги, вызываемые веществом, хорошо снимаются бензодиазепинами.

#### **7.4. Микотоксины**

С социальной точки зрения пожалуй, наиболее опасными для человека являются микотоксины. В настоящее время известно уже более 300 таких соединений, принадлежащих к 25 различным типам и продуцируемых примерно 350 видами плесеней. В небольших дозах микотоксины оказывают разнообразные токсические эффекты на людей и животных, приводят к деградации печени и карциноме. Химическое строение и биологическая активность микотоксинов чрезвычайно разнообразны. Они не представляют собой некую единую в химическом отношении группу.

С практической точки зрения наибольший интерес представляют вещества, продуцируемые микроскопическими грибами, способные заражать пищевые продукты человека и животных. К таковым относятся, в частности, некоторые эрготоксины, продуцируемые грибами группы *Claviceps* (спорынья, маточные рожки), афлатоксины (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>) и близкие им соединения, выделяемые грибами группы *Aspergillus*, трихотеценовые микотоксины (более 40 наименований), продуцируемые несколькими родами грибов, преимущественно *Fusarium*, охратоксины (В, С), патулин и др.

Эргоалкалоиды, среди которых преобладающим является эрготамин (рис. 7.10), представляют собой частично циклизованные тетрапептиды, построенные из остатков лизергиновой кислоты и трех, из числа следующих, аминокислот: аланина, пролина, фенилаланина, валина, лейцина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты или аминокспирта-аминопропанола.

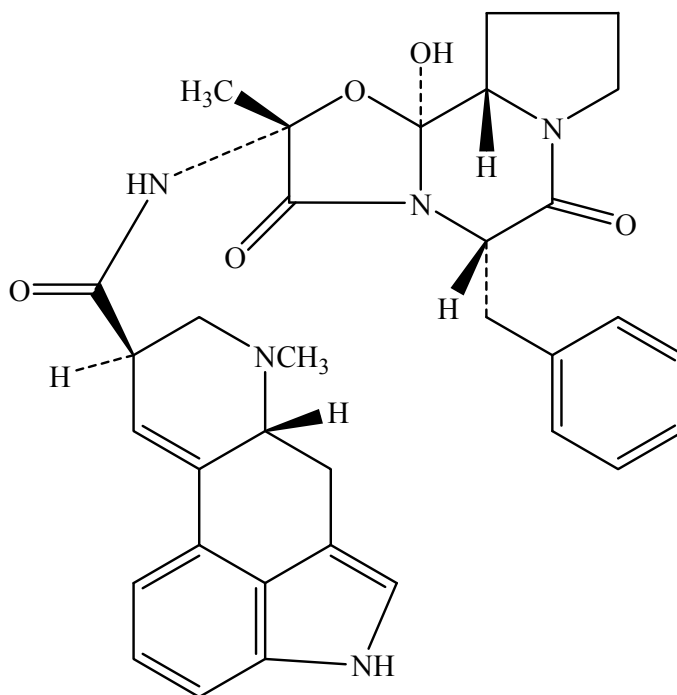


Рис. 7.10. Структура эрготамина

Эрготамин продуцируется спорыньей – нитчатый грибом *Claviceps purpurea*, паразитирующим на зерновых культурах (чаще на ржи), и выделяется из зрелой формы гриба. Заболевания от употребления зараженного зерна – эпилептические конвульсии и гангрена конечностей – в средние века носили эпидемический характер.

Опаснейшую группу микотоксинов представляют собой трихотецены, продуцируемые главным образом токсичными грибами рода *Fusarium*. Среди них наиболее ядовиты диацетоксисцирпенол и токсин Т-2 (LD<sub>50</sub> для крыс 0,75 и 3,8 мг/кг соответственно). Как и спорынья, продуценты трихотеценов поражают в основном зерно, а у потребляющих его животных токсины вызывают разрушения кожи, сепсис, некроз слизистых оболочек, кишечника, почек, лимфатических узлов и костного мозга; причиной этих нарушений является угнетение биосинтеза белка.

У людей действие трихотеценов связывают со вспышками алиментарной токсической алейкии, основными симптомами которой являются некроз тканей пищевого тракта и лейкопения.

В качестве главных по опасности микотоксинов сейчас рассматривают группу метаболитов *Aspergillus flavus* – афлатоксинов (рис. 7.11), из которых наиболее токсичны афлатоксин В<sub>1</sub> и продукт его метаболического окисления в организмах коров, проникающий в молоко – афлатоксин М<sub>1</sub>.

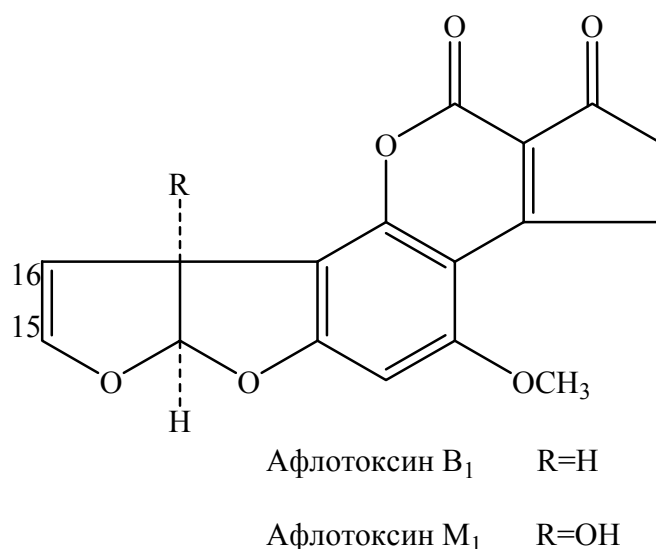


Рис. 7.11. Структура афлотоксинов

Помимо высокой острой токсичности, афлатоксины в опытах на животных проявляют свойства канцерогенов. Доказано, что они являются причиной рака и цирроза печени. Механизм действия афлатоксинов состоит в том, что они после эпоксидирования цитохромом Р-450 по двойной связи (С<sub>15</sub>=С<sub>16</sub>) ковалентно связываются с РНК, ингибируя тем самым синтез белка.

## 7.5. Синтетические яды

### *Токсикологическое значение органических растворителей*

Органические растворители используют повсеместно: на производствах, в сельском хозяйстве, в быту. К числу растворителей относятся вещества с близкими физико-химическими свойствами. Это жидкости плохо растворяющиеся в воде и хорошо в жирах, не диссоциирующие в водных растворах с образованием ионов. Обычные органические растворители принадлежат к одной из следующих химических групп:

1. Алифатические углеводороды (пентан, гексан, октан и др.);
2. Галогенированные алифатические углеводороды (хлороформ:  $\text{CHCl}_3$ ; четыреххлористый углерод:  $\text{CCl}_4$ ; метилхлорид:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; трихлорэтилен:  $\text{C}_2\text{Cl}_2=\text{CHCl}$ ; винилхлорид:  $\text{CH}_2=\text{CHCl}$  и т. д.);
3. Алифатические спирты (этанол, метанол и т. д.);
4. Гликоли и эфиры гликолей (этиленгликоль, пропиленгликоль, диоксан и т. д.);
5. Ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол).

**Этанол.** Этанол в основном используется как сырье для производства ликеро-водочных изделий и в качестве органического растворителя. Основная причина острых отравлений – прием вещества внутрь с целью вызвать опьянение. Тяжесть интоксикации определяется концентрацией этилового спирта в крови отравленного (табл. 7.2).

Таблица 7.2

### **Концентрация этанола в крови человека и соответствующие проявления интоксикации**

Концентрация этанола в крови (г/л)	Клинические проявления
0,20–0,99	Легкое изменение настроения, эйфория, прогрессирующее нарушение координации движений, расстройство сенсорных функций, нарушение поведения
1,00–1,99	Отчетливые нарушения умственной активности, нарушение координации движений вплоть до атаксии
2,00–2,99	Углубление атаксии, тошнота, рвота, диплопия
3,00–3,99	Гипотермия, первая стадия наркоза, по выходе из состояния – амнезия
4,00–7,00	Кома, нарушение дыхания, смерть



Этиловый спирт полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта в течение 30–120 минут после приема. Абсорбция осуществляется путем простой диффузии. После распределения вещество накапливается преимущественно в водной фазе организма. Однократный прием 15 г этилового спирта мужчиной массой 70 кг приводит к появлению в его крови этанола в концентрации 0,3 г/л. Этиловый спирт легко преодолевает гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Метаболизм этанола в основном осуществляется в печени. Под влиянием алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы вещество превращается сначала в уксусный альдегид, а затем в уксусную кислоту. Элиминация спирта осуществляется с постоянной скоростью 0,1–0,2 г/л крови в час.

В малых дозах вещество вызывает появление транзиторной токсической реакции, известной как состояние опьянения. Даже легчайшие формы опьянения сопровождаются снижением скорости мышления, нарушением реакции на внешние раздражители, быстрым утомлением. При крайне тяжелых формах отравления может наступить смерть от остановки дыхания и сердечной деятельности.

Медицинские мероприятия при оказании помощи направлены на прекращение всасывания алкоголя из желудочно-кишечного тракта, ускорение его элиминации, нормализацию функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, коррекцию метаболических нарушений.

Антидотная терапия алкогольной комы заключается в промывании желудка, введении внутривенно 600–1000 мл 4%-го  $\text{NaHCO}_3$  и 500 мл 20 %-го раствора глюкозы с инсулином и витаминами.

**Метанол.** При попадании в организм метанол окисляется по следующей схеме:



Окисление метанола и его метаболитов протекает медленнее, чем этилового спирта. Данный растворитель, в основном, выводится почками, примерно до 15% выводится через легкие. Токсическое действие метилового спирта обусловлено образованием формальдегида и заключается в угнетении ЦНС, развитии тяжелого ацидоза, поражении сетчатки с развитием дистрофии зрительного нерва. Летальная доза составляет около 100 мл. Токсическая концентрация в крови – 0,2 г/л, смертельная концентрация – более

0,8 г/л. Симптомы отравления: рвота, боли в животе, головные боли, боли в мышцах, слепота, спутанность сознания, нередко судороги, кома, гипертонус мышц конечностей, сухость кожи и слизистых, изменение величины артериального давления, острая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение дыхания.

Лечение интоксикаций метанолом связано с применением методов искусственной детоксикации, таких как промывание желудка, гемодиализ и др. В качестве специфического антидота допускается применение этилового спирта по 50 мл 30%-го раствора перорально или внутривенно 5%-го раствор (1–2 г/кг) в сутки. При нарушениях зрения, вызванных отравлением метанолом, рекомендуется прием атропина или гидрокортизона.

**Этиленгликоль (1,2-этандиол).** Важным свойством этиленгликоля является способность снижать температуру замерзания воды (до  $-25^{\circ}\text{C}$  при 40%-ом содержании и до  $-40^{\circ}\text{C}$  при 60%-ом), что широко используется для приготовления антифризов. Высокая вязкость этиленгликоля позволяет использовать его в качестве составной части тормозной жидкости для гидравлических устройств. Применяют его также в качестве растворителя для типографских красок, в производстве чернил и паст для авторучек. Отравления веществом возможны только при приеме его внутрь (в качестве суррогата алкоголя) и приводит к острому поражению почек. Смертельная доза для человека составляет 90–100 мл.

Вещество быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Наибольшее количество накапливается в печени и почках, где ксенобиотик подвергается ферментативному окислению с образованием гликолатов, глиоксалатов, оксалатов, которые, в основном, и инициируют развитие токсического процесса. Период полуэлиминации вещества составляет около трех часов. В течение шести часов после приема 100 мл спирта в организме образуется около 70 мл токсических веществ. Сам этиленгликоль и продукты его метаболизма выделяются из организма медленно и определяются в крови в течение суток.

Этиленгликоль проявляет свойства нейротоксиканта, оказывая седативно-гипнотическое действие. Образующиеся в процессе метаболизма альдегиды и органические кислоты (в частности щавелевая кислота) вызывают метаболический ацидоз, угнетение тканевого дыхания, образование в тканях кристаллов нерастворимого в воде оксалата кальция и гипокальциемию. Эти явления ле-

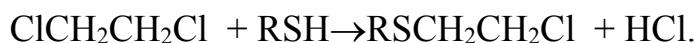
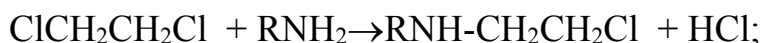
жат в основе поражения внутренних органов особенно чувствительных к изменению свойств внутренней среды и дефициту энергии – ЦНС и почек.

Комплексная терапия отравления среди прочих мероприятий предусматривает раннее введение пострадавшим этилового спирта из расчета до 1 г/кг (через рот или внутривенно) с последующим повторным введением вещества в течение 3–4 суток. Этим обеспечивается конкурентное угнетение процесса биотрансформации этиленгликоля, алкогольдегидрогеназой.

**Дихлорэтан (ДХЭ).** На практике, ДХЭ используют для извлечения алкалоидов из растительного сырья. Пути поступления: пищеварительный тракт (вместо этилового спирта), дыхание, кожа. Максимальная резорбция указанного растворителя наблюдается в течение 3–4 часов. ДХЭ распределяется и накапливается в основном в тканях, богатых липидами: ЦНС, печени, надпочечниках. Через шесть часов после поступления 70% ДХЭ уже фиксировано локализуется в клетках. Метаболизм яда осуществляется путем окислительного дехлорирования в клетках печени при участии оксидаз (цитохром Р-450 и др.) с образованием хлорэтанола и монохлоруксусной кислоты, которые более токсичны, чем ДХЭ. Выделение ДХЭ и его метаболитов осуществляется следующими путями:

- 10–42% с выдыхаемым воздухом;
- 51–73% через почки;
- остальное через кишечник.

По характеру действия ДХЭ – алкилирующий яд, который взаимодействует в клетках с функциональными группами белков, преимущественно нуклеопротеидов, разрушая внутриклеточные структуры, реакция протекает по следующей схеме:



Метаболиты – хлорэтанол и монохлоруксусная кислота – повреждают клеточные мембраны, нарушают клеточный обмен в большей степени в печени, где осуществляется основной этап метаболизма ДХЭ. Происходит быстрое истощение запасов восстановленного глутатиона печени, который является основным веществом, нейтрализующим ДХЭ и метаболиты. Таким образом,

быстро угнетается детоксицирующая функция печени. Кроме того, при метаболизме ДХЭ возможно образование свободных радикалов и перекисное окисление мембранных липидов. Повышается проницаемость цитоплазматических мембран. Результатом может быть экзотоксический шок (наблюдаются психоневрологические расстройства, нарушение дыхания, функций сердечно-сосудистой системы и ЖКТ).

**Четыреххлористый углерод.** Чаще всего на практике четыреххлористый углерод применяют для экстрагирования жиров и алкалоидов растений при изготовлении фреонов. Пути попадания в организм: через пищеварительный тракт, легкие, кожу. При приеме внутрь в течение первого часа в желудке всасывается примерно 30%  $CCl_4$ , остальная часть – в тонком кишечнике. Наиболее высокая концентрация четыреххлористого углерода в крови наблюдается в течение 2–4 часов, а через шесть часов большая часть переходит в жировую ткань, печень, мозг. При ингаляционном отравлении токсикокинетика яда в 2–3 раза быстрее.

Биотрансформация ксенобиотика осуществляется в печени при участии цитохрома P-450 по следующей схеме:



Выведение четыреххлористого углерода и его метаболитов: 50–60% в неизменном виде с дыханием, остальная часть выделяется через почки и кишечник. Летальная доза при пероральном применении составляет 20–40 мл, смертельная концентрация –  $5 \cdot 10^{-5}$  г/м<sup>3</sup> при вдыхании в течение 1 ч.

Токсическое действие: наркотическое на ЦНС, печень (свободные радикалы действуют на функциональные группы белков цитоплазматических мембран и ферментов; инициируют перекисное окисление липидов; вызывают разрушение РНК); почки (поражение почек как результат гепатотоксического действия  $CCl_4$ ).

Симптомы отравления четыреххлористым углеродом:

– токсическая энцефалопатия (головная боль, слабость, заторможенность или психомоторное возбуждение); в тяжелых случаях – кома,

– нарушение сердечно-сосудистой системы;

– со стороны ЖКТ: тошнота, рвота желчью, на вторые-третьи сутки развивается токсическая гепатопатия вплоть до печеночной

комы; на вторые-седьмые сутки у 85% развивается острая почечная недостаточность (отеки, повышенное артериальное давление), далее острая сердечно-сосудистая недостаточность.

В качестве антидотов при отравлении ксенобиотиком рекомендуется прием антиоксидантов (витамин Е), унитиола, препаратов кальция и глюкозы.

### ***Токсикологическое значение лекарственных средств***

Количество лекарственных средств, выпускаемых в мире, составляет десятки тысяч тон веществ многих сотен наименований. Практически любое лекарственное средство обладает токсичностью и при неправильном его использовании у людей с повышенной чувствительностью может вызвать неблагоприятные эффекты. В настоящее время ни один медикамент не разрешается к применению до исчерпывающего изучения его переносимости (токсичности), определения оптимальных доз и схем использования по программам, утвержденным специальными государственными структурами. Тем не менее, число отравленных лекарствами неизменно растет. Причиной тому наиболее часто является неконтролируемое со стороны врача использование препаратов, суицидные попытки. Первое место, как причина самоотравления, занимают психофармакологические средства, такие как барбитураты (барбитал, фенобарбитал), бензодиазепины (диазепам), трициклические антидепрессанты (имипрамин) и т. д. Еще одна токсикологическая проблема, связанная с использованием лекарственных средств, — это наличие у многих из них побочных эффектов. Далекое не всегда удается разработать средство, активно вмешивающееся в течение того или иного патологического процесса и вместе с тем не действующее на нормально протекающие в организме процессы. Как правило, лекарство, принося пользу в одном, наносит ущерб в другом. Существуют весьма опасные медикаментозные средства, использование которых сопряжено с существенным риском. Оправданием их применения является угроза жизни пациента и отсутствие других медикаментозных средств, устраняющих эту угрозу. К числу таких средств относятся прежде всего противоопухолевые препараты.

Иногда токсические последствия применения лекарства могут быть связаны с дефектом изучения его безопасности. Классическим примером является тератогенное действие талидомида, не

выявленное на доклиническом этапе обследования препарата и ставшее поводом большого числа человеческих трагедий. Количество лекарств, известных в настоящее время, огромно, многообразны эффекты, вызываемые ими. Раздел токсикологии, в рамках которого изучаются токсические эффекты, развивающиеся у людей, принимающих те или иные препараты, называется «лекарственная токсикология».

Столь же тщательную проверку на токсичность, что и лекарственные препараты, проходят косметические средства и пищевые добавки (пищевые красители, антиоксиданты, предотвращающие прогоркание жиров, консерванты, ароматические вещества, вкусовые добавки и т. д.). Острые отравления этими веществами практически не отмечаются. Однако у особо чувствительных лиц возможны неблагоприятные эффекты, связанные с сенсibilизацией организма, особенно при длительном воздействии.

### ***Психотропные препараты, производные барбитуровой кислоты***

Барбитураты – производные барбитуровой кислоты (продукта конденсации малоновой кислоты и мочевины. На рис. 7.12 приведены структуры важных в практическом применении производных:

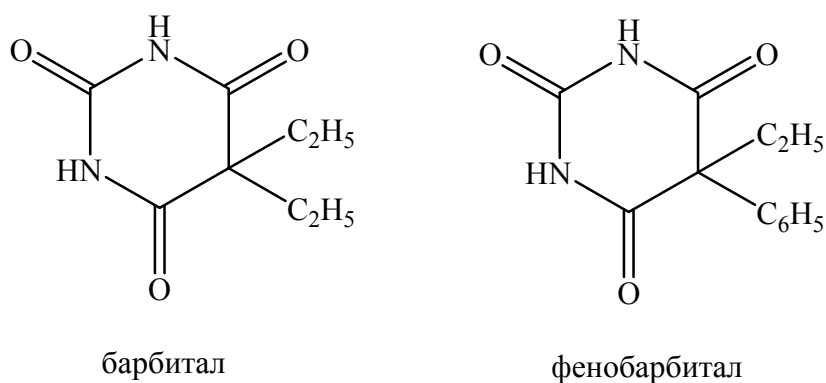


Рис. 7.12. Структура барбитала и фенобарбитала

Барбитураты – белые или желтые кристаллы, малорастворимы в воде, хорошо растворимы в жирах, являются слабыми кислотами. Сама барбитуровая кислота снотворными свойствами не обладает. Около 30 ее производных применяются как снотворное.

Барбитураты легко всасываются в желудок и тонкий кишечник (процесс ускоряется в присутствии алкоголя). Барбитураты классифицируют в зависимости от их токсикокинетики:

– длительного действия (8–12 часов), наиболее популярен фенобарбитал (люминал);

– среднего действия (6–8 час), примерами могут являться барбитал (веронал), барбитал-натрий (мединал), амитал-натрий (барбамил);

– короткого действия (4–6 часов). К этой группе относится таминал-натрий (нембутал).

Барбитураты распределяются по всем тканям и биологическим жидкостям организма; их концентрация определяется: жирорастворимостью, силой связи с белками, степенью ионизации молекул, интенсивностью кровотока в тканях. Чем меньше связь барбитуратов с белками плазмы, тем в большей степени они выделяются через почки в неизменном виде. Барбитал и нембутал связываются с белками плазмы на 50–60%, фенобарбитал на 15%, барбитал – на 5%.

Основной путь биотрансформации – гидролиз, при этом часть барбитуратов выводится через почки в неизменном виде, остальная часть – в виде метаболитов. Барбитураты обладают избирательно токсичным действием на ЦНС, которое приводит к угнетению всех ее функций. Смертельная доза фенобарбитала составляет 2 г, этаминал натрия – 1 г.

### ***Токсикологическое значение пестицидов, их классификация***

Пестициды – химические вещества, предназначенные для борьбы с вредителями культурных растений с целью повышения их урожайности. Наиболее желательным свойством пестицидов, в этой связи, является избирательность их действия в отношении организмов-мишеней. Положительную роль пестицидов в сельском хозяйстве нельзя недооценивать, однако накопление их в воде и почве оказывает токсическое действие на людей и животных, изменяет почвенную флору и фауну, нарушает естественный баланс биологических сообществ. Основной риск, связанный с использованием пестицидов, обусловлен их накоплением в окружающей среде и биоте, перемещением по пищевым цепям, вплоть до человека. Достаточно часты случаи острого отравления пестицидами. Не изжиты хронические интоксикации у рабочих, занятых в производстве и использовании пестицидов. Поскольку организмы «вредителей» адаптируются к действию химических веществ, во всем мире постоянно синтезируются и внедряются в практику десятки и сотни новых соединений.

Существует несколько классификаций ядохимикатов. По производственному назначению пестициды подразделяются на следующие группы:

- акарициды – средства для борьбы с клещами;
- арборициды – средства для уничтожения нежелательных кустарников и деревьев;
- альгициды – средства для уничтожения водорослей в водоемах;
- аттрактанты – вещества, привлекающие насекомых;
- афидициды – средства для борьбы с тлями;
- гербициды – средства для борьбы с вредными растениями;
- дефолианты – средства для удаления листьев с технических культур при машинной обработке урожая;
- десиканты – средства для подсушивания растений;
- зооциды – средства для борьбы с грызунами;
- инсектициды – средства для борьбы с вредными насекомыми;
- ихтиоциды – средства для борьбы с сорными видами рыб;
- ларвициды – средства для уничтожения личинок и гусениц;
- моллюскоциды – средства для борьбы с моллюсками и слизняками;
- нематоциды – средства для борьбы с круглыми червями;
- овициды – средства для уничтожения яиц насекомых;
- реторданты – регуляторы роста растений;
- репелленты – средства для отпугивания летающих насекомых;
- фунгициды – средства для борьбы с грибами;
- хемостерилианты – средства для стерилизации самцов и самок вредных насекомых.

По химическому составу пестициды подразделяют на фосфорорганические, хлорорганические, карбаматные, ртутноорганические, производные хлорфеноксиуксусной кислоты, производные мочевины, производные триазина, гетероциклические соединения, нитро- и хлорпроизводные фенола, медьсодержащие соединения, циан- и родансодержащие соединения, фторсодержащие соединения.

Гигиеническая классификация пестицидов включает следующие основные критерии вредности: токсичность по величине среднесмертной дозы при однократном введении в желудок, кожно-резорбтивную токсичность, кумулятивные свойства, опасность веществ по степени летучести, стойкость во внешней среде, бластомогенность, тератогенность, эмбриотоксичность и аллергенные свойства пестицидов.



По стойкости во внешней среде пестициды делятся на четыре группы в зависимости от периода полураспада:

- очень стойкие – 1–2 года;
- стойкие – от 6 мес. до 1 года;
- умеренно стойкие – 1–6 мес.;
- малостойкие – до 1 мес.

Токсичность пестицидов для людей и животных, способность их сохраняться во внешней среде, накапливаться в получаемой продукции требуют разработки строгих научно обоснованных рекомендаций, нормативов, ограничений (регламентов) для каждого препарата, обеспечивающих эффективное и безопасное их применение. Регламенты для пестицидов разрабатываются Министерством сельского хозяйства Республики Беларусь совместно с Министерством здравоохранения.

В рамках Министерства сельского хозяйства и продовольствия РБ действует ГУ «Главная государственная инспекция по семеноводству, карантину и защите растений», занимающаяся разработкой «Государственного реестра средств защиты растений (пестицидов) и удобрений, разрешенных к применению на территории Республики Беларусь», который представляет собой единый банк данных о средствах защиты растений и удобрениях. Периодичность издания Государственного реестра – один раз в три года, дополнения к нему – по мере необходимости. Пестициды и удобрения, не включенные в Государственный реестр, запрещены к обращению.

## 8. ЛАБОРАТОРНЫЕ РАБОТЫ

Целью выполнения лабораторных работ является приобретение практических навыков экспериментального исследования токсического действия некоторых химических веществ на биополимеры, микробные и животные клетки.

С использованием клеток микроорганизмов предлагается освоить методы исследования влияния дозы токсиканта на вызываемый им эффект и способы определения величины  $I_{50}$ .

### 8.1. Техника безопасности в лаборатории

Студенты допускаются к работе в лаборатории только после прохождения инструктажа на рабочем месте по технике безопасности с последующей регистрацией в журнале. Лица, допущенные к работе в лаборатории, должны соблюдать правила внутреннего трудового распорядка, правила поведения на территории университета. На рабочем месте и на территории университета запрещено находиться в состоянии алкогольного опьянения либо в состоянии, вызванном употреблением наркотических средств, психотропных или токсических веществ, а также распивать спиртные напитки, употреблять наркотические средства, психотропные или токсические вещества.

Работать в лаборатории разрешается только в хлопчатобумажных халатах.

В процессе работы необходимо соблюдать максимальную осторожность, помня, что неаккуратность, невнимательность, недостаточное знание приборов и свойств веществ могут повлечь за собой несчастный случай.

Студенту необходимо освоить технику работы на приборах, аппаратах. Следует всегда строго соблюдать правила эксплуатации оборудования. Работать разрешается только на исправных приборах, с правильно приготовленными реактивами.

В лаборатории запрещается:

- принимать пищу;
- нюхать, пробовать на вкус какие-либо вещества;
- использовать неподписанные реактивы;
- работать с токсичными или агрессивными веществами без спецодежды и необходимых средств защиты;

- набирать концентрированные кислоты в пипетки ртом, для этой цели следует применять резиновые груши, автоматические дозаторы;

- покидать рабочее место, оставляя без присмотра зажженные спиртовки, электронагревательные приборы, а также сосуды, работающие под давлением, вакуумом;

- использовать для вакуумных работ плоскодонные колбы;

- нагревать химическую посуду из простого химического стекла на открытом пламени;

- использовать лабораторную посуду для каких-либо целей, не связанных с проведением эксперимента;

- нагревать на водяной бане вещества, которые могут при контакте с водой взрываться или выделять ядовитые пары, газы;

- проводить работы, связанные с выделением вредных паров или газов, без использования вытяжного шкафа;

- сливать горючие и токсичные вещества в канализацию;

- пользоваться надбитой или треснутой посудой;

- носить одежду из синтетического материала, а также кольца на пальцах рук.

Приступая к лабораторной работе, студент должен:

- ✓ изучить методику работы, правила ее безопасного выполнения;

- ✓ проверить правильность сборки прибора или установки;

- ✓ проверить соответствие используемых веществ перечню, указанному в описании работы.

По окончании занятий в лаборатории студенты должны убрать рабочее место, выключить воду, электроприборы, вентиляцию, снять средства индивидуальной защиты и тщательно вымыть руки с мылом.

## **8.2. Рекомендации по оформлению лабораторных работ**

### **Общие положения**

Лабораторные работы должны быть оформлены в отдельной тетради – рабочем журнале, в который заносят все полученные результаты и расчеты.

Работа должна быть описана достаточно подробно, чтобы можно было воспроизвести аппаратуру, реактивы, условия прове-

дения экспериментов, метод и, как следствие, оценить результаты и качество работы.

### **Структура работы**

*1. Название работы, дата выполнения.*

*2. Цель работы.*

*3. Используемые материалы, оборудование.*

В первую очередь необходимо подробно изложить, какие использованы реагенты, растворы и т. д. Рекомендуется использовать общепринятую номенклатуру, химические формулы. По возможности, следует привести точный состав, структуру используемых веществ. Должно быть указано все оборудование и измерительные приборы.

*4. Общие сведения (кратко).*

*5. Ход работы (кратко основные операции).*

Описание методики проведения эксперимента должно включать:

1) указание на последовательность операций, например, при смешивании или введении реагентов.

2) пояснение, как использовалась та или иная методика, с приведением количественных данных, например концентрации вводимых реагентов, условий контроля, длин волн и коэффициентов экстинкции в спектрофотометрических измерениях.

*6. Результаты эксперимента (очень подробно, с соблюдением всех правил записи результатов и единиц измерений).*

Должны быть приведены результаты эксперимента, выполнены необходимые расчеты, построены графики и т. д.

Графики строятся от руки на миллиметровой бумаге или выполняются на компьютере и распечатываются на листах формата А4 или А5.

*7. Выводы.*

Лабораторная работа считается выполненной успешно, если погрешность измерений не превышает допустимых значений (фотоколориметрический и спектрофотометрический методы – 5–7%).

Рабочие растворы можно выливать только после проверки результата преподавателем.

Не допускается записывать результаты анализа на отдельных листочках или черновиках, все результаты измерений и расчеты следует сразу вносить в рабочий журнал.

При ведении рабочего журнала необходимо уделять внимание точности измерений и записи их результатов (табл. 8.1).

Точность измеряемых величин

Измеряемая величина	Средство измерения	Пример записи	Точность измерения
Объем $V$ , мл	Точная мерная посуда: – пипетка, бюретка;	30,00 мл	$\pm 0,05$ мл
	– мерная колба	100,0 мл	$\pm 0,1$ мл
	Мерная посуда с ориентировочными делениями: – мерный стакан;	20 мл	$\pm 1$ мл
	– мерный цилиндр	50 мл	$\pm 1$ мл
Масса $m$ , г	Аналитические весы	0,7643 г	$\pm 0,0001$ г
	Технические весы	0,64 г	$\pm 0,01$ г
Другие показатели	Приборы стрелочного типа	С точностью, не превышающей $\frac{1}{2}$ цены деления на конкретном участке шкалы	
	Приборы с цифровым табло	С точностью, соответствующей минимально возможной дискретности показаний табло	

## Лабораторная работа № 1 ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ МЕТОДОМ БИОТЕСТИРОВАНИЯ

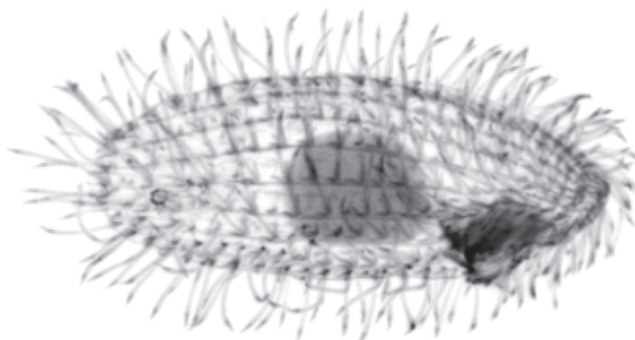
*Цель работы:* познакомиться с веществами, способными оказывать токсический эффект на организм человека; с видами возможного токсического воздействия на организм; научиться исследовать продукты на токсичность методом биотестирования; познакомиться с объектами, применяемыми для биотестирования.

*Общие сведения.* Химические соединения, загрязняющие внешнюю среду и продукты питания, способны оказывать на организм специфическое действие, проявляющееся не в момент воздействия и не сразу после окончания, а в отдаленные периоды жизни индивидуумов.

В качестве тест-объекта обычно используют низшие организмы, в том числе и одноклеточные, поскольку проводить опыты с ними гораздо удобнее, а эксперименты на теплокровных животных по изучению отдаленных последствий действия химических веществ длятся несколько лет и требуют больших затрат. Лучше всего в качестве тест-объекта подходят инфузории, так как их легко

выращивать. Кроме того, оценить результат эксперимента несложно – достаточно сосчитать инфузории до начала опыта и в конце.

В качестве тест-объекта для обнаружения токсичных веществ по ускоренной методике используются одноклеточные животные – инфузории *Tetrahymena periformis* (рисунок).



Инфузория *Tetrahymena thermophila*

**Инфузории** – это одноклеточные эукариотические организмы, т. е. у них есть ядро (а у многих видов инфузорий даже два ядра). Почти все клетки человека и других высших животных имеют ядра, а бактерии – прокариоты (безъядерные). Недавно расшифровали геном инфузорий из рода *Tetrahymena*, состоящий из 27 тысяч генов. Геном человека содержит примерно столько же генов – 25 тысяч.

Благодаря сочетанию у инфузорий признаков клетки и организма, на них можно изучать как клеточные, так и организменные реакции на токсическое воздействие.

Характерная особенность инфузорий – относительно быстрая изменчивость, которая позволяет им адаптироваться к самым разным условиям. Они живут и в тундровых озерах, и в тропиках, и даже в горячих источниках с температурой до 50°C. Инфузории приспосабливаются к разному минеральному и органическому составу среды, а также к присутствию растворенных газов.

По мере того, как простейшие адаптируются к условиям среды, перестраиваются все их жизненные функции, изменяется их скорость движения, темп размножения и способность поглощать пищу, а также форма и размеры тела. Но если среда не меняется, то свойства инфузорий остаются стабильными, что позволяет использовать их как тест-объекты. Конечно, это относится только к инфузориям, культивируемым в лабораторных условиях.

В биотестах на инфузориях проще всего фиксировать изменение подвижности, гибель и скорость размножения. Например, можно наблюдать изменение подвижности за 15–45 мин; гибель отдельных клеток за 1–4 ч; снижение скорости размножения за 1–3 сут; гибель популяции за 4–30 сут. Дело в том, что для оценки токсичности наблюдать за изменением подвижности недостаточно. Поскольку на движение у простейших расходуется всего 1% энергии общего обмена, то подвижность только незначительно отражает те изменения, которые происходят при отравлении токсичными агентами. Гибель отдельных клеток – достаточно надежный показатель, но с его помощью невозможно выявить низкие концентрации токсикантов. Оценка скорости размножения – биотест с большей чувствительностью, по нему можно определять и небольшие концентрации вредных веществ. Если сочетать все тесты, то результат получается надежный.

*Используемые материалы, оборудование:*

- культура *Tetrahimena periformis*;
- вода водопроводная стерильная;
- исследуемые продукты;
- фарфоровая ступка и пестик;
- пенициллиновые флаконы с пробками;
- предметные и покровные стекла;
- световой микроскоп;
- стеклянные палочки;
- бумажные фильтры;
- 1%-ный раствор ацетона в воде;
- встряхиватель.

*Ход работы.*

1. Взять навеску исследуемого продукта (5 г), тщательно измельчить, поместить в коническую колбу и прилить 5 мл 1%-го раствора ацетона, встряхивать в течение 15 мин с открытым горлышком.

2. Отфильтровать через складчатый фильтр.

3. В пенициллиновый флакон прилить 3 мл стерильной воды и 0,5 мл среды с культурой *Tetrahimena periformis* (контрольный флакон).

4. Во второй флакон прилить 3 мл полученного фильтрата и 0,5 мл культуры инфузорий (опытный флакон).

5. На покровное стекло нанести каплю из контрольного флакона и накрыть покровным стеклом. Рассмотреть при малом уве-

личении. Подсчитать видимое количество инфузорий и рассмотреть их морфофункциональное состояние.

6. Так же поступить с опытным образцом.

7. Провести учет результатов, выполняя пункты 4 и 5, через 15, 30 и 45 мин. Учет результатов проводится по морфофункциональным изменениям *Tetrahimena periformis*: деформация клеток, поведение (подвижность), гибель клеток, лизис клеток.

8. Сделать вывод по проделанной работе.

### Вопросы для самоконтроля

1. Дайте определения понятиям «яд», «токсичность вещества», «отравление», «токсический эффект вредных веществ», «биотестирование».

2. Перечислите виды возможного токсического воздействия на организм.

3. Какие методы исследования токсичности продуктов вам известны?

## Лабораторная работа № 2

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* К ЭТИЛОВОМУ СПИРТУ

*Цель работы:* изучить токсическое действие этилового спирта на клетки микроорганизмов, определить величину  $I_{50}$ .

*Общие сведения.* Токсическое действие химических веществ на микроорганизмы определяется, в первую очередь, природой веществ и их дозой, а также видом микроорганизма и условиями эксперимента. Одно и то же вещество в низких дозах может стимулировать развитие популяции микроорганизмов или, по крайней мере, не оказывать на нее ингибирующего воздействия, а в высоких – ингибировать рост и даже вызывать гибель клеток.

Иллюстрацией к сказанному может служить действие этилового спирта на клетки микроорганизмов. Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* (продуценты этилового спирта) образуют его в процессе брожения, в культуральных жидкостях (КЖ) этих культур накапливается до 6–10% этилового спирта. При дальнейшем повышении концентрации спирта в КЖ нарушается метаболизм клеток, поскольку этиловый спирт, растворяя липиды мембран, нарушает их избирательную проницаемость. Это приводит к замедлению



роста клеток в популяции, а при длительном воздействии и в больших концентрациях – к гибели клеток.

*Используемые материалы, оборудование:*

– стерильная глюкозосолевая среда Ридер, состав:  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  – 3,0 г,  $\text{MgSO}_4$  – 0,7 г,  $\text{NaCl}$  – 0,5 г,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  – 0,4 г,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 1,0 г,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  – 0,1 г, глюкоза – 20,0 г;

– ночная культура дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*;

– этиловый спирт (96%);

– стерильные пипетки;

– стерильные пробирки;

– спиртовки;

– суховоздушный термостат;

– спектрофотометр.

*Ход работы.*

1. В пробирки с 4,5 мл глюкозосолевой среды Ридер, содержащей этиловый спирт в концентрациях: 0%, 5%, 7%, 10%, 11%, 12%, 14%, 15%, 17% и 20%, вносят по 0,5 мл ночной культуры исследуемых клеток с соблюдением правил асептики.

2. Пробирки помещают в суховоздушный термостат при 30°C.

3. Через 1, 2 и 3 ч измеряют оптическую плотность клеточных суспензий при  $\lambda = 700$  нм в кюветах с толщиной слоя 0,5 см на фотоэлектрокалориметре или спектрофотометре.

4. Полученные данные сводят в таблицу и по ним строят график зависимости оптической плотности суспензии от концентрации спирта. Поскольку снижение оптической плотности пропорционально уменьшению количества клеток в пробах, то по графику можно определить концентрацию этилового спирта, ингибирующую на 50% рост клеток ( $I_{50}$ ), для дрожжей *S. cerevisiae*.

5. Для микроскопического изучения популяций обработанных спиртом клеток готовят препараты «раздавленная капля» из суспензий с концентрациями этилового спирта 0%, 10%, 15% и 20%. Препараты подкрашивают раствором метиленового синего, который избирательно сорбируется поверхностными структурами мертвых клеток. В таких препаратах живые клетки выглядят голубыми, а мертвые – ярко-синими.

6. Подсчитывают относительное количество мертвых клеток в каждом из образцов и строят график зависимости содержания мертвых клеток в КЖ от концентрации этилового спирта.

### Вопросы для самоконтроля

1. Какие особенности изучения действия токсикантов на биологические объекты разных иерархических уровней Вы знаете?
2. Дайте определение и поясните смысл величины  $I_{50}$ .
3. Поясните кривые «доза – эффект».

## Лабораторная работа № 3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И ТОКСИЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ РАСТЕНИЙ

*Цель работы:* изучить влияние различных доз тяжелых металлов на физиологические параметры растений.

*Общие сведения.* В настоящее время техногенные факторы существенно изменили и продолжают изменять химический состав почв. Это связано с использованием в сельском хозяйстве разнообразных пестицидов, минеральных удобрений, стимуляторов роста растений. Почву также загрязняют промышленные выбросы. Немалый вклад в загрязнение почв городов вносят выбросы автотранспорта.

В табл. 8.2 приведены сведения о наиболее распространенных загрязнителях почв.

Таблица 8.2

### Химические вещества – загрязнители почвы и их опасность для организма человека

Класс опасности	Химические вещества	Характер опасности
I	Мышьяк, кадмий, ртуть, свинец, селен, цинк, фтор, бенз(а)пирен	Высокоопасны
II	Бор, кобальт, никель, молибден, медь, сурьма, хром	Опасны
III	Барий, ванадий, вольфрам, марганец, стронций	Малоопасны
IV	Кальций, углерод	Неопасны

### *Кресс-салат как тест-объект для оценки загрязнения почвы и воздуха*

**Кресс-салат** – однолетнее овощное растение, обладающее повышенной чувствительностью к загрязнению почвы тяжелыми

металлами, а также к загрязнению воздуха газообразными выбросами автотранспорта. Этот биоиндикатор отличается быстрым прорастанием семян и почти стопроцентной всхожестью, которая заметно уменьшается в присутствии загрязнителей.

Кроме того, побеги и корни этого растения под действием загрязнителей подвергаются заметным морфологическим изменениям (задержка роста и искривление побегов, уменьшение длины и массы корней, а также числа и массы семян).

Кресс-салат как биоиндикатор удобен еще и тем, что действие стрессоров можно изучать одновременно на большом числе растений при небольшой площади рабочего места (чашка Петри, кювета, поддон и т. п.). Привлекательны также и весьма короткие сроки эксперимента. Семена кресс-салата прорастают уже на третий-четвертый день, и на большинство вопросов эксперимента можно получить ответ в течение 10–15 сут.

*Используемые материалы, оборудование:*

- чашки Петри;
- семена кресс-салата;
- фильтровальная бумага;
- речной песок;
- почва;
- пластмассовые кюветы;
- водные растворы, эмульсии или тонкодисперсные суспензии пестицидов;
- аналитические весы;
- автоматические пипетки;
- пробирки.

*Ход работы.*

Прежде чем ставить эксперимент по биоиндикации загрязнений с помощью кресс-салата, партию семян, предназначенных для опытов, проверяют на всхожесть. Для этого семена кресс-салата проращивают в чашках Петри, в которые насыпают промытый речной песок слоем в 1 см. Сверху его накрывают фильтровальной бумагой и на нее раскладывают определенное количество семян. Перед раскладкой семян песок и бумагу увлажняют до полного насыщения водой. Сверху семена закрывают фильтровальной бумагой и неплотно накрывают стеклом. Проращивание ведут в лаборатории при температуре 20–25°C. Нормой считается прораста-

ние 90–95% семян в течение 3–4 сут. Процент проросших семян от числа посеянных называется всхожестью.

После определения всхожести семян приступают к проведению эксперимента, осуществляя один или несколько опытов в следующей последовательности.

1. Навеску почвы (100 г) насыпают тонким слоем в пластмассовую кювету и смачивают водой до появления признаков насыщения. Концентрацию пестицидов рассчитывают на массу почвы. Рекомендуется использовать ряд концентраций, возрастающих в геометрической прогрессии. Пестициды вносят в почву в виде водных растворов, эмульсий или тонкодисперсных суспензий при поливе. Гранулированные препараты равномерно рассеивают по поверхности увлажненной почвы. Почву тщательно перемешивают.

2. Чашку Петри заполняют до половины исследуемой почвой.

3. В каждую чашку на поверхность субстрата укладывают по 20–50 семян кресс-салата. Расстояние между соседними семенами должно быть по возможности одинаковым.

4. Покрывают семена теми же субстратами, насыпая их почти до краев чашек и аккуратно разравнивая поверхность.

5. В течение 10–15 сут наблюдают за прорастанием семян, поддерживая влажность субстратов примерно на одном уровне. Результаты наблюдений записывают в таблицу (табл. 8.3).

Таблица 8.3

#### Эффективность прорастания семян кресс-салата

Концентрация пестицида, мг/кг	Внешний вид растений	Число проросших семян, %	Уровень загрязнения
Контроль			

В зависимости от результатов опыта субстратам присваивают один из четырех уровней загрязнения.

1. *Загрязнение отсутствует.* Всхожесть семян достигает 90–100%, всходы дружные, проростки крепкие, ровные. Эти признаки характерны для контроля, с которым следует сравнивать опытные образцы.

2. *Слабое загрязнение.* Всхожесть составляет 60–90%. Проростки почти нормальной длины, крепкие, ровные.

3. *Среднее загрязнение.* Всхожесть – 20–60%. Проростки по сравнению с контролем короче и тоньше. Некоторые проростки имеют уродства.

4. *Сильное загрязнение.* Всхожесть семян очень слабая (менее 20%). Проростки мелкие и уродливые.

При проведении опытов с кресс-салатом следует учитывать, что большое влияние на всхожесть семян и качество проростков оказывают водно-воздушный режим и плодородие субстрата. В гумусированной, хорошо аэрированной почве (чернозем, верхний горизонт серой лесной почвы) всхожесть и качество проростков всегда лучше, чем в тяжелой глинистой почве, которая из-за малой проницаемости для воды и воздуха имеет плохой водно-воздушный режим. Поэтому в качестве субстрата для контроля следует брать почву того же типа, что и для опытов.

#### **Вопросы для самоконтроля**

1. Что такое физиологические параметры растений?
2. Перечислите основные источники загрязнения почв городов.
3. Почему в работе в качестве тест-объекта использовали кресс-салат?
4. Что такое биоиндикатор?

## 9. ТЕМЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Предмет и структура токсикологии. Промышленная, химическая и экологическая токсикология.
2. Особенности отравления тяжелыми металлами.
3. Основные принципы нормирования радиационной безопасности.
4. Проникновение токсичных веществ через дыхательные пути.
5. Превращение токсичных веществ в организме.
6. Основные понятия токсикологии: вредное вещество (яд), токсичность, ксенобиотик и т. д.
7. Аддитивность, синергизм, антагонизм и сенсбилизация при совместном воздействии различных факторов внешней среды.
8. Особенности повторного воздействия вредных веществ на организм.
9. Основные методы защиты от излучения.
10. Адаптация популяций к изменениям условий внешней среды.
11. Стадии привыкания к действию токсикантов.
12. Доза – количественная мера токсичности химического вещества.
13. Транспорт токсичных веществ в организме.
14. Пути и кинетика поступления, обмена, распределения и выведения радионуклидов из организма.
15. Понятие о рецепторе как о структуре для высокоспецифического воздействия токсикантов на биологический объект.
16. Использование токсикологических характеристик для ранжирования экологической опасности технологий и производств.
17. Значение токсикологии для охраны окружающей среды.
18. Комбинированное, комплексное и совместное действие различных факторов внешней среды на биологические объекты.
19. Особенности детоксикации галогенсодержащих органических веществ (пестицидов, диоксинов).
20. Механизм развития привыкания.
21. Специфическое и неспецифическое действие вредных веществ.
22. Популяция как объект воздействия вредных веществ.
23. Адаптация. Механизм и вероятность адаптации.
24. Адаптация как защитный механизм.
25. Эволюция природных систем детоксикации.

26. Характеристика фосфорорганических пестицидов, их классификация, механизм действия.
27. Механизм токсического действия цианидов. Дыхательная цепь.
28. Тиоловые яды.
29. Зависимость метаболизма от вида, пола и возраста животных.
30. Основные пути экскреции химических веществ.
31. Порядок гигиенического нормирования химических веществ.
32. Радиотоксины и радиопротекторы.
33. Гемолитические яды.
34. Эмпирические уравнения расчета ПДК химических веществ.
35. Параметры и методы токсикокинетики.
36. Острые и хронические отравления. Специфическое и неспецифическое воздействие ядов.
37. Основные типы классификаций вредных веществ и отравлений.
38. Видовые, возрастные и половые особенности воздействия вредных веществ на организм.
39. Специфика малых доз ионизирующей радиации.
40. Этапы определения токсикологических характеристик.
41. Основные формы и специфика результатов действия излучения на биологические объекты разных иерархических уровней.
42. Назначение и задачи токсикометрии.
43. Понятие о барьерах. Мембранный, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.
44. Сочетанное и комбинированное действие радиоактивного излучения и вредных веществ.
45. Вещества, которые воздействуют на гемоглобин.
46. Сообщества и экосистемы как объект воздействия вредных веществ.
47. Аэробные процессы детоксикации. Биотрансформация, биодеградация, конъюгация.
48. Механизм действия соединений свинца, ртути, мышьяка.
49. Механизм действия нитритов.
50. Расчетные методы определения токсикологических характеристик.
51. Внутреннее облучение.
52. Механизм воздействия ионизирующего излучения на биологические объекты.
53. Гомеостаз.
54. Анаэробные процессы детоксикации.

55. Общие представления о молекулярных основах адаптации.
56. Иерархические уровни объектов воздействия вредных веществ в окружающей среде и их особенности.
57. Биохимические основы действия токсикантов.
58. Проникновение ксенобиотиков через желудочно-кишечный тракт.
59. Механизм токсического действия монооксида углерода.
60. Распределение и накопление ядов в организме.
61. Яды и противоядия.
62. Связь химической структуры и биологической активности.
63. Пороговость действия ядов.
64. Основные токсикологические характеристики – ПДК,  $DL_{50}$ , КВНО, коэффициент запаса.
65. Кумуляция (материальная, функциональная), коэффициент кумуляции.
66. Основные нейротоксические вещества и механизм их действия.
67. Основные пути попадания вредных веществ в организм.
68. Классификация промышленных отходов. Определение класса опасности отходов.
69. Конъюгация, роль восстановленного глутатиона в детоксикации клетки.
70. Метаболизм химических веществ в экосистемах.
71. Механизм метгемоглобинообразования.
72. Предельно допустимая экологическая нагрузка.
73. Кривые «доза – эффект».
74. Пути попадания вредных веществ через кожу.
75. Роль микроорганизмов в детоксикации ксенобиотиков.



## 10. ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

**Адаптация** – результат приспособительных процессов, обеспечивающий нормальное существование в измененных условиях.

**Аддитивность** – результат совместного действия факторов радиационной и нерадиационной природы, который равен сумме эффектов каждого фактора.

**Аксон** – длинный тонкий отросток нейрона, по которому возбуждение проводится от данного нейрона к другим нейронам или клеткам других тканей.

**Активный транспорт** – это система транспорта молекул или ионов с помощью носителя через мембрану против градиента концентрации или электрохимического градиента.

**Антидот** – противоядие, лекарственное вещество, нейтрализующее отравляющее воздействие ядов или передозировку другого лекарственного вещества.

**Антитела** – защитные белки, вырабатываемые в организме человека и теплокровных животных, участвующие в выработке иммунитета. Антитела взаимодействуют с антигенами, осаждавая и нейтрализуя их.

**Антиген** – все то, что не присуще организму и может вызвать заболевания.

**Антогонизм** – результат совместного действия факторов радиационной и нерадиационной природы, сумма которых ниже, чем ожидаемый от независимо действующих факторов.

**Афлатоксины** – ядовитые вещества, вырабатываемые плесневыми грибами. Оказывают токсическое действие на печень млекопитающих, птиц, рыб.

**Ацетилхолин** – медиатор нервного возбуждения у многих позвоночных и беспозвоночных. При поступлении в кровь понижает кровяное давление, замедляет сердцебиение, усиливает перистальтику желудка, кишок и др.

**Ацетилхолинэстераза** – фермент класса гидролаз. Содержится преимущественно в нервной ткани, эритроцитах. Катализирует гидролиз ацетилхолина.

**Белки** – природные высокомолекулярные органические соединения, молекулы которых образованы аминокислотными остатками.

**Биодеградация (биотрансформация)** – это биохимический процесс разрушения сложных веществ под действием ферментных систем живых организмов.

**Биоиндикатор** – организм, вид или сообщество, по наличию и состоянию которого можно судить о свойствах среды, в том числе о присутствии и концентрации загрязнителей.

**Биологический период полувыведения ( $T_{биол}$ )** – период времени, в течение которого из организма выводится половина поступивших радионуклидов.

**Биологическое загрязнение** – привнесение в среду и размножение в ней нежелательных для человека организмов, а также естественное или искусственное проникновение в используемые человеком экосистемы и технологические устройства организмов, чуждых данным экосистемам.

**Биоритм** – колебание уровня интенсивности различных показателей организма в течение определенного периода времени.

**Биотестирование** – процедура установления токсичности среды с помощью тест-объектов, сигнализирующих об опасности, независимо от того, какие вещества и в каком сочетании вызывают изменения жизненно важных функций у тест-объектов.

**Вредное вещество (яд)** – вещество, оказывающее на организм химическое воздействие и вызывающее в нем патологические изменения.

**Гемолиз** – процесс разрушения эритроцитов.

**Гемолитический яд** – это вещество, оказывающее прямое действие на гемоглобин и эритроциты, а также вызывающее ферментативные нарушения и приводящие к гемолизу.

**Гомеостаз** – состояние относительного динамического равновесия системы, поддерживаемого за счет саморегуляции.

**Гормоны** – биологически активные вещества, вырабатываемые в организме и оказывающие целенаправленное влияние на деятельность других организмов 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.

**Дальтон (Да)** – единица массы, практически равная массе атома водорода. Наименование дано в честь Джона Дальтона (1766–1844), разработавшего атомарную теорию строения материи. Термины «дальтон» и «молекулярная масса» взаимозаменяемы. Указанный термин применяется для выражения молекулярной массы биополимеров.

**Детоксикация** – метаболизм ксенобиотиков, приводящий к снижению их активности – дезактивации.

**Диффузия** представляет собой движение молекул или ионов из области более высокой концентрации или электрического заряда в область низкой концентрации или заряда.

**Доза** – количество введенного в организм химического вещества, выражаемое обычно на единицу массы тела.

**Загрязненность** – это уровень концентраций загрязняющих веществ или уровень физических либо каких-либо других воздействий на окружающую среду.

**Зона биологического действия ( $Z_{biol}$ )** – соотношение средней смертной концентрации  $CL_{50}$  к пороговой концентрации при хроническом воздействии  $Lim_{ch}$ .

**Зона острого действия ( $Z_{ac}$ )** – это отношение средней смертельной концентрации  $CL_{50}$  к пороговой концентрации  $Lim_{ac}$  при однократном воздействии.

**Зона хронического действия ( $Z_{ch}$ )** – отношение пороговой концентрации при однократном воздействии  $Lim_{ac}$  к пороговой концентрации при хроническом воздействии  $Lim_{ch}$ .

**Иммунитет** – невосприимчивость, сопротивляемость организма инфекционным агентам и чужеродным веществам.

**Инттоксикация** – это патологическое состояние, развивающееся вследствие взаимодействия яда и организма.

**Канцероген** (химический, физический, вирусный) – агент, способный вызывать или ускорять развитие новообразований независимо от механизмов его действия или от степени специфичности эффекта.

**Комбинированное действие вредных веществ** – это одновременное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном и том же пути поступления.

**Контаминант (загрязнитель)** – экологически вредные вещества, аккумулирующиеся в пищевых продуктах из окружающей среды в опасных количествах.

**Комплексное действие вредных веществ** – одновременное поступление вредных веществ несколькими путями (через дыхательные пути, ЖКТ, кожные покровы).

**КВНО (коэффициент возможности ингаляционного отравления)** – количественная характеристика способности химического вещества вызывать ингаляционное отравление: отношение летучести

вещества (максимально достижимой концентрации в воздухе) при температуре 20°C к величине его средней смертельной концентрации для мышей.

**Коэффициент кумуляции** – показатель функциональной кумуляции. Он отражает сроки гибели животных при повторном введении им дозы, составляющей одну и ту же долю от смертельной, или систематически повышающихся доз.

**Коэффициент распределения ( $k$ )** представляет собой отношение концентрации паров в артериальной крови к концентрации их в альвеолярном воздухе.

**Кривая доза – эффект** – это график, показывающий зависимость реакции биологического объекта от величины концентрации токсичного вещества

**Критическая концентрация** – это параметр клинической токсикометрии, соответствующий развернутой клинической картине отравления.

**Ксенобиотик** – опасное для человека и других живых организмов токсическое химическое вещество (чужеродное для организмов, не встречающееся ранее в биосфере химическое соединение, которое, попадая в окружающую среду в значительных количествах, может вызвать гибель организмов, нарушить нормальное течение природных процессов).

**Летальная доза ( $DL_{50}$ ,  $DL_{100}$ )** – это среднесмертельная (смертельная) доза химического вещества, вызывающая гибель соответственно 50 и 100% подопытных животных при определенном способе введения (внутрижелудочно, внутрибрюшинно, на кожу) и двухнедельном сроке последующего наблюдения. Выражается в миллиграммах вещества на 1 кг массы животного (мг/кг).

**Летальная концентрация ( $CL_{50}$ ,  $CL_{100}$ )** – это концентрация (доза), вызывающая гибель соответственно 50% и 100% подопытных животных при ингаляционном воздействии. Выражается в миллиграммах на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>).

**Максимально переносимая доза ( $DL_0$ ,  $CL_0$ )** – наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибель животных.

**Материальная кумуляция** – накопление массы яда в организме.

**Метаболизм (биотрансформация)** – биохимический процесс превращения ксенобиотиков с момента их поступления в организм до образования конечных продуктов, под действием различных ферментов организма.

**Механизм токсического действия** – подробное описание взаимодействия токсиканта и продуктов его превращения в организме элементами биосистем, лежащие в основе развивающегося токсического процесса.

**Минимальная смертельная доза (концентрация) вещества** – наименьшая концентрация вещества, способная вызвать гибель организма.

**Мутагенное действие** – способность веществ или излучений вызывать мутацию в соматических клетках.

**Нейромедиатор** – химический посредник, освобождающийся из пресинаптического нервного окончания и передающий нервный импульс в синапсе постсинаптическому окончанию, мышечному волокну или железе, которые эти нервы иннервируют.

**Нейрон** – нервная клетка, основная структурная и функциональная единица нервной ткани. Нейрон имеет тело и отростки – дендриты и аксон. Дендритом возбуждение воспринимается и передается к телу нервной клетки, а от него по аксону проводится к другим нервным клеткам или тканям.

**Неспецифическое воздействие яда** – способность вызывать неспецифические, структурно-неспецифические реакции.

**ОБУВ** – это ориентировочный безопасный уровень воздействия вещества. Выражается в миллиграммах на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>).

**Опасность яда** – возможность возникновения интоксикации при действии яда в естественных условиях.

**Острое отравление** – заболевание, возникающее после однократного воздействия токсического вещества.

**Отравление** – группа заболеваний, обусловленных воздействием на организм ядов различного происхождения.

**Пестициды** – общее наименование всех химических соединений, которые применяют в сельском хозяйстве для защиты культурных растений от вредных организмов.

**Пиноцитоз** – особый вид активного транспорта. Небольшие капельки или частички вещества попадают в выпячивания клеточной мембраны, которые образуют маленькие вакуоли, поступающие внутрь клеток.

**Порог общетоксического хронического действия ( $Lim_{ohint}$ )** – минимальная доза вещества, при воздействии которой в течение четырех часов по пять раз в неделю на протяжении не менее четырех месяцев возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций.

**Порог острого избирательного действия ( $Lim_{fesp}$ )** – минимальная доза, вызывающая изменение биологических функций отдельных органов и систем организма.

**Порог острого интегрального действия ( $Lim_{ac\ int}$ )** – минимальная доза, вызывающая изменение биологических показателей на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

**Порог острого токсического действия ( $Lim_{ac}$ )** – минимальная концентрация (доза) вещества, вызывающая при однократном двух-четырёхчасовом ингаляционном или однократном внутрижелудочном воздействии изменения показателей жизнедеятельности организма, выходящие за пределы физиологических отклонений.

**Порог отдаленных последствий ( $Lim_{ch\ cp}$ )** – минимальная доза вещества, вызывающая изменение отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций в условиях хронического воздействия.

**Пороговая концентрация** яда в крови – это параметр, который можно оценить при первых симптомах отравления.

**Правило Ричардсона** – наркотические свойства и токсичность углеводородов возрастают с увеличением их молекулярной массы.

**ПДК** – это предельно допустимая концентрация вещества, выраженная в миллиграммах на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>). Под ПДК понимают такую концентрацию токсического вещества, при воздействии которой на организм человека периодически или в течение всей жизни (прямо или опосредованно через экологические системы) не возникает заболеваний (в том числе скрытых или временно компенсированных).

**Привыкание** – это понижение чувствительности организма к воздействию химических веществ при повторном воздействии этих веществ.

**Радиоактивность** – способность атомов некоторых элементов самопроизвольно превращаться в атомы других элементов, испуская при этом элементарные частицы (электромагнитные волны).

**Радиопротектор (радиозащитные средства)** – химические соединения, применяемые для защиты биологических объектов от ионизирующих излучений.

**Радиотоксины** – это продукты свободнорадикального окисления, образующиеся в тканях под действием радиоактивного облучения.

**Рецепторы** – специальные чувствительные образования у животных и человека, воспринимающие и преобразующие раздражения из внешней и внутренней среды в специфическую активность нервной системы.

**Санитарно-гигиеническое нормирование** – это деятельность по установлению нормативов предельно допустимых воздействий человека на природу. Под воздействием понимается антропогенная деятельность, связанная с реализацией экономических, культурных и других интересов человека, вносящая изменения в природную среду.

**Сенсибилизация** – приобретение организмом специфической повышенной чувствительности к чужеродным веществам – аллергенам.

**Синапс** – место передачи нервного импульса, контакт между нервными клетками или нервными клетками и клетками иннервируемых тканей и органов. Возбуждение передается с помощью химических веществ – медиаторов.

**Синергизм** – результат совместного действия факторов радиационной и нерадиационной природы, сумма которых превосходит сумму эффектов каждого действующего фактора.

**Специфическое воздействие яда** – проявляется патологическими реакциями, характерными только для воздействия конкретного химического вещества, связанными с сенсибилизирующим, эмбриотропным, мутагенным его действием.

**Степень токсичности** – величина, обратная средней смертельной дозе (концентрации).

**Тератогенность** – способность химического вещества вызывать структурные и функциональные дефекты в период развития организма (у зародыша или плода).

**Тиоловые яды** – химические вещества, способные блокировать сульфгидрильные (-SH) группы белков.

**Токсикология** – это наука, изучающая физические и химические свойства ядовитых веществ, механизмы их воздействия на живые организмы, признаки отравления, изыскивающая средства их профилактики и лечения.

**Токсикокинетика** рассматривает пути поступления вредных веществ в организм, механизмы всасывания, транспорт, распределение, биотрансформацию и выделение.

**Токсикометрия** – совокупность методов, принципов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности химических веществ.

**Токсификация** – превращение в организме в процессе метаболизма менее токсичных соединений в более токсичные.

**Токсический эффект вредных веществ** – это результат взаимодействия организма, вредного вещества и окружающей среды.

**Токсичность вещества** – это способность вещества оказывать вредное действие, которое проявляется только при воздействии вещества на живые организмы.

**Токсичность (ядовитость)** – это мера несовместимости вещества с жизнедеятельностью организма.

**Толерантность** – пониженная чувствительность организма к действию токсичных веществ.

**Ферменты** – биологические катализаторы белковой природы, которые присутствуют во всех клетках живых систем и катализируют превращения веществ.

**Функциональная кумуляция** – накопление вызванных ядом изменений.

**Холинэстераза** – фермент, гидролизующий ацетилхолин, который может создать опасный стимулирующий эффект на нервные окончания, органы и ткани, к которым эти окончания подходят.

**Хроническое отравление** – заболевание, развивающееся после систематического длительного воздействия малых концентраций или доз вредного воздействия. При однократном поступлении дозы этих веществ не вызывают симптомов отравления.

**Экскреция** – процесс освобождения организма от конечных продуктов метаболизма.

**Экстинкция** – ослабление пучка света при его распространении в веществе за счет совместного действия поглощения и рассеяния света.

**Эффект сенсibilизации** – состояние организма, при котором повторное действие вещества вызывает больший эффект, чем предыдущее.

**Эффективный период полувыведения ( $T_{эфф}$ )** – время, в течение которого активность радионуклидов в организме уменьшается вдвое.



## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Множители и приставки для кратных и дольных единиц

Множитель	Приставка	Сокращение	Пример
$10^9$	гига	Г	ГДж = $10^9$ Дж
$10^6$	мега	М	МПа = $10^6$ Па
$10^3$	кило	к	кг = $10^3$ г
$10^{-3}$	милли	м	мм = $10^{-3}$ м
$10^{-6}$	микро	мк	мкг = $10^{-6}$ г
$10^{-9}$	нано	н	нкат = $10^{-9}$ кат
$10^{-12}$	пико	п	пМ = $10^{-12}$ М

### Интервалы длин волн поглощаемого излучения

Длина волны поглощаемого излучения, нм	Цвет поглощаемого излучения	Цвет раствора вещества
400–435	Фиолетовый	Желто-зеленый
435–480	Синий	Желтый
480–490	Зеленовато-синий	Оранжевый
490–500	Сине-зеленый	Красный
500–560	Зеленый	Пурпурный
560–580	Желто-зеленый	Фиолетовый
580–595	Желтый	Синий
595–605	Оранжевый	Зеленовато-синий
605–750	Красный	Сине-зеленый

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Гриц, М. А. Основы токсикологии / М. А. Гриц, Н. А. Гриц. – Минск: БГТУ, 2002. – 218 с.
2. Мецлер, Д. Биохимия: в 3 т. / Д. Мецлер. – М.: Мир, 1980. – Т. 1. – 407 с.; Т. 2. – 606 с.; Т. 3. – 488 с.
3. Тейлор, Д. Биология: в 3 т. / Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут. – М.: Мир, 2001–2002. – Т. 1. – 2001. – 424 с.; Т. 2. – 2002. – 437 с.; Т. 3. – 2002. – 452 с.
4. Тарасов, А. В. Основы токсикологии / А. В. Тарасов, Т. В. Смирнова. – М.: Маршрут, 2006. – 160 с.
5. Курляндский, Н. А. Основы токсикологии / Н. А. Курляндский. – М.: Мир, 2002. – 688 с.
6. Пурыгин, П. П. Основы химической токсикологии / П. П. Пурыгин. – М.: Просвещение, 2003. – 458 с.
7. Каплин, В. Г. Основы экотоксикологии / В. Г. Каплин. – М.: КолосС, 2007. – 232 с.
8. Танчук, М. И. Основы токсикологии / М. И. Танчук. – СПб.: СПбГПУ, 2007. – 188 с.
9. Мельников, Н. Н. Пестициды и окружающая среда / Н. Н. Мельников. – М.: Дрофа, 1987. – 377 с.
10. Калетина, Н. И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Основы химической токсикологии / Н. И. Калетина. – М.: Высш. шк., 2003. – 458 с.
11. Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества: справочник / В. А. Баженов [и др.]; под общ. ред. Л. А. Иллиной, В. А. Филовой. – Л.: Химия, 1990. – 463 с.
12. Вредные химические вещества. Углеводороды и галогенпроизводные углеводородов: справ. / А. Л. Бандман [и др.]; под общ. ред. В. А. Филовой. – Л.: Химия, 1990. – 731 с.
13. Келина, Н. Ю. Токсикология в таблицах и схемах / Н. Ю. Келина. – Ростов н/Д: Феликс, 2006. – 142 с.
14. Гуськова, Т. А. Токсикология лекарственных средств / Т. А. Гуськова. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2003. – 154 с.
15. Токсикологическая химия / Т. В. Плетнева [и др.]; под общ. ред. Т. В. Плетновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	3
1. Основные понятия токсикологии .....	4
1.1. История становления токсикологии .....	4
1.2. Классификация ядов .....	11
1.3. Классификация отравлений .....	14
1.4. Гомеостаз, функции и уровни регуляции .....	17
1.5. Понятие о рецепторе .....	21
2. Параметры и основные закономерности токсикометрии ....	23
2.1. Экспериментальные параметры токсикометрии .....	24
2.2. Производные параметры токсикометрии .....	28
2.3. Классификация вредных веществ с учетом показате- лей токсикометрии .....	29
2.4. Методы исследования токсичности .....	30
2.5. Кривые «доза – эффект» .....	32
2.6. Комбинированное действие ядов .....	33
3. Токсикокинетика .....	35
3.1. Пути проникновения вредных веществ в организм человека	35
3.2. Транспорт токсичных веществ .....	40
3.3. Биотрансформация токсичных веществ .....	41
3.4. Пути выведения чужеродных веществ из организма....	45
3.5. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений .....	47
3.6. Влияние биологических особенностей организма .....	49
3.7. Влияние возраста и индивидуальной чувствительно- сти к действию яда .....	50
3.8. Биоритмы и токсический эффект .....	51
4. Механизмы токсического действия вредных веществ .....	52
4.1. Блокаторы передачи нервного импульса, механизм действия ФОС .....	52
4.2. Нейромедиаторы, функционирующие в нервной системе	59
4.3. Яды, ингибирующие ферменты, функционирующие в нервной системе .....	62
4.4. Диэтиламид лизергиновой кислоты .....	64
4.5. Тиоловые яды, механизм действия .....	66
4.6. Яды, избирательно действующие на эритроциты и гемоглобин .....	69

5. Антидоты, их классификация, механизмы действия .....	75
5.1. Классификация антидотов .....	75
5.2. Антидоты тиоловых ядов .....	76
5.3. Антидоты ФОС.....	81
5.4. Восстановители метгемоглобина .....	85
5.5. Антидоты цианидов .....	88
6. Радиационная токсикология .....	92
6.1. Пути поступления радиоактивных веществ в организм	95
6.2. Метаболизм радионуклидов .....	97
7. Синтетические и природные яды. структура и свойства...	98
7.1. Яды амфибий и рыб .....	99
7.2. Токсины членистоногих .....	102
7.3. Токсины высших растений .....	103
7.4. Микотоксины.....	109
7.5. Синтетические яды .....	112
8. Лабораторные работы.....	122
8.1. Техника безопасности в лаборатории.....	122
8.2. Рекомендации по оформлению лабораторных работ	123
Лабораторная работа № 1. Оценка токсичности продуктов методом биотестирования .....	125
Лабораторная работа № 2. Определение чувствительности дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i> к этиловому спирту .....	128
Лабораторная работа № 3. Определение влияния различ- ных доз тяжелых металлов и токсичных органических ве- ществ на физиологические параметры растений.....	130
9. Темы для самоподготовки.....	134
10. Терминологический словарь.....	137
Приложение .....	145
Рекомендуемая литература .....	146

Учебное издание

**Леонтьев Виктор Николаевич**  
**Игнатовец Ольга Степановна**  
**Флюрик Елена Андреевна**

## **ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие

Редактор *К. В. Великода*  
Компьютерная верстка *К. В. Великода*  
Корректор *К. В. Великода*

Подписано в печать 03.12.2014. Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 8,7. Уч.-изд. л. 9,0.  
Тираж 300 экз. Заказ .

Издатель и полиграфическое исполнение:  
УО «Белорусский государственный технологический университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий  
№ 1/227 от 20.03.2014.  
ЛП № 023330/12 от 30.12.2013.  
Ул. Свердлова, 13а, 220006, г. Минск.