

Федеральное агентство по образованию
АМУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ГОУВПО «АмГУ»

УТВЕРЖДАЮ

Зав.кафедрой БЖД

_____ А.Б.Булгаков
« _____ » _____ 2007г.

ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС

для специальности 280101 «Безопасность жизнедеятельности
в техносфере»

Составитель: Мирошниченко А.Н., доцент кафедры БЖД, канд. мед. наук

Благовещенск 2007 г.

Печатается по решению
редакционно-издательского совета
инженерно-физического факультета
Амурского государственного
университета

А.Н. Мирошниченко

Учебно-методический комплекс по дисциплине «Основы токсикологии» для студентов очной и заочной сокращенной форм обучения специальности 280101 «Безопасность жизнедеятельности в техносфере». – Благовещенск: Амурский гос. ун-т, 2007. – с.

Учебно-методический комплекс по дисциплине «Основы токсикологии» ориентирован на оказание помощи студентам очной и заочной сокращенной форм обучения по специальности 280101 «Безопасность жизнедеятельности в техносфере» для формирования специальных знаний, умений и навыков в оценке токсичности основных химических веществ, встречающихся в окружающей среде, а также изучения процессов взаимодействия организма и яда.

© Амурский государственный университет, 2007

СОДЕРЖАНИЕ

- 1. Рабочая программа дисциплины**
- 2. График самостоятельной работы студентов**
- 3. Методические рекомендации для проведения самостоятельной работы студентов**
- 4. Методические рекомендации по проведению практических занятий по дисциплине**

Рекомендуемая тематика практических занятий

Рекомендуемые вопросы для подготовки к практическим занятиям

Рекомендуемые формы проведения, оформления и контроля практических занятий

5. Содержание курса лекций по дисциплине:

Тема 1. Классификация ядов и их влияние на органы и системы организма

Тема 2. Токсическое действие ядов

Тема 3 – 4. Закономерности взаимодействия организма человека с чужеродными веществами. Механизмы токсичности.

Тема 5. Характеристика изменений (динамика) химических токсических веществ в организме

Тема 6. Механизмы метаболической трансформации (превращения) токсических веществ в организме

Тема 7. Свойства аварийно химически опасных веществ (АХОВ)

Тема 8. Токсические влияния на репродуктивную функцию.

Тема 9. Методы детоксикации организма

6. Методические указания для проведения практических занятий

Тема 1. Основы токсикологии.

Тема 2. Экстраполяция результатов исследований на организм человека.

Тема 3. Специальные формы токсического процесса.

Тема 4. Токсикодинамика. Механизмы токсического действия.

Тема 5. Токсикокинетика. Закономерности взаимодействия токсических веществ в организме.

Тема 6. Пути поступления токсических веществ в организм.

Тема 7. Механизмы выведения токсических веществ из организма.

Тема 8. Механизмы превращения токсических химических веществ в организме.

Тема 9. Оценка токсичности технических жидкостей.

Федеральное агентство по образованию РФ
Амурский Государственный университет

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по УНР

_____ Е.С.Астапова

“ ____ ” _____ 2006 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА

по дисциплине **“Основы токсикологии”**

для специальности 280101 “Безопасность жизнедеятельности в техносфере”

(Очная форма обучения/заочная сокращенная)

курс 3/2

семестр 5/3

Лекции – 18/8

Практические занятия – 18/–

Контрольная работа

Зачет 5 семестр

Самостоятельная работа – 27/55

Всего часов по учебному плану – 63

Составитель А.Н. Мирошниченко кандидат медицинских наук, доцент

Факультет инженерно-физический

Кафедра БЖД

2006 г.

Рабочая программа по дисциплине «Основы токсикологии» представляет авторскую разработку по обучению специальности 280101 "Безопасность жизнедеятельности в техносфере"

Рабочая программа обсуждена на заседании кафедры БЖД

"... "2006 г., протокол №.....

Заведующий кафедройА.Б. Булгаков

Рабочая программа одобрена на заседании УМСС 280101 "Безопасность жизнедеятельности в техносфере"

".....".....2006 г., протокол №.....

Председатель УМСС О.Т. Аксенова

СОГЛАСОВАНО

Начальник УМУ

..... Г.Н. Торопчина

".....".....2006 г.

СОГЛАСОВАНО

Председатель УМС ИФФ

..... В.И. Митрофанова

".....".....2006 г.

СОГЛАСОВАНО

Заведующий выпускающей кафедры

..... А.Б. Булгаков

".....".....2006 г.

1. Цели и задачи дисциплины, ее место в учебном процессе

Цель преподавания дисциплины – формирование у студентов знаний, умений и навыков в оценке токсичности основных химических веществ, встречающихся в окружающей среде, а также изучения процессов взаимодействия организма и яда.

Задачи изучения дисциплины – сформировать у студентов представления о:

- токсикологической оценке химических веществ и физических факторов, с которыми контактирует человек, их гигиенической регламентации;
- нормировании при совместном воздействии нескольких химических веществ и физических факторов;
- механизмах действия яда, патогенезе интоксикаций;
- специфическом действии ядовитых веществ в различных органах и системах организма;
 - разработке научных основ экстраполяции полученных в эксперименте данных на человека;
- связях между физико-химическими свойствами химических веществ и их токсичностью.

Требования к уровню освоения содержания дисциплины

В результате освоения и изучения дисциплины «Основы токсикологии»

студент должен:

знать:

- как производить расчёт токсического эффекта ядовитого вещества;
- как определить концентрации яда, воздействующие на организм;
- как определить смертельную дозу и коэффициент опасности яда;
- как определить зоны токсического действия химических веществ.

уметь оценивать и объяснять:

- механизм действия токсических веществ и пути выведения их из организма.

Перечень дисциплин, усвоение которых студентам необходимо

при изучении дисциплины "Основы токсикологии"

Дисциплина изучается студентами очной формы обучения на 3 курсе, заочной сокращенной на 2 курсе. Учебный процесс включает лекционные, практические занятия, консультации с преподавателями и проведение контроля усвоения учебного материала студентами.

Преподавание учебной дисциплины основывается на знаниях таких дисциплин как:

- ЕН.Ф.01 Высшая математика. Раздел - основы математической статистики;
- ЕН.Ф.03 Физика - единицы измерения;
- ЕН.Ф.04 Химия. Разделы - Основные понятия и законы неорганической и органической химии; химическая связь; строение веществ; химические системы; химическая термодинамика и кинетика; реакционная способность веществ; теория строения органических соединений, типы изомерии, связь химических свойств со структурой молекул;
- ЕН.Ф.05 Экология. Разделы - взаимоотношения организма и среды, экология и здоровье человека; глобальные проблемы окружающей среды, экологические принципы рационального использования природных ресурсов и охраны природы;
- ЕН.Ф.06 Физиология человека. Разделы – Основы ЦНС; внутренняя среда организма; мочевыделительная система; эндокринная система организма; функции печени.

2. Содержание дисциплины

В учебный план дисциплина «Основы токсикологии» внесена Решением Ученого Совета АмГУ от 01.03.2001 года протокол № 7.

ЕН.В.02. Основные понятия токсикологии; параметры и основные закономерности токсикометрии; определение токсикологических характеристик; санитарно-гигиеническое нормирование; предельно-допустимые и временно допустимые концентрации; основы токсикокинетики; специфика и механизм токсического действия вредных веществ; воздействие химических веществ на популяции и экосистемы; расчетные методы определения токсикологических характеристик веществ; специфика воздействия радиоактивного излучения.

2.1. Разделы дисциплины и виды занятий

	Раздел дисциплины	Лекции	ПЗ
1	Введение. Основные понятия, классификация, свойства и характеристика токсических веществ	2/2	—
2	Токсикометрия	4/2	6

3	Токсикодинамика	4/2	6
4	Токсикокинетика	6/2	6
5	Характеристика механизмов действия противоядий	2	—
	Всего	18/8	18

2.2. Содержание разделов дисциплины

Раздел 1. Введение. Основные понятия, классификация, свойства и характеристика токсических веществ

Предмет, цель, задачи токсикологии. Характеристика токсичности веществ. Механизм взаимодействия токсических веществ с биологическими системами. Свойства веществ, влияющих на токсичность. Влияние внутренних факторов среды организма на токсичность. Характеристика специфического и неспецифического действия токсических веществ. Генетические (наследуемые) признаки организма и токсичность. Физиологические особенности реакций организма на действия токсических веществ. Влияние факторов окружающей среды на токсичность химических веществ. Биологические ритмы и токсичность. Характеристика лабораторных животных, используемых в токсикологических экспериментах. Видовая характеристика экспериментальных животных.

Раздел 2. Токсикометрия

Основные понятия токсикометрии. Экстраполяция результатов исследований на организм человека. Оценка риска действия токсических веществ на организм. Характеристика эпидемиологического метода исследований. Характеристика специальных форм токсического процесса. Характеристика избирательных форм токсического процесса.

Раздел 3. Токсикодинамика

Механизмы токсического действия. Характеристика рецепторов. Характеристика элементов межклеточного пространства. Характеристика структурных элементов клетки. Методы изучения рецепторов.

Раздел 4. Токсикокинетика

Характеристика закономерности взаимодействия токсических веществ в организме. Понятие о токсикокинетике. Механизмы растворения, конвекции и диффузии химических веществ. Механизмы осмоса, фильтрации и специфического транспорта химических веществ. Пути поступления токсических химических веществ в организм. Резорбция через кожные покровы. Резорбция через слизистые оболочки. Резорбция из тканей. Механизмы распределения токсических веществ в организме. Характеристика механизмов выведения токсических веществ. Механизмы выведения токсических веществ через почки. Механизмы выведения токсических веществ через желудочно-кишечный тракт. Характеристика прочих путей выведения токсических химических веществ. Характеристика механизмов превращения токсических химических веществ в организме. Понятие о метаболической трансформации. Метаболическая трансформация органических соединений. Метаболическая трансформация неорганических соединений. Особенности метаболической трансформации токсических веществ.

Раздел 5. Характеристика механизмов действия противоядий

Общие принципы лечения острых отравлений. Методы активной детоксикации организма при острых отравлениях. Методы усиления естественной детоксикации. Методы искусственной детоксикации. Методы антидотной детоксикации.

2.3. Рекомендуемые темы практических занятий

1. Расчеты токсикометрических показателей – 6 часов.
 2. Изучение токсикодинамики вредных и ядовитых веществ – 6 часов.
 3. Изучение механизмов токсикокинетике ядовитых веществ в организме – 6 часов.
- Всего – 18 часов.

2.4. Рекомендуемые темы для самостоятельной работы студентов под руководством преподавателя.

№ раздела дисциплины	Тема самостоятельной работы	часы
1	История развития токсикологии как науки. Подготовка реферата (научного доклада)	5
2	Исследования по токсической оценке ядовитых веществ в зависимости от их физико-химических характеристик.	6
3	Исследования по влиянию внешних факторов окружающей среды на токсикодинамику ядовитых веществ в организме. Подготовка реферата (научного доклада)	6
4	Исследования по влиянию внешних факторов окружающей среды на токсикокинетике ядовитых веществ в организме. Подготовка реферата (научного доклада)	6
5	Исследования механизмов детоксикации (антидотов) вредных веществ в организме.	4
	Всего часов 27, в т.ч. на написание реферата (научного доклада) – 10 час.	

2.5. Проведение текущего контроля знаний.

Текущий контроль знаний проводится в рамках выполнения практических занятий и чтения лекций в виде тестирования или выполнения контрольных работ, а также контроля знаний на занятиях по вопросам самоподготовки и самоконтроля изложенных в учебном пособии «Основы токсикологии в БЖД».

2.6. Проведение промежуточного контроля знаний.

Промежуточный контроль осуществляется два раза в семестр в виде тестов и контрольных работ.

Первый промежуточный контроль знаний студентов

На этом этапе контроля знаний студентов используются тесты:

Вариант 1

1. Токсикология - это наука о потенциальной опасности вредного воздействия веществ
 1. на человека
 2. живые организмы
 3. живые организмы и экосистемы
 4. экосистемы
2. Примеры ксенобиотиков:
 1. диоксины
 2. токсины бледной поганки
 3. никотин
 4. хлорид натрия
3. Для уничтожения растений применяют
 1. инсектициды
 2. акарициды
 3. гербициды
 4. фунгициды
4. Вещество канцерогенного действия вызывает
 1. возникновение рака
 2. нарушение развития плода
 3. аллергию
 4. мутации
5. Вещества 1 класса токсичности
 1. малотоксичные
 2. чрезвычайно токсичные
 3. высоко токсичные
 4. умеренно токсичные
6. Примеры антидотов непрямого действия
 1. активированный уголь
 2. ионообменные смолы
 3. химические реагенты
 4. антиоксиданты
7. В случае острого отравления яд поступает в организм
 1. однократно
 2. малыми дозами в течение длительного времени
 3. через желудок
 4. всасывается через кожу
8. Какое вещество является ядовитым?
 1. цианид натрия
 2. хлорид натрия
 3. сульфат натрия
 4. все зависит от дозы
9. Токсичность - это мера несовместимости вещества
 1. с жизнью
 2. со здоровьем

3. с нормальной жизнедеятельностью
4. с нормальным развитием организма

10. Активированный уголь, который сорбирует (связывает) токсичные вещества, является антидотом

1. прямого действия
2. непрямого действия
3. косвенного действия
4. антиоксидантом

Вариант 2

1. Токсическое действие CO на организм обусловлено

1. нарушением переноса кислорода кровью за счет образования карбоксигемоглобина
2. нарушением переноса кислорода кровью за счет ее свертывания
3. нарушением переноса кислорода внутри клеток
4. разрушением дыхательных ферментов в клетках

2. Циановодород (HCN) относится к классу опасности

1. Первому
2. Второму
3. Третьему
4. Четвертому

3. Какой из оксидов азота обладает раздражающим и прижигающим действием на дыхательные пути

1. NO
2. NO₂
3. оба вещества
4. ни одно

4. Основными источниками антропогенного поступления сернистого газа в атмосферу являются

1. сжигание угля
2. сжигание нефтепродуктов
3. цветная металлургия
4. производство бумаги

5. По механизму действия мышьяк является:

1. кровяным ядом
2. тиоловым ядом
3. наркотиком
4. связывается с рецепторами ацетилхолина

6. При хроническом отравлении ртутью поражается главным образом

1. нервная система
2. пищеварительный тракт
3. сердечно-сосудистая система
4. органы размножения

7. К какому классу опасности относятся соли свинца?

1. Первому
2. Второму
3. Третьему
4. Четвертому

8. Какие соединения хрома наиболее токсичны?

1. соединения Cr(II)
2. соединения Cr(III)
3. соединения Cr(VI)
4. все одинаково токсичны

9. Можно ли смертельно отравиться медным купоросом?

1. можно
2. нельзя

10. Что опаснее (исходя из класса опасности)?

1. соли свинца
2. неорганические соединения мышьяка
3. сульфат меди
4. все одинаково опасны

Вариант 3

1. Что относится к ксенобиотикам?

1. диоксины
2. токсины бледной поганки
3. никотин
4. хлорид натрия

2. Что применяют для уничтожения насекомых?

1. инсектициды
2. акарициды
3. гербициды
4. фунгициды

3. К какому классу токсичности следует отнести малотоксичные вещества?

1. Первому
2. Второму
3. Третьему
4. Четвертому

4. Какая система организма первой поражается при воздействии ртути?

1. нервная
2. пищеварительная
3. сердечно-сосудистая
4. детородная

5. Острое отравление возникает при поступлении яда в организм

1. малыми дозами в течение длительного времени
2. через желудок
3. однократно
4. через кожу

6. Токсическое действие CO на организм обусловлено

1. нарушением переноса кислорода внутри клеток
2. разрушением дыхательных ферментов в клетках
3. нарушением переноса кислорода кровью за счет образования карбоксигемоглобина
4. нарушением переноса кислорода кровью за счет ее свертывания

7. Токсикология - это наука о потенциальной опасности вредного воздействия веществ

1. на человека
2. живые организмы
3. живые организмы и экосистемы
4. экосистемы

8. По химическому строению ядовитые вещества могут быть

1. органическими
2. смешанными
3. неорганическими
4. все ответы верны

9. Токсичность - это мера несовместимости вещества

1. с жизнью

2. со здоровьем
3. с нормальной жизнедеятельностью
4. с нормальным развитием организма

10. Вещество канцерогенного действия вызывает

1. возникновение рака
2. нарушение развития плода
3. аллергию
4. мутации

Вариант 4

1. Гербициды ядовиты преимущественно:
 1. для бактерий;
 2. для растений;
 3. для насекомых.
2. К какому виду относится интоксикация в результате продолжительного поступления вредных веществ в малых дозах:
 1. острая;
 2. подострая;
 3. хроническая.
3. К какому виду относится интоксикация, при которой наблюдаются аллергенно – дистрофические нарушения, изменения в нервной, сердечно – сосудистой, дыхательной, эндокринной и костной системах:
 1. местная;
 2. общая;
 3. смешанная.
4. Токсины ботулизма это токсические вещества:
 1. биологического происхождения;
 2. химического;
 3. физического.
5. Токсикометрия – это...
 1. установление качественных и количественных показателей токсичности химических веществ, оценка и формы развития токсического процесса;
 2. изучение механизмов, лежащих в основе токсического действия различных химических веществ, закономерностей формирования токсического процесса, его проявлений;
 3. выяснение механизмов проникновения токсикантов в организм, закономерностей их распределения, метаболизма и выведения.
6. Ксенобиотик – это...
 1. вещества, вызывающие интоксикацию клеток;
 2. вещества, вызывающие интоксикацию организма, популяций;
 3. чужеродное вещество, созданное искусственным путем, не участвующее в пластическом или энергетическом обмене.
7. Количество вещества, поступающего в организм измеряется в:
 1. мг/кг;
 2. мг/м³;
 3. мг/л.
8. Антидоты – это...
 1. лекарственные средства;
 2. средства защиты кожи и глаз (повязка, очки);
 3. физические явления природы.
9. Диализ и фильтрация крови (лимфы) относятся к методам:
 1. усиления естественных процессов очищения организма;
 2. искусственной детоксикации;
 3. фармакологической детоксикации.
10. К чрезвычайно опасным веществам (I кл.) относятся вещества с ПДК в воздухе рабочей зоны:
 1. менее 0,1 мг/м³;

2. 0,1 – 1 мг/м³;
3. более 1 мг/м³.

Вариант 5

1. К какой фазе метаболизма токсикантов относится реакция сульфатации:
 1. первой;
 2. второй;
 3. третьей.

2. В механизме ацетилирования при метаболизме токсических веществ участвуют атомы:
 1. кислорода;
 2. азота;
 3. серы.

3. Мутация гена приводит к дефициту:
 1. комплекса белка;
 2. нуклеиновых кислот;
 3. липидов;
 4. углеводов.

5. Нитриты соединяются с:
 1. белками крови;
 2. нуклеиновыми кислотами;
 3. липидами;
 4. углекислым газом.

6. При интоксикации осмотическое давление внутри и вне клеток:
 1. практически не изменяется;
 2. увеличивается;
 3. уменьшается.

7. Доза смертельная выражается как:
 1. ЛД;
 2. ЛД 50;
 3. ЛД 100.

8. Угарный газ замещает в тканях:
 - а) кислород;
 - б) кальций;
 - в) цинк.

9. Стронций замещает в тканях
 1. кислород;
 2. кальций;
 3. цинк.

10. Энзимы – это...
 1. углеводы;
 2. протеины;
 3. липиды.

11. Для обнаружения рецепторов в органах и тканях используют:
 1. рентген;
 2. автордиографию;
 3. УЗИ.

Вариант 6

1. Токсикология - это наука о:
 1. токсичности химических веществ;
 2. фармакологических препаратах;
 3. химической структуре ядовитых веществ.

2. Токсичность - это:
1. растворимость вещества в крови;
 2. способность химического вещества наносить вред организму немеханическим путем
 3. высокая чувствительность организма.
3. Опасность - это:
1. способ попадания химического вещества в организм;
 2. вероятность неблагоприятного воздействия химического вещества на организм;
 3. способность химического вещества разрушаться.
4. Как проводится оценка токсичности химического вещества?
1. расчетным методом;
 2. выявляется смертельная доза;
 3. выявляются среднесмертельная доза, пороги острого, хронического и специфического действия.
4. все ответы верны.
5. Как устанавливают ОБУВ?
1. порог специфического или хронического действия токсического агента уменьшают в 10 раз;
 2. расчетным методом при помощи сведений о токсичности аналогичных химических веществ;
 3. по среднесмертельной дозе вещества.
6. Единицы измерения токсодозы
1. мг, г;
 2. мг/кг, г/кг;
 3. л, м.
7. Токсикокинетика изучает:
1. процессы производства, хранения и транспортировки химических веществ;
 2. процессы поступления, распределения, превращения и выведения химических веществ из организма;
 3. способы удаления и нейтрализации химических веществ на зараженных территориях.
8. Токсикодинамика изучает:
1. механизмы формирования и развития токсического процесса;
 2. способы нейтрализации отравляющих веществ;
 3. способы дезактивации зараженных территорий.
9. Основные пути проникновения ОВ в организм:
1. только ингаляционно и перкутанно;
 2. только перорально и через раневые поверхности;
 3. всеми вышеперечисленными путями.
10. Фазы острого отравления:
1. энтеральная;
 2. токсическая;
 3. токсикогенная и соматогенная.

Вариант 7

1. Виды интоксикации по условиям формирования:
1. только острая;
 2. только хроническая;
 3. острая, подострая, хроническая.
2. Виды интоксикации по степени выраженности:
1. легкая, средней степени, тяжелая;
 2. только легкая;
 3. только тяжелая.
3. Периодами острого отравления являются:
1. период начальных и выраженных клинических проявлений;
 2. скрытый период и период исходов;
 3. все вышеперечисленные периоды.
4. Основными принципами лечения острых отравлений являются:

1. только предотвращение дальнейшего поступления токсиканта в организм; антидотная терапия;
 2. только поддержание функций жизненно важных органов и систем; борьба с осложнениями и последствиями;
 3. все вышеперечисленные принципы.
5. Какие основные пути поступления оксида углерода в организм?
1. только ингаляционно;
 2. только перорально и перкутанно;
 3. пути поступления универсальны.
6. Какова чувствительность человека к оксиду углерода?
1. высокая;
 2. низкая;
 3. отсутствует.
7. Какие факторы влияют на чувствительность организма к оксиду углерода?
1. концентрация яда и длительность экспозиции;
 2. температура внешней среды и физическая нагрузка в момент интоксикации;
 3. все вышеперечисленные факторы.
8. Какие симптомы характерны для легкой степени интоксикации оксидом углерода?
1. сильная головная боль, головокружение, мышечная слабость, тошнота, рвота;
 2. нарушение ориентировки во времени и пространстве;
 3. резкое сужение зрачков, бронхоспазм, бронхорея, потеря сознания;
 4. все ответы верны.
9. Какие средства защиты органов дыхания необходимо использовать для предотвращения отравления оксидом углерода?
1. ватно-марлевая повязка, смоченная 2% раствором соды;
 2. общевоисковой фильтрующий противогаз;
 3. общевоисковой фильтрующий противогаз с гопкалитовым патроном или изолирующий противогаз.
10. В чем заключается механизм токсического действия оксида углерода?
1. образование карбоксигемоглобина;
 2. образование карбоксимиоглобина;
 3. все вышеперечисленное.

Вариант 8

1. Какие симптомы характерны для тяжелой интоксикации оксидом углерода?
1. только потеря сознания, гипертонус мышц, шеи, лица; кожные покровы и слизистые ярко-розового характера;
 2. только развитие клонико-тонических судорог;
 3. все вышеперечисленные симптомы.
2. В чем заключается механизм антидотного действия кислорода?
1. восполняет недостаток кислорода в тканях;
 2. ускоряет процесс диссоциации карбоксигемоглобина в 4 раза по сравнению с вдыханием обычного воздуха;
 3. инактивирует оксид углерода, находящийся в крови.
3. Целесообразно ли проведение оксигенобаротерапии отравленным оксидом углерода?
1. нецелесообразно;
 2. целесообразно, т.к. скорость диссоциации карбоксигемоглобина увеличивается в восемь раз;
 3. эффективность данной процедуры невелика.
4. Какие последствия возможны после тяжелого отравления оксидом углерода?
1. последствий, как правило, не бывает;
 2. иногда слезотечение, ринорея;
 3. ослабление памяти, астеническое состояние, парезы, параличи.
5. Характерными признаками развития токсического отека легких являются:
1. отсутствие клинических проявлений;
 2. слабость, головная боль, боли в груди при дыхании;

3. резкое усиление одышки, брадикардия, обильное количество мокроты и пены, опущение нижнелегочных краев, влажные разнокалиберные хрипы.
6. Какие осложнения возможны в период разрешения токсического отека легких?
 1. осложнений, как правило, не бывает;
 2. присоединение вторичной инфекции;
 3. расстройство зрения, ухудшение памяти.
7. Какие объекты представляют угрозу для населения как источник хлора?
 1. базы хранения химического оружия;
 2. химические производства и водоочистные сооружения;
 3. дезинфекционные станции.
8. Основной путь поступления хлора в организм:
 1. перкутанный;
 2. пероральный;
 3. ингаляционный.
9. Основным путем поступления оксидов азота в организм является:
 1. пероральный;
 2. ингаляционный;
 3. пути поступления универсальны.
10. При тяжелом отравлении оксидами азота возможно:
 1. развитие токсического отека легких или химический ожог легких;
 2. ухудшение зрения, появление головной боли;
 3. отсутствие клинических проявлений.

Вариант 9

1. Основной причиной развития токсического отека легких является:
 1. хроническая сердечная недостаточность;
 2. повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны в результате действия химического вещества;
 3. чрезмерная физическая нагрузка.
2. Пульмонотоксиканты - это химические вещества;
 1. вызывающие повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны;
 2. применяемые для лечения токсического повреждения легких;
 3. такого термина не существует.
3. Для защиты органов дыхания от поражения пульмонотоксикантами необходимо использовать:
 1. ватно-марлевую повязку;
 2. респиратор;
 3. фильтрующий противогаз.
4. Хроническая интоксикация развивается в результате действия химических веществ в течение:
 1. до нескольких суток
 2. нескольких недель
 3. нескольких месяцев
5. Какая интоксикация развивается в результате однократного или повторного действия веществ в течении ограниченного времени ? (до нескольких суток)
 1. хроническая
 2. подострая
 3. острая
 4. нет правильного ответа
6. Токсическое воздействие вещества на организм зависит от:
 1. его строения
 2. его массы
 3. размера молекулы
 4. агрегатного состояния
 5. все варианты верны
7. С увеличением чего затруднен процесс поступления токсического вещества через мембрану клетки в организм?

1. растворимости
 2. молекулярной массы
 3. не летучести
 4. химической активности
8. По степени тяжести интоксикации подразделяются на:
1. тяжёлую, нетяжёлую, среднюю
 2. тяжёлую, среднюю, лёгкую
 3. тяжёлую, очень тяжёлую, лёгкую
9. Специфическое действие наиболее ярко проявляется:
1. в ранней стадии острых отравлений
 2. в поздней стадии
 3. во всех стадиях одинаково
10. Кому из великих врачей еще в 14 веке принадлежит фраза: «Всё есть яд и ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства»
1. Архимед
 2. Ахиллес
 3. Парацельс
 4. Гиппократ

Вариант 10

1. Формы проявления токсического процесса
 1. зависят от вида биологического объекта
 2. зависят от свойств биологического объекта
 3. зависят от вида и свойств биологического объекта
 4. не зависят от вида и свойств биологического объекта
2. Токсичность - это:
 1. растворимость токсиканта в крови;
 2. способность химического вещества наносить вред организму немеханическим путем
 3. высокая чувствительность организма к действию отравляющего вещества.
3. Опасность - это:
 1. способ попадания химического вещества в организм;
 2. вероятность неблагоприятного воздействия химического вещества на организм;
 3. способность химического вещества вызывать отравление.
4. Как проводится оценка токсичности химического вещества?
 1. расчетным методом;
 2. выявляется только смертельная доза;
 3. выявляются среднесмертельная доза, пороги острого, хронического и специфического действия.
5. Как устанавливают ОБУВ?
 1. порог специфического или хронического действия в зависимости от токсичности агента уменьшают в 3-10 раз;
 2. расчетным методом при помощи сведений о токсичности аналогичных химических веществ;
 3. среднесмертельную дозу в зависимости от токсичности агента уменьшают в 3 раза.
6. Токсикодинамика изучает:
 1. механизмы формирования и развития токсического процесса;
 2. способы нейтрализации отравляющих веществ;
 3. способы дезактивации зараженных территорий.
7. Основные пути проникновения ОВ в организм:
 1. только ингаляционно и перкутанно;
 2. только перорально и через раневые поверхности;
 3. возможно всеми вышеперечисленными путями.
8. Фазы острого отравления:
 1. энтеральная;

2. токсическая;
 3. токсикогенная и соматогенная.
9. Основной путь поступления хлора в организм:
1. перкутанный;
 2. пероральный;
 3. ингаляционный.
10. Какие средства защиты органов дыхания необходимо использовать для предотвращения отравления оксидом углерода?
1. ватно-марлевая повязка, смоченная 2% раствором соды;
 2. общевойсковой фильтрующий противогаз;
 3. общевойсковой фильтрующий противогаз с гопкалитовым патроном или изолирующий противогаз.

Вариант 11

1. Какие средства защиты органов дыхания необходимо использовать для предотвращения отравления оксидом углерода?
 1. ватно-марлевая повязка, смоченная 2% раствором соды;
 2. общевойсковой фильтрующий противогаз;
 3. общевойсковой фильтрующий противогаз с гопкалитовым патроном или изолирующий противогаз.

2. В чем заключается механизм антидотного действия кислорода?
 1. восполняет недостаток кислорода в тканях;
 2. ускоряет процесс диссоциации карбоксигемоглобина в 4 раза по сравнению с вдыханием обычного воздуха;
 3. инактивирует оксид углерода, находящийся в крови.

3. Целесообразно ли проведение оксигенобаротерапии отравленным оксидом углерода?
 1. нецелесообразно;
 2. целесообразно, т.к. скорость диссоциации карбоксигемоглобина увеличивается в восемь раз;
 3. эффективность данной процедуры невелика.

4. Какие последствия возможны после тяжелого отравления оксидом углерода?
 1. последствий, как правило, не бывает;
 2. иногда слезотечение, ринорея;
 3. ослабление памяти, астеническое состояние, парезы, параличи.

5. Характерными признаками развития токсического отека легких являются:
 1. отсутствие клинических проявлений;
 2. слабость, головная боль, боли в груди при дыхании;
 3. резкое усиление одышки, брадикардия, обильное количество мокроты и пены, опущение нижнелегочных краев, влажные разнокалиберные хрипы.

6. Какие осложнения возможны в период разрешения токсического отека легких?
 1. осложнений, как правило, не бывает;
 2. присоединение вторичной инфекции;
 3. расстройство зрения, ухудшение памяти.

7. Какие объекты представляют угрозу для населения как источник хлора?
 1. базы хранения химического оружия;
 2. химические производства и водоочистные сооружения;
 3. дезинфекционные станции.

8. Основной путь поступления хлора в организм:
 - 1) перкутанный;
 - 2) пероральный;
 - 3) ингаляционный.

9. Основным путем поступления оксидов азота в организм является:
 1. пероральный;
 2. ингаляционный;
 3. пути поступления универсальны.

10. При тяжелом отравлении оксидами азота возможно:
1. развитие токсического отека легких или химический ожог легких;
 2. ухудшение зрения, появление головной боли;
 3. отсутствие клинических проявлений.

Вариант 12

1. Токсикология - это наука о потенциальной опасности вредного воздействия веществ
 1. на человека
 2. живые организмы
 3. живые организмы и экосистемы
 4. экосистемы
2. Примеры ксенобиотиков:
 1. диоксины
 2. токсины бледной поганки
 3. никотин
 4. хлорид натрия
3. Для уничтожения растений применяют
 1. инсектициды
 2. акарициды
 3. гербициды
 4. фунгициды
4. Вещество канцерогенного действия вызывает
 1. возникновение рака
 2. нарушение развития плода
 3. аллергию
 4. мутации
5. Вещества 1 класса токсичности
 1. малотоксичные
 2. чрезвычайно токсичные
 3. высоко токсичные
 4. умеренно токсичные
6. Примеры антидотов непрямого действия
 1. активированный уголь
 2. ионообменные смолы
 3. химические реагенты
 4. антиоксиданты
7. В случае острого отравления яд поступает в организм
 1. однократно
 2. малыми дозами в течение длительного времени
 3. через желудок
 4. всасывается через кожу
8. Какое вещество является ядовитым?
 1. цианид натрия
 2. хлорид натрия
 3. сульфат натрия
 4. все зависит от дозы
9. Токсичность - это мера несовместимости вещества
 1. с жизнью
 2. со здоровьем
 3. с нормальной жизнедеятельностью
 4. с нормальным развитием организма

10. Активированный уголь, который сорбирует (связывает) токсичные вещества, является антидотом
1. прямого действия
 2. непрямого действия
 3. косвенного действия
 4. антиоксидантом

Вариант 13

1. Токсическое действие CO обусловлено:
 1. нарушением переноса кислорода кровью за счет образования карбоксигемоглобина
 2. нарушением переноса кислорода кровью за счет ее свертывания
 3. нарушением переноса кислорода внутри клеток
 4. инаktivацией дыхательных ферментов в клетках
2. Циановодород (HCN) относится к классу опасности
 1. Первому
 2. Второму
 3. Третьему
 4. Четвертому
3. Какой из оксидов азота обладает раздражающим и прижигающим действием на дыхательные пути
 1. NO
 2. NO₂
 3. оба вещества
 4. ни одно
4. Основными источниками антропогенного поступления сернистого газа в атмосферу не являются
 1. сжигание угля
 2. сжигание нефтепродуктов
 3. цветная металлургия
 4. производство бумаги
5. По механизму действия мышьяк является:
 1. кровяным ядом
 2. тиоловым ядом
 3. наркотиком
 4. связывается с рецепторами ацетилхолина
6. При хроническом отравлении ртутью поражается главным образом
 1. нервная система
 2. пищеварительный тракт
 3. сердечно-сосудистая система
 4. органы размножения
7. К какому классу опасности относятся соли свинца?
 1. Первому
 2. Второму
 3. Третьему
 4. Четвертому
8. Какие соединения хрома наиболее токсичны?
 1. соединения Cr(II)
 2. соединения Cr(III)
 3. соединения Cr(VI)
 4. все одинаково токсичны
9. Можно ли смертельно отравиться медным купоросом?
 1. можно
 2. нельзя
10. Что опаснее (исходя из класса опасности)?

1. соли свинца
2. неорганические соединения мышьяка
3. сульфат меди
4. все одинаково опасны

Вариант 14

1. Токсикология - это наука о потенциальной опасности вредного воздействия веществ
 1. на человека
 2. живые организмы
 3. живые организмы и экосистемы
 4. экосистемы
2. Примеры ксенобиотиков:
 1. диоксины
 2. токсины бледной поганки
 3. никотин
 4. хлорид натрия
3. Для уничтожения растений применяют
 1. инсектициды
 2. акарициды
 3. гербициды
 4. фунгициды
4. Вещество канцерогенного действия вызывает
 1. возникновение рака
 2. нарушение развития плода
 3. аллергию
 4. мутации
5. Вещества 1 класса токсичности
 1. малотоксичные
 2. чрезвычайно токсичные
 3. высоко токсичные
 4. умеренно токсичные
6. Примеры антидотов непрямого действия
 1. активированный уголь
 2. ионообменные смолы
 3. химические реагенты
 4. антиоксиданты
7. В случае острого отравления яд поступает в организм
 1. однократно
 2. малыми дозами в течение длительного времени
 3. через желудок
 4. всасывается через кожу
8. Какое вещество является ядовитым?
 1. цианид натрия
 2. хлорид натрия
 3. сульфат натрия
 4. все зависит от дозы
9. Токсичность - это мера несовместимости вещества
 1. с жизнью
 2. со здоровьем
 3. с нормальной жизнедеятельностью
 4. с нормальным развитием организма
10. Активированный уголь, который сорбирует (связывает) токсичные вещества, является антидотом

1. прямого действия
2. непрямого действия
3. косвенного действия
4. антиоксидантом

Вариант 15

1. Что такое ботулотоксин?
 1. Ядовитое вещество
 2. продукт питания
 3. Химический элемент
 4. Источник бактерий
2. Наука изучающая ядовитые вещества и их влияние на растительные и животные?
 1. Биология
 2. Математика
 3. Токсикология
 - Г) Экология
3. Чем меньше доза яда, вызывающая эффект, тем вещество:
 1. токсичнее
 2. менее токсичное
 3. не токсично
 4. не вызывает эффекта
4. На клеточном уровне токсический процесс проявляется
 1. преждевременной гибелью клетки
 2. мутацией
 3. развитием новообразований в клетки
 4. все варианты верны
5. Токсикология - это наука о:
 1. токсичности всех химических веществ;
 2. фармакологических препаратах;
 3. химической структуре ядовитых веществ.
6. Токсичность - это:
 1. растворимость токсиканта в крови;
 2. способность химического вещества наносить вред организму немеханическим путем
 3. высокая чувствительность организма к действию отравляющего вещества.
7. Опасность - это:
 1. способ попадания химического вещества в организм;
 2. вероятность неблагоприятного воздействия химического вещества на организм;
 3. способность химического вещества вызывать отравление.
8. Как проводится оценка токсичности химического вещества?
 1. расчетным методом;
 2. выявляется только смертельная доза;
 3. выявляются среднесмертельная доза, пороги острого, хронического и специфического действия.
9. Как устанавливают ОБУВ?
 1. порог специфического или хронического действия в зависимости от токсичности агента уменьшают в 3-10 раз;
 2. расчетным методом при помощи сведений о токсичности аналогичных химических веществ;
 3. среднесмертельную дозу в зависимости от токсичности агента уменьшают в 3-10 раз.
10. Единицы измерения токсодозы
 1. мг, г;
 2. мг/кг, г/кг;
 3. л, м.

Вариант 16

1. Гербициды ядовиты преимущественно:

1. для бактерий;
 2. для растений;
 3. для насекомых.
2. К какому виду интоксикации относится интоксикация в результате продолжительного поступления вредных веществ в малых дозах:
 1. острая;
 2. подострая;
 3. хроническая.
 3. К какому виду интоксикации относится интоксикация, при которой наблюдаются аллергенно – дистрофические нарушения, изменения в нервной, сердечно – сосудистой, дыхательной, эндокринной и костной системах:
 1. местная;
 2. общая;
 3. смешанная.
 4. Токсины ботулизма это токсические вещества:
 1. биологического происхождения;
 2. химического;
 3. физического.
 5. Токсикометрия – это...
 1. установление качественных и количественных показателей токсичности химических веществ, оценка и формы развития токсического процесса;
 2. изучение механизмов, лежащих в основе токсического действия различных химических веществ, закономерностей формирования токсического процесса, его проявлений;
 3. выяснение механизмов проникновения токсикантов в организм, закономерностей их распределения, метаболизма и выведения
 6. Ксенобиотик – это...
 1. вещества, вызывающие интоксикацию клеток;
 2. вещества, вызывающие интоксикацию организма, популяций;
 3. чужеродное вещество, созданное искусственным путем, не участвующее в пластическом или энергетическом обмене.
 7. Количество вещества, поступающего в организм измеряется в:
 1. мг/кг;
 2. мг/м³;
 3. мг/л.
 8. Антидоты – это...
 1. лекарственные препараты;
 2. средства защиты (повязка, очки);
 3. другое.
 9. Диализ и фильтрация крови (лимфы) относится к методам детоксикации:
 1. усиление естественных процессов очищения организма;
 2. искусственной детоксикации;
 3. антидотной (фармакологической) детоксикации.
 10. К чрезвычайно опасным веществам (I кл.) относятся вещества с ПДК в воздухе рабочей зоны:
 1. менее 0,1 мг/м³;
 2. 0,1 – 1 мг/м³;
 3. более 1 мг/м³.

Вариант 17

1. К какой фазе метаболизма токсикантов относится реакция сульфатации:
 1. 1 фаза;
 2. 2 фаза;
 3. фаза.
2. В механизме ацетилирования при метаболизме токсических веществ участвуют:
 1. атомы кислорода;

2. азота;
3. серы.

3. Мутация гена приводит к дефициту:
 1. белка;
 2. нуклеиновых кислот;
 3. липидов.

4. Нитриты взаимодействуют с :
 1. белками;
 2. нуклеиновыми кислотами;
 3. липидами.

5. При интоксикации осмотическое давление внутри и вне клеток:
 1. практически не изменяется;
 2. увеличивается;
 3. уменьшается.

6. Доза смертельная выражается как:
 1. ЛД;
 2. ЛД 50;
 3. ЛД 100.

7. Угарный газ, в соответствии с химическим сродством, замещает в тканях:
 1. кислород;
 2. кальций;
 3. цинк.

8. Стронций, в соответствии с химическим сродством, замещает в тканях
 1. кислород;
 2. кальций;
 3. цинк.

9. Энзимы – это...
 1. углеводы;
 2. протеины;
 3. липиды.

10. Для обнаружения рецепторов в органах и тканях используют:
 1. рентген;
 2. автордиографию;
 3. УЗИ.

Вариант 18

1. Что относится к ксенобиотикам?
 1. диоксины
 2. токсины бледной поганки
 3. никотин
 4. хлорид натрия

2. Что применяют для уничтожения насекомых?
 1. инсектициды
 2. акарициды
 3. гербициды
 4. фунгициды

3. К какому классу токсичности следует отнести малотоксичные вещества?
 1. первому
 2. второму
 3. третьему
 4. четвертому

4. При хроническом отравлении ртутью поражается главным образом
 1. нервная система

2. пищеварительный тракт
 3. сердечно-сосудистая система
 4. органы размножения
5. Вещество канцерогенного действия вызывает
 1. возникновение рака
 2. нарушение развития плода
 - 3.аллергию
 4. мутации
6. Токсическое действие СО на организм обусловлено
 1. нарушением переноса кислорода внутри клеток
 2. разрушением дыхательных ферментов в клетках
 3. нарушением переноса кислорода кровью за счет образования карбоксигемоглобина
 4. нарушением переноса кислорода кровью за счет ее свертывания
7. Токсикология - это наука о потенциальной опасности вредного воздействия веществ
 1. на человека
 2. живые организмы
 3. живые организмы и экосистемы
 4. экосистемы
8. Какое вещество является ядовитым?
 1. цианид натрия
 2. хлорид натрия
 3. сульфат натрия
 4. все зависит от дозы
9. Токсичность - это мера несовместимости вещества
 1. с жизнью
 2. со здоровьем
 3. с нормальной жизнедеятельностью
 - 4.с нормальным развитием организма
10. Активированный уголь, который сорбирует (связывает) токсичные вещества, является антидотом
 1. прямого действия
 2. непрямого действия
 3. косвенного действия
 4. антиоксидантом

Вариант 19

1. Токсикология - это наука о потенциальной опасности вредного воздействия веществ
 1. на человека
 2. живые организмы
 3. живые организмы и экосистемы
 4. экосистемы
2. Примеры ксенобиотиков:
 1. диоксины
 2. токсины бледной поганки
 3. никотин
 4. хлорид натрия
3. Для уничтожения растений применяют
 1. инсектициды
 2. акарициды
 3. гербициды
 4. фунгициды
4. Вещество канцерогенного действия вызывает

1. возникновение рака
 2. нарушение развития плода
 3. аллергию
 4. мутации
-
5. Вещества 1 класса токсичности
 1. малотоксичные
 2. чрезвычайно токсичные
 3. высоко токсичные
 4. умеренно токсичные
-
6. Примеры антидотов непрямого действия
 1. активированный уголь
 2. ионообменные смолы
 3. химические реагенты
 4. антиоксиданты
-
7. В случае острого отравления яд поступает в организм
 1. однократно
 2. малыми дозами в течение длительного времени
 3. через желудок
 4. всасывается через кожу
-
8. Какое вещество является ядовитым?
 1. цианид натрия
 2. хлорид натрия
 3. сульфат натрия
 4. все зависит от дозы
-
9. Токсичность - это мера несовместимости вещества
 1. с жизнью
 2. со здоровьем
 3. с нормальной жизнедеятельностью
 4. с нормальным развитием организма
-
10. Активированный уголь, который сорбирует (связывает) токсичные вещества, является антидотом
 1. прямого действия
 2. непрямого действия
 3. косвенного действия
 4. антиоксидантом

Вариант 20

1. Токсическое действие CO на организм обусловлено
 1. нарушением переноса кислорода кровью за счет образования карбоксигемоглобина
 2. нарушением переноса кислорода кровью за счет ее свертывания
 3. нарушением переноса кислорода внутри клеток
 4. разрушением дыхательных ферментов в клетках

2. Циановодород (HCN) относится к классу опасности
 1. Первому
 2. Второму
 3. Третьему
 4. Четвертому

3. Какой из оксидов азота обладает раздражающим и прижигающим действием на дыхательные пути
 1. NO
 2. NO₂
 3. оба вещества
 4. ни одно

4. Основными источниками антропогенного поступления сернистого газа в атмосферу являются

1. сжигание угля
 2. сжигание нефтепродуктов
 3. цветная металлургия
 4. производство бумаги
5. По механизму действия мышьяк является:
 1. кровавым ядом
 2. тиоловым ядом
 3. наркотиком
 4. связывается с рецепторами ацетилхолина
6. При хроническом отравлении ртутью поражается главным образом
 1. нервная система
 2. пищеварительный тракт
 3. сердечно-сосудистая система
 4. органы размножения
7. К какому классу опасности относятся соли свинца?
 1. Первому
 2. Второму
 3. Третьему
 4. Четвертому
8. Какие соединения хрома наиболее токсичны?
 1. соединения Cr(II)
 2. соединения Cr(III)
 3. соединения Cr(VI)
 4. все одинаково токсичны
9. Можно ли смертельно отравиться медным купоросом?
 1. можно
 2. нельзя
10. Что опаснее (исходя из класса опасности)?
 1. соли свинца
 2. неорганические соединения мышьяка
 3. сульфат меди
 4. все одинаково опасны

Второй промежуточный контроль знаний студентов

На втором этапе контроля знаний студентов используются контрольные работы:

Контрольная работа № 1

1. Что понимается под производственным ядом?
2. В каких случаях вероятно воздействие на Вас вредных веществ (на производстве, в быту)?
3. Опишите симптомы отравления оксидом углерода.

Контрольная работа № 2

1. Приведите пример отравления вредными веществами (среди ваших знакомых).
2. Назовите одно из чрезвычайно токсичных веществ.
3. Приведите пример высокоопасного промышленного яда?

Контрольная работа № 3

1. Какой путь попадания вредных веществ в организм наиболее вероятен на Вашем производстве?
2. От чего зависит схема оказания первой помощи при отравлении? Приведите пример.
3. На станции водоочистки произошел выброс хлора. Облако движется к Вашему дому. Ваши действия?

Контрольная работа № 4

1. Дайте характеристику понятия «Токсикология».
2. Что представляет токсичность с биологических и гигиенических позиций?
3. Какова зависимость токсичности от размеров молекул?

Контрольная работа № 5

1. Назовите виды классификаций ядов?
2. Какие показатели характеризуют токсичность вещества?

3. Охарактеризуйте признаки проявления специфического действия токсических веществ?

Контрольная работа 6

1. Чем характеризуется токсичность вещества?
2. Охарактеризуйте токсические вещества биологического происхождения? Приведите примеры.
3. Как стабильность химических веществ влияет на его токсичность?

Контрольная работа 7

1. Какие виды интоксикации вы знаете?
2. Перечислите особенности избирательного действия токсических веществ?
3. Охарактеризуйте влияние параметров микроклимата на токсичность веществ?

Контрольная работа 8

1. Чем характеризуется токсический процесс?
2. От каких свойств зависит токсичность летучих химических веществ?
3. Охарактеризуйте зависимость токсичности от вида, пола, веса и возраста подопытных животных?

Контрольная работа 9

1. Какие задачи решает токсикология как наука?
2. В чем проявляется зависимость токсичности химических веществ от количественного содержания липидов?
3. Охарактеризуйте виды биологических ритмов, влияющих на токсические свойства веществ?

Контрольная работа 10

1. Перечислите факторы окружающей среды, которые оказывают влияние на токсичность ксенобиотиков?
2. Перечислите, какие виды лабораторных животных используются в токсикологических экспериментах? Почему?
3. Охарактеризуйте понятия агонисты и антагонисты?

Контрольная работа 11

1. Охарактеризуйте признаки проявления неспецифического действия токсических веществ?
2. По каким показателям будете оценивать острую токсичность?
3. Что такое – экстраполяция?

Контрольная работа 12

1. В чем проявляется опасность воздействия химических веществ на организм?
2. Расскажите, как реагируют гепатоциты на действие токсического вещества?
3. Назовите этапы токсикологического эксперимента?

Контрольная работа 13

1. От каких факторов зависит выбор вида подопытных животных для проведения токсикологического эксперимента?
2. От каких факторов зависит выбор вида подопытных животных для проведения токсикологического эксперимента?
3. Дайте определение токсикомерии?

Контрольная работа 14

1. Как рассчитать дозу воздействия токсического вещества?
2. Назовите пути поступления токсических химических веществ в организм?
3. Охарактеризуйте особенности механизма метаболизма свинца?

Контрольная работа 15

1. Охарактеризуйте понятие ‘‘риск’’ токсической опасности?
2. Охарактеризуйте раздражающее действие токсических веществ?
3. Дайте характеристику метаболической трансформации токсических веществ?

Контрольная работа 16

1. Охарактеризуйте механизм метаболизма токсических веществ в печени?
2. Назовите особенности поступления химических веществ в организм через кожные покровы?
3. Что представляет понятие ‘‘Растворение’’ в токсикологии?

Контрольная работа 17

1. Охарактеризуйте понятие ‘‘Токсикодинамика’’?
2. Каков механизм выделения токсических веществ через легкие?

3. Какие особенности имеет механизм трансформации металлов?

Контрольная работа 18

1. Охарактеризуйте процесс глюкуроновой конъюгации?
2. Охарактеризуйте пульмотоксическое действие химических веществ?
3. Можно ли прогнозировать величину риска токсической опасности?

Контрольная работа 19

1. Охарактеризуйте методику оценки риска токсической опасности?
2. Что оказывает влияние на накопление токсических веществ в организме?
3. Охарактеризуйте особенности механизма метаболизма ртути?

Контрольная работа 20

1. Охарактеризуйте фазы метаболизма токсических веществ?
2. Охарактеризуйте особенности поступления химических веществ в организм через слизистую желудка?
3. Охарактеризуйте механизм поступления ядовитых веществ в клетки организма?

Контрольная работа 21

1. Чем характеризуется растворимость газов в жидких средах организма?
2. Каков механизм выведения токсических веществ через почки?
3. Охарактеризуйте особенности механизма метаболизма мышьяка?

Контрольная работа 22

1. Охарактеризуйте метод искусственной детоксикации организма?
2. Охарактеризуйте понятие "Токсикокинетика"?
3. Перечислите пути выведения токсических веществ из организма?

Контрольная работа 23

1. Каков механизм депонирования химических веществ в организме?
2. Влияет ли токсичность на передачу генной информации?
3. Охарактеризуйте понятие "Токсикодинамика"?

Контрольная работа 24

1. Какое значение в токсикологии имеет понятие "Рецептор"?
2. Назовите пути поступления токсических химических веществ в организм?
3. Каков механизм выделения токсических веществ через печень?

Контрольная работа 25

1. С какими структурными элементами клеток взаимодействуют токсиканты?
2. Какое значение для развития токсического процесса имеют липиды и протеиды организма?
3. Каков механизм выведения токсических веществ с участием желчи?

2.7. Тематика научно-реферативных докладов (объем текста не более 20 страниц формата А 4, через 1,5 интервала):

1. Задачи токсикологии на современном этапе развития науки.
2. Закономерности токсичности химических соединений.
3. Понятие и значение токсикометрии в изучении токсических веществ.
4. Характеристика основных путей поступления ядов в организм.
5. Дать оценку риска воздействия ядовитого вещества на организм для его здоровья.
6. Дать характеристику путей распределения ядов в организме человека.
7. Понятие и характеристика острых отравлений ядовитыми веществами.
8. Пороговое токсическое действие ядовитых веществ, методы определения.
9. Понятие и характеристика хронических отравлений ядовитыми веществами.
10. Однократное воздействие химических веществ на организм, пороговые концентрации.
11. Пороговые концентрации ядов при хроническом их воздействии на организм.
12. Понятие о кумуляции и привыкании к действию ядов.
13. Радиоактивных вещества. Источники, пути проникновения, кинетика их обмена в организме.
14. Биологическое действие радиации и отдаленные последствия ее воздействия на организм.
15. Классификация ядов и отравлений (исторический аспект).
16. Методы детоксикации ядовитых веществ в организме.
17. Основы оказания медицинской помощи при острых отравлениях

18. Причины, распространенность отравлений алкоголем, социально-генетическая предрасположенность.
19. Острое и хроническое отравление алкоголем, его влияние на адаптивные процессы организма.
20. Характеристика отравлений ядовитыми газообразными веществами.
21. Курение, его влияние на адаптационные процессы в организме человека
22. Методы изучения специфического действия ядовитых веществ в различных тканях и органах организма.
23. Методика экстраполяции данных, полученных в эксперименте с животными на человека.
24. Характеристика токсичности гомологических рядов органических веществ.
25. Характеристика зависимости токсичности от физических и химических свойств органических веществ.

2.8. Вопросы для подготовки к зачету

1. Факторы, определяющие распределение токсических веществ в организме человека
2. Понятие о “рецепторах токсичности”
3. Общие принципы распределения ядов в организме человека
4. Токсикометрия, понятие
5. Санитарно-гигиеническое нормирование токсических веществ
6. Гигиенические стандарты качества окружающей среды
7. Оценка риска воздействия ядовитых веществ на организм человека
8. Методика оценки безопасности химических веществ
9. Предельно-допустимые и временно допустимые концентрации химических соединений
10. Основы токсикокинетики, определение, понятие
11. Критерии нормирования токсичности химических веществ
12. Токсико-кинетические особенности пероральных отравлений
13. Токсико-кинетические особенности ингаляционных отравлений
14. Токсико-кинетические особенности перкутаных отравлений
15. Специфика и механизм токсического действия вредных веществ
16. Специфические факторы связанные с токсичностью химических агентов
17. Специфические факторы, связанные с путем воздействия токсических веществ
18. Транспорт токсических веществ через клеточные мембраны
19. Теория неионной диффузии
20. Биохимические основы токсического действия
21. Воздействие химических веществ на популяции и экосистемы
22. Расчетные методы определения токсикологических характеристик веществ
23. Расчетные методы определения параметров токсичности
24. Источники образования радионуклидов
25. Пути поступления радиоактивных веществ в организм
26. Кинетика обмена, распределение и выведение радионуклидов
27. Характеристика токсического действия ядовитых веществ на организм человека
28. Особенности почечного пути очищения организма от чужеродных веществ
29. Иммунные механизмы сохранения химического гомеостаза
30. Особенности вне почечного пути очищения организма от чужеродных веществ
31. Особенности организма, влияющие на проявление токсичности
32. Основные факторы, определяющие токсичность ядов
33. Комбинированное действие ядов и других вредных веществ
34. Понятие о кумуляции и привыкании к ядам
35. Токсический эффект при воздействии нескольких ядов
36. Однократное воздействие ядов на организм
37. Классификация ядов и отравлений
38. Общие принципы диагностики и лечения отравлений
39. Хроническое воздействие ядов на организм
40. Токсическое поражение органов и систем организма человека
41. Токсическое поражение нервной системы организма человека
42. Токсическое поражение легких
43. Токсическое поражение сердечно-сосудистой системы
44. Токсическое поражение печени
45. Токсическое поражение почек

46. Методы детоксикации организма человека
47. Основные понятия о детоксикации
48. Естественная и искусственная детоксикация
49. Антidotная детоксикация
50. Проблема обратимости нарушенных функций в клинической токсикологии
51. Отравление лекарствами
52. Отравления алкоголем и его суррогатами
53. Отравление веществами прижигающего действия
54. Отравление кислотами, щелочами, окислителями
55. Отравление фосфорорганическими веществами
56. Отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка
57. Общие токсикологические характеристики
58. Острое отравление окисью углерода
59. Отравление сероводородом и сероуглеродом
60. Отравление углекислым газом
61. Оценка воздействия на организм табачного дыма
62. Отравления ядами животного происхождения
63. Общие принципы токсичности животных и растительных ядов
64. Отравления ядами растительного происхождения

2.9. Критерии оценки знаний студентов

Итоговый контроль знаний проводится в форме Зачета

Нормы оценки знаний предполагают учет индивидуальных особенностей студентов, дифференцированный подход к обучению, проверке знаний и умений.

В устных ответах студентов на зачете, в сообщениях и докладах, а также в письменных видах работ оцениваются знания и умения по пятибалльной системе. При этом учитываются: глубина знаний, полнота знаний и владение необходимыми умениями (в объеме программы); осознанность и самостоятельность применения знаний и способов учебной деятельности, логичность изложения материала, включая сообщения, выводы (в соответствии с заданным вопросом), соблюдение норм литературной речи.

Требования к зачету по дисциплине

Зачет сдается в конце семестра. Форма сдачи зачета – устная. Необходимым допуском к зачету является сдача текста и защита научно-реферативного доклада объемом не более 20 страниц машинописного текста, а также в случае пропуска лекций рефератов по темам пропущенных лекций, отработка всех тем практических занятий, получение положительных оценок по тестам промежуточного контроля знаний по дисциплине. В предлагаемом билете имеется три вопроса, на которые студент должен дать развернутый ответ. При этом показать знание теории и продемонстрировать свободную ориентацию в указанном материале, знание понятий и терминологии, ответить на уточняющие вопросы. Выполнение указанных требований оценивается оценкой «зачтено».

3. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

3.1. Рекомендуемая литература

а) основная литература:

1. Мирошниченко А.Н. Основы токсикологии в БЖД. Учебное пособие. Благовещенск.- Изд. АмГУ, – 2004, 136 с.
2. Мирошниченко А.Н. Основы токсикологии в БЖД. Учебное пособие. Благовещенск.- Изд. АмГУ, – 2005, 136 с.
3. Мирошниченко А.Н. Медико-биологические основы БЖД. Учебное пособие. Благовещенск.- Изд. АмГУ, – 2005, 156 с.
4. Мирошниченко А.Н. Основы физиологии человека. Учебное пособие. Благовещенск.- Изд. АмГУ, – 2005, 152 с.

б) дополнительная литература:

1. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения. Под ред. И.С. Бадюгина. М., 1992.-334 с.
2. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Изд. 7. Под ред. Н.В. Лазарева и Э.Н. Левиной. Л., Т. 1., 1976.-592 с.; Т. 2., 1976.-624 с.; Т. 3., 1977.-608 с.

3. Вредные вещества в промышленности: Справочник. Под ред. Э.Н. Левиной и И.Д. Гадаскиной. Л., 1985., -464 с.
4. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л., Медицина, 1986,-280 с.
5. Голубев А.А., Люблина Е. И., Толоконцев Н.А., Филлов В.А. Количественная токсикология. Л., Медицина, 1973.-387 с.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. Основы патохимии. СПб., 2000.-687 с.
7. Критерии оценки риска для здоровья населения приоритетных химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Методические рекомендации. М., 2000. – 53 с.
8. Кустов В.В., Тиунов Л.А., Васильев Т.А. Комбинированное действие промышленных ядов. М., 1975.-256 с.
9. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб, 2002.
10. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия. СПб., 2000.-192 с.
11. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. - М.: Медицина, 2002-416 с.
12. Мирошниченко А.Н. Основы токсикологии в безопасности жизнедеятельности. Учебное пособие. Благовещенск. – 2004. – 136 с.
13. Мирошниченко А.Н. Основы физиологии человека. Учебное пособие. Благовещенск. – 2005. – 152 с.
14. Левина Э.Н. Общая токсикология металлов.-Л.: Медицина, 1972-184 с.
15. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия. СПб., 2000.-192 с.
16. Лужников Е.А. Клиническая токсикология.-М.: Медицина, 2002-416 с.
17. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Физиогемотерапия острых отравлений. М., Мед-практика-М, 2002.- 200 с.
18. Общая токсикология. Под. общей ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова, М. 2003.
19. Ершов Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М., Медицина. 1983.
20. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. – Л.: Наука, 1982. –186 с.
21. Онищенко Г.Г. Проблема химических воздействий в Российской Федерации и задачи здравоохранения. Здоровье населения и среда обитания. № 11 (128), 2003.- с. 35-39.
22. Основы общей промышленной токсикологии (руководство). Под ред. Н.А. Толоконцева и В.А. Филова. – Л.: Медицина, 1976. – 304 с.
23. Профилактическая токсикология. Под ред. Н. Ф. Измерова. - М., Центр международных проектов ГННТ, 1984, с. 223.
24. Саноцкий И.В. Вопросы теории предельно допустимых концентраций в
25. Тиунов Л.А., Кустов В.В. Токсикология окиси углерода. - М.: Медицина, 1980. - 286 с.
26. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Под ред. А.А. Каспарова и И.В. Саноцкого. М., 1986.-428 с.
27. Трахтенберг И.М. Книга о ядах и отравлениях. Очерки токсикологии.-Киев: Наукова Думка, 2000.-360 с.
28. Ужегов Г.Н. Острые отравления. М., Диля, 2002.- 192 с.
29. Шицкова А.П., Рязанова Р.А. Гигиена и токсикология пестицидов. - М.: Медицина, 1975. - 191 с.

3.2. Перечень материалов по проведению учебных занятий:

3.2.1. Методические указания, выдаются студентам для выполнения практических занятий по следующим темам:

1. Организационные вопросы по подготовке к практическим занятиям, правила оформления выполненных практических работ. Расчеты токсикометрических показателей – 6 часов.
2. Изучение токсикодинамики ядовитых и вредных веществ – 6 часов.
3. Изучение механизмов токсикокинетики ядовитых веществ в организме – 6 часов.

3.2.2. Видеофильмы по отравляющим веществам, средствам защиты (медиаотека АмГУ).

- 3.2.3. Программно-поисковые системы "Гарант", "Консультант плюс" (компьютерный класс кафедры БЖД, интернет-класс АмГУ)
- 3.2.4. Специализированная учебная лаборатория по безопасности жизнедеятельности кафедры БЖД (определение ПДК химических веществ).

2. График самостоятельной работы студентов

№ раздела дисциплины	Тема самостоятельной работы	часы	Дата контроля	Форма контроля
1	История развития токсикологии как науки. Подготовка реферата (научного доклада)	5/10	сентябрь	Контрольная работа
2	Исследования по токсической оценке ядовитых веществ в зависимости от их физико-химических характеристик.	6/12	октябрь	Контрольная работа
3	Исследования по влиянию внешних факторов окружающей среды на доксикодинамику ядовитых веществ в организме. Подготовка реферата (научного доклада)	6/12	октябрь	Контрольная работа
4	Исследования по влиянию внешних факторов окружающей среды на токсикокинетику ядовитых веществ в организме. Подготовка реферата (научного доклада)	6/12	ноябрь	Контрольная работа
5	Исследования механизмов детоксикации (антидотов) вредных веществ в организме.	4/9	ноябрь	Контрольная работа
6	Всего часов 27, в т.ч. на написание реферата (научного доклада) – 10 час.	27/55	декабрь	Контрольная работа

3. Методические рекомендации для проведения самостоятельной работы студентов

Самостоятельная работа студентов при изучении дисциплины «Основы токсикологии» включает выполнение контрольной работы в виде программированного контроля.

4. Методические рекомендации по проведению практических занятий по дисциплине

4.1. Рекомендуемая тематика практических занятий

1. Расчеты токсикометрических показателей – 6 часов.
 2. Изучение токсикодинамики вредных и ядовитых веществ – 6 часов.
 3. Изучение механизмов токсикокинетики ядовитых веществ в организме – 6 часов.
- Всего – 18 часов.
Всего – 18 часов.

4.2. Рекомендуемые вопросы для подготовки к практическим занятиям изложены в рабочей программе по дисциплине «Основы токсикологии»

4.3. Рекомендуемые формы проведения, оформления и контроля практических занятий
В соответствии с методическими рекомендациями и указаниями проводится выполнение практических заданий в форме ответов на вопросы в виде рисунков и схем.

5. Содержание курса лекций по дисциплине:

- Тема 1. Классификация ядов и их влияние на органы и системы организма
1. Введение
 2. Классификации ядов
 3. Основные определения
 4. Причины острых отравлений
 5. Причины попадания ядов в организм

6 Классификация СДЯВ.

6.1. Особенности отравлений СДЯВ.

1. Введение. Понятие о токсикологии.

В окружающей человека среде присутствуют химические вещества, обладающие токсическими свойствами, ядовитые растения и ядовитые животные. Вследствие производства огромного количества химических соединений, широко применяемых для сельскохозяйственных, производственных, бытовых, медицинских и других целей, сложилась так называемая токсическая ситуация. Ежегодно синтезируется несколько тысяч и вводится в практику несколько сотен новых химических средств. Многие из них в результате нарушения условий техники безопасности при производстве, использовании и хранении могут стать причиной острых и хронических отравлений.

По данным центров по лечению отравлений, среди госпитализированных наибольшее число случаев составляют больные с острым О. различными лекарственными средствами, в основном психотропного действия (60—30,4%); алкоголем и его суррогатами (40—10,6%); фосфорорганическими инсектицидами (6,3—1,8%); препаратами бытовой химии — кислотами и щелочами, преимущественно уксусной эссенцией (28,8—7,6%).

Значительную долю пострадавших от острых О. составляют дети (см. Отравления острые у детей). 1. Токсикология, понятие, характеристика.

Токсикология — это наука медицинская. Название ее происходит от двух греческих слов: *toxikon* — яд и *logos* — учение, следовательно токсикология — это наука о ядах и их действии на организм (человека или животного).

В начале XX в токсикологию рассматривали как науку, состоящую из двух больших частей: 1. Медико-физиологическую или медицинскую токсикологию; 2. Химическую токсикологию или токсикологическую химию (судебная химия).

Методологические проблемы токсикологии представлены следующими аспектами: 1. Изучение патологического процесса, вызванного химическими соединениями; 2. Разработка теории механизма действия токсических агентов; 3. Изучение патогенеза токсического отравления; 4. Изучение клинических проявлений токсического отравления.

Задачи токсикологии могут быть представлены: 1. Изучение взаимодействия химических компонентов среды обитания с живыми системами на различных уровнях их структурно-функциональной организации; 2. Предотвращение интоксикаций и их последствий; 3. Распознавание и лечение интоксикаций и их последствий.

С позиций общей патологии в токсикологии можно выделить следующие виды воздействий на организм: 1. Экстремальное воздействие (внезапный химический удар) большой интенсивности на организм является наиболее опасным, так как не успевают за малый промежуток времени включиться компенсаторные механизмы; 2. При медленном (постепенном) поступлении в организм смертельной дозы яда компенсаторные возможности частично успевают включиться и наряду с характерными проявлениями действия яда отмечаются признаки этого компенсаторного действия; 3. При повторном поступлении в организм малых количеств химического раздражителя время позволяет организму реализовать адаптивные и компенсаторные возможности.

В этом случае рассматриваются общие принципы, механизмы токсичности, которые определяют основные формы развития химической патологии. Следует отметить, что при рассмотрении общих механизмов токсичности целесообразно руководствоваться дифференцированными и интегральными подходами к оценке токсических эффектов химических соединений на различных уровнях структурно-функциональной организации живых систем: организменном, органо-тканевом, клеточном, субклеточном и молекулярном. Например, одним из общих механизмов действия синаптических ядов является нарушение координированной функции синапса как саморегулирующейся системы, а мембранотоксические вещества изменяют проницаемость мембран вследствие нарушения интегративных процессов, обеспечивающих их структурно-функциональную целостность.

Основной принцип взаимодействия яда с организмом сводится к нарушению равновесия со средой обитания, то есть нарушение гомеостаза. В этом случае общие механизмы токсического действия можно условно разделить на структурно-функциональные (на организменном, системном и органном уровнях) и биохимические (на клеточном и субклеточном — молекулярном).

Потенциальные возможности отравлений заложены в широчайшем использовании химических средств в медицине, промышленности и быту, а также в их доступности населению. Каждого человека окружает более 10000 потенциально токсичных веществ. В токсикологии количество частных вопросов, механизмов действия разнообразных веществ возрастает очень быстро.

В токсикологии ядом, или ядовитым веществом, условно называют такое химическое соединение, которое поступив в организм в малых количествах и действуя на него химически или физико-химически при определенных условиях, способно привести к болезни или смерти.

Под отравлением, или интоксикацией понимают нарушение функций организма под влиянием ядовитого вещества, что может закончиться расстройством здоровья или даже смертью.

Понятие "яд", это понятие принятое условно в токсикологии. Ядовитые вещества могут образовываться или накапливаться в организме человека в процессе жизнедеятельности, при заболеваниях (инфекциях, нарушение обмена, неполноценное питание). Например, в организме человека постоянно вырабатываются гормоны, которые в больших количествах действуют как яды (гормон щитовидной железы, вызывает тиреотоксикоз). Но в тоже время многие ядовитые вещества (мышьяк, ртуть, алкалоиды, барбитураты) в малых дозах вводятся в организм в качестве лекарств.

Абсолютных ядов, т.е. химических веществ, способных приводить к отравлениям не существует, но химическое вещество становится ядом лишь при определенных условиях. Эти условия разнообразны: ядовитое действие химических веществ связано прежде всего с их количеством (дозой), затем с условиями применения, состоянием организма (возраст, здоровье, хронические болезни). Например, сульфат бария при приеме внутрь не ядовит, так как нерастворим в воде и соляной кислоте желудка, а хлорид бария при приеме внутрь ядовит, так как растворяется в воде; или при введении в в желудок двуххлористой ртути (сулема) ядовита, а однохлористая – неядовитая, так как не растворяется в жидкостях организма. При введении в организм имеют значение другие вещества, вместе с которыми и вводится яд в организм. При этом действие одних ядов в присутствии других веществ может усиливаться (например, барбитураты и алкоголь) – проявляется синергизм, а действие других ядов – ослабляется (например, кислота и щелочь) – проявляется антагонизм.

Введенное в организм ядовитое вещество распределяется прежде всего часто неравномерно: одни из веществ попадают главным образом в кровь (например, этиловый алкоголь), другие распределяются по другим органам и тканям. Организм борется с введенным ядовитым веществом. Ядовитое вещество выводится из организма с рвотными массами, мочой, экскрементами, потом, дыханием.

Многие химические вещества вступают во взаимодействие с различными жидкостями и тканями организма (например, соединения металлов с белком образуют альбуминаты, а алкалоиды образуют комплексные соли).

Химические вещества органической природы подвергаются в организме многочисленным превращениям (метаболизм), которые протекают по 4 основным типам: 1. Окисление; 2. Восстановление; 3. Гидролиз; 4. Синтез.

При этом количество превращений, протекающих при окислении, восстановлении и гидролизе очень велико, а синтез встречается значительно реже. Большинство химических веществ подвергается превращениям в организме в две фазы. В первой фазе протекают реакции окисления, восстановления, гидролиза, а во второй фазе – протекают реакции синтеза. Для некоторых веществ характерной является лишь одна фаза. Например, метаболизм этилового спирта до ацетальдегида, уксусной кислоты и углекислоты. В процессе метаболизма в подавляющем большинстве случаев образуются менее токсичные вещества, а в отдельных случаях, наоборот, менее токсичные вещества переходят в более токсичные (например, тиопентал превращается в этаминал).

2. Классификации ядов

При характеристике О. используют существующие классификации ядов:

1. по принципу их действия (раздражающие, прижигающие, гемолитические и др.);
2. по «избирательной токсичности» (нефротоксические, гепатотоксические, кардиотоксические и др.).

3. В зависимости от пути поступления ядов в организм различают ингаляционные (через дыхательные пути), пероральные (через рот), перкутанные (через кожу), инъекционные (при парентеральном введении) и другие отравления.

4. Клиническая классификация строится на оценке тяжести состояния больного (легкое, средней тяжести, тяжелое, крайне тяжелое О.), что с учетом условий возникновения (бытовое, производственное) и причины данного О. (случайное, суицидальное и др.) имеет большое значение в судебно-медицинском отношении.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВИТЫХ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ТОКСИКОЛОГИИ.

1.1. Характеристика общепринятых классификаций ядов

Отнесение тех или иных веществ к ядам условно, т.к. токсичность многих из них обусловлена не столько качеством, сколько количеством попавшего в организм вещества. В настоящее время человечество располагает несколькими миллионами химических соединений, многие из которых при определенных обстоятельствах могут стать источником отравлений. Многообразие условий, необходимых для того, чтобы чужеродное химическое вещество проявило токсическое действие, привело к попыткам дать широкое определение понятия "яды". К ядам относят "... любое вещество, которое, проникнув в живой организм (независимо от пути) в сравнительно большом количестве, один или несколько раз, через весьма короткие промежутки времени или в малых количествах, но повторенных на протяжении времени, вызывает временно или на долгий срок, путем физико-химического воздействия, более или менее тяжелые нарушения одной или нескольких функций, способных повлечь за собой даже смерть". Яды рассматриваются в качестве химических факторов нарушения гомеостаза [Голиков, 80].

В действии на различных представителей растительного и животного мира яды проявляют избирательность, что позволяет выделить вещества, ядовитые преимущественно для растений (гербициды), бактерий (бактерициды), насекомых (инсектициды).

Можно выделить четыре вида классификации ядов:

Их классификация условна.

1 группа ядовитых и сильно действующих веществ включает летучие органические соединения, и определяются в действии с химическим паром. Они являются наиболее опасными.

2 группа включает органические вещества различной химической природы. Выделяются (изолируются) 96⁰ подкисленным спиртом. К ним относятся антифебрин, алкалоидные вещества, а также синтетические средства, 70⁰ градусным спиртом могут выделяться фенолы и полифенолы.

3. группа – химические вещества, растворенные в химических растворителях (пестициды).

4. группа – соединения металлов, мышьяка, сурьмы.

5 группа – химические вещества выделяются диамуон при участии минеральных кислот и щелочей.

6 группа – соли фториста и кремне-фториста водородных кислот, а также окиси серы, углеродом и водородом.

Вид классификации:

I. По агрегатному состоянию (способу проникновения):

1. газы;

2. пары;

3. аэрозоли;

4. жидкие;

5. твердые;

6. смешанные.

II. По химическому строению (характерные действия этого вещества):

1. органические;

2. неорганические;

3. смешанные.

III. По растворимости:

1. не растворимые;

2. растворимые;

в воде, жирах и органических растворителях.

IV. По дисперсности (определяет глубину проникновения в организм, чем меньше частица, тем глубже проникает):

1. крупнодисперсные;

2. среднедисперсные;

3. мелкодисперсные.

V. По степени опасности:

1. чрезвычайно опасные;

2. высоко опасные;

3. умерено опасные;

4. малоопасные.

Класс опасности устанавливается для воздуха рабочей зоны при введении ядовитых веществ в желудок, через кожные покровы, через дыхательную систему.

1.2. Характеристика общей принятой классификации ядов.

Отнесение механических ядов условно, так как токсичность многих из них обусловлена не столько качеством, сколько количеством попавшего в организм вещества.

В наше время человечество располагает многими химическими веществами, которые могут стать источниками отравления.

К ядам относится любое вещество, которое, проникнув в живой организм (независимо от пути поступления) в сравнительно небольшом количестве (или несколько раз через короткие промежутки времени) либо в малых количествах, но повторенных на протяжении определенного времени, вызывает временное или продолжительное физико-химическое воздействие, более или менее тяжелые нарушения одной или нескольких функций, способных повлечь за собой смерть.

Яды рассматриваются в качестве химических факторов нарушения гомеостаза.

В действии на различных представителей растительного и животного мира яды проявляют избирательность, что позволяет выбрать ядовитые вещества преимущественно для бактерий – бактерициды, растений – гербициды, насекомых – инсектициды.

Можно выделить четыре классификации ядов:

1. Химико-биологическая.

2. Биохимическая, дополненная физиологии.

3. Патофизиологическая.

4. Клиническая.

I. Химико-биологическая подразделяется на яды небиологической природы и биологической природы.

Яды небиологической природы:

1. Неорганические вещества.

К ним относятся простые вещества (металлы и неметаллы), например ртуть, свинец, мышьяк, химические соединения (соединения металлов или соли тяжелых металлов, а также соединения неметаллов – кислоты, основания, цианиды, соли мышьяка и фосфора.

2. Органические вещества:

- 1) углеводы и их гомологи (производные метана, этана, дихлорэтана и др.);
- 2) группа спиртов и гликолей (метанол, этиленгликоль);
- 3) группа эфиров, альдегидов, кетонов (диоксан, ацетон, формальдегид);
- 4) циклические и гетероциклические соединения (амидо- и нитросоединения бензола, фенол, хлоридные, нафталины, фенилгидразин, и др.);
- 5) элементарно-органические соединения (фосфор органический и хлор органический);
- 6) полимеры акрилопласты, фенопласты, эпоксидные смолы;

Яды биологической природы:

- яды бактерий;
- яды растений;
- яды животных.

К ядам бактерий относятся: ботулиновый, столбнячный, дифтерийный, холерный токсины.

К ядам растений – яды низших растений (грибы и паразитические грибы), яды высших растений (алкалоиды, гликозиды, токсальгумены).

К ядам животных – яды беспозвоночных и позвоночных или рыб, пресмыкающихся, земноводных.

II. Взаимодействие ядов с ферментами.

III. В патофизиологической наибольшую группу составляют гипоксичные яды.

IV. Предусматривает деление ядов по принципу органотропности (гипотоксичные), нефротоксическое (почки), нейротоксические (нервная система) и их преимущественное воздействие на различные биологические структуры (на клетку – мембранотоксическое и цитотоксическое).

В условиях хронической интоксикации проявляется эмбриотоксическое, пиротогенное действие, мутагенное, онкогенное действие ядов.

II. ПОНЯТИЕ ТОКСИЧНОСТИ.

В общем биологическом плане, понятие токсичность – это широко распространенное в живой природе явление, так как взаимодействие ядов с биологическими системами, выражением которого является токсичность проявляющаяся на всех уровнях организации и развитии живых организмов, начиная от низших растений и кончая высшими животными.

В эволюционном плане это позволяет рассматривать яды не только как вредные компоненты среды обитания, но и как фактор способствовавших в процессе борьбы за существование выработки залу механизмов, обеспечивающих сохранности видов.

С точки зрения гигиенической: токсичность, в ее начальных проявлениях, - это критерий вредности (порог вредного действия).

Для клиницистов: токсичность – один из факторов, определяющих тяжесть отравления, то есть степень риска возникновения отравления.

Токсичность химической природы – это способность химических соединений вызывать нарушение в результате взаимодействия с макромолекулами биологических систем.

Токсичность биологической природы – это явление, основанное на способности живых организмов реагировать на экзогенные химические вещества.

Токсичность фенологической природы – это степень химического воздействия, нарушающая функционирование биологических систем на разных уровнях.

Токсичность биолого-химической природы – это результат вмешательства ксенобиотиков в течение биохимических реакций, приводящим к нарушению процессов жизнедеятельности (ксенобиотики – вещества, которые в природе не существуют, они созданы исключительным путем).

Токсичность патологической природы – это мера химического повреждения тканей и нарушения гомеостаза.

Токсичность фармакологической природы – это выраженность побочного действия лекарств и риск уменьшения широты терапевтического действия этих лекарств.

Токсичность судебной медициной природы – это возможность неблагоприятного влияния на состояние биоценоза и функционирования экосистем.

Токсичность социальной природы – это опасность химического загрязнения окружающей среды (токсическая опасность).

Понятие токсичность постепенно приобретает значение определяющего слова в характеристике вызываемого ядом повреждения ткани (нейротоксичность, гепатоксичность, нефротоксичность).

В этом случае можно явление токсичности рассматривать с позиции общей патологии.

Общая патология содержит три части:

1. Общее учение о болезнях – это изучение общих закономерностей возникновения течения и исхода болезней.
2. Изучение типовых патологических процессов, составляющих основу разнообразных заболеваний (повреждение тканей, воспаление, генетические составления, патологическая

регенерация, опухолевый рост, патологические расстройства иммунитета, шок, инфекционный процесс...).

3. Общие принципы лечения различных болезней.

Применительно к общей патологии явления токсичности может быть охарактеризовано как причина заболевания химической этиологии (отравление) и как фактор вызывающий химическое повреждение тканей (типовой патологический процесс), следствием которого является формирование патологического состава.

Совокупность явлений формирующих патологический процесс определяет исход отравления, что и составляет содержание понятия токсичность.

Избирательному действию отводится роль пускового механизма в формировании патологического состава в соответствии с закономерностями общей патологии.

Патологическим процессом закономерно возникающую в организме последовательность реакций на повреждающие действия патологического фактора.

Если этим фактором является химическое воздействие, то при определенных условиях возникает патологическое состояние, которое называется интоксикацией.

В основе развития интоксикации лежит ряд факторов:

1. Факторы, связанные с химическими и физико-химическими свойствами самого яда.
2. Факторы, обусловленные биологическими особенностями организма (видовые, генетические, возрастные, половые различия в чувствительности к ядам, влияние биоритмов на токсический эффект).
4. Факторы окружающей среды (температура, уровень концентрирующей радиации, барометрическое давление).

III. Специфическое действие проявляется наиболее ярко в ранней стадии острых отравлений (токсическая стадия).

Неспецифическое – проявляется во второй клинической стадии отравления – соматогенной, наступающей после удаления или разрушения токсического агента, проявляется в виде «следового» поражения структуры и функции различных органов и систем организма.

Специфическое действие избирательно затрагивает какую-либо первую биохимическую систему (рецептор, фермент, гормон) в то время как неспецифическое действие охватывает эффекты, проявляемые независимо от точки приложения действия яда.

Специфическое действие более отчетливо проявляется при применении сублимальных или минимальных смертельных доз в случае отравления заведомо смертельными дозами яда.

Соотношение специфических и неспецифических эффектов может быть различными в зависимости от продолжения контакта организма с химическими веществами.

Для острой химической патологии характерными является следующая последовательность эффектов при которой специфическое действие предшествует общим эффектами и имеет значение пускового механизма.

В начальном периоде хронической интоксикации практически всегда отсутствуют изменения характерные для специфического действия яда и на первый план выступают явления связанные с нарушением стабильности функций ряда органов и систем. Особенно те, которые отвечают за регуляцию этих органов и систем.

Избирательность не специфического действия ядов связана с действием на рецептор, а общее действие, обусловлено накоплением активных радикалов и водорастворимых перекисей, способность проницаемость клеточных мембран.

В качестве примера – повышение степени избирательностью действия можно привести окись углерода (CO). CO взаимодействует с гемоглобином и при этом образуется карбоксигемоглобин, который не может переносить кислород.

Образование карбоксигемоглобина приводит к торможению оксигенации гемоглобина, приводит к нарушению транспортной функции крови и развитию гемической гипоксии.

Установлено, что наряду с образованием карбоксигемоглобина может происходить взаимодействие угарного газа с другими железосодержащими глобинами (гемоглобин, цитохромоксидан).

Действие химических веществ на печень:

В результате воздействия химических патологий выделяют несколько патологических механизмов поражения печени:

1. Перекисное окисление липидов (жиров).
2. Повреждающее действие ионов кальция.
3. Адсорбция белков на мембранах.
4. Изменение фазового состояния липидов в мембранах.
5. Осмотическое поражение в результате механического растяжения.
6. Изменение pH среды.

Особое значение химических патологий предается роли перекисного окисления липидов. К числу таких ядов вызывающих повышенное образование липоперекиси и снижения антиокислительной активности в печени относят в первую очередь гипато-тропные яды:

- этанол;

- сульфиды гидразина;
- четыреххлористый углерод;
- желтый фосфор;
- соединения брома;

Усиление перекисного окисления липидов является универсальным фактором повышения проницаемости мембран, то есть этот процесс может быть непосредственным механизмом разрушения печени.

Все это позволяет отнести усиление перекисного окисления липидов к общим механизмам токсичности.

При интоксикации четыреххлористым углеродом, повреждения проницаемости клеточных оболочек сопротивляется усилительным проникновением кальция в гепатоциты.

Ионы кальция монологически очень активны, они способны вызывать глубокие изменения внутриклеточного метаболизма и приводит в конечном итоге к появлению некротических очагов и гибели клетки.

Это происходит в результате резкого перераспределения кальция в гепатоцитах.

Нарушение ценности клеточных мембран происходит в следствие:

1. Усиления перекисного окисления липидов, входящих в состав клеточной оболочки.
2. Блокады сульфгидрильных групп белковых молекул, составляющих основу биологидран.

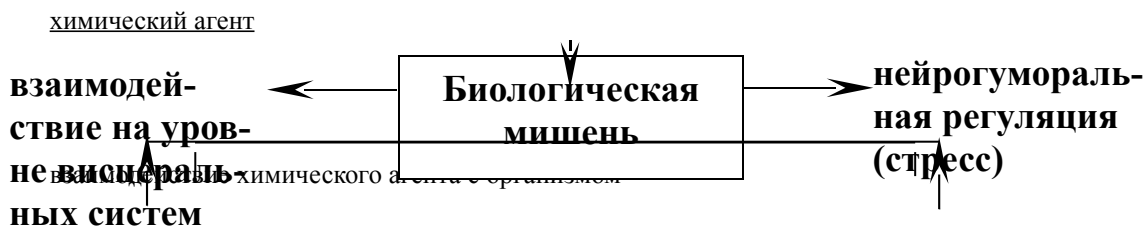
При этом повреждается мембрана за счет проникновения в гепатоциты ионов кальция по электрохимическому механизму действия.

В хронической химической патологии, когда идет повторное воздействие минимума количеств токсических агентов исключительное значение имеют общие адаптивные и компенсаторные механизмы, которые стирают грань между специфическими и неспецифическим.

В острой химической патологии выделяются две категории явления:

1. Первичная реакция организма на «химическое вторжение» (воздействие на биологическую мишень).
2. Вторичные эффекты опосредованного вовлечения в патологический процесс другими функциями системами организма.

Первичная реакция чаще всего определяется избирательности действие яда на ту или иную функциональную систему, в то время как вторичные эффекты носят интегральный характер.



3. Основные определения

Профессиональное заболевание – заболевание, вызванное воздействием вредных условий труда.

Острое профессиональное заболевание – заболевание, возникшее после однократного (в течение не более одной рабочей смены) воздействия вредных профессиональных факторов.

Под профессиональной заболеваемостью понимается число лиц с впервые установленным заболеванием в текущем календарном году, отнесенное к числу работающих (на конкретном предприятии, отрасли, министерства, и т.д.).

Отравления — заболевания, развивающиеся вследствие однократного экзогенного воздействия на организм человека или животного химических соединений в количествах, вызывающих нарушения физиологических функций и создающих опасность для жизни.

Профессиональное отравление – острая или хроническая интоксикация, вызванная вредным химическим фактором в условиях производства.

Острым профессиональным отравлением называется заболевание, возникшее после однократного воздействия вредного вещества на работающего.

4. Причины острых отравлений

Причиной острых О. являются различные по своей структуре токсические вещества, которые по цели их применения могут быть разделены на следующие группы:

1. промышленные яды, используемые в промышленной среде в качестве растворителей, топлива, химических реактивов и др.;
2. ядохимикаты сельскохозяйственные, применяемые для борьбы с вредителями и повышения урожайности (инсектициды, гербициды и пр.);
3. лекарственные средства;
4. средства бытовой химии; биологические, растительные и животные яды;
5. природные ядовитые газы, которые образуются в районах действующих вулканов и при землетрясениях;

6. боевые отравляющие вещества.

При социально-гигиеническом анализе этиологии острых О. важно определение условий их возникновения. Производственные О. связаны с авариями или нарушениями техники безопасности на производстве и обычно имеют массовый характер. Однако в общем количестве О. бытовые составляют более 90%.

Причины попадания ядов в организм

Причины попадания ядов в организм разделяют на две основные категории:

субъективные, непосредственно зависящие от поведения пострадавшего;

объективные, связанные с конкретно создавшейся токсической ситуацией. Однако в каждом случае О. обычно можно обнаружить причины обеих категорий.

Субъективные причины — О. связано в основном со случайным (ошибочным) или преднамеренным (суицидальным) приемом различных химических средств. К случайным относят О. в результате передозировки лекарственных средств при самолечении, алкогольные интоксикации, ошибочное употребление в пищу ядовитых грибов и растений, укусы ядовитых змей и насекомых.

Криминальные случаи О. возникают вследствие использования токсических веществ с целью убийства или развития у потерпевшего беспомощного состояния. При этом с целью убийства обычно применяют токсические вещества (например, соединения таллия), симптоматика поражения которыми появляется после определенного бессимптомного периода. В наиболее частых случаях умышленных О. с целью ограбления используют препараты психотропного действия, быстро вызывающие у пострадавшего беспомощное состояние с расстройством сознания, сходное по внешним признакам с алкогольным опьянением.

К объективным причинам, определяющим рост числа острых О., относят напряженность современных условий жизни, вызывающих у некоторых людей потребность в постоянном приеме успокаивающих средств. Особое место отводят хроническому алкоголизму и токсикоманиям. К числу других причин О. относится самолечение, а также употребление токсических доз лекарств или химических препаратов для внебольничного прерывания беременности, особенно в странах, где запрещены аборты.

6. Классификация СДЯВ.

К сильнодействующим ядовитым веществам относятся различные химические вещества, используемые в промышленности в качестве сырья, промежуточных или конечных продуктов. Источником этих соединений могут быть различные промышленные предприятия, непосредственно занимающиеся производством химических веществ, а также использующие различные ядовитые вещества в производственном процессе, различные объекты народного хозяйства (водопроводные станции, промышленные холодильники, мясокомбинаты), имеющие для производственных целей большие запасы жидкого хлора, аммиака. Помимо этого многие ядовитые вещества постоянно транспортируются по железным дорогам, используются в качестве пестицидов, гербицидов и других ядохимикатов в сельском хозяйстве.

Потенциальная опасность сильнодействующих ядовитых веществ заключается в возможности их выхода в окружающую среду в результате производственных аварий, нарушения технологии производственного процесса, хранения химических веществ и отходов химического производства, правил транспортировки, катастрофы на производстве, транспорте, в результате пожаров. Последние могут вести к образованию во время горения взрыва ядовитых продуктов горения. Попадая в воздух, заражая воду, почву, эти соединения становятся причиной массовых О., нередко протекающих с большим числом жертв. Одной из наиболее известных является технологическая токсикологическая катастрофа в г. Бхопале (Индия) в 1984 г., когда в результате взрыва и выхода в воздух метилизоцианата получили отравление несколько тысяч человек, около 3 тыс. из них погибли. Массовые отравления сильнодействующими отравляющими веществами могут возникать в результате попадания их в организм с водой, пищей, а также употребления в качестве алкогольных напитков (метанол, этиленгликоль и другие опасные суррогаты алкоголя).

Проявления токсического действия этих веществ разнообразны и обусловлены свойствами и количеством яда, особенностями организма и факторами окружающей среды. Химическое строение и свойства сильнодействующих отравляющих веществ определяют их действие и степень токсичности, во многом обуславливая способность проникновения в организм, характер и механизм действия и поведение яда во внешней среде, особенности заражения и распространения.

Помимо таких факторов, как возраст, наличие хронических и перенесенных до О. острых заболеваний, беременности и др., на развитие О. неблагоприятно влияют различные факторы окружающей среды: повышение температуры, влажности воздуха, атмосферного давления, вибрация, шум, наличие других вредных веществ в воздухе. В экстремальных условиях аварии или катастрофы возможен выброс нескольких различных сильнодействующих отравляющих веществ и соответственно комбинированное или сочетанное действие ядов.

1. По показателям токсичности все промышленные яды разделяют на четыре класса: чрезвычайно опасные, высокоопасные, умеренно- и малоопасные, при этом предельно допустимая концентрация их в воздухе рабочей зоны составляет для ядов первого класса опасности менее 0,1 мг/м³ второго класса — 0,1—1 мг/м³ третьего и четвертого 1,1—10 и более 10 мг/м³ соответственно.

2. По эффекту биологического действия сильнодействующие отравляющие вещества делят на яды преимущественно раздражающего, прижигающего, удушающего, общетоксического и наркотического действия, а также смешанные.

-Яды раздражающего действия, как правило, являются газами, либо существуют в парообразной, аэрозольной форме. К типичным представителям этой группы относятся хлор, хлористый водород, сернистый газ, окислы азота, изоцианаты и др. Они распространяются в виде облака, более или менее стойкого (в зависимости от наличия ветра, влажности, температуры воздуха), могут скапливаться в низинах, заражать воду. Токсический эффект наступает при попадании их на слизистые оболочки, в дыхательные пути, на кожу. Основными проявлениями токсического действия этих ядов являются токсический конъюнктивит, ринит, трахеобронхит, в наиболее тяжелых случаях развивается токсический отек легких, возможны деструктивные поражения роговицы, кожи.

- К ядам прижигающего действия относят кислоты (соляную, серную, азотную, уксусную и др.), едкие щелочи, аммиак. Испаряясь из концентрированных растворов, они образуют облако; аммиак представляет собой газообразное вещество. Стойкость очага зависит от влажности, температуры воздуха, наличия ветра. Токсическое действие проявляется раздражением, а в более тяжелых случаях — химическим ожогом слизистых оболочек дыхательных путей, ротоносоглотки, глаз. Характерно появление болей за грудиной, а в тяжелых случаях развитие отека легких. Проникновение некоторых ядов этой группы в кровь (уксусная кислота) с резорбтивным эффектом возможно даже через одежду. Ядовитые вещества удушающего действия (фосген) также характеризуются выраженным токсическим воздействием на дыхательные пути с развитием в тяжелых случаях токсического отека легких. Группа веществ общетоксического действия включает различные по химическому строению и механизму токсического действия вещества, в частности окись углерода, сероводород, синильную кислоту и ее производные (цианиды), мышьяковистый водород и др. Общим для них является способность легко проникать в кровь, в основном через дыхательные пути, вызывая поражения различных органов и систем организма.

-Группа ядовитых веществ преимущественно наркотического действия объединяет ряд различных токсических веществ, обладающих общим свойством воздействия на ЦНС с развитием наркотического эффекта от легкого, сходного с опьянением, до более выраженного, сопровождающегося потерей сознания. Кроме того, этим ядам свойственны и другие проявления токсического воздействия: раздражающее, гепато-, нефротоксическое. Они обладают способностью проникать через легкие, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, кожу. Наиболее типичными представителями этой группы являются различные углеводороды: бензол, толуол, фенол, бензин, дихлорэтан, четыреххлористый углерод, метанол, этиленгликоль, анилин.

-К сильнодействующим ядовитым веществам относят также ядохимикаты, в частности фосфорорганические соединения (хлорофос, карбофос и др.), органические соединения ртути (гранозан и др.).

6.1. Особенности отравлений СДЯВ.

Отравления сильнодействующими ядовитыми веществами характеризуются определенными особенностями. Прежде всего это внезапность воздействия вследствие аварий, катастроф и т.д. Обладая высокой токсичностью и заражая воздух, воду, реже почву, они одновременно вызывают поражение более или менее значительного числа людей (от нескольких десятков человек до нескольких тысяч). Массовость зависит от размеров очага, стойкости яда, скорости его распространения, плотности населения на пораженном участке. Исходя из физико-химической характеристики токсического вещества, температуры воздуха, скорости и направления ветра, плотности застройки, можно определить размер очага химического заражения и число пострадавших.

Симптомы О. развиваются быстро. Тяжесть поражения бывает различной: от легкой до тяжелой и крайне тяжелой: возможны молниеносные формы, оканчивающиеся летальным исходом непосредственно на месте происшествия. Степень тяжести О. определяется в каждом конкретном случае в соответствии с выраженностью характерных симптомов, наличием (или отсутствием) тех или иных нарушений жизненно важных функций организма.

Тема 2. Токсическое действие ядов

1. Стадии воздействия яда на организм
2. Факторы, влияющие на распределения токсических веществ в организме
3. Воздействие яда на различные структуры
4. Основные клинические проявления.
5. Прогноз выздоровления
6. Профилактика отравлений.

1. Стадии воздействия яда на организм

В патогенетическом аспекте целесообразно рассматривать О. как химическую травму, развивающуюся вследствие внедрения в организм токсической дозы чужеродного химического вещества со специфическим действием, нарушающим определенные функции. Токсикогенный эффект проявляется в самой ранней

клинической стадии О. — токсикогенной, когда токсический агент находится в организме в токсической дозе. Одновременно включаются и развиваются процессы адаптационного характера, направленные на восстановление гомеостаза: активация гипофизарно-адреналовой системы (стресс-реакция), централизация кровообращения, лизосомная реакция, гипокоагуляция и др. Компенсаторные реакции и восстановительные процессы наряду с признаками нарушений структуры и функций различных органов и систем организма составляют содержание второй клинической стадии О. — соматогенной, продолжающейся от момента удаления или разрушения токсического вещества до полного восстановления функций или гибели организма.

2. Факторы, влияющие на распределения токсических веществ в организме

Распределение токсических веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного.

Пространственный фактор включает пути поступления, выведения и распространения яда, что связано с кровоснабжением органов и тканей. Количество яда, поступающее к органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы. Соответственно этому можно выделить органы, в ткани которых обычно попадает наибольшее количество яда в единицу времени: легкие, почки, печень, сердце, головной мозг. При ингаляционных отравлениях основная часть яда поступает в почки, а при пероральных — в печень, т.к. соотношение удельного кровотока печень/почки составляет примерно 1:20. Активность токсического процесса определяется не только концентрацией яда в тканях, но и степенью их чувствительности к нему — избирательной токсичностью. Особенно опасны в этом отношении токсические вещества, вызывающие необратимые поражения клеточных структур (например, при химических ожогах тканей кислотами или щелочами).

Временной фактор характеризует скорость поступления яда в организм, его разрушения и выведения, т.е. он отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом.

Концентрационный фактор, т.е. концентрация яда в биологических средах, в частности в крови, считается основным в клинической токсикологии. Оценка этого фактора позволяет различить токсикогенную стадию отравления от соматогенной, прогностически охарактеризовать пороговый, критический или смертельный уровень содержания ядов в крови (табл. 1) и оценить эффективность детоксикационных мероприятий.

Количество химического вещества, поступающее в организм, определяет степень и время проявления токсического эффекта яда. Условно различают поражающие и смертельные концентрации сильнодействующих отравляющих веществ. Поражающие вызывают патологические изменения от минимальных (обратимых) до ярко выраженных, вторые — тяжелые сдвиги со смертельным исходом.

Определение пороговой, критической и смертельной концентраций

Пороговая концентрация — это минимальная концентрация токсиканта, способная вызвать нарушения физиологических функций вследствие однократного экзогенного воздействия на организм.

Критическая концентрация — это минимальная концентрация токсиканта, вызывающая необратимые патологические изменения и создающая опасность для жизни вследствие однократного экзогенного воздействия на организм.

Смертельный уровень концентрации — это минимальный уровень токсиканта, способный вызвать смерть при однократном экзогенном воздействии на организм.

Пороговая критическая и смертельная концентрации некоторых ядов в крови

Таблица 1

Пороговая критическая и смертельная концентрации некоторых ядов в крови

Токсические вещества	Пороговый уровень концентрации (мкг/мл)	Критический уровень концентрации (мкг/мл)	Смертельный уровень концентрации (мкг/мл)
Дихлорэтан	следы	0,14—0,86	более 1,0
Карбофос	0,01—0,17	0,2—1,5	более 1,55
Хлорофос	0,02—0,8	0,9—9,0	более 12,0
Метафос	0,05—0,29	0,33—1,1	более 1,2
Фенобарбита	21,0—49,0	50,0—102,0	более 102,0

В клинической токсикологии традиционно используется понятие условной смертельной дозы, которая соответствует минимальной дозе, вызывающей смерть человека при однократном воздействии данного токсического вещества. Более точны и информативны объективные данные о смертельных концентрациях токсических веществ в крови (в мкг/мл, мэкв/л), полученные путем химико-аналитических исследований.

Клинические проявления отравлений в токсикогенной стадии определяются в основном специфическими свойствами ядов, а в соматогенной стадии — характером и степенью повреждения различных функциональных систем в зависимости от интенсивности химической травмы, длительности токсикогенной стадии и избирательной токсичности яда.

3. Воздействие яда на различные структуры

3.1. Психоневрологические расстройства

Психоневрологические расстройства развиваются вследствие сочетания прямого воздействия яда на различные структуры центральной и периферической нервной системы в токсикогенной стадии О. (экзогенный токсикоз) и под влиянием эндогенных токсинов в соматогенной стадии при поражении выделительных систем организма, преимущественно печени и почек (эндогенный токсикоз). О. веществами, нарушающими медиацию нервных процессов в результате угнетения или стимуляции адрено- и холинорецепторов, ведет к тяжелым нарушениям вегетативных функций (деятельности сердца, секреторной активности желез, тонуса гладких мышц). Судорожный синдром, наблюдающийся при О. разными ядами, может быть результатом прямого токсического влияния некоторых ядов (стрихнина, производных изониазида и др.) на функцию ЦНС, а также проявлением гипоксии или отека мозга. При острых О. отмечают сосудистые поражения и дегенеративные изменения ткани головного мозга (диссеминированные участки некроза в коре и подкорковых образованиях), свидетельствующие о сочетании токсического и гипоксических повреждениях с явлениями гемо- и ликвородинамических нарушений.

3.2. Нарушения дыхания

Нарушения дыхания могут развиваться вследствие расстройства газообмена и транспорта кислорода с развитием различных видов гипоксии. Клинические признаки нарушений внешнего дыхания с явлениями гипоксемической гипоксии составляют примерно 86%, в остальных случаях преобладают явления гемической, циркуляторной и тканевой гипоксии. Наиболее тяжелые дыхательные расстройства наблюдаются при сочетании перечисленных форм, что отмечается в 45% случаев (смешанная форма гипоксии). Нередкой причиной дыхательных нарушений является механическая асфиксия за счет обтурации бронхов секретом или аспирированными массами из полости рта и нарушения дренажной функции бронхов. При некоторых острых О. в основе асфиксии лежит бронхорея — повышенное выделение бронхиального секрета в связи с патологическим возбуждением парасимпатической нервной системы. В патогенезе пневмонии, которая служит одной из частых причин гибели больных в соматогенной стадии О., имеют значение два основных фактора — длительное коматозное состояние, осложненное аспирационно-обтурационными расстройствами, и ожоги верхних дыхательных путей прижигающими веществами или желудочным содержимым с низким рН. Кроме того, большое значение придается нарушению перфузионно-вентиляционных процессов в легких вследствие развития регионарных расстройств гемодинамики и токсической коагулопатии («шоковое легкое»).

3.3. Циркуляторные нарушения

Циркуляторные нарушения — аритмии сердца, асистолия, коллапс, токсический шок — обусловлены поражением как механизмов регуляции кровообращения, так и самой сердечно-сосудистой системы (например, при отравлениях сердечными гликозидами, кардиотропными ядами). В токсикогенной стадии О. развивается так называемый первичный токсикогенный коллапс, наблюдаемый в 1—5% случаев смертельных О. В его развитии имеют значение острая аноксия мозга и нарушения проводимости и ритма сердца по типу атриовентрикулярной блокады и фибрилляции желудочков (кардиотоксические яды). Если в ответ на химическую травму успевают включиться компенсаторные механизмы повышения периферического сосудистого сопротивления и централизация кровообращения, то развивается другой клинический синдром — шок экзотоксический. В патогенезе коллапса, наблюдающегося примерно в 1/3 случаев смертельных О. в соматогенной стадии, важную роль играют гипокинетическое состояние гемодинамики и выраженная токсическая дистрофия миокарда.

3.4. Нарушений функций печени и почек

В патогенезе нарушений функций печени и почек выделяют два основных пути развития:

- специфический, связанный с их выделительной и обезвреживающей функциями,
- неспецифический, зависящий от участия этих органов в поддержании гомеостаза.

В первом случае наблюдается прямое, повреждающее паренхиму, воздействие гепатотоксических и нефротоксических ядов. Во втором случае первичным является регионарное нарушение кровообращения (например, при экзотоксическом шоке), ведущее к ишемическому повреждению этих органов.

Кроме того, существует большая группа токсических веществ, вызывающих внутрисосудистый гемолиз с появлением в крови свободного гемоглобина, что сопровождается нарушениями функции выделительных органов. Существенное значение могут иметь токсико-аллергические процессы, вызывающие нарушения функций этих органов вследствие индивидуально повышенной чувствительности к терапевтическим дозам лекарственных препаратов.

4. Основные клинические проявления.

В зависимости от вида и количества попавшего в организм яда клиническая картина острых О. может развиваться очень быстро, в течение нескольких минут (ингаляционные отравления), или медленно, с постепенным появлением отдельных симптомов и формированием характерного для данного О. симптомокомплекса в течение нескольких часов или дней (пероральные отравления).

При многих видах острых О. отмечается скрытый период (от нескольких часов до нескольких суток), продолжающийся от момента О. до заметного появления характерной клинической симптоматики (отравления фосфорорганическими инсектицидами, соединениями таллия и др.). В связи с определенной избирательностью токсического действия многих ядов в клинической картине могут преобладать симптомы преимущественного поражения отдельных систем и органов — нервной, сердечно-сосудистой систем, пече-

ни и др. Поэтому в клинической токсикологии принято выделять ведущие синдромы, что необходимо для обеспечения принципа посиндромной диагностики и лечения отравлений.

4.1. Токсическое поражение нервной системы.

Наиболее тяжелыми клиническими проявлениями О. являются интоксикационные психозы и токсическая кома. Среди интоксикационных психозов встречаются психопатологические синдромы оглушения, гиперкинетический, психовегетативный, ониризма, галлюциноза, астенической спутанности сознания, психоорганический и астенический.

Синдром оглушения (церебральный гипоксический синдром) обусловлен гипоксией головного мозга.

Гиперкинетический синдром (церебральный гипергидратационный синдром) является крайним выражением нарастающей гипоксии, приводящей к отеку головного мозга.

Психовегетативный синдром связан со специфическим для каждого токсического вещества нарушением функций вегетативной нервной системы. При синдроме ониризма (церебральный холинолитический синдром) отмечается блокада центральной холинергической передачи, обусловленная острой интоксикацией атропином, димедролом, астмаголом, противопаркинсоническими средствами (циклодолом и др.), трициклическими антидепрессантами (имизином, амитриптилином) и нейролептиками (дипразином, азалептином).

Синдром галлюциноза наблюдается при остром отравлении фосфорорганическими соединениями (церебральный холиномиметический синдром), механизм действия которых связан с ингибиторным влиянием на холинэстеразу, сопровождающимся накоплением ацетилхолина в синапсах.

Синдром астенической спутанности сознания (церебральный анэргический синдром) обусловлен резким падением уровня энергетического потенциала в ц.н.с. — подавлением окислительно-восстановительных процессов при различных О.

Психоорганический синдром (церебральный постгипоксический синдром) возникает вследствие отека головного мозга при нарушениях синаптических связей в ц.н.с. (транзиторный психоорганический синдром), а также из-за ишемических повреждений ц.н.с., в частности нервных клеток (хронический психоорганический синдром).

Астенический синдром (гипергический синдром) обусловлен снижением уровня энергетического потенциала в центральной нервной системе.

У лиц, страдающих различными психическими заболеваниями, при остром О. различными химическими веществами возможно появление и других психопатологических синдромов (у больных, страдающих алкоголизмом, наркоманией, эпилепсией и др.)

В неврологической картине острых О. наиболее заметны соматовегетативные расстройства: симметричные изменения величины зрачков (миоз, мидриаз), нарушения секреции потовых, слюнных и бронхиальных желез (бронхорея), нарушения терморегуляции. При О. веществами, обладающими М-холинолитическим действием (например, этиловым спиртом), развивается выраженный мускариноподобный синдром (миоз, потливость, бронхорея, гипотермия), а при О. веществами холинолитического действия (препараты красавки) — атропиноподобный синдром (мидриаз, сухость кожи и слизистых оболочек, гипертермия). Большую опасность при тяжелых О. некоторыми нейротоксическими ядами представляют нарушения нервно-мышечной проводимости, протекающие в виде парезов и параличей (токсическая миастения).

4.2. Токсическое поражение системы дыхания. В 15% случаев острых О. возникают центральные неврогенные расстройства регуляции дыхания и функции дыхательных мышц, в 45% отмечают аспирационно-обтурационные расстройства, связанные с механической асфиксией, а в остальных причиной гипоксии являются патологические процессы в легких — ателектазы и пневмония.

Клинические проявления механической асфиксии: цианоз лица и акроцианоз, расширение зрачков и набухание поверхностных вен шеи, нарушения ритма дыхания с преимущественным развитием инспираторной одышки и различными аускультативными шумами в зависимости от места обтурации (клокотание в трахее, свистящие шумы в гортани, крупнопузырчатые хрипы в легких).

Воспалительный процесс в легких, как правило, имеет характер нижнедолевой пневмонии (сливной или очаговой). При этом часто отсутствуют типичные клинические признаки пневмонии (повышение температуры тела, кашель и др.). Рентгенологически такую пневмонию следует отличать от явлений гипергидратации легких (снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла», усиление бронхолегочного рисунка и др.), которые развиваются при нарушениях водно-электролитного баланса (синдром «влажных легких»)

4.3. Токсическое поражение сердечно-сосудистой системы. На ранней токсикогенной стадии острых О. развивается экзотоксический шок, обуславливающий 65—70% общей летальности.

Следует различать

первичный специфический кардиотоксический эффект, который обнаруживается только в токсикогенной стадии О. кардиотоксическими веществами, когда характерны остро возникающие нарушения внутрисердечной проводимости, явления острого вентрикулярного блока, фибрилляция сердца с большим риском скоростной смерти.

и вторичный неспецифический кардиотоксический эффект вследствие выраженной токсической дистрофии миокарда в соматогенной стадии тяжелых О. практически любым токсическим веществом.

Острая левожелудочковая недостаточность (отек легких) является редким осложнением в токсической стадии О., что связано с гиповолемическим характером гемодинамических расстройств и диффузным дистрофическим процессом в миокарде. В соматогенной стадии это осложнение становится более частым вследствие развития пневмонии, печеночно-почечной недостаточности и др.

4.4. Токсическое поражение желудочно-кишечного тракта

Токсическое поражение желудочно-кишечного тракта обычно проявляется диспептическими расстройствами (тошнота, рвота), пищеводно-желудочными кровотечениями и гастроэнтеритом.

Пищеводно-желудочные кровотечения наиболее часто наблюдаются при О. прижигающими ядами (кислотами и щелочами). Ранние кровотечения (в 1-е сутки) развиваются вследствие непосредственного поражения сосудов слизистой оболочки и выраженной гипокоагуляции крови (токсическая коагулопатия), а поздние (через 2—3 недели) возникают в результате отторжения участков некротизированной слизистой оболочки и образования глубоких эрозий и язв. Токсические гастроэнтериты опасны прежде всего развитием дегидратации и нарушением электролитного баланса.

4.5. Токсические поражения печени и почек

Токсические поражения печени и почек в клинической токсикологии принято обозначать терминами «токсическая нефропатия» и «токсическая гепатопатия». Различают три степени выраженности этих синдромов.

1. Легкая гепатопатия и нефропатия характеризуются отсутствием каких-либо клинических признаков токсического поражения этих органов, а тяжесть состояния больных определяется общей симптоматикой, присущей данному виду интоксикации.

2. При гепатопатии средней тяжести развиваются такие клинические признаки поражения печени, как ее увеличение и болезненность при пальпации, печеночная колика, желтуха, явления геморрагического диатеза; для нефропатии средней тяжести характерны боли в поясничной области, отеки, олигурия.

3. Тяжелая гепатопатия сопровождается нарушением сознания — печеночная энцефалопатия (гепатаргия, кома), что свидетельствует об острой печеночной недостаточности. Тяжелая нефропатия характеризуется развитием острой почечной недостаточности с выраженными явлениями анурии и азотемии.

4.6. Токсическое поражение крови.

Наиболее часто возникает токсическое поражение эритроцитов, которое проявляется образованием метгемоглобина (при отравлении метгемоглобинообразователями — анилином, нитритами натрия, калия и др.), карбоксигемоглобина (при отравлении угарным газом), разрушением эритроцитов (гемолиз — при отравлении уксусной эссенцией, мышьяковистым водородом и др.).

При концентрации метгемоглобина в крови более 30% (в норме > 1%) от общего гемоглобина возникают слабость, одышка, головная боль, головокружение, появляется серо-синяя окраска губ, носа, ушных раковин, ногтей и слизистой оболочки рта. Кровь приобретает характерный «шоколадный» оттенок. При этом значительно уменьшается артериовенозное различие по кислороду, достигающее в тяжелых случаях от 0,7 до 0,3 объемных%.

При отравлении угарным газом, несмотря на заметное снижение кислородной емкости крови, обращает на себя внимание при осмотре на месте происшествия покраснение кожи с последующим развитием резкой бледности. При концентрации карбоксигемоглобина (в пробе крови, взятой на месте происшествия) более 50% от общего гемоглобина наступает потеря сознания и кома с гиперрефлексией (в отличие от наркотической).

Гемоглинурия (моча приобретает красно-бурый цвет) отмечается при повышении концентрации свободного гемоглобина в плазме крови около 1 г/л, критическая гемоглобинемия — при 5—10 г/л, смертельная — более 20 г/л (в норме не выше 0,001—0,004 г/л). Постоянным осложнением отравлений гемолитическими ядами является токсическая коагулопатия (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

4.7. Токсическое поражение органов зрения и слуха.

Токсическое поражение глаз возникает вследствие местного воздействия раздражающих и прижигающих веществ, а также нарушений функций зрительного нерва при пероральных О. некоторыми ядами.

Многие вещества (хлорацетофенон, бромбензилцианид, этилйодацетат и др.) даже в большом разведении раздражают чувствительные нервные окончания роговицы и вызывают рефлекторное слезотечение. Эти вещества (лакриматоры) могут действовать в газообразном состоянии, в виде аэрозолей или растворов. При высокой их концентрации лакриматорный эффект сопровождается химическими ожогами слизистых оболочек подобно воздействию концентрированных кислот и щелочей. В отличие от преимущественно функциональных расстройств, вызываемых лакриматорами (слезотечение, резь в глазах, затрудненное зрение), химические ожоги приводят к разрушению эпителия с образованием долго незаживающих язв и рубцов, что может в значительной степени нарушать зрение.

Токсическое поражение зрительного нерва и сетчатки глаз отмечают на 3—4-й день после тяжелых О. метанолом и хинином. Кроме характерных жалоб на неясное зрение, двоение или потемнение в глазах, сужение или выпадение определенных полей зрения, слепоту, клинически обращают внимание на расширение зрачков с ослаблением реакции на свет и появление отека соска зрительного нерва.

Токсический неврит слухового нерва, приводящий к расстройству слуха, обычно отмечается при передозировке антибиотиков аминогликозидного ряда (мономицина, канамицина, неомицина и др.), диурети-

ков (фуросемида), салицилатов, хлорохина, метронидазола и других лекарственных средств, особенно часто у больных с нарушениями функции почек.

Поражения слуха по степени выраженности варьируют от шума в ушах до полной двусторонней глухоты, возникновению которой могут предшествовать вестибулярные нарушения и головокружения. Ранней диагностике этих нарушений способствует аудиометрический контроль при лечении препаратами, обладающими ототоксическим эффектом.

4.8. Токсическое поражение мышечной системы.

Одним из наиболее тяжелых осложнений острых О. угарным газом, алкоголем и другими психотропными веществами является миоренальный синдром. Вынужденное положение больных в коматозном состоянии приводит к сдавлению массой собственного тела отдельных групп мышц, что вызывает локальные расстройства микроциркуляции и ишемический коагуляционный некроз. При возвращении сознания больные жалуются на резкую боль, ограничение движений и нарастающий отек пораженных конечностей или отдельных их участков. Отек имеет плотную консистенцию, циркулярно охватывает конечность, иногда распространяется на ягодицу или грудную клетку, как правило, с одной стороны тела, подвергшейся позиционному сдавлению. Возможны трофические расстройства с образованием пузырей (некротический дерматомиозит), невриты периферических нервов в зоне сдавления с потерей всех видов чувствительности.

Таблица 2 .

Основные проявления острых отравлений

Основные проявления острых отравлений	Токсическое вещество, вызвавшее отравление	Особенности развития проявлений
Аритмии сердца	Сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин, лантозид)	Эктопические аритмии, атриовентрикулярный блок различной степени, иногда в сочетании с мерцательной аритмией, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, остановка сердца. При отравлении дигоксином, дигитоксином отмечается позднее (на 2—3 сутки) развитие аритмии, блокады. Наблюдаются тошнота, рвота, общая слабость
	Окситоцин	Тахикардия, замедление внутрижелудочковой проводимости, внутрижелудочковая блокада. Сильное сокращение матки, боли в животе
	Соли калия	Экстрасистолия, мерцательная аритмия, при быстром внутривенном введении — остановка сердца
	Фосфорорганические соединения	Брадикардия. Нарушение предсердно-желудочковой проводимости, которое проявляется увеличением электрической систолы. Возможна фибрилляция желудочков. Общей особенностью аритмий вследствие острых О. является их внезапное развитие, а также быстро наступающее уменьшение или исчезновение на фоне терапии
Асфиксия вследствие нарушения внешнего дыхания (механическая)	Вещества наркотического и снотворного, прижигающего действия	Цианоз лица и акроцианоз, нарушение ритма дыхания и одышка, различные дыхательные шумы в зависимости от вида и места обтурации, расширение зрачков и набухание поверхностных вен шеи. При

асфиксия)		химическом ожоге отмечаются осиплость голоса, афония
вследствие поражения нервной системы	Вещества наркотического и снотворного действия, вдыхание физиологически инертных газов (азота, метана, гелия)	Этапу полного паралича дыхания обычно соответствует состояние глубокой комы с полной арефлексией. Исключение составляют препараты опия, в результате действия которых паралич дыхания может возникать при сохраненном сознании больного. При вдыхании газов — мгновенная остановка дыхания
	«Судорожные» яды (стрихнин), этилен-гликоль, угарный газ	Асфиксия сочетается с другими клиническими признаками острого отравления, вызвавшего нарушение дыхания
Глухота или снижение слуха	Антибиотики группы аминогликозидов (стрептомицин, мономицин и др.)	Резкое снижение слуха или глухота на фоне лечения этими антибиотиками. Изменения стойкие, часто необратимые
	Салицилаты (производные салициловой кислоты), хинин	Снижение слуха на фоне шума в ушах, расстройства зрения, возбуждения. Нарушение слуха обычно обратимое; улучшение свидетельствует о прекращении токсикогенной фазы отравления
Диарея	Борная кислота (боракс), бура (натрия тетраборат)	Диарея сопровождается резкими болями в животе, дегидратацией организма, генерализованными подергиваниями мышц лица, конечностей
	Бледная поганка	Диарея, кровавый понос одновременно с неукротимой рвотой, нарушения водно-электролитного баланса, коллапс; позднее присоединяются нефро- и гепатопатия
	Мышьяк и его соединения (гидроарсенат натрия, гидроарсенат натрия, ортоарсенат кальция и др.)	Жидкий стул, напоминающий рисовый отвар; металлический вкус во рту, рвотные массы зеленоватого цвета
	Свинец и его соединения (хлорид свинца, нитрат свинца, ацетат свинца, свинцовые белила, свинцовый глет)	Множественный стул черного цвета; металлический вкус во рту, резкие боли в животе (свинцовая колика)
Желтуха	Ядовитые грибы (бледная поганка, растительные токсины: горчак, гелиотроп и др.)	Развивается на 2—4 день. Предшествуют клинические симптомы, характерные для этих отравлений (см. Грибы, Ядовитые растения, Ядовитые животные)

Кома	Этиловый спирт	Запах алкоголя изо рта, маятникообразные движения глазных яблок, «игра зрачков», возможны нестойкие патологические неврологические симптомы. Характерна выраженная положительная динамика неврологических симптомов, выход из комы в течение 3—6 ч на фоне детоксикационной терапии
	Фосфорорганические соединения (тиофос, хлорофос, карбофос, дихлофос, метафос и др.)	Клинические проявления сходны с таковыми при отравлениях барбитуратами, но одновременно выражены потливость, гиперсаливация, резкое сужение зрачков, миофибрилляции, судороги, брадикардия, специфический ароматический запах изо рта и от рвотных масс

5. Прогноз выздоровления

О. во многом зависит от степени тяжести повреждения внутренних органов токсическим веществом, состояния здоровья в предшествующий период и возраста пострадавшего.

При легких и среднетяжелых О. прогноз обычно благоприятный с полным восстановлением нарушенных функций в течение 10—25 суток.

При тяжелых О. с дегенеративно-некротическими изменениями тканей (токсическая гепатопатия и нефропатия) заболевание часто кончается летальным исходом; особенно часто неблагоприятные исходы отмечаются у лиц пожилого возраста и детей.

При выздоровлении процесс восстановления нарушенных функций занимает от 6 месяцев до 2 лет, приводя в ряде случаев к инвалидности. Например, при химических ожогах пищеварительного тракта кислотами и щелочами с развитием фибринозно-язвенного поражения стенки пищевода, желудка через несколько месяцев может развиться рубцовое сужение этих органов, вследствие чего прибегают к оперативным вмешательствам для восстановления проходимости.

6. Профилактика отравлений.

О. состоит в строгом соблюдении правил применения и хранения химических средств на производстве и особенно в быту. Недопустимо хранение сильнодействующих, ядовитых веществ в посуде из-под прохладительных напитков, пищевых продуктов, а также лекарственных препаратов в местах, доступных для детей. Особое внимание следует уделять разъяснению опасности самолечения лекарствами и приема суррогатов алкоголя. Перед началом летних оздоровительных мероприятий детям необходимо дать основные сведения о токсических свойствах различных растений, грибов, ядовитых животных и мероприятиях первой помощи при отравлениях растительными и животными ядами.

Профилактика острых О. сильнодействующими ядовитыми веществами должна охватывать производственную и бытовую сферы деятельности людей и может носить характер индивидуальных и массовых мероприятий. На предприятиях, производящих или использующих такие вещества, обычно ведется контроль за соблюдением техники безопасности при работе с токсичными веществами, правил их хранения, транспортировки, наличием сигнализации о химической опасности, обеспечением работников средствами индивидуальной защиты и др. При угрозе или возникновении очага химического заражения в жилых районах, на транспорте следует принять меры по эвакуации населения, медицинских и детских учреждений. Если массовое О. развивается вследствие попадания яда с питьевой водой, пищей, алкогольными напитками (метанол, этиленгликоль), с целью предотвращения новых случаев О. необходимо выявить лиц, употреблявших токсическое вещество, обеспечить медосмотр, обследование (при необходимости в условиях стационара). Обычно эти мероприятия проводятся с участием медицинских работников участковой сети, общественности, органов внутренних дел. При необходимости привлекаются местная печать, радио, телевидение.

Библиографический список

1. Бережной Р.В. Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями, М., 1977; Гемосорбция, под ред. Ю.М. Лопухина, М., 1988;
2. Лудевиг Р. и Лос К. Острые отравления, пер. с нем. М., 1983; Лужников Е.А. Клиническая токсикология, М., 1982; Лужников Е.А. и Костомарова Л.Г. Острые отравления. М., 1989;
3. Могош Г. Острые отравления: диагноз, лечение, пер. с рум., Бухарест, 1984;
4. Неотложная помощь при острых отравлениях, под ред. С.Н. Голикова, М., 1978;
5. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. Л., 1989;
6. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней, М., 1988;
7. Руководство по психиатрии, под ред. Г.В. Морозова, т. 2, М., 1988;

Тема 3 - 4. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА С ЧУЖЕРОДНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ. МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧНОСТИ

1. ВВЕДЕНИЕ
2. СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ.
3. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЯДОВ.
4. ТОКСИКОКИНЕТИКА.
5. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ.
6. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ.
7. ВЫВЕДЕНИЕ ЯДОВ ИЗ ОРГАНИЗМА.
8. ОСНОВНЫЕ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ОТРАВЛЕНИЙ.
9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

1. ВВЕДЕНИЕ.

Острые отравления целесообразно рассматривать как “химическую травму”, развивающуюся вследствие попадания в организм токсической дозы чужеродного. Последствия, связанные со специфическим воздействием на организм токсического вещества, относятся к токсигенному эффекту “химической травмы”.

2. СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ.

Первая клиническая стадия острых отравлений — токсикогенная, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной вызывать специфическое действие. Одновременно могут включаться патологические механизмы, лишенные “химической” специфичности. Ядовитое вещество играет роль пускового фактора. Примерами являются гипотизарно-адреналовая реакция (стресс-реакция), “централизация кровообращения”, коагулопатия и другие изменения, которые относятся к соматогенному эффекту “химической травмы” и носят вначале характер защитных реакций. Они наиболее ярко проявляются во II клинической стадии острых отравлений — соматогенной, наступающей после удаления или разрушения токсического агента в виде “следового” поражения структуры и функций различных органов и систем организма.

Таким образом, общий токсический эффект является результатом специфического токсического действия и неспецифических реакций организма — соматогенного действия.

В процессе реализации “химической травмы” всегда обнаруживается сочетание патогенных и защитных реакций, которые на различных этапах заболевания могут менять свою роль и значение. Например, такие распространенные виды защитных реакций на отравление, как “централизация кровообращения” или гипокоагуляция и фибринолиз, часто переходят в патогенные, что требует корригирующего воздействия. Некоторые из этих явлений могут играть гораздо большую роль в развитии химической травмы, чем специфическое действие яда.

3. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЯДОВ.

Распределение токсичных веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного.

Пространственный фактор определяет пути наружного поступления и распространения яда. Это распространение во многом связано с кровоснабжением органов и тканей, поскольку количество яда, поступающего к данному органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы тканей. Наибольшее количество яда в единицу времени поступает обычно в легкие, почки, печень, сердце, мозг. При ингаляционных отравлениях основная часть яда поступает в почки, а при пероральных — в печень, так как соотношение удельного кровотока печень/почки составляет примерно 1:2. Кроме того, токсический процесс определяется степенью чувствительности к яду рецепторов “избирательной токсичности”. Особенно опасны в этом отношении токсичные вещества, вызывающие необратимые поражения клеточных структур (например, при химических ожогах тканей кислотами или щелочами). Менее опасны обратимые поражения (например, при наркозе), вызывающие только функциональные расстройства.

Под временным фактором подразумеваются скорость поступления яда в организм и скорость его выведения из организма, т.е. он отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом.

Концентрационный фактор, т.е. концентрация яда в биологических средах, в частности в крови, считается основным в клинической токсикологии. Определение этого фактора позволяет различать токсикогенную и соматогенную фазы отравления и оценить эффективность дезинтоксикационной терапии.

Исследование динамики концентрационного фактора помогает обнаружить в токсикогенной фазе отравлений два основных периода: период резорбции, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсичного вещества в крови, и период элиминации — от этого момента до полного очищения крови от яда.

С точки зрения токсикодинамики специфическая симптоматика отравлений, отражающая “избирательную токсичность” ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в период резорбции. Для последнего характерно формирование тяжело протекающих патологических синдромов острых отравлений, таких как экзотоксический шок (Экзотоксический шок — реакция организма на чрезвычайное по своей силе или длительности острое химическое воздействие с признаками шокового состояния; является разновидностью гиповолемического шока), токсическая кома, желудочно-кишечные расстройства, асфиксия и т.д. В соматогенной фазе обычно развиваются патологические синдромы, лишенные выраженной токсикологической специфичности. Клинически они трактуются как осложнения острых отравлений: энцефалопатия, пневмония, острая почечная недостаточность (ОПН) или острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН), сепсис и т.д.

Теория рецепторов токсичности. Представление о рецепторе как месте конкретного приложения и реализации токсического действия яда до настоящего времени остается недостаточно ясным, несмотря на то что эта идея была выдвинута Дж.Ленгли более 100 лет назад. Сам термин “рецептор” в токсикологическом понимании был предложен в начале нашего века известным немецким ученым П.Эрлихом. Это предложение получило научное обоснование после как количественных исследований А.Кларка (1937),; показавшего, что между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, по-видимому, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим ферментом.

Оказалось, что во многих случаях рецепторы действительно представляют собой ферменты. Например, оксигруппа серина, входящая как составная часть в молекулу фермента ацетилхолин-эстеразы, служит рецептором для фосфорорганических инсектицидов (хлорофос, карбофос и т.д.), образующих с этим ферментом прочный комплекс. В итоге развивается специфический антихолинэстеразный эффект, присущий большинству фосфорорганических соединений. Взаимодействие ядов с ферментами рецепторами токсичности нашло свое отражение в патохимической классификации ядов.

Кроме ферментов, рецепторами первичного действия ядов являются аминокислоты (гистидин, цистеин и др.), нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, витамины. Рецепторами часто бывают наиболее реакционно способные функциональные группы органических соединений, такие как сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амин- и фосфорсодержащие, которые играют жизненно важную роль в метаболизме клетки. Наконец, в роли рецепторов токсичности могут выступать различные медиаторы и гормоны. Недавно открытые опиатные рецепторы представляют собой участок гормона гипофиза липотропина, являющегося также рецептором для энкефалинов и эндорфинов. Известно также, что бензодиазепины и производные ГАМК взаимодействуют с рецепторами для ГАМК, адренергические вещества — с рецепторами для адреналина, холинергические — для холинолитиков и холино-миметиков и т.п.

Таким образом, логичным является предположение известного токсиколога Э.Альберта, что любое химическое вещество, для того чтобы производить биологическое действие, должно обладать по крайней мере двумя независимыми признаками: средством к

рецепторам и собственной физико-химической активностью. Под сродством подразумевается степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной, обратной скорости диссоциации комплекса “вещество + рецептор”.

Наиболее элементарное представление токсичности дает так называемая простая оккупационная теория А.Кларка, выдвинутая им для объяснения действия лекарственных веществ: токсическое действие вещества пропорционально площади рецепторов, занятой молекулами этого вещества. Максимальное токсическое действие яда проявляется тогда, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клетки-мишени. Например, токсины бактерий ботулизма (*Clostridium botulinum*) способны накапливаться в окончаниях периферических двигательных нервов и в количестве 8 молекул на каждую нервную клетку вызывают их паралич. Таким образом, 1 мг этого вещества (токсина) может “уничтожить” до 1200 т живого вещества, а 200 г способны погубить все население Земли. Следовательно, дело не столько в количестве пораженных ядом рецепторов, сколько в их значимости для жизнедеятельности организма. Немаловажными являются скорость образования комплексов яда с рецептором, их устойчивость и способность к обратной диссоциации, что нередко играет более важную роль, чем степень насыщения рецепторов ядом. Таким образом, современная теория рецепторов токсичности рассматривает комплекс “яд + рецептор” с точки зрения их взаимодействия.

Плодотворной оказалась идея П.Эрлиха о существовании высокой специфичности первичной реакции взаимодействия яда и 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, что при взаимодействии яд и рецептор подходят друг к другу, как “ключ к замку”. Эта идея послужила толчком к развитию химиотерапии, основанной на подборе лекарственных средств по их “избирательной токсичности” для определенных структур организма, отличающихся специфическими, цитологическими и биохимическими признаками.

Однако в токсическом действии многих веществ отсутствуют строгая избирательность. Их вмешательство в жизненные процессы основано не на специфических химических воздействиях с определенными клеточными рецепторами, а на взаимодействии со всей клеткой в целом. Этот принцип, вероятно, лежит в основе наркотического действия разнообразных органических и неорганических веществ, общим свойством которых является то, что они представляют собой неэлектролиты. Обнаружив это, известный советский токсиколог Н. В. Лазарев предложил термин “неэлектролитное действие”. Для обозначения всех эффектов, которые прямо определяются физико-химическими свойствами вещества (наркотическое, раздражающее, прижигающее, гемолитическое действие и т.д.).

Характеристика связи яда с рецептором. Для клинической токсикологии большое значение имеет обратимость связи яда с рецептором. Большинство токсичных веществ, по-видимому, прочно связывается с рецепторами и их можно “отмыть”. Установлено, что ковалентные связи ядов с рецепторами прочные и труднообратимые.

К счастью, количество токсичных веществ, способных образовывать ковалентные связи, невелико. К ним относятся, например, препараты мышьяка, ртути и сурьмы, механизм действия которых заключается во взаимодействии с сульфгидрильными группами белков; азотистые иприты и фосфорорганические антихолинэстеразные препараты, которые алкилируют (вытесняют) или ацетилируют (окисляют) определенные функциональные группы белков (в последнем примере — фермента холинэстеразы). Хотя указанные ковалентные связи достаточно прочны, в определенных условиях они могут разрушаться с образованием новых ковалентных связей. Так, сульфгидрильные группы пораженной ртутью клетки можно в какой-то мере регенерировать, если ввести достаточное количество антидота — унитиола, содержащего реакционноспособные SH-группы.

Большинство 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 “отмывания” и удаления из организма.

Снижение энергии связи “яд + рецептор” прямо пропорционально уменьшению специфических проявлений в ответной реакции организма и делает ее более обратимой.

Токсичные вещества можно удалить с рецепторов посредством отмывания. Помещенная в раствор с гистамином кишка морской свинки начинает сокращаться, а отмывание изотоническим раствором хлорида натрия приводит ее в исходное состояние.

Таким образом, современные методы детоксикации базируются на возможности разрушения комплекса “яд + рецептор”. Для этого применяются antidotes, препятствующие иммобилизации яда в тканях, в сочетании с активными методами очищения организма (форсированный диурез, методы диализа и сорбции).

4. ТОКСИКОКИНЕТИКА.

Транспорт ядов через клеточные мембраны. Поступление чужеродных веществ в организм, их распределение между органами и тканями, биотрансформация (метаболизм) и выделение предполагают их проникновение (транспорт) через ряд биологических мембран.

Мембранные системы организма имеют одинаковое строение, но различаются по функциональным свойствам. Они представляют собой подвижные структуры, образованы белково-фосфолипидными комплексами, обладают ограниченной проницаемостью для различных соединений. В настоящее время за основу принимается гипотеза трехслойной мембраны Доусона—Даниелли. Два белковых слоя, из которых один обращен в сторону цитоплазмы, а другой — наружу, заключают слой двойного липида. Снаружи липидных слоев с “плавающими” в них белками находится карбогидратная “шуба”, состоящая из разных олигосахаридов, полимеров, включающих десятки типов моносахаридов, в том числе глюкозу. Одна из предполагаемых функций этой “шубы” заключается в том, что она способна “отличать” клетки собственного организма от чужих.

Молекулы фосфолипида ориентированы таким образом, что их гидрофильные группы направлены в сторону белка, а гидрофобные поверхности соприкасаются. Толщина каждого слоя 2—3 нм. Имеется предположение, что в клеточных мембранах существуют ультрамикроскопические поры (каналы), образованные гидрофильным веществом в липидных частях, причем мембраны и поры имеют определенные электрические заряды.

Механизм прохождения веществ через мембраны достаточно сложный, так как на него влияют не только функциональные особенности самих мембран, но и определенные функции протоплазмы и клеточных белков. В целях упрощения объяснения этого механизма выделяют четыре основных типа транспортировки различных веществ.

I тип характерен для нейтральных молекул. При этом быстрее всего диффундируют молекулы веществ, обладающих высоким коэффициентом распределения масло/вода, т.е. липофильными свойствами. Растворимые в липидах вещества (например, многие наркотические) могут свободно с минимумом затраты энергии проходить через клеточные мембраны по законам диффузии.

Коэффициент диффузии яда или лекарственного вещества зависит от его молекулярной массы, степени растворимости в липидах и ионизации, а также от пространственной конфигурации молекулы. Крупные молекулы, например, белков, проникают сквозь эти мембраны через крупные щели или путем пиноцитоза (везикулярного транспорта). При этом мембрана образует впячивания и как бы полностью обволакивает всю молекулу, которая оказывается внутри клетки в виде пузырька, мигрирующего в интерстициальную жидкость или, реже, в сосуд.

II тип трансмембранного транспорта связан с определенными структурами, которые обеспечивают веществам более интенсивную диффузию. Этими свойствами обладают некоторые участки мембраны. Транспортируемая молекула обратимо соединяется с носителем в мембране, который свободно движется (осциллирует) между внутренней и наружной ее поверхностями. Примером является транспорт глюкозы в эритроцитах человека.

III тип трансмембранного транспорта связан с потреблением энергии, которая образуется в результате метаболизма аде-нозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в самой мембране. Предполагают, что при этом так называемом активном транспорте молекула вещества соединяется с носителем, который претерпевает определенные химические превращения. Примерами могут служить процессы транспорта ионов калия в клетках млекопитающих, всасывание и выведение веществ в ионизированной форме почечными канальцами и т.д. В качестве носителей обычно служат ферменты, например калий- и натрий-зависимая аде-нозинтрифосфатаза, обеспечивающая активный транспорт этих ионов. В последние годы обнаружена целая группа чужеродных веществ, названных ионофорами, которые способны изменять барьерную функцию мембран и переносить через них тысячи ионов в секунду. Ионофоры вырабатываются определенными микроорганизмами (например, антибиотиком валиномицином), использующими их в борьбе за существование с другими формами жизни. В настоящее время открыт путь к направленному химическому синтезу новых, не встречающихся в природе веществ этого вида, обладающих удивительной избирательностью к переносу определенных ионов.

IV тип транспорта касается диффузии через поры, в стенках которых есть положительно заряженные частицы, пропускающие только анионы. Однако существуют каналы, пропускающие неэлектролиты. О максимальной величине этих каналов можно судить по размерам самой крупной молекулы, которую они способны пропускать. Мембраны почечных клубочков человека в норме способны пропускать все молекулы, меньшие, чем молекулы альбумина (мол. масса 70 000).

Таким образом, в мембранах этого типа транспорт веществ осуществляется по принципу фильтрации. Некоторые природные яды, например тетродотоксин, содержащийся в яичниках рыб семейства иглобрюхих, или батрахотоксин, обнаруженный у маленькой колумбийской лягушки, своей молекулой воздействуют на проходимость каналов. Первый из них способен полностью, как пробкой, “закупорить” ионный канал для натрия; другой — повредить механизм закрытия “ворот” этих каналов, и они теряют способность избирательно пропускать ионы. Молекулы некоторых ионофоров, в частности антибиотика грамицидина А, двигаясь в мембране, временами “прошивают” ее насквозь и создают подобие искусственного насоса, способного пропускать ионы. Эти данные имеют большое значение для объяснения механизма действия многих ядов, избирательно воздействующих на проводимость нервного импульса в синапсах.

Понятие о мембранотоксинах и болезнях мембран. Интенсивное изучение функции клеточных и внутриклеточных мембран позволило выделить специальную группу веществ, характеризующихся специфическим мембранотоксическим действием, — так называемые мембранотоксины. К их числу относят экзогенные и эндогенные вещества, обладающие фосфолипазной активностью, в связи с которой происходят дезорганизация и разрушение основной жидкокристаллической структуры мембран с последующей гибелью клеток.

Доказано, что как избыток, так и недостаток витаминов D и E повышают проницаемость лизосомных мембран. В этом отношении многие жирорастворимые витамины можно рассматривать как поставляемые с пищей экзогенные регуляторы или своеобразные “настройщики” свойств биологических мембран. Кроме того, обнаружены некоторые соединения, способствующие стабилизации мембран. К ним относятся холестерин, кортизон и ряд синтетических аналогов глюкокортикоидных гормонов, хлорохин, хлорпромазин (аминазин), салицилаты. Эти препараты, естественно, используются в качестве лекарственных средств при отравлениях многими мембранотоксинами.

Повреждение мембранных структур клеток является одной из основных причин нарушения их жизнедеятельности при самых разнообразных болезнях. Многие токсичные вещества, ультрафиолетовое облучение и радиация, гипер- и гипоксия, гормональные нарушения и стрессы, авитаминозы и другие расстройства обмена, действие высоких и низ-

ких температур, иммунологические конфликты и прочие патогенные факторы действуют в первую очередь на мембранные структуры клеток.

Существует несколько основных механизмов повреждения мембран: 1) разрушение собственной фосфолипазой, активируемой ионами Ca^{2+} ; 2) перекисное окисление, активируемое ионами Fe^{2+} , ультрафиолетовым облучением и кислородом; 3) механическое повреждение, проявляющееся, например, при изменении осмотического давления в клетке, и 4) разрушающее действие антител.

Три первые болезни мембран: “кальциевая”, “перекисная” и “осмотическая” относятся как к клеточным (цитоплазматическим), так и ко внутриклеточным мембранам (митохондрии, эндоплазматический ретикулум, ядерная мембрана и т.д.). Четвертая “болезнь” — иммунологическая — относится преимущественно к клеточной мембране.

При острых отравлениях наиболее распространенной причиной повреждения является перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий, липосом и т.д., в результате чего происходит увеличение проницаемости мембран для ионов H^+ (или OH^-), K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . Следствием этого могут быть осмотические эффекты и разрывы мембран с выходом ферментов, в частности цитохрома С. Дальнейшее окисление липидов ведет к полному разрушению мембран и гибели клеток.

Повреждение мембран при гипоксии, сопровождающей многие заболевания химической этиологии, происходит вследствие недостатка энергии, выделяющейся при метаболизме АТФ. Механизм повреждения, вероятно, таков: гипоксия ® деэнергизация и падение мембранного потенциала митохондрий® выход Ca^{2+} ® активирование фосфолипазы ® гидролиз фосфолипидов ® увеличение ионной проницаемости ® разобщение окислительного фосфорилирования.

Таким образом, повреждение мембранных структур приводит к изменению их проницаемости для ионов, что в свою очередь обусловлено изменениями поверхностного заряда на мембране и степени гидрофобности липидной фазы мембран. Причем оба этих фактора действуют одновременно, хотя их относительный вклад в итоговое изменение проницаемости мембран в разных случаях различен. Эти же факторы определяют в конечном счете неспецифическое действие на проницаемость мембран различных соединений, например стероидов, белков и многих других.

Теория неионной диффузии. Большинство органических и неорганических соединений является электролитами: либо слабыми кислотами, либо основаниями. Поэтому скорость транспорта электролитов через мембраны будет прежде всего определяться степенью ионизации молекулы в данных условиях, а затем уже степенью растворимости нейтральной молекулы в жирах. Степень ионизации органических электролитов является функцией разности отрицательного логарифма константы диссоциации pK_a и pH среды.— концентрация ионизированной формы.

В организме каждая молекула в соответствии с pH биологической среды будет существовать в виде этих двух форм, имеющих различную биологическую активность. Возможность многократной ионизации молекулы приводит к появлению разных диссоциированных форм при различных значениях pH в соответствии с pK_a этой формы.

Процессы диссоциации электролитов и законы неионной диффузии чрезвычайно важны для практической токсикологии, так как биологическое действие ионизированной и неионизированной форм одного и того же химического вещества часто бывает несравнимо. Например, доказано, что токсическое действие барбитуратов на миокард прямо пропорционально концентрации в нем неионизированной формы, а ионизированные молекулы барбитуратов вообще не вызывают токсического эффекта. В этом случае можно сказать, что накопление и токсическое действие электролитов прямо пропорционально концентрации неионизированной формы, а при значении pH , не допускающем накопления этой формы, токсическое действие барбитуратов вообще не обнаруживается.

Концентрация водородных ионов (pH) существует в виде определенного градиента между внеклеточной средой и содержимым клетки, а также протоплазмой клетки и ее ор-

ганеллами. Именно этим градиентом во многом определяется накопление токсичных веществ в тканях или отдельных органеллах клетки, также влияющих на избирательность токсического действия.

Таким образом, теория “неионной диффузии” объясняет многие механизмы действия токсичных веществ.

Токсико-кинетические особенности пероральных отравлений. Наиболее распространенным способом поступления токсичных веществ в организм является пероральный. Ряд ядовитых жирорастворимых соединений — фенолы, некоторые соли, особенно цианиды — всасываются и поступают в кровь уже в полости рта.

На протяжении желудочно-кишечного тракта существуют значительные градиенты рН, определяющие различную скорость всасывания токсичных веществ. Кислотность желудочного сока близка к 1, вследствие чего все кислоты здесь находятся в неионизированном состоянии и легко всасываются. Напротив, неионизированные основания (например, морфин, ноксирон) поступают из крови в желудок и далее в виде ионизированной формы — в кишечник. Токсичные вещества в желудке могут сорбироваться и разбавляться пищевыми массами, в результате чего уменьшается их контакт со слизистой оболочкой. Кроме того, на скорость всасывания влияют интенсивность кровообращения в слизистой оболочке желудка, перистальтика, количество слизи и т.д.

В основном всасывание ядовитых веществ происходит в тонкой кишке, содержимое которой имеет рН 7,5—8,0. В общей форме барьер кишечная среда/кровь представляется следующим образом: эпителий, мембрана эпителия со стороны капилляра, базальная мембрана капилляра.

Колебания рН кишечной среды, наличие ферментов, большое количество соединений, образующихся в процессе пищеварения в химусе на крупных белковых молекулах и сорбция на них, — все это влияет на резорбцию ядовитых соединений и их депонирование в желудочно-кишечном тракте. Некоторые вещества, например тяжелые металлы, непосредственно повреждают кишечный эпителий и нарушают всасывание. В кишечнике, так же как и в желудке, липоидорастворимые вещества хорошо всасываются путем диффузии, а всасывание электролитов связано со степенью их ионизации. Это определяет быструю резорбцию оснований (атропин, хинин, анилин, амидопирин и т.д.). Например, при отравлении беллоидом (белласпон) фазность в развитии клинической картины отравления объясняется тем, что одни ингредиенты этого препарата (барбитураты) всасываются в желудке, а другие (холинолитики, эрготамин) — в кишечнике, т.е. последние поступают в кровь несколько позже, чем первые.

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.

Замедление регионарного кровотока и депонирование венозной крови в области кишечника при экзотоксическом шоке приводят к уравниванию локальных концентраций ядов в крови и в содержимом кишечника, что составляет патогенетическую основу замедления всасывания и увеличения местного токсического эффекта. При отравлении гемолитическими ядами (уксусная эссенция) это приводит к более интенсивному разрушению эритроцитов в капиллярах стенки желудка и быстрому развитию в этой зоне тромбогеморрагического синдрома (тромбоз вен подслизистого слоя желудка, множественные кровоизлияния и т.д.).

Указанные явления депонирования токсичных веществ в желудочно-кишечном тракте при пероральных отравлениях свидетельствуют о необходимости его тщательного очищения не только при раннем, но и при позднем поступлении больного.

Токсико-кинетические особенности ингаляционных отравлений. Ингаляционные отравления характеризуются наиболее быстрым поступлением яда в кровь. Это объясняется большой поверхностью всасывания легочных альвеол (100—150 м²), малой толщи-

ной альвеолярных мембран, интенсивным током крови по легочным капиллярам и отсутствием условий для значительного депонирования ядов.

Структуру барьера между воздухом и кровью можно схематически представить в следующем виде: липидная пленка, мукоидная пленка, слой альвеолярных клеток, базальная мембрана эпителия, сливающаяся с базальной мембраной капилляров.

Всасывание летучих соединений начинается уже в верхних дыхательных путях, но наиболее полно осуществляется в легких. Происходит оно по закону диффузии в соответствии с градиентом концентрации. Подобным образом поступают в организм многие летучие неэлектролиты: углеводороды, галогеноуглеводороды, спирты, эфиры и т.д. Скорость поступления определяется их физико-химическими свойствами и в меньшей степени состоянием организма (интенсивность дыхания и кровообращения в легких).

Большое значение имеет коэффициент растворимости паров ядовитого вещества в воде (коэффициент Оствальда вода/воздух). Чем больше его значение, тем больше вещества из воздуха поступает в кровь и тем длительнее процесс достижения конечной равновесной концентрации между кровью и воздухом.

Многие летучие неэлектролиты не только быстро растворяются в жидкой части крови, но и связываются с белками плазмы и эритроцитами, в результате чего коэффициенты их распределения между артериальной кровью и альвеолярным воздухом несколько выше их коэффициентов растворимости в воде.

Некоторые пары и газы (HCl , HF , SO_2 , пары неорганических кислот и др.) подвергаются химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях, поэтому их задержка в организме происходит с более постоянной скоростью. Кроме того, они обладают способностью разрушать саму альвеолярную мембрану, нарушать ее барьерную и транспортную функции, что ведет к развитию токсического отека легких.

При многих производственных операциях образуются аэрозоли (пыль, дым, туман). Они представляют собой смесь частиц в виде минеральной пыли (угольная, силикатная и др.), оксидов металлов, органических соединений и т.д.

В дыхательных путях происходит два процесса: задержка и выделение поступивших частиц. На процесс задержки влияют агрегатное состояние аэрозолей и их физико-химические свойства (размер частиц, форма, гигроскопичность, заряд и т.д.). В верхних дыхательных путях задерживается 80—90 % частиц величиной до 10 мкм, в альвеолярную область поступает 70—90 % частиц размером 1—2 мкм и менее. В процессе самоочищения дыхательных путей эти частицы вместе с мокротой удаляются из организма.

В случае поступления водорастворимых и токсичных аэрозолей их резорбция может происходить по всей поверхности дыхательных путей, причем заметная часть через носоглотку попадает в желудок.

Существенную роль в самоочищении альвеолярной области играют макрофаги и лимфатическая система. Тем не менее, аэрозоли металлов быстро проникают в ток крови или лимфы путем диффузии или транспорта в форме коллоидов, белковых комплексов и т.д. При этом проявляется их резорбтивное действие, часто в виде так называемой литейной лихорадки.

Токсико-кинетические особенности перкутанных отравлений. Проникновение токсичных веществ через кожу также имеет большое значение, преимущественно в производственных условиях.

Существует по крайней мере три пути такого поступления

- через эпидермис;
- волосяные фолликулы;
- выводные протоки сальных желез.

Эпидермис рассматривается как липопротеиновый барьер, через который могут диффундировать разнообразные газы и органические вещества в количествах, пропорциональных их коэффициентам распределения в системе липиды/вода. Это только первая фаза проникновения яда, второй фазой является транспорт этих соединений из дермы в кровь.

Если предопределяющие эти процессы физико-химические свойства веществ сочетаются с их высокой токсичностью, то опасность тяжелых чрескожных отравлений значительно возрастает. На первом месте стоят ароматические нитроуглеводороды, хлорированные углеводороды, металлоорганические соединения.

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 ртуть и таллий).

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

5. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ.

Для количественного анализа движения токсичных веществ, обладающих различными физико-химическими свойствами, при их прохождении через многокомпонентные системы организма. используются различные модели, которые позволяют рассматривать механизмы отдельных звеньев распределения чужеродных веществ в организме.

Различные токсичные вещества и их метаболиты транспортируются кровью в разных формах. Для многих чужеродных соединений характерна связь с белками плазмы, преимущественно с альбуминами. Вид связи определяется сродством данного соединения к белкам и осуществляется ионными, водородными и ван-дер-ваальсовыми силами. Белки плазмы обладают способностью образовывать с металлами комплексы. Считается, что любые поступившие в организм металлы (за исключением щелочных) образуют соединения с белками, причем вначале с альбуминами. В дальнейшем, возможно, их перераспределение. Например, транспорт железа осуществляется глобулином, а 90—96 % меди циркулирует в организме в виде комплекса с глобулинами — церулоплазмина.

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

Токсичные вещества — неэлектролиты частично растворяются в жидкой части крови, а частично проникают в эритроциты, где сорбируются, по-видимому, на молекуле гемоглобина. Таким образом, белки крови, способные связываться с токсичным веществом, помимо транспортной функции, выполняют роль своеобразного защитного барьера, препятствующего до определенной степени непосредственному контакту токсичного вещества с рецептором токсичности.

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 варьирует. Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества: водорастворимости, жирорастворимости и способности к диссоциации (ионообразованию).

Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе (внеклеточная и внутриклеточная жидкость) организма — около 42 л; жирорастворимые вещества накапливаются (депонированы) преимущественно в липидах.

Основным препятствием для распространения водорастворимых веществ в организме являются плазменные мембраны клеток. Именно процесс диффузии через этот барьер будет определять накопление вещества внутри клеточного объема, т.е. переход от распределения в 14 л воды (внеклеточная жидкость) к распределению в 42 л. Первый из этих обменов соответствует распределению маннита, который не проникает в клетки тканей, а второй — распределению мочевины, которая свободно проходит через мембраны клеток, растворяясь во всем водном секторе. Объемы распределения других веществ можно сравнивать с объемом распределения маннита или мочевины.

Для анализа распределения чужеродного вещества в организме достаточно рассмотреть двухкамерную модель. Эта максимально упрощенная модель позволяет понять, как меняются концентрации токсичных веществ в клеточном и внеклеточном секторах организма.

Камера V_1 включает всю внеклеточную жидкость с концентрацией токсичного вещества C , что соответствует уровню препарата в плазме крови. Камера V_2 содержит внутриклеточную жидкость с концентрацией токсичного вещества kC , где k — коэффициент пропорциональности. Этот коэффициент условно определяет сродство ткани к данному веществу. В количественном отношении это сродство может варьировать в очень широких пределах. Например, концентрация акрихина в изолированных ядрах гепатоцитов после достижения равновесия во взвеси клеток в 200 раз выше, чем в других структурах.

Введение коэффициента k для определения концентрации в клеточном секторе является первым приближением процесса разведения вещества, поступающего в кровоток. Оно применимо в тех случаях, когда процессы поступления или элиминации проходят с постоянными времени, на порядок большими, чем время полной циркуляции крови. Скорость кровотока около 2 мин, а процесс всасывания из желудочно-кишечного тракта, так же как и выведение из организма, длится десятки и сотни минут. Поэтому принято считать, что в каждый момент имеется равновесное распределение вещества в организме. Это приближение достаточно для клинических целей. Такой процесс можно назвать квазиравновесным. Нарушение этого условия равновесия приводит к усложнению модели и проявляется в атипичных формах течения интоксикации. Процесс неравномерного распределения токсичных веществ в организме, связанный с их накоплением в отдельных структурах, делает понятие объема распределения (V) в кинетической модели условным. Поэтому под этим термином часто понимают не истинный объем соответствующего отдела организма, а некий коэффициент пропорциональности, связывающий общую дозу вещества (P_0), введенного в организм, и его концентрацию (C), определяемую в плазме.

Наиболее точно объем распределения можно вычислить при разовом внутривенном введении вещества, так как в этом случае известно количество вещества, поступившего в кровь. Если вещество вводится *per os*, то процесс всасывания длится настолько долго, что необходимо учитывать как элиминацию препарата с мочой, так и его метаболическое превращение.

Учет этих факторов делает определение объема распределения достаточно сложным. Если расчетный объем распределения превышает количество внеклеточной жидкости, то следует думать о частичном проникновении вещества в клетки. В случае, если объем распределения будет больше, чем количество всей жидкости организма, то это означает, что коэффициент связывания вещества тканями (K) больше единицы и происходит его внутриклеточное накопление.

На практике приходится решать обратную задачу: по концентрации токсичного вещества в плазме определять общую его дозу, циркулирующую в организме. Для этого необходимо знать объем распределения этого яда. Отравление веществом, распространяющимся только во внеклеточной жидкости (т.е. в 14 л), дает возможность быстрее очистить этот сектор организма от яда, чем в случае отравления веществом с объемом распределения 42 л. Только знание объема распределения позволяет сопоставить скорость выведения яда из организма со скоростью снижения его плазменной концентрации и решить вопрос, поступают ли новые порции яда в организм из желудочно-кишечного тракта. Объем распределения условен, поэтому при расчетах можно опустить коэффициент K связи яда с тканевыми структурами, так как для большинства веществ он в настоящее время неизвестен. В этом случае распределение яда анализируется, исходя из условий самой простой — однокамерной модели.

Объем V , может подразумевать не только внутриклеточную жидкость. Вещества, легко растворяющиеся в липидах и имеющие высокий коэффициент распределения в системе масло/вода, накапливаются в жировой клетчатке. Поэтому в зависимости от консти-

туциональных особенностей больного необходимо либо считать, что сектор V_2 содержит забрюшинную клетчатку, либо рассматривать эти ткани как отдельный сектор. Такой подход вполне оправдан, так как среди больных встречаются лица, имеющие избыточную массу тела (30 % и более).

Таким образом, судьба вещества, поступающего в организм из желудочно-кишечного тракта и распределяющегося в двухкамерной системе, может быть представлена в виде направленных потоков.

1 — поток вещества, всасывающегося из желудка; 2 — поток экскреции; 3 — условный поток утилизации препарата в тканях (метаболическое превращение). Кроме этих, следует учитывать и другие факторы, влияющие на судьбу данного вещества, например физиологическое состояние организма, его пол, биоритмы и т.д.

Величина объема распределения (L/kg), которая приводится в справочных руководствах, учитывается при назначении методов искусственной детоксикации (гемодиализ, гемосорбция). Чем она выше (<1,0), тем они менее эффективны, так как токсичное вещество распределено преимущественно внутриклеточно в тканях организма.

6. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ.

Очищение организма от чужеродных веществ включает различные виды детоксикации, которые суммарно определяют тотальный клиренс. Он состоит из трех основных частей: метаболического превращения, почечной экскреции и внепочечного очищения. Метаболические превращения (биотрансформация) занимают особое место в детоксикации чужеродных токсичных веществ, поскольку они являются как бы подготовительным этапом для их удаления из организма. Биотрансформация в основном происходит в два этапа: первый этап — реакции гидроксилирования (окисление, восстановление, гидролиз), протекающие с затратой необходимой для этого энергии; второй этап — реакции конъюгации (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки. Смысл всех этих реакций заключается в образовании нетоксичных, хорошо растворимых в воде соединений, которые гораздо легче, чем исходное вещество, могут вовлекаться в другие метаболические превращения и выводиться из организма экскреторными органами.

Многие реакции метаболизма катализируются ферментными системами, осуществляющими ряд превращений нормального обмена веществ. Однако основное значение в метаболизме чужеродных веществ придается эндоплазматическому ретикулуму клеток печени, характерной особенностью которого является высокая ферментативная активность. Главная ферментативная реакция детоксикации в печени — окисление ксенобиотиков на цитохроме P-450. Простейший детоксицирующий цикл заключается в следующем: попавшие в организм экзогенные чужеродные вещества (RH) соединяются с альбумином (A) и в виде комплекса (RHA) транспортируются в печень. Часть чужеродных веществ может попадать в печень и в свободном виде. Здесь на цитохроме P-450 в мембранах эндоплазматической сети гепа-тоцита происходит окисление ксенобиотика, который уже в виде нового комплекса (RONA) или в свободном виде (RON) удаляется через экскреторные органы. Цитохром P-450 - это сложный белок, состоящий из двух частей: апофермента — собственно белковой части и протетической группы. Апофермент выполняет регуляторную функцию и может связывать сотни самых различных соединений. Гем обладает способностью переводить молекулярный кислород из неактивной формы в активную и использовать его в реакциях окисления, которых насчитывается несколько десятков. Гем “работает” в составе окислительно-восстановительной цепи, поставляющей ему необходимые для активации кислорода электроны. В качестве поставщика последних выступает метаболит гликогена — восстановленный никотинамидаденин-динуклеотидфосфат (НАДФН₂).

В микросомальной фракции гепа-тоцитов содержатся ферменты, не только окисляющие, но и восстанавливающие некоторые чужеродные органические соединения. С участием фермента цитохром-с-редукта-зы (или цитохром-b-редуктазы) подвергаются восста-

новлению ароматические нитро- и азосоединения, алифатические галогенсодержащие соединения.

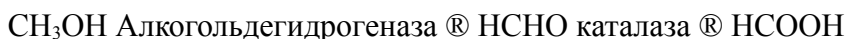
Существуют многие ферментные системы немикросомального происхождения, содержащиеся в растворимой фракции гомогенатов печени, почек и легких, которые также катализируют реакции окисления, восстановления и гидролиза некоторых токсичных веществ, например спиртов, альдегидов и кетонов (алкогольдегидрогеназа).

После этих превращений метаболиты могут включаться в дальнейшие реакции, а также выделяться в неизменном виде либо в виде конъюгатов. Конъюгация — биосинтез, при котором чужеродное соединение или его метаболит соединяется с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетилом, метилом, глицином. Присоединение осуществляется к функциональной группе токсичного вещества. В результате этого молекула становится более полярной, менее липидорастворимой и поэтому легко выводится из организма. Сульфаниламиды, мепробамат, анилин, антабус, салициловая кислота, соединяясь с глюкуроновой кислотой, подвергаются детоксикации.

Кроме того, в результате биотрансформации могут образовываться “реактивные метаболиты” основного вещества, утратившие свой непосредственный фармакологический эффект, но связанные с компонентами клеточных мембран, ферментами, основаниями нуклеиновых кислот и пр. При повторном введении исходного вещества они накапливаются и вызывают повреждение печени и других органов. К таким веществам относятся ипразид, парацетамол, карбамазепин, фенобарбитал, димедрол и пр.

Понятие о летальном синтезе. Особенно важным для клинической токсикологии является изучение метаболических процессов, в результате которых нетоксичное или малотоксичное вещество превращается в соединение более токсичное, чем исходное. Это может осуществиться как в процессе разложения вещества, так и в процессе синтеза. Такое явление называется летальным синтезом.

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 токсичнее исходного продукта:



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

Еще один пример летального синтеза связан с метаболизмом известного инсектицида паратиона (тиофоса). Паратион не обладает антихолинэстеразной активностью *in vitro*, но после введения в организм в его молекуле происходит замещение атома серы на атом кислорода, в результате чего образуется параоксон — мощный ингибитор холинэстеразы.

Теория свободных радикалов и перекисление липидов.

Одним из путей метаболизма токсичных веществ в организме является образование свободных радикалов.

Четыреххлористый углерод — один из самых сильных гепатотропных ядов. В малых дозах (1 мкл на 100 г массы тела) он вызывает некроз и жировую дистрофию гепатоцитов. Искать объяснение такой высокой токсичности в обычном метаболизме, при котором образуются хлороформ и трихлорэтанол, невозможно, так как эти метаболиты не обладают и частью токсичности исходного продукта. К тому же подвергается метаболизму всего лишь 20 % введенной дозы.

Высказано предположение, что распад тетрахлорэтилена идет с образованием свободного радикала: $\text{CCl}_4 \rightarrow \text{CCl}_3^{\cdot} + \text{Cl}^{\cdot}$

Образующийся свободный радикал взаимодействует с субклеточными структурами двумя путями. Во-первых, он непосредственно повреждает ферментные системы. Подобный механизм может действовать в отношении цитохрома P-450. Во-вторых, свободный радикал CCl_3^+ характеризуется так называемым прооксидантным действием, т.е. является фактором, включающим цепную реакцию перекисления липидов. Первичным объектом такого прооксидантного действия радикала CCl_3^+ являются ненасыщенные жирные кислоты внутриклеточных мембран (олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая), которые в свою очередь образуют свободный радикал как результат акта одноэлектронного окисления (отрыв атома водорода от реагирующей цепи). Образуются радикалы (RO^*) и гидроперекиси ($ROOH$) жирных кислот, что приводит к структурной и функциональной перестройке мембран. В результате увеличивается проницаемость мембран для ионов H^+ , K^+ , Na^+ , Ca^{2+} с последующим пространственным разобщением окислительных цепей. Наконец, разрывается мембрана с выходом внутриклеточных протеолитических ферментов и гепатоцит погибает. Процесс этот носит специфический характер только в самом начале — на стадии образования радикала CCl_3^+ , который запускает всю цепь. Весь механизм перекисления липидов как цепной реакции, однажды индуцированной, является неспецифическим. Как было указано выше, это обычный стандартный путь повреждения внутриклеточных мембран, которым завершается любая патология, ведущая к истощению антиоксидантных систем организма.

Таким образом, процессы превращения чужеродных соединений в организме нельзя всегда считать детоксикацией. Во многих случаях организм сам синтезирует яд, и только блокада подобного “летального” метаболического превращения может предотвратить “токсическую травму”.

К сожалению, сведения о метаболизме громадного количества соединений недостаточны. Пути метаболизма лекарственных и токсичных веществ приходится изучать в основном на животных. Сложная природа количественных и видовых различий в метаболизме чрезвычайно затрудняет интерпретацию экспериментальных результатов, а возможность их использования для оценки метаболизма у человека очень ограничена. Поэтому только клиническая практика позволяет найти новые подходы к решению этой сложной проблемы.

7. ВЫВЕДЕНИЕ ЯДОВ ИЗ ОРГАНИЗМА.

Пути и способы естественного выведения чужеродных соединений из организма различны. По их практическому значению они располагаются следующим образом: почки, кишечник, легкие, кожа. Если включено несколько путей экскреции (почечные и внепочечные), то тотальный клиренс (L) составляет их сумма, т.е. $L = l_1 + l_2 + l_3 \dots$

Выделение токсичных веществ через почки происходит с помощью двух основных механизмов — пассивной фильтрации и активного транспорта.

В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется ультрафильтрат, который содержит многие токсичные вещества, в том числе неэлектролиты, в той же концентрации, что и в плазме. Весь нефрон можно рассматривать как длинную полупроницаемую трубку, через стенки которой происходит диффузный обмен между протекающей кровью и формирующейся мочой. При прохождении фильтрата по нефрону токсичные вещества диффундируют через стенку нефрона обратно в кровь (так как в фильтрате концентрация токсичных веществ в 3—4 раза выше, чем в плазме) по градиенту концентрации. Количество токсичного вещества, выделяемое из организма с мочой, зависит от интенсивности его реабсорбции в дистальном отделе нефрона. Если проницаемость стенки нефрона для данного вещества высокая, то на выходе его концентрации в моче и в крови выравниваются. Это означает, что скорость выведения прямо пропорциональна скорости и мочеобразования, а клиренс равен произведению концентрации свободной формы токсичного вещества в плазме на скорость диуреза:

$$l = kV_m.$$

Это минимальное значение почечного клиренса.

Если стенка почечного канальца полностью непроницаема для токсичного вещества, то клиренс максимален, не зависит от скорости диуреза и равен произведению объема фильтрации на концентрацию свободной формы токсичного вещества в плазме:

$$I = kV_{\text{ф}},$$

Реальный клиренс ближе к минимальным значениям, чем к максимальным. Проницаемость стенки почечного канальца для водорастворимых электролитов определяется механизмами “неионной диффузии”, т.е. пропорциональна, во-первых, концентрации недиссоциированной формы, а во-вторых, степени растворимости вещества в липидах. Эти два обстоятельства позволяют не только прогнозировать эффективность почечной экскреции, но и управлять, хотя и ограниченно, процессом реабсорбции. В почечных канальцах неэлектролиты, хорошо растворимые в жирах, путем пассивной диффузии могут проникать в двух направлениях: из канальцев в кровь и из крови в канальцы. Определяющим фактором почечного клиренса является концентрационный индекс (К):

Значение $K < 1$ свидетельствует о преимущественной диффузии веществ из плазмы в мочу, а при значении $K > 1$ — наоборот. Например, значение K для метановых углеводов составляет около 0,1; хлорированных углеводов — от 0,1 до 1,0; кетонов — от 1 до 1,3; этилового алкоголя — 1,3.

Направление пассивной канальцевой диффузии ионизированных органических электролитов зависит от рН мочи: если канальцевая моча более щелочная, чем плазма, в мочу легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, в нее проходят слабые органические основания.

Кроме того, в почечных канальцах осуществляется активный транспорт сильных органических кислот и оснований эндогенного происхождения (например, мочевого кислоты, холина, гистамина и т.д.), а также чужеродных соединений сходной с ними структуры с участием тех же переносчиков (например, чужеродных соединений, содержащих аминокгруппу — диметилгидрозан, бензидин и др.). Образующиеся в процессе метаболизма многих ядовитых веществ конъюгаты с глюкуроновой, серной и другими кислотами также концентрируются в моче благодаря активному канальцевому транспорту и имеют высокий почечный клиренс.

Металлы выделяются преимущественно почками не только в свободном состоянии, если они циркулируют в виде ионов, но и в связанном, в виде органических комплексов (например, этилендиаминтетрауксусная кислота — ЭДТА), которые подвергаются клубочковой ультрафильтрации, а затем через канальцы проходят путем активного транспорта. Выделение токсичных веществ начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и т.д. Однако Заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок.

Через кишечник выводятся многие органические яды и образующиеся в печени их метаболиты, которые с желчью поступают в него, 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, ноксирона и др., когда из кишечника чужеродное вещество попадает в кровь и снова возвращается в печень (кишечно-печеночная циркуляция яда).

Большинство металлов, задерживающихся в печени, может связываться с желчными кислотами (марганец) и с желчью выделяться через кишечник. При этом большую роль играет форма, в которой данный металл депонируется в тканях. Например, металлы в коллоидном состоянии длительно остаются в печени и выделяются преимущественно с калом.

Таким образом, через кишечник с калом удаляются следующие вещества: 1) не всосавшиеся в кровь при их пероральном поступлении; 2) выделенные из печени с желчью; 3) поступившие в кишечник через его стенки. В последнем случае основным способом транспорта ядов служит их пассивная диффузия по градиенту концентрации.

Большинство летучих неэлектролитов выделяется из организма в основном в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Начальная скорость выделения газов и паров через легкие 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 % общей массы тела человека. Например, около 50 % поступившего ингаляционным путем хлороформа выделяется в течение первых 8—12 ч, а остальная часть — во второй фазе выделения, которая длится несколько суток.

Многие неэлектролиты, подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде основных продуктов распада: воды и углекислого газа, которые выходят с выдыхаемым воздухом. Последний образуется при метаболизме многих органических соединений, в том числе бензола, стирола, четыреххлористого углерода, метилового спирта, этиленгликоля, ацетона и т.д.

Через кожу, в частности с потом, выходят из организма многие токсичные вещества — неэлектролиты, а именно этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды и т.д. 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 в его тотальном клиренсе.

Иммунные механизмы “химического гомеостаза”. Сохранение химического гомеостаза обеспечивается многими механизмами с участием различных органов и систем организма.

Указанные выше системы детоксикации и элиминации образовались в процессе эволюции как межсистемная кооперация, основанная на взаимодействии между макрофагально-лимфоцитарной системой иммунитета, макросомальными ферментами печени и секреторно-транспортной системой почек. Каждая из этих систем обладает возможностью распознавания, метаболизма и выведения из организма ксенобиотиков или избытка эндогенных веществ, как при “классическом” иммунитете (ср. лат. *immunitas* — избавление).

Распределение обязанностей между этими системами заключается в том, что макрофагально-лимфоцитарная система иммунитета ответственна за обезвреживание главным образом макромолекул, а печеночно-почечная система занята биотрансформацией и выведением средне- и низкомолекулярных веществ. Было предложено рассматривать указанную систему защиты как “химический иммунитет”.

Единство функции этой системы подтверждается сходными реакциями на ингибирующие и стимулирующие вещества. Агенты, угнетающие иммунные ответы, снижают также активность монооксигеназной системы печени (цитохром P-450) и канальцевую секрецию ксенобиотиков. Такими агентами являются гидрокортизон, циклофосфан, левомецетин, а также рентгеновское облучение.

Вещества с иммуностимулирующим действием индуцируют активность цитохрома P-450 и увеличивают канальцевую секрецию (ретаболил, тестостерон, оротат калия, левamisол и др.). Подобным эффектом обладает ультрафиолетовое облучение крови.

Таким образом, иммунная система как бы объединяет управление всеми процессами метаболизма и детоксикации химических веществ, что позволяет в настоящее время определить новое направление в развитии научных исследований в области иммунотоксикологии.

8. ОСНОВНЫЕ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ОТРАВЛЕНИЙ.

Для проявления токсического действия необходимо, чтобы Токсичное вещество достигло “рецепторов токсичности” в достаточной большой дозе и в течение короткого времени.

Характер взаимодействия токсичного вещества с организмом зависит от многих факторов, относящихся как к самому токсическому агенту в конкретно сложившейся “токсической ситуации”, так и к пострадавшему организму. Последние можно разделить на две основные группы: а) внутренние, присущие пострадавшему, и б) внешние, влияющие на формирование ответной реакции на химическую травму.

Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений

I. Основные факторы, относящиеся к ядам: физико-химические свойства; токсическая доза и концентрация в биосредах; характер связи с рецепторами токсичности; особенности распределения в биосредах; степень химической чистоты и наличие примесей; устойчивость и характер изменений при хранении.

II. Дополнительные факторы, относящиеся к конкретной “токсической ситуации”: способ, вид и скорость поступления в организм; возможность кумуляции и привыкание к ядам; совместное действие с другими токсичными и лекарственными веществами.

III. Основные факторы, характеризующие пострадавшего: видовая чувствительность; масса тела, питание и характер физической нагрузки; пол; возрастные особенности; индивидуальная вариабельность и наследственность; влияние биоритмов и т.д.; возможность развития аллергии и токсикомании.

IV. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавшего: температура и влажность окружающего воздуха; барометрическое давление; шум и вибрация; лучистая энергия и т.д.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Основными факторами следует считать определенные качества ядов и особенности пострадавшего организма, а дополнительными — прочие факторы окружающей среды и конкретно сложившейся “токсической ситуации”. Решающего влияния на характер и выраженность отравлений эти факторы не оказывают, указанное разделение их на основные (внутренние) и дополнительные (внешние) является чисто условным, но необходимым. Влияние дополнительных факторов редко может существенно изменить физико-химические свойства ядов и их токсичность, но, безусловно, сказывается на клинической картине отравления, его тяжести и последствиях.

Токсиколог любой специальности всегда должен иметь в виду эти факторы независимо от того, какую он преследует цель: гигиеническую, когда вскрываются причины и обстоятельства отравления; судебно-медицинскую, при которой оцениваются его вид и степень, или же клиническую, связанную с необходимостью неотложного лечения и реабилитации пострадавшего.

Тема 5. Характеристика изменений (динамика) химических токсических веществ в организме

1. Всасывание (абсорбция) токсических веществ
2. Механизмы распределения токсических веществ в организме
3. Механизмы связывания токсических веществ в организме
4. Механизмы выведения токсических веществ из организма

1. Всасывание (абсорбция) токсических веществ

Для получения оценки опасности для человека загрязняющих окружающую среду веществ необходимо проследить за динамикой токсического вещества в поражаемом органе или ткани. При этом токсичным может быть как само исходное химическое вещество, так и продукты его распада (метаболиты). Поэтому идентификация и судьба метаболитов в организме связана с количественным во времени действием исходного химического вещества.

Всасывание (абсорбция) вещества может осуществляться в организме при любом пути воздействия. При оценке токсичности и опасности химического вещества, наиболее важными являются такие пути поступления, как пероральный, накожный и ингаля-

ционный. В результате всасывания химическое вещество переносится с током крови в различные ткани организма. Поэтому скорость всасывания можно оценивать путем определения концентрации вещества в плазме крови.

Путь введения токсических веществ оказывает влияние на скорость их проникновения в организм. Напр., при заглатывании химических веществ содержимое желудка и его рН среды влияют на скорость их всасывания. Так, перевариваемая пища, присутствующая в отделах тонкого кишечника, может либо ускорять, либо замедлять всасывание химического вещества. Среда содержимого желудочно-кишечного тракта (рН, пища, бактерии) может обусловить трансформацию исходного химического вещества в другое соединение. Однако при ингаляционном пути поступления химическое вещество быстро попадает в кровь и не подвергается резким изменениям, обусловленным средой организма (рН, пищей, микрофлорой). Кожа – это эффективный барьер на пути всасывания многих химических веществ. В тоже время некоторые химические вещества легко проникают через неповрежденную кожу, а ссадины на ней увеличивают всасывание токсических веществ.

Для поступления химического вещества в кровяное русло, оно должно пройти через ряд биологических полупроницаемых мембран: эпителий дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, эпидермис кожи. Мембраны представляют собой структуры, образованные белково-фосфолипидными комплексами, обладающие ограниченной проницаемостью для тех или иных соединений. Установлено, что клеточная мембрана имеет трехслойное строение. При этом один белковый слой ориентирован в сторону цитоплазмы клетки, а другой (второй) – наружу. Между этими двумя слоями (мембранами) находится слой двойного липида (третья мембрана). Толщина каждого слоя составляет 2 – 3 нм. В клеточных мембранах существуют ультрамикроскопические водные поры, образованные гидрофильным веществом в липидной части мембраны и через которые проникают водорастворимые молекулы химических веществ. Размер пор колеблется от 0,9 нм (кишечный эпителий) до 3,0 нм (капилляры). Это позволяет проникать молекулам токсических веществ с молекулярным весом 100 – 60000. Мембраны обладают электрическим потенциалом (зарядом), который может эффективно препятствовать легкому проникновению заряженных частиц химического вещества в организм. Следовательно, всасывание химических веществ зависит от их физико-химических свойств, размеров и форм молекул, степени ионизации и растворимости в воде и жирах (липидах).

Установлено три механизма прохождения химических веществ через клеточные мембраны: 1. пассивная диффузия через мембрану; 2. фильтрация через мембранные поры; 3. специальные системы переноса водорастворимых и крупных молекул через мембрану с помощью "переносчика".

Пассивная диффузия – это основной механизм проникновения химических веществ через мембрану. Скорость пассивной диффузии молекулы пропорциональна градиенту концентрации по обе стороны мембраны, толщине мембраны, размеру области, доступной для диффузии, и константе диффузии. Скорость проникновения химических веществ через мембрану непосредственно зависит от их растворимости в липидах. Однако всасывание химического вещества с низкой растворимостью в воде может быть затруднено, хотя имеется высокий коэффициент распределения в системе "липиды – вода". Пассивная диффузия также находится в зависимости от степени ионизации и растворимости ионизированных и неионизированных молекул в липидах.

Фильтрация – это процесс, при котором химическое вещество проходит через водные поры в мембране; этот процесс определяется размером и формой молекулы химического вещества. Прохождение воды через мембрану, обусловленное осмотическим градиентом и гидростатическим давлением, может являться переносчиком химических веществ.

Перемещение (транспорт) и кинетическое поведение крупных жиронерастворимых молекул и ионов химических веществ, возможно, объяснить применением специальных систем их переноса. Различают два вида таких систем транспорта с участием "пере-

носчиков": а) активный транспорт; б) облегченная диффузия. "Переносчиками" в обеих системах являются определенные компоненты мембраны, которые соединяются с химическим веществом и помогают его прохождению через мембрану. Однако их активность ограничена, и при насыщении веществом скорость перехода больше не зависит от концентрации химического вещества, и дальнейший процесс подчиняется кинетике нулевого порядка. Структура, конфигурация, размер и ионный заряд вещества являются важными факторами, определяющими сродство молекулы к переносчику. В то же время среди веществ существует определенная конкуренция за компоненты переносчика.

При активном переносе осуществляется прохождение молекулы вещества против градиента мембраны, отвечающего за концентрацию вещества или, если молекула является ионом, то против электрохимической составляющей данной мембраны. Этот процесс связан с затратой энергии метаболизма и может снижаться за счет действия ядовитых веществ, которые нарушают клеточный метаболизм. Активный перенос имеет существенное значение в выведении химических веществ через почки и печень (с желчью).

Облегченная диффузия представляет механизм переноса с помощью переносчика, при котором водорастворимая молекула (напр., глюкоза) переносится через мембрану по градиенту концентрации. В этом случае не требуется видимой затраты энергии, и метаболические яды не подавляют этот механизм транспорта.

Таким образом, отличие между активным транспортом (переносом) и облегченной диффузией состоит в том, в первом случае молекула вещества движется против градиента концентрации, затрачивая на этот процесс энергию, в то время как в другом случае этого не происходит. При активном процессе, связанном с переносом в клетку крупных молекул и частиц мембрана обволакивает их, а затем втягивает содержимое образующегося пузырька внутрь клетки.

1.1. Мембранотоксическое действие химических веществ

Химические вещества повреждают биологические мембраны, взаимодействуя с составляющими их компонентами. Активные формы кислорода, перекись водорода, органические перекиси и другие окислители, взаимодействуя с липидами биомембран, образуют перекиси липидов. При этом отмечаются структурные изменения в биологических мембранах, что приводит к нарушению их проницаемости. Это повреждение структуры биологических мембран происходит за счет связывания холестерина, входящего в их состав. К типичным мембранотоксинам относятся яды змей. Они в своем составе содержат ферменты, обладающие фосфолипазной активностью. Под воздействием змеиного яда повреждение биомембран наступает вследствие фосфолипазного эффекта, который приводит к дезорганизации мембранной проницаемости и разрушению жидкокристаллической структуры мембран (А.А. Покровский, 1976). Повреждение биомембран может наступать и в том случае, когда под воздействием химических веществ происходит активизация эндогенных фосфолипаз. На схеме 1 представлена, разработанная и используемая классификация мембранных токсинов.



1.2. Всасывание токсических веществ из дыхательных путей

Всасывание ядовитых химических веществ через дыхательную систему относится к наиболее быстрому пути их поступления в организм. Это объясняется как значительной поверхностью легочных альвеол (100-120 кв. м), так и непрерывным током крови по легочным капиллярам. Альвеолы образованы сплошным слоем чрезвычайно тонкого эпителия, расположенного на бесструктурной базальной мембране, общей для двух соседних альвеол. Выстилающий легочный эпителий представляет собой очень тонкую пленку, име-

ющую большую поверхность и обильно снабженную кровеносными сосудами. Поэтому всасывание ядовитых веществ может происходить в альвеолах с очень большой скоростью. Наиболее быстро всасываются газы и аэрозоли с малым размером частиц и высоким коэффициентом распределения в системе липиды – вода.

Воздухоносная часть альвеол покрыта выстилающим комплексом, состоящим из двух слоев – мукоидной и липидных пленок. В липидной пленке находятся альвеолярные макрофаги, захватывающие чужеродные вещества, поступающие с воздухом и кровью. Таким образом, систему "воздух – кровь" можно схематично представить в следующем виде: липидная пленка, мукоидная пленка, слой протоплазмы альвеолярных клеток, базальная мембрана эпителия, на отдельных участках сливающаяся с базальной мембраной капилляров. Между альвеолами располагаются участки межуточной ткани. Следует отметить, что всасывание летучих соединений происходит уже частично в верхних дыхательных путях и трахее.

1.3. Всасывание токсических веществ через кожу

Кожа представлена эпидермисом, который состоит из пяти различных по структуре клеточных слоев: рогового, блестящего, зернистого, шиповатого и базального. Базальный слой переходит в собственно кожу (дерму), в верхнем сосочковом слое которой находится разветвленная сеть кровеносных и лимфатических сосудов. В сетчатом слое дермы расположены кожные железы (потовые и сальные) и корни волос.

Существуют несколько путей возможного проникновения через кожу различных веществ: а) через эпидермис (трансэпидермальная проницаемость); б) через волосяные фолликулы; в) через выводные протоки сальных желез.

Эти особенности строения кожи дают возможность быстрого проникновения жирорастворимых соединений через эпидермис. Эпидермис можно рассматривать как липопротеиновый барьер, через который быстро проходят только газы и растворимые в липидах органические вещества. К факторам, которые влияют на проникновение веществ через кожу, относятся гидратация, рН, температура, снабжение кровью и метаболизм, а также взаимодействие кожи с химическими веществами. Эпидермальная проницаемость – это первая фаза проникновения яда, второй фазой является эвакуация проникших веществ из дермы в кровь. Из этого следует, что потенциальную опасность представляют химические вещества, обладающие не только липоидорастворимостью, но и повышенной растворимостью в воде (крови). Сочетание этих физико-химических свойств с высокой токсичностью, то опасность отравления через кожу значительно возрастает. Поверхностные повреждения кожи также могут значительно увеличивать всасывание химических веществ.

1.4. Всасывание токсических веществ из желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечный тракт является одним из важнейших путей всасывания химических веществ. Всасывание химического вещества через эпителий желудочно-кишечного тракта осуществляется в основном через процесс диффузии и в меньшей степени через использование системы переносчиков. Соединения чужеродные для организма могут всасываться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но наиболее интенсивно абсорбция протекает в тонком кишечнике вследствие большой площади поверхности и обильного кровоснабжения. Отмечено всасывание лекарственных средств и через слизистую оболочку полости рта, но это всасывание минимально по сравнению с абсорбцией в желудке и кишечнике. При этом химические вещества, всасываемые в полости рта, не подвергаются воздействию ферментной и соковыделительной системами, метаболизирующие лекарственные средства. Кроме того, поскольку они не поступают в печень, нет возможности их нормального быстрого разрушения, что и является эффектом их длительного действия.

Желудок, имеющий кислую среду пищеварительных соков, является важнейшим участком всасывания путем пассивной диффузии многих кислых и нейтральных химиче-

ских веществ, в основном всасываются неионизированные жирорастворимые вещества. В то же время слабые основания высокоионизированы и поэтому не всасываются в желудке.

В тонком кишечнике всасывание аналогично всасыванию химических веществ в желудке (пассивная диффузия). Однако вследствие того, что рН содержимого кишечника 6,6 может переводить часть поступающих веществ в неионизированную форму, это позволяет всасывать как слабокислотные, так и слабощелочные соединения. При этом размер водных пор мембран кишечного эпителия, составляющий 0,4 нм ограничивает абсорбцию путем фильтрации молекул, имеющих молекулярную массу менее 100-200. Отмечено незначительное всасывание химического соединения из кишечника с помощью системы активного переноса, которая обычно участвует в транспорте сахаров и аминокислот (Schanker, 1963).

Процессы всасывания химических веществ в желудочно-кишечном тракте, находятся в зависимости от множества факторов: 1. ускоренная эвакуация (удаление) пищевых масс из желудка может привести к снижению всасывания в желудке и, наоборот, к ее усилению в тонком кишечнике; 2. усиленная перистальтика кишечника снижает всасывание в нем; 3. кислотность желудочного сока, соки и ферменты тонкого кишечника, микрофлора желудочно-кишечного тракта способствуют образованию в них новых всасываемых и невсасываемых веществ; 4. находящаяся в желудочно-кишечном тракте пища может ослаблять процесс всасывания в результате образования невсасываемых комплексов; при этом замедляет процессы удаления пищи из желудка (особенно жиров) и изменяет рН среды; 5. пищеварительный процесс связан с повышением кровенаполнения желудочно-кишечного тракта, что способствует усилению всасывания; 6. всасывание твердых веществ затруднено, если не происходит их растворение в желудочно-кишечном тракте. Поэтому при проведении экспериментов по выявлению опасности и токсичности химических веществ следует принимать во внимание все перечисленные выше факторы, а также предусмотреть возможность реагирования изучаемых веществ с различными компонентами пищи.

2. Механизмы распределения токсических веществ в организме

Распределение токсических химических веществ в организме после всасывания происходит в зависимости от его относительной концентрации в плазме крови; от скорости кровотока через различные органы и ткани; от скорости проникновения вещества через клеточные мембраны; от наличия участков связывания веществ, находящихся непосредственно в плазме крови и тканях организма. После начала распределения химических веществ в организме скорость, с которой вещество проникает через клеточные мембраны, является основным фактором, влияющим на окончательное распределение веществ в организме.

При высокой концентрации химического вещества в плазме вещество распределяется преимущественно в органах, имеющих высокий кровоток, напр., мозг, печень, почки, а уже после этого в мышцах и жировой ткани с низким кровенаполнением.

На распределение веществ в органах и тканях мембранные барьеры оказывают такое же влияние, как и на всасывание. Капиллярные мембраны не препятствуют прохождению через них химических веществ с молекулярной массой 60000 и менее, независимо от их жирорастворимости, но за исключением мозга, глаз и яичек.

Многие химические вещества не способны проникать в ткань мозга и цереброспинальную жидкость. Мозг отделяется от крови несколькими мембранами, такими как стенки капилляров, глиальные клетки, окружающие капилляр, и мембраны нервных клеток. Это так называемый гематоэнцефалический барьер, расположенный на уровне капиллярных сосудисто-глиальных клеток. Стенки капилляров мозга больше напоминают клеточные, чем капиллярные мембраны. Поэтому ионизированные вещества и крупные водорастворимые молекулы, напр., белков, почти совершенно не проникают через них, но

фильтруются через паутинную оболочку мозга. Эритроциты же имеют положительно-заряженные мембранные поры, которые притягивают анионы, но отталкивают катионы.

3. Механизмы связывания токсических веществ в организме

Токсические химические вещества обратимо связываются с альбумином, глобулином, гемоглобином, мукополисахаридами, нуклеопротеидами и фосфолипидами. После связывания с ними химическое вещество временно локализуется на каком-то участке ткани органа. Эта локализация изменяет начальный характер распределения вещества и влияет на скорость его всасывания, метаболизма и выведения из организма.

Связывание с белками плазмы, в основном с альбумином. Альбумин при pH 7,3 имеет отрицательный заряд, что сказывается на связывании катионов и анионов химических веществ, поступающих в организм. Белки плазмы крови имеют ограниченное число участков связывания и поэтому два химических вещества, претендующие на один и тот же участок, конкурируют между собой. Обычно побеждает более токсичное вещество. При этом токсический эффект зависит от общего содержания и относительной пропорции различных белков плазмы крови, а также от состава и конфигурации альбуминов.

Связывание с тканями для многих химических веществ весьма специфично. Напр., полициклические ароматические соединения (бензол, смесь ароматических углеводородов C11 – C12) имеют особое предрасположение к меланину глаза, где и происходит их накопление, вызывая поражение роговицы и сетчатки глаза (Potts, 1964, Н.В. Лазарев, Э.Н. Левина, 1976).

Некоторые металлы, химические вещества, органические анионы связываются с белками печени (Y и Z), которые являются основой в переносе органических анионов от плазмы крови к печени. Они связывают кортикостероиды и канцерогенные азокрасители. Большинство неорганических ионов, в частности металлов, а также антибиотики тетрациклинового ряда концентрируются в костях и зубах (Foreman, 1971).

К методам определения (качественно и количественно) химических веществ можно отнести автордиографию, классические химические и радиохимические методы.

4. Механизмы выведения токсических веществ из организма

Токсические химические вещества выводятся из организма в виде исходных соединений или в виде метаболитов. В значительной степени они выводятся с мочой и желчью, в меньшей – с потом, выдыхаемым воздухом, слюной, продуктами секреции желудочно-кишечного тракта, молоком матери. Отмечено, что токсические вещества выводятся из организма одновременно из несколько органов (каналов). Выведение из организма химического вещества происходит поэтапно, что связано с разными формами циркуляции и отложения токсических веществ во внутренних органах (депонирование). В первую очередь удаляются из организма неизмененные вещества, а во вторую – выделяются фракции токсического вещества прочно связанные с клетками органов; и в последнюю очередь происходит удаление ядов из постоянных тканевых депо (паренхиматозные органы). Фазное выведение токсических веществ из организма характерно для неэлектролитов, их метаболитов и металлов.

4.1. Механизмы выведения токсических веществ через почки

Выведение токсических веществ через почки – это наиболее важный путь детоксикации (обезвреживания) организма. Выведение через почки выполняется пассивной фильтрацией через почечные клубочки и активным транспортом через почечные каналы.

В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется фильтрат, который содержит токсические вещества в той же концентрации, что и плазма крови. Следует отметить, что только соединения с высокой молекулярной массой не подвергаются клубочковой фильтрации, а их концентрация в почечном фильтрате такая же, как и в плазме в несвязанной форме. Вода и жирорастворимые неионизированные химические веще-

ства повторно всасываются из клубочкового фильтрата при их передвижении через почечные канальцы, т.е. путем пассивной диффузии могут проникать в двух направлениях: из канальцев в кровь и из крови в канальцы. Это свойство позволяет продлевать пребывание в организме токсических веществ.

Для количественной оценки выведения токсических веществ из организма через почки определяется концентрационный индекс: концентрация в моче/концентрация в плазме. Чем больше индекс, тем активнее токсическое вещество выводится из организма через почки. Напр., индекс метана 0,1, а индекс этанола – 1,3. Из этого следует, что этанол лучше выводится из организма через почки, чем метан.

Ионизированные и слабо ионизированные химические вещества, их метаболиты повторно не всасываются и практически сразу выводятся из организма с мочой. При этом отмечена зависимость пассивной канальцевой диффузии от рН мочи: если канальцевая моча более щелочнее, чем плазма крови, в мочу легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, в нее проникают слабые органические основания.

Активный транспорт химического вещества происходит в проксимальных (конечных) канальцах почек по двум направлениям: один из них специфичен для органических анионов (мочевая кислота), другой – для органических катионов (холин, гистамин). Установлено, что токсические вещества поступают из крови в мочу при участии переносчиков. В роли, которых может выступать серная и глюкуроновая кислоты, связывая продукты биотрансформации ядов, которые почти повторно не всасываются в почечных канальцах и быстрее выводятся из организма.

При использовании одной и той же транспортной системы химические вещества конкурируют между собой и, следовательно, скорость выведения одного вещества может понижаться при введении в организм другого. В то же время активный перенос может достичь предела, т.е. концентрация химического вещества в плазме нарастает, а в моче концентрация химических веществ больше не повышается. В этом случае концентрацию вещества в плазме можно рассматривать как почечно-плазменный порог действия токсического вещества.

4.2. Механизмы выведения токсических веществ через желудочно-кишечный тракт

Выведение токсических химических веществ через желудочно-кишечный тракт начинается уже в ротовой полости, через слюну. Известно, что токсические вещества, поступающие в организм, попадают в печень, откуда выводятся с желчью. Токсические соединения, имеющие высокую полярность, молекулярную массу более 300, связанные с белками плазмы крови активно переносятся в желчь против градиента концентрации. Вещества, поступающие в кровь, повторно в нее не всасываются, а выводятся через желудочно-кишечный тракт. Различают два вида факторов, которые влияют на выведение с желчью токсических химических веществ и их метаболитов: а) физико-химические свойства, связанные с молекулярной массой, структурой и полярностью молекулы; б) биологические, которые зависят от механизма связывания белками, выведения через почки, метаболизма.

Токсические химические вещества с желчью поступают в кишечник, где они могут выделяться из организма или всасываться в кровь и выделяться уже через почки – с мочой. Однако возможен и более сложный путь выведения токсических веществ из организма, когда последние из кишечника поступают в кровь и снова возвращаются в печень и весь цикл повторяется снова. Этот процесс называется печеночно-кишечная циркуляция.

При этом печеночно-кишечная циркуляция токсических химических соединений способствует их задержке в организме, что удлиняет (продолжает) токсический эффект. На печеночно-кишечную циркуляцию токсического вещества влияют следующие факторы: а) степень и скорость выведения соединения с желчью; б) активность желчного пузы-

ря; в) судьба вещества в тонком кишечнике; г) судьба вещества после повторного всасывания из желудочно-кишечного тракта.

Выделение через желудочно-кишечный тракт металлов осуществляется следующим образом: металл поступает в печень, из нее в желчь, далее в кишечник и выводится из организма в виде комплекса с желчными кислотами.

4.3. Характеристика прочих путей выведения токсических химических веществ

К прочим путям выведения токсических химических веществ следует отнести выделение через кожу, в частности с потом; через легкие; через молоко; со слюной. Эти пути выведения токсических соединений из организма не играют существенной роли, но они могут иметь значение в развитии интоксикации.

Через кожу выделяются органические токсические соединения (этанол, ацетон, фенол, сероуглерод, хлорированные углеводороды) и неорганические (ртуть, медь, мышьяк). Так концентрация сероуглерода в поте превышает его содержание в моче в три раза. Присутствие в поте химических веществ может привести к развитию дерматитов.

Многие летучие токсические органические соединения легко выводятся с выдыхаемым воздухом. Таким путем выводится двуокись углерода (углекислый газ), этанол.

Многие токсические вещества (инсектициды, металлы) выделяются с материнским молоком, на что следует обратить внимание при оценке их опасности. Следует отметить, что количество молока, потребляемого новорожденным на единицу массы тела, может само по себе приводить к увеличению дозы вещества, получаемой детьми.

В слюне обнаруживаются органические соединения и металлы (ртуть, свинец). Однако заглатывание слюны может возвращать токсические соединения в желудок, т.е. они не удаляются из организма. В то же время анализ слюны на присутствие токсических веществ может заменить взятие плазмы крови для анализа.

Тема 6. Механизмы метаболической трансформации (превращения) токсических веществ в организме

1. Понятие о метаболической трансформации
2. Метаболическая трансформация органических соединений
3. Метаболическая трансформация неорганических соединений
4. Особенности метаболической трансформации токсических веществ

1. Понятие о метаболической трансформации

При описании процессов превращения токсических химических веществ в организме в другое производное (метаболит) используются термины "метаболическая трансформация" или "биотрансформация". Метаболическая трансформация приводит к образованию полярных и водорастворимых производных токсических химических веществ, которые могут с большой легкостью выводиться из организма. Кроме того, при этом процессе образуются менее токсичные химические вещества. Следует отметить, что многие метаболиты обладают более высокой токсичностью, чем исходные вещества. Некоторые соединения не поддаются (устойчивы) к метаболической трансформации (сильные кислоты и основания, барбитал, галогенизированный бензол) и поэтому медленно выводятся из организма.

Усиление метаболической трансформации предполагается, когда соединение оказывается более токсичным при пероральном (через желудок) введении (поступлении), чем внутривенном. При этом проявление биологического эффекта отделено значительным периодом времени от момента поступления вещества в организм. Начальная фаза метаболизма может существенно отразиться на токсических свойствах соединения, а именно, активность вещества может быть усилена или ослаблена. В этом случае представление о меха-

низмах биотрансформации, о последовательности и скорости превращения веществ в организме могут быть использованы для замедления или ускорения образования метаболита или ускорения его связывания, т.е. изменения токсических свойств вещества. Это может быть использовано для профилактики, патогенетической терапии и для диагностики интоксикации.

Метаболическая трансформация осуществляется в печени при участии ферментов, которые находятся в растворимой, митохондриальной и микросомальной фракции клетки. В протоплазме клеток имеется тончайшая сеть структур, получившая название эндоплазматической сети (эндоплазматический ретикулум). Эндоплазматическая сеть получила название микросомальной фракции и главной ее особенностью является высокая ферментативная активность. Ферменты, метаболизирующие токсические химические вещества, в незначительных количествах определены также и в клетках желудочно-кишечного тракта, почек, легких, плаценты и крови. Микрофлора кишечника также участвует в метаболической трансформации посредством ферментативных реакций.

Биохимические превращения, возникающие при воздействии ферментных систем организма, можно условно подразделить по видам реакций на четыре основные группы: а) окислительные; б) восстановительные; в) реакции гидролиза; г) реакции синтеза.

Метаболическая трансформация токсического вещества может осуществляться различными методами (путями), которые включают проведение нескольких биохимических реакций. Последовательность появления биохимических реакций и метаболических превращений определяются множеством факторов, таких как количество (доза) и агрегатное состояние токсического вещества, возрастом, полом и параметрами окружающей среды. Метаболизм происходит в основном по пути окисления и восстановления, а также по пути связывания (конъюгации) с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами. Реакции связывания (конъюгации) можно рассматривать как полную, т.е. истинную детоксикацию токсических химических веществ.

2. Метаболическая трансформация органических соединений

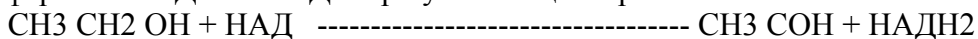
Микросомальное окисление. Под микросомальным окислением подразумеваются реакции, катализируемые ферментами, содержащимися в микросомах эндоплазматического ретикулума (микросомальные оксигеназы смешанной функции). Окислению микросомальными ферментами (энзимами) подвергаются разнообразные по строению органические липоидорастворимые соединения. В основе этих реакций находится процесс гидролитического расщепления (гидроксилирование). Эти реакции протекают с участием молекулярного кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата в восстановленной форме (НАДФН). Реакции гидроксилирования осуществляются рядом сопряженных окислительно-восстановительных этапов, которые можно представить в следующем упрощенном виде: восстановленный НАДФН превращает кислород в активную молекулярную форму. При этом активированный кислород в присутствии различных гидроксилаз гидроксилирует (расщепляет) токсическое вещество, что и является первой фазой реакции окисления.

Микросомальное восстановление. В микросомальной фракции печени содержатся ферменты не только окисляющие, но и восстанавливающие токсические органические вещества. Восстановлению подвергаются ароматические нитро- и азосоединения, алифатические галогенсодержащие соединения. Можно предположить, что восстановление идет по следующему пути, включая и неферментативную фазу: микросомальный ферментативный комплекс НАДФН – цитохром-с-редуктаза или никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) – цитохром-в-редуктаза восстанавливает флавинадениндинуклеотид (ФАД) в ФАДН. ФАДН неферментативно восстанавливает токсическое соединение в следующем виде:



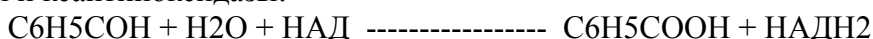
Немикросомальные реакции окисления, восстановления и гидролиза. Имеется множество ферментных систем, катализирующих превращение как эндогенных, так и экзогенных субстратов. В качестве примера можно привести содержание в гомогенатах орга-

нов (печени, почек, легких) фермента алкогольдегидрогеназы. Алкогольдегидрогеназа быстро окисляет многие первичные спирты (метилловый, гексилловый, гептиловый, нониловый и дециловый) в соответствующие альдегиды. Для проведения этих реакций необходим кофермент НАД или НАДФ при участии цитохрома Р-450:



Алкогольдегидрогеназа

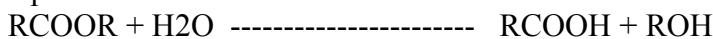
Окисление алифатических (формальдегид, ацетальдегид, акролеин, пропиаль) и ароматических альдегидов (бензойный альдегид, нитробензальдегид, коричный альдегид) в соответствующие карбоновые кислоты выполняют такие ферменты как альдегидоксидазы и ксантинооксидазы:



Альдегидоксидаза

Известно несколько типов немикросомального восстановления: восстановление двойных связей, дисульфидов, сульфоксидов и др.

Гидролитическому расщеплению подвергаются сложные эфиры и амиды кислот. В этом процессе участвуют ферменты (эстеразы, амидазы), которые находятся в печени и в плазме крови:

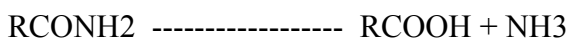


Сложный эфир

Эстераза

Кислота

Спирт



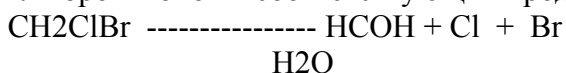
Амид кислоты

Амидаза

Кислота

та

Биотрансформация галогенсодержащих соединений (хлористый и бромистый этил и метилен, четыреххлористый углерод, дихлорэтан) может происходить также путем гидролитического дегалогенирования в печени и почках с образованием свободных хлор- или бром-ионов и соответствующих продуктов гидролиза:



Реакции синтеза и конъюгации. После первичных реакций биотрансформации токсические соединения могут приобретать химически активные группы (ОН, СООН, NH₂, SH и др.). Эти активные группы вступают в реакции конъюгации с легко доступными эндогенными субстратами: глюкуроновой кислотой, сульфатом, уксусной кислотой, аминокислотами. Связывание токсических веществ с этими эндогенными субстратами приводит к образованию полярной молекулы, которая легко выделяется из организма с мочой. Механизм образования конъюгатов относится к сложному биохимическому процессу, связанному с участием специфических ферментов, которые активизируют эндогенный субстрат.

Глюкуроновая конъюгация. Связывание токсических веществ с глюкуроновой кислотой является универсальной реакцией у всех млекопитающих. Источником глюкуроновой кислоты является глюкоза или ее предшественники. Под влиянием аденозинтрифосфата (АТФ) происходит активизация глюкозы, которая при содействии специфического кофермента уридинфосфата (УДФ) превращается в глюкуроновую кислоту, а последняя связывается с токсическими веществами, образуя глюкорониды. Если глюкуроновая кислота (альдегидная составляющая) реагирует с гидроксильной группой токсического вещества, то образуются простые эфиры глюкоронидов, а в случае реагирования с кислотной группой – сложные эфиры.

Сульфатная конъюгация протекает по типу реакции с образованием сложных эфиров токсических веществ (реакция с кислотной группой). В начальной фазе этих реак-

ций происходит активация сульфата, протекающая с затратой энергии при участии АТФ и ферментов микросомальной фракции печеночных клеток. При этом образуется 3-фосфаденазин-5-фосфосульфат (ФАФС), который непосредственно реагирует с токсическими соединениями под влиянием фермента сульфотрансферазы (сульфокиназы), отличающейся специфическим действием.

С сульфатами реагируют фенолы, первичные алифатические спирты, аминосоединения.

Метилирование. В реакции метилирования основным источником метильных групп является метионин, который при участии АТФ превращается в кофермент S-аденозилметионин. Под влиянием фермента метилтрансферазы этот кофермент отдает метильные группы токсическому веществу и этим его обезвреживает.

Ацетилирование – это реакция взаимодействия токсических веществ (ароматические амины), имеющих в своем составе аминогруппы, с источником ацетильных групп в организме – ацетил КоА ($\text{CoA} - \text{S} - \text{COCH}_3$).

Синтез меркаптуровых кислот. Меркаптуровые кислоты являются S-арил- или S-алкил- N-ацетилцистеинами с общей формулой $\text{R} - \text{S} - \text{CH}_2(\text{NH} - \text{COCH}_3) - \text{CH} - \text{COOH}$. Меркаптуровые кислоты образуются в организме при поступлении в него ароматических углеводов, галоген- или нитропроизводных алифатических и ароматических углеводов. Образование их многоступенчато: а) реакция ароматического соединения с глутатионом (производного глюконовой кислоты); б) превращение глутатиона в цистеиновое производное; в) реакция ацетилирования. При этом в результате этих ферментативных реакций образуются премеркаптуровые кислоты, которые выделяются из организма с мочой. Если в моче добавить минеральную кислоту, то получается меркаптуровая кислота, по количеству которой можно судить о степени обезвреживания токсического вещества.

3. Метаболическая трансформация неорганических соединений (металлы)

При поступлении в организм металлы могут многократно изменять свою форму. В организме металлы существуют в виде комплексов с белками, нуклеиновыми кислотами. Исключение составляют щелочные и щелочно-земельные металлы, находящиеся в организме в ионной форме или в форме легко гидролизующихся комплексов. В то же время металлы активно соединяются с биокомплексами – OH , COOH , PO_3H , лимонной кислотой. В реакции соединения с аминокислотами вступают ртуть, медь, никель, свинец, цинк, кадмий, кобальт, марганец, магний, кальций, барий. При этом в реакции взаимодействия через SH -группы вступают ртуть, серебро, свинец, кадмий, цинк, кобальт; а через COOH -группы медь, никель, цинк, магний, кальций.

Накопление металлов в организме происходит в виде комплексов во многих тканях и органах. Эти комплексы в большинстве случаев специфичны. Напр., уран образует прочные комплексы с аминокислотами и откладывается в тканях и органах, содержащих карбонильные и фосфорильные (PO) группы. Металлопротеидный комплекс свинца в печеночных клетках имеет в своем составе глутаминовую и аспарагиновую кислоты, а в клетках почек – глицин, треонин, аланин, цистеин, глутамин, аспарагин (аминокислоты).

Металлы, имеющие переменную валентность, в организме подвергаются окислению и восстановлению. Биологическому окислению подвергаются уран и плутоний, так четырехвалентный плутоний переходит в шестивалентный. Напр., многовалентные мышьяк, селен, хром, ванадий, марганец и свинец могут восстанавливаться до трехвалентного состояния и при этом легко комплексоваться с белками. Селен, теллур, сера вступают в реакции метилирования и при этом образуются летучие диметилвые производные, удаляемые из организма.

4. Особенности метаболической трансформации токсических веществ

Протекание метаболических реакций в организме однотипно для млекопитающих, но имеются и исключения. Напр., реакции ацетилирования ароматических аминов не отмечаются у собак, а глюкорониды не образуются у кошек. А реакция глутаминовой конъюгации, определяемая у человека, отсутствует у других млекопитающих, кроме шимпанзе.

Скорость метаболической трансформации токсических веществ изменяется в зависимости от вида, возраста и пола млекопитающих. В.А.Филов в своих исследованиях показал, что константа скорости реакции гидролиза бутилацетата кровью человека (0,025) и животных (0,01 – 0,2) различна и отличается на несколько порядков. Скорость превращения бензола в гомогенатах печени человека и животных составляет соответственно 1,27 и 1,07- 1,4 мкг/г в час (Л.А. Тиунов и соавт., 1969).

В молодом возрасте токсический эффект проявляется быстрее и агрессивнее, что связано с недостаточной активностью микросомальных ферментов. Женские особи более чувствительны к действию токсических веществ, чем мужские. Это связано с действием мужских половых гормонов, усиливающих деятельность микросомальных ферментов.

Тема 7. Свойства аварийно химически опасных веществ (АХОВ)

1. Физические и химические свойства АХОВ
2. Поражающие свойства АХОВ
3. Отравление угарным газом
4. Отравление сероводородом
5. Отравление синильной кислотой
6. Защита населения от АХОВ
7. Общие принципы оказания первой помощи

1. Физические и химические свойства АХОВ

Под аварийными химически опасными веществами (АХОВ) понимают химические вещества или соединения, которые при проливе или выбросе из емкости в окружающую среду способны вызвать массовое поражение людей и животных, заражение воздуха, почвы, воды, растений и различных материальных ценностей выше допустимых значений. Таких АХОВ по мере расширения производства с каждым годом становится все больше. На сегодняшний день в системе ГО в перечень АХОВ включены более 34 веществ. В этом перечне указаны хлорпикрин, хлорциан, синильная кислота, фосген и другие. В городе Рязани и области в настоящее время из этого перечня можно встретить: нитрилакриловой кислотой (акрилонитрил), аммиак, бромистый метил, сероуглерод, хлор, хлорпикрин. В производственно-хозяйственной деятельности встречаются в качестве исходных, конечных, вспомогательных веществ и полупродуктов промышленного производства и технологического обеспечения АХОВ. Предприятия, имеющие такие вещества постоянно, называют химически опасными предприятиями - ХОП. Крупными запасами АХОВ располагают предприятия химической, целлюлозно-бумажной, оборонной, нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности, черной и цветной металлургии, промышленности минеральных удобрений.

Основными путями проникновения АХОВ и ОВ внутрь организма следует считать органы дыхания и кожу. Первый путь называется ингаляционным, второй - резорбтивным. Кроме того, возможно попадание АХОВ и ОВ в организм через раневые поверхности и через желудочно-кишечный тракт. Последний путь обычно называют пероральным. Во всех этих случаях АХОВ и ОВ попадает в кровяное русло, разносится кровью ко всем органам и тканям, что чаще всего сопровождается общим поражением или гибелью человека.

При контакте АХОВ и ОВ с поверхностью кожи помимо всасывания их через кожу и попадания в кровяное русло в ряде случаев происходит местное поражение кожных покровов, которое может выражаться раздражением, воспалением и покраснением кожи, а иногда сопровождаться болевыми ощущениями. Многие АХОВ и ОВ оказывают на организм местное раздражающее действие, особенно на поверхностях слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей. Часть АХОВ и ОВ представляют собой жидкости или твердые тела. Некоторые АХОВ и ОВ при нормальных условиях являются газообразными соединениями. Для жидких и твердых АХОВ и ОВ агрегатное состояние характеризуется

степенью дисперсности (раздробленности) вещества. Различают следующие агрегатные состояния отравляющих веществ:

- парообразное, когда АХОВ и ОВ находится в атмосфере в виде пара или газа;
- аэрозольное, когда жидкие или твердые АХОВ и ОВ взвешены в воздухе в виде частиц различного размера: от тонкодисперсных диаметром до 10 мкм (туман, дым) до грубодисперсных диаметром свыше 10 мкм (морось, крупные частицы дыма);
- капельножидкое.

Поражающее действие АХОВ и ОВ, проникающих в организм через органы дыхания (при ингаляции), характерно главным образом для парообразного и аэрозольного (туманообразного, дымообразного) состояний. Поражение через кожные покровы (при ре-зорбции) может происходить во всех агрегатных состояниях АХОВ и ОВ, за исключением твердого аэрозоля (дыма). Для одного и того же АХОВ и ОВ может быть несколько агрегатных состояний, когда оно является токсичным. Действия АХОВ и ОВ в том или ином агрегатном состоянии зависит исключительно от их токсических свойств.

1.1. Физические и физико-химические свойства

Физические и физико-химические свойства АХОВ и ОВ формируют представление о них как о реальных материальных веществах, позволяют сделать выводы об их устойчивости и продолжительности действия, о возможности их обнаружения, средствах и способах их обеззараживания.

Растворимость. Важной характеристикой АХОВ и ОВ является их растворимость, т.е. способность образовывать в смеси с одним или несколькими другими веществами однородные системы - растворы.

Отравляющие вещества, хорошо растворимые в воде, могут заражать водоемы настолько, что вода станет непригодной не только для приготовления пищи и гигиенических потребностей, но и для технических целей. Подобные АХОВ и ОВ вызывают и заражение почвы на достаточно большую глубину. Способность АХОВ и ОВ растворяться в воде обеспечивает их быстрое распространение кровотоком по всему организму, вызывая его общее поражение. Все АХОВ и ОВ хорошо растворяются в тех или иных органических растворителях или других АХОВ и ОВ.

Химические свойства. Химические свойства отражают способность данных веществ к структурным превращениям под действием других химических веществ и энергетических факторов. При нахождении АХОВ и ОВ в воздухе и на местности, на них будут действовать солнечный свет, кислород, водяной пар, вода, различные неорганические и органические вещества, находящиеся в воде и в почве, а при нахождении на сооружениях и различных поверхностях возможно взаимодействие АХОВ и ОВ с материалом поверхности. При проведении мероприятий по уничтожению АХОВ и ОВ будут подвергаться воздействию разнообразных химических реагентов. Рассмотрение действия всех этих факторов производится при ознакомлении с конкретными представителями АХОВ и ОВ, здесь же целесообразно дать общее представление о возможных химических превращениях АХОВ и ОВ в этих условиях.

Отношение к нагреванию. Отравляющие вещества, подобно другим органическим соединениям, при нагревании в той или иной степени разлагаются. В большинстве случаев термическое разложение АХОВ и ОВ приводит к образованию нетоксичных или малотоксичных продуктов и даже при частичном разложении токсичность их снижается. В соответствии с этим термическая устойчивость АХОВ и ОВ определяет выбор методов их уничтожения.

Действие воды. Водяной пар при температуре окружающей среды практически не действует на АХОВ или ОВ и не препятствует заражению воздуха. Однако при определенных температурах пар воды уже начинает разлагать АХОВ. Часть АХОВ и ОВ довольно устойчивы к действию воды при обычной температуре, что позволяет им сохранить свое поражающее действие в дождливую погоду, а также заражать водоемы.

Некоторые отравляющие вещества, например азотистые иприты, при взаимодействии с водой образуют промежуточные токсичные вещества, не уступающие по силе своего действия исходным. В соответствии с этим, одну воду без специальных химических реактивов нельзя считать средством уничтожения АХОВ и ОВ.

Действие различных химических реагентов. Исследования взаимодействия АХОВ и ОВ с различными химическими веществами лежит в основе разработки способов и средств качественного обнаружения, количественного определения и уничтожения АХОВ и ОВ также разработки средств первой помощи и лечения пораженных.

2. Поражающие свойства АХОВ.

Под поражающими свойствами АХОВ и ОВ понимают их токсичность, характеризующуюся поражающими концентрациями и токсическими дозами, плотность и стойкость заражения, глубину распространения облака зараженного воздуха. Поражающие свойства АХОВ и ОВ всецело зависят от совокупности их физических, физико-химических, химических свойств и особенностей физиологического действия на организм.

Поражающая концентрация. Поражающей концентрацией называется концентрация АХОВ и ОВ в воздухе, например, которая снижает работоспособность на определенный срок. Это количественная характеристика заражения воздуха парами и аэрозолями АХОВ и ОВ.

Поражающая концентрация (С) выражается массовой концентрацией, которая определяется количеством АХОВ и ОВ (М) в единице объема воздуха V ($C = M/V$) и измеряется в мг/л, мг/м³ или г/м³. Для перевода ее в другие размерности легко воспользоваться соотношением: 1 мг/л = 1 г/м³ = 1000 мг/м³.

Каждое АХОВ и ОВ характеризуется диапазоном поражающих концентраций. Так, если АХОВ или ОВ обладает смертельным действием, то его диапазон поражающих концентраций будет простирается от минимальной концентрации, в короткое время вызывающей первые признаки поражения и в итоге - гибель организма, до концентрации, при которой организм погибает в течение минимального времени (1 мин.).

Плотность заражения. Отравляющие вещества в виде грубодисперсного аэрозоля и капель заражают местность и расположенные на ней объекты, одежду, средства защиты и источники воды. Они способны поражать людей и животных как в момент оседания, так и после оседания частиц АХОВ и ОВ. В последнем случае поражение может быть получено ингаляционным путем вследствие испарения АХОВ и ОВ с зараженных поверхностей, в результате кожной резорбции при контакте людей и животных с этими поверхностями или перорально при употреблении зараженных продуктов питания и воды.

Количественной характеристикой степени заражения различных поверхностей, в том числе и незащищенных кожных покровов, является плотность заражения, под которой понимают массу АХОВ и ОВ, приходящуюся на единицу площади зараженной поверхности ($\Pi = M/S$), где Π - плотность заражения, мг/см^2 (г/м^2 , кг/га , т/км^2); M - количество АХОВ или ОВ (мг , г , кг , т); S - площадь зараженной поверхности, см^2 (м^2 , га , км^2); $1 \text{ мг/см}^2 = 10 \text{ г/м}^2 = 100 \text{ кг/га} = 10 \text{ т/км}^2$.

Стойкость заражения. Под стойкостью АХОВ и ОВ, с одной стороны понимают продолжительность их нахождения на местности или в атмосфере как реальных материальных веществ, с другой стороны - время сохранения ими поражающего действия, в которое входят как продолжительность пребывания их на местности в неизменном виде, так и длительность заражения атмосферы в результате испарения с почвы и поверхностей или взвешивания с пылью.

Стойкость АХОВ и ОВ на местности зависит от их химической активности и совокупности физико-химических свойств (температуры кипения, давления насыщенного пара, летучести, в определенной мере - вязкости и температуры плавления).

Стойкость АХОВ и ОВ в неизменных лабораторных условиях приблизительно можно оценить по так называемой относительной стойкости Q - безразмерной величине, которая показывает, насколько конкретное отравляющее вещество при определенной температуре воздуха испаряется быстрее или медленнее, чем вода при температуре воздуха 150 C ($Q = v_1 / v_2$), где v_1 - скорость испарения воды при t_1 (150C); v_2 - скорость испарения АХОВ или ОВ при температуре воздуха t_2 . Следовательно, если относительная стойкость больше единицы, то вещество испаряется медленнее, чем вода при 150C , и наоборот. С понижением температуры стойкость АХОВ увеличивается.

Следует помнить, что относительная стойкость не характеризует продолжительность поражающего действия отравляющего вещества, поскольку она определяется не только летучестью и стойкостью АХОВ и ОВ на местности, но и его токсичностью. По стойкости ОВ различают:

- стойкие ОВ (Ви-Икс, зоман, иприт), которые сохраняют свое поражающее действие в течение нескольких часов и суток;
- нестойкие ОВ (зарин, синильная кислота, фосген, хлорацетофенон), которые сохраняют поражающее действие несколько десятков минут после их применения.

Реальная стойкость АХОВ и ОВ на местности зависит от климатических и метеорологических условий, способствующих ускорению или замедлению испарения вещества. При этом наибольшее значение имеют температура воздуха и почвы, вертикальная устойчивость приземного слоя атмосферы и скорость ветра. Естественно, что в зимних условиях при инверсии и в безветренную погоду стойкость АХОВ и ОВ будет максимальной, а летом при конвекции и сильном ветре - минимальной.

Влияние характера местности на стойкость ОВ связано со структурой и пористостью почвы, ее влажностью, химическим составом, а также наличием и характером растительного покрова. На песчаной почве, лишенной растительности, стойкость будет незначительной. На глинистых почвах, покрытых зеленой растительностью, отравляющие вещества имеют, напротив, большую стойкость.

Следует заметить, что стойкость АХОВ и ОВ при продолжительности пребывания его на зараженной поверхности не всегда совпадает с его способностью заражать атмосферу.

Летучие низкокипящие АХОВ и ОВ практически на заражают поверхности, они нестойки, и время их поражающего действия соответствует времени отравления атмосферы. У стойких АХОВ и ОВ с максимальными концентрациями, значительно превышающими поражающие, время поражающего действия зависит от заражения поверхности. Поэтому часто, хотя и не всегда правильно, стойкость АХОВ и ОВ на местности приравнивают к времени их поражающего действия в атмосфере.

Стойкость заражения зависит также от характера аварии АХОВ или способа применения ОВ. Так, при увеличении степени дробления АХОВ или ОВ общая поверхность капель (частиц) увеличивается, что приводит к более быстрому впитыванию и испарению, то есть к уменьшению стойкости.

Глубина распространения облака зараженного воздуха. зависимости от условий распространения АХОВ и ОВ и свойств отравляющих веществ ими может быть достигнуто заражение либо атмосферы, либо местности, либо комбинированное заражение - атмосферы и местности.

Облако пара (тумана, дыма, мороси) АХОВ или ОВ, образующееся непосредственно в момент аварии, называется первичным облаком. Оно является причиной непосредственного поражения незащищенных людей и животных. Облако пара АХОВ и ОВ, образующееся за счет испарения отравляющего вещества с зараженных местностей, техники и сооружений, называют вторичным облаком.

Как первичное, так и вторичное облако АХОВ и ОВ распространяются по направлению ветра на различные расстояния от места аварии. Расстояние от подветренного края участка заражения до внешней границы зараженного облака, на котором сохраняется поражающая концентрация АХОВ и ОВ, называется глубиной распространения облака зараженного воздуха.

Глубина распространения первичного облака зараженной атмосферы зависит от многих факторов, из которых основными являются первичная концентрация АХОВ или ОВ, степень вертикальной устойчивости воздуха, скорость ветра, топография местности. Глубина распространения облака АХОВ и ОВ практически прямо пропорционально начальной концентрации АХОВ (ОВ) и скорости ветра. При конвекции глубина распространения первичного облака будет в 3 раза меньше, а при инверсии - в три раза больше, чем при изотермии. Если на пути облака зараженной атмосферы встречается лесной массив или возвышенность, то глубина его распространения резко уменьшается.

Глубина распространения вторичного облака зараженной атмосферы также обусловлена рядом факторов. Чем больше участок и плотность заражения, тем дальше по направлению ветра распространяется вторичное облако. Влияние скорости ветра, степени вертикальной устойчивости воздуха и топографических особенностей местности на глубину распространения вторичного облака аналогично влиянию этих факторов на поведение первичного облака.

Начальный момент поражающего действия облака зараженной атмосферы зависит главным образом от скорости ветра и удаления от подветренной границы района химической аварии. Продолжительность поражающего действия облака оказывается различной. Средняя продолжительность поражающего действия первичного облака относительно невелика и обычно не превышает 20-30 мин.

Средняя продолжительность поражающего действия вторичного облака определяется временем полного испарения АХОВ или ОВ и с зараженных поверхностей и измеряется несколькими часами или даже сутками. Таким образом, глубина распространения первичного и вторичного облаков зараженной атмосферы и продолжительность их поражающего действия определяются масштабами аварии, физико-химическими и токсическими свойствами АХОВ и ОВ.

Токсичность. Важнейшей характеристикой АХОВ и ОВ является токсичность, определяющей их способность вызывать патологические изменения в организме, которые приводят человека к потере работоспособности или к гибели.

Для характеристики токсических свойств отравляющих веществ используются понятия: предельно допустимая концентрация (ПДК) вредного вещества и токсическая доза (токсодоза). ПДК - концентрация, которая при ежедневном воздействии на человека в течение длительного времени не вызывает патологических изменений или заболеваний, обнаруживаемых современными методами диагностики. Она относится к 8-часовому рабочему дню и может использоваться для оценки опасности аварийных ситуаций в связи со значительно меньшими интервалами воздействия АХОВ.

По токсическому действию на организм ОВ условно делят на те же группы:

- нервно-паралитического действия - зарин (GB), зоман (GD), ВИ-ИКС(VX), табун;
- общеядовитого действия - синильная кислота (AC), хлорциан (СК);
- удушающего действия - фосген (CG), дифосген(DP);
- кожно-нарывного действия - иприт, азотистый иприт);
- психогенного действия (ЛСД, Би-Зет);
- раздражающего действия (хлорацетофенон, адамсит, Си-Эс, Си-ЭР).

Количественно токсичность оценивают дозой. Доза вещества, вызывающая определенный токсический эффект, называется токсической дозой (D). Токсическая доза, вызывающая равные по тяжести поражения, зависит от свойств яда, пути их проникновения в организм, от вида организма и условий воздействия яда.

Для веществ, проникающих в организм в жидком или аэрозольном состоянии через кожу, желудочно-кишечный тракт или через раны, поражающий эффект для каждого конкретного вида организма в стационарных условиях зависит только от количества яда, которое может выражаться в любых массовых единицах. В химии токсичность обычно выражают в миллиграммах на килограмм. Токсичность одного и того же АХОВ и ОВ даже при проникновении в организм одним путем различна для разных видов животных, а для конкретного животного заметно различается в зависимости от способа поступления в организм. Поэтому после численного значения токсодозы в скобках принято указывать вид животного, для которого эта доза определена, и способ введения или яда.

Различают смертельные дозы, выводящие из строя и пороговые токсодозы. Смертельная, или летальная, токсодоза. LD - это количество ОВ, вызывающее при попадании в организм смертельный исход с определенной вероятностью.

Обычно пользуются понятиями абсолютно смертельных токсодоз, вызывающих гибель организма с вероятностью 100% (или гибель 100% пораженных), LD100 и средне-смертельных, или условно смертельных, токсодоз, летальный исход от введения которых наступает у 50% пораженных, LD50.

Выводящая из строя токсодоза. ID - это количество ОВ, вызывающее при попадании в организм выход из строя определенного процента пораженных как временно, так и со смертельным исходом. Ее обозначают ID100 или ID50.

Пороговая доза. PD - количество ОВ, вызывающее начальные признаки поражения организма с определенной вероятностью или, что то же самое, начальные признаки поражения у определенного процента людей или животных.

Пороговые токсодозы обозначают PD100 или PD50. Цифровые индексы, обозначающие процент поражения (или вероятность поражения), в принципе могут иметь любое заданное значение. При оценке эффективности отравляющих веществ обычно используют значения LD50 (или соответственно ID50, PD50).

3. Отравление угарным газом

Угарный газ (окись углерода) представляет собой бесцветный газ, образующийся при неполном сгорании углеродосодержащих веществ. В производственных условиях воз-

можно загрязнение атмосферного воздуха небольшими дозами угарного газа, длительное воздействие которого на организм человека приводит к хроническому отравлению. Случаи хронического отравления описаны среди рабочих котелен, гаражей, мартеновских и литейных цехов и в других производствах.

Острое отравление угарным газом наблюдается обычно в быту в связи с преждевременным закрытием печной трубы, длительным пользованием духовыми тягами и пр. Угарный газ, проникая в кровь, вступает в связь с гемоглобином, вытесняя из него кислород. Образующийся карбоксигемоглобин диссоциирует в 3600 раз медленнее, чем оксигемоглобин. Гемоглобин, соединенный с угарным газом, теряет способность переносить кислород. Вследствие этого наступает кислородное голодание тканей, к которому наиболее чувствительна нервная система. Это и определяет клиническую картину отравления угарным газом.

Острое отравление угарным газом может проявляться в легкой, средней и тяжелой степени.

Легкая и средняя степени отравления проявляются головной болью меньшей или большей интенсивности, тошнотой, рвотой, общей слабостью, нарушением сердечной деятельности, обмороками.

Тяжелая степень характеризуется развитием коматозного состояния с нарушением сердечной деятельности и дыхания, непроизвольным мочеиспусканием, исчезновением всех поверхностных и глубоких рефлексов. Может наступить смерть от паралича дыхательного или сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга.

В случае более благоприятного течения наблюдается постепенный выход из комы с развитием психомоторного возбуждения. Двигательное возбуждение затем сменяется сонливостью, спонтанностью, нарушением памяти. Возможно развитие грубой очаговой симптоматики за счет поражения головного и спинного мозга: гемипарезы, анизорефлексия, патологические рефлексы, тактические расстройства, нистагм, эпилептические припадки. Описаны случаи паркинсонизма, развившегося спустя несколько недель после острого отравления окисью углерода.

Периферические отделы нервной системы при острых отравлениях угарным газом страдают значительно реже. Поражение нервов связывают с сосудистыми расстройствами (тромбозами, геморрагиями) в области периневрии. При тяжелых формах интоксикации возможно поражение зрительных нервов с грубыми изменениями сетчатки глаза (отек, расширение вен, мелкие кровоизлияния вдоль сосудов), приводящими к атрофии зрительных волокон и полной потере зрения. Описаны ретробульбарные невриты, гемианопсии, скотомы, вызванные поражением центральных отделов зрительного анализатора.

Тяжелая степень острого отравления угарным газом иногда сопровождается развитием трофических расстройств кожи (эритематозные пятна с пузырями), токсической пневмонией, отеком легких, инфарктом миокарда. Поражение легких и сердца может быть причиной летального исхода. У лиц в коматозном состоянии или погибающих от острого отравления угарным газом в крови обнаруживают от 50 до 80 % карбоксигемоглобин.

Хроническая интоксикация угарным газом характеризуется нейродинамическими расстройствами в виде ангиодистонического синдрома (церебрально-сосудистые кризы), коронарного болевого синдрома или гипоталамических пароксизмов (сердцебиение, чувство жара и внутреннего дрожания, повышение артериального давления и др.). Явления хронической интоксикации носят обычно обратимый характер.

Лечение. Первая помощь при остром отравлении угарным газом заключается в том, чтобы немедленно вынести пострадавшего из зоны отравления и применять реанимационные мероприятия для восстановления дыхания и сердечной деятельности: вдыхание карбогена, цититон, лобелин, управляемое аппаратное дыхание, сердечные средства, обменное переливание крови, кальция хлорид.

При резком возбуждении и судорогах назначают хлоралгидрат, аминазин. В последующем рекомендуются биостимуляторы, гидротерапия, массаж, лечебная физкультура.

Профилактика производственных отравлений угарным газом требует систематического контроля за его содержанием в рабочих помещениях, организации приточно-вытяжной вентиляции, герметизации производственных процессов, связанных с образованием угарного газа. □

4. Отравление сероводородом

Сероводород (H_2S) - бесцветный газ с резким неприятным запахом. При обычном давлении затвердевает при $-85,6$ 0С и сжижается при $-60,3$ 0С. Плотность газообразного водорода при нормальных условиях составляет примерно 1,7, то есть он тяжелее воздуха. Смеси сероводорода с воздухом, содержащие от 4 до 45 объемных процентов этого газа, взрывоопасны. На воздухе воспламеняется при температуре около 300 0С. Растворимость в органических веществах значительно выше, чем в воде, например, один объем спирта поглощает 10 объемов газа.

Сероводород может встречаться как в производственных, так и природных условиях: в местах естественного выхода газов, серных минеральных вод, в глубоких колодцах и ямах, где имеются гниющие органические вещества, содержащие серу. Он является главной составной частью клоачного газа. В воздухе канализационных сетей концентрация сероводорода может достигать 2—16 %. В ряде производств (химическая промышленность, текстильное, кожевенное производство) сероводород выделяется в воздух в качестве побочного продукта. Это сильный нервный яд, который только в 5—10 раз уступает по токсичности синильной кислоте.

Сероводород оказывает как местное (на слизистые оболочки), так и общетоксическое действие. При концентрациях около 1,2 мг/л и выше наблюдается молниеносная форма отравления. Смерть наступает вследствие кислородного голодания, которое вызывается блокированием тканевого дыхания в связи с угнетением клеточных окислительно-восстановительных процессов. При концентрациях сероводорода в пределах от 0,02 до 0,2 мг/л и выше отмечаются симптомы отравления со стороны нервной системы, органов дыхания и пищеварения. Появляется головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость, снижение памяти, чиханье, кашель, стеснение дыхания и в редких случаях острый отек легких со смертельным исходом. Наблюдаются гиперсаливация, тошнота, рвота, понос. Характерно поражение слизистой оболочки глаз — конъюнктивит, светобоязнь. Роговица покрывается точечными поверхностными эрозиями. Опасность отравления увеличивается в связи с потерей обоняния, что ограничивает возможность своевременного выхода работающих из загрязненной атмосферы.

При отравлении сероводородом на ранних стадиях появляется резкое раздражение слизистых оболочек (слезотечение, чиханье, кашель, ринорея). Затем появляется общая слабость, тошнота, рвота, цианоз. Постепенно нарастает сердечная слабость и нарушение дыхания, коматозное состояние.

При благоприятном исходе отравления сероводородом через 7—14 месяцев можно обнаружить вегетативно-астенический синдром, снижение памяти, полиневритический синдром, поражение экстрапирамидной системы.

Лечение. Первая помощь пострадавшему заключается прежде всего в том, чтобы вынести его из отравленной атмосферы на чистый воздух. Необходимо вводить сердечные и дыхательные analeптики. Рекомендуются также кровопускание, глюкоза, витамины, препараты железа.

С целью профилактики отравлений сероводородом рекомендуется перед очисткой засыпать выгребные ямы железным купоросом.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) сероводорода (среднесуточная и максимально разовая) - 0,008 мг/м³, в рабочем помещении промышленного предприятия - 10 мг/м³.

Защиту органов дыхания и глаз обеспечивают фильтрующие промышленные противогазы марки КД (коробка окрашена в серый цвет), В (желтый), БКФ и МКФ (защитный),

респираторы РПГ-67-КД, РУ-60М-КД, а также гражданские противогазы ГП-5, ГП-7 и детские.

Максимально допустимая концентрация для фильтрующих противогазов - 100 ПДК (10000 мг/м³), для респираторов - 15 ПДК. При ликвидации аварий на химически опасных объектах, когда концентрация газа неизвестна, работы проводятся только в изолирующих противогазах. Чтобы предохранить кожу человека, используют защитные прорезиненные костюмы, резиновые сапоги и перчатки.

Наличие сероводорода в воздухе и его концентрацию позволяет определить универсальный газоанализатор УГ-2. Пределы измерения прибора: 0-0,03 мг/л при просасывании воздуха в объеме 300 мл и 0-0,3 мг/л при просасывании 30 мл. Концентрацию сероводорода (в мг/л) находят по шкале, на которой указан объем пропущенного воздуха. Ее значение указывает цифра, совпадающая с границей окрашенного в коричневый цвет столбика порошка. Для этих же целей можно использовать приборы химической разведки ВПХР, ПХР-МВ, УПГК (универсальный прибор газового контроля) и фотоионизационный газоанализатор Колион-1.

5. Отравление синильной кислотой

Синильная кислота (цианистый водород, цианистоводородная кислота) (HCN) - бесцветная прозрачная жидкость. Она обладает своеобразным дурманящим запахом, напоминающим запах горького миндаля. Температура плавления -13,3 0С, кипения - +25,7 0С. Из-за низкой температуры кипения и высокого давления при обычной температуре очень летуча, при 20 0С максимальная концентрация достигает 837-1100 г/м³. Капли синильной кислоты на воздухе быстро испаряются: летом - в течение 5 мин, зимой - около 1 ч. В газообразном состоянии обычно бесцветна.

С водой эта кислота смешивается во всех отношениях, легко растворяется в спиртах, бензине и других органических растворителях. Пары хорошо адсорбируются текстильными волокнами и пористыми материалами, пищевыми продуктами, а также кирпичом, бетоном, древесиной. Диффундирует даже через яичную скорлупу. Синильная кислота разлагается в водных растворах при обычной температуре, после чего они перестают быть ядовитыми. Жидкая кислота активно вступает в реакцию с растворами щелочей и мало устойчива к окислителям.

Синильная кислота - сильнейший яд нейротоксического действия, блокирует точную цитохромоксидазу, в результате чего возникает выраженная тканевая гипоксия. Отравление может наступить при вдыхании паров синильной кислоты, при попадании ее на кожу или же в желудок. Всасывается очень быстро. Смертельная доза синильной кислоты - 50-100 мг, цианида калия - 200 мг. При вдыхании небольших концентраций синильной кислоты наблюдается царапанье в горле, горький вкус во рту, головная боль, тошнота, рвота, боли за грудиной. При нарастании интоксикации урежается пульс, усиливается одышка, развиваются судороги, наступает потеря сознания. Кожа при этом ярко-розовая, слизистые оболочки синюшны.

При вдыхании высоких концентраций синильной кислоты или при попадании ее внутрь появляются клонико-тонические судороги, резкий цианоз и почти мгновенная потеря сознания вследствие паралича дыхательного центра. Смерть может наступить в течение нескольких минут (молниеносная или апоплексическая форма отравления).

Неотложная помощь.

Нужно немедленно начать антидотную терапию:

- ингаляция амилнитрита (2-3 ампулы),
- тиосульфат натрия 50 мл 30 % раствора и 50 мл 1 % раствора метиленового синего внутривенно. 10 мл 1 % раствора нитрита натрия внутривенно медленно через 10 мин 2-3 раза,

- глюкоза - 20-40 мл 40 % раствора внутривенно. Одновременно с антидотной терапией начать ингаляцию кислорода. Подкожно кордиамин, эфедрин.

При попадании яда внутрь организма - промывание желудка 0,1 % раствором перманганата калия или 5 % раствором тиосульфата натрия. При нарушении дыхания - цититон, лобелин. При коме - искусственная аппаратная вентиляция легких.

В природе синильная кислота в свободном и связанном виде встречается в растениях, например, в ядрах косточек горького миндаля, абрикосов, вишен, слив.

Среднесуточная предельно допустимая концентрация (ПДК) синильной кислоты в воздухе населенных мест равна 0,01 мг/м³; в рабочих помещениях промышленного предприятия - 0,3 мг/м³. Концентрация кислоты ниже 50,0 мг/м³ при многочасовом вдыхании небезопасна и приводит к отравлению. При 80 мг/м³ отравление возникает независимо от экспозиции. Если 15 мин находиться в атмосфере, содержащей 100 мг/м³, то это приведет к тяжелым поражениям, а свыше 15 мин - к летальному исходу. Воздействие концентрации 200 мг/м³ в течение 10 мин и 300 мг/м³ в течение 5 мин также смертельно. Через кожу всасывается как газообразная, так и жидкая синильная кислота. Поэтому при длительном пребывании в атмосфере с высокой концентрацией кислоты без средств защиты кожи, пусть даже в противогазе, появятся признаки отравления в результате резорбции.

Защиту органов дыхания от синильной кислоты обеспечивают фильтрующие и изолирующие противогазы. Могут быть использованы фильтрующие промышленные противогазы марок В (коробка окрашена в желтый цвет), БКФ и МКФ (защитный), а также гражданские противогазы ГП-5, ГП-7 и детские. Максимально допустимая концентрация синильной кислоты при применении фильтрующих противогазов не более 1800 мг/м³ (6000 ПДК), выше которой должны использоваться только изолирующие противогазы. Когда концентрация кислоты неизвестна, работы по ликвидации аварии на химически опасном объекте должны проводиться только в изолирующих противогазах ИП-4, ИП-5. При этом непременно следует применять средства защиты кожи - защитные прорезиненные костюмы, резиновые сапоги и перчатки.

Наличие синильной кислоты в воздухе можно определить с помощью войсковых приборов химической разведки - ВПХР, ПХР-МВ, МПХР. При прокачивании через индикаторную трубку (маркировка три зеленых кольца) синильная кислота при концентрации 5 мг/м³ и выше окрашивает нижний слой наполнителя в малиновый или фиолетовый цвет. Чтобы обнаружить ее в воде, сыпучих пищевых продуктах фураже, используются приборы ПХР-МВ и МПХР.

Дегазацию синильной кислоты на местности не проводят, так как она высоко летучая. Закрытое же помещение для этого достаточно хорошо проветрить или опрыскать формалином.

6. Защита населения от АХОВ

Защита от средств поражения достигается применением средств индивидуальной и коллективной защиты.

Химическое оружие непосредственного влияния на здания, сооружения и другие объекты не оказывает, но в результате из заражения может возникнуть вторичное химическое заражение воздуха, личного состава и техники. Для ликвидации последствий заражения проводят дегазацию объектов и санитарную обработку личного состава.

Внезапность аварий на химически опасных объектах, высокая скорость формирования и распространения облака зараженного воздуха требует принятия оперативных мер по защите людей от АХОВ.

Поэтому защита населения организуется заблаговременно. Создается система и устанавливается порядок оповещения о чрезвычайных ситуациях, возникающих на объектах. Накапливаются средства индивидуальной защиты и определяется порядок их использования. Подготавливаются защитные сооружения, жилые и производственные здания. Намечаются пути вывода людей в безопасные районы. Осуществляется подготовка органов управления. Целенаправленно проводится обучение населения, проживающего в прилегающих к предприятию районах. Для своевременного принятия мер защиты задействуется

система оповещения. Ее основу составляют создаваемые на химически опасных объектах и вокруг них локальные системы, которые обеспечивают оповещение не только персонала предприятия, но и населения близлежащих районов. Системы эти имеют электросирены, аппаратуру дистанционного управления и вызова. Она позволяет переключать и передавать населению нужную информацию в любое время суток. С ее помощью могут включаться и уличные громкоговорители. А вызов руководящего состава происходит практически мгновенно. Диспетчер, оперативный дежурный органа управления или начальника штаба ГО и ЧС передают речевое сообщение, из которого должно быть ясно, что произошло, где и какие меры защиты следует предпринимать в данной ситуации.

Защитой от АХОВ служат фильтрующие промышленные и гражданские противогазы, противогазовые респираторы, изолирующие противогазы и убежища ГО. Промышленные противогазы надежно предохраняют органы дыхания, глаза и лицо от поражения. Однако их используют только там, где в воздухе содержится не менее 18% кислорода, а суммарная объемная доля пара- и газообразных вредных примесей не превышает 0,5%.

Недопустимо применять промышленные противогазы для защиты от низкокипящих, плохо сорбирующихся органических веществ (метан, ацетилен, этилен и др.).

Если состав газов и паров неизвестен или их концентрация выше максимально допустимой, применяются только изолирующие противогазы (ИП-4, ИП-5).

Коробки промышленных противогазов строго специализированы по назначению (по составу поглотителей) и отличаются окраской и маркировкой. Некоторые из них изготавливаются с аэрозольными фильтрами, другие без них. Белая вертикальная полоса на коробке означает, что она оснащена фильтром. Рассмотрим несколько примеров по основным АХОВ. Для защиты от хлора можно использовать промышленные противогазы марок А (коробка окрашена в коричневый цвет), БКФ (защитный), В (желтый), Г (половина в черный, половина в желтый), а также гражданские противогазы ГП-5, ГП-7 и детские. А если их нет? Тогда ватно-марлевая повязка, смоченная водой, а лучше 2%-м раствором питьевой соды.

От аммиака защищает противогаз с другой коробкой, марки КД (серого цвета) и промышленные респираторы РПГ-67КД, РУ-60МКД. У них две сменных коробки (слева и справа). Они имеют ту же маркировку, что и противогазы. Надо помнить, что гражданские противогазы от аммиака не защищают. В крайнем случае, надо воспользоваться ватно-марлевой повязкой, смоченной водой или 5%-м раствором лимонной кислоты.

Защиту органов дыхания от синильной кислоты обеспечивают промышленные противогазы марок В (желтый цвет) и БКФ (защитный цвет), а также гражданские противогазы ГП-5, ГП-7 и детские.

Если в атмосфере присутствует сероводород, надо воспользоваться промышленными противогазами марок КД (серый цвет), В (желтый), БКФ (защитный) или респираторами РПГ-67КД и РУ-60МКД, защитят также гражданские противогазы ГП-5, ГП-7 и детские. Гражданские противогазы ГП-5, ГП-7 и детские ПДФ-2Д (Д), ПДФ-2Ш (Ш) и ПДФ-7 надежно защищают от таких АХОВ, как хлор, сероводород, сернистый газ, соляная кислота, тетраэтилсвинец, этилмеркаптан, фенол, фурфурол. Для расширения возможностей гражданских противогазов по АХОВ к ним разработан дополнительный патрон ДПП-3. В комплекте с ДПП-3 вышеуказанные противогазы обеспечивают надежную защиту от аммиака, диметиламина, хлора, сероводорода, соляной кислоты, этилмеркаптана, нитробензола, фенола, фурфурола, тетраэтилсвинца. Можно привести такой пример. Если от хлора при концентрации 5 мг/л гражданские и детские противогазы защищают в течение 40 мин., то с ДПП-3 - 100 мин. От аммиака гражданские и детские противогазы не защищают вообще, то с ДПП-3 - 60 мин.

Для защиты от АХОВ в очаге аварии используются в основном средства индивидуальной защиты кожи (СИЗК) изолирующего типа. К ним относят костюм изолирующий химический (КИХ-4, КИХ-5). Он предназначен для защиты бойцов газоспасательных от-

рядов, аварийно-спасательных формирований и войск ГО при выполнении работ в условиях воздействия высоких концентраций газообразных АХОВ.

Применяется также комплект защитный аварийный (КЗА). Кроме того, защитный изолирующий комплект с вентилируемым под костюмным пространством Ч-20.

Нельзя забывать и о таких средствах защиты кожи, как комплект фильтрующей защитной одежды ФЗО-МП, защитная фильтрующая одежда ЗФО-58, общевойсковой защитный комплект ОЗК.

Для населения рекомендуются подручные средства защиты кожи в комплекте с противогАЗами. Это могут быть обычные непромокаемые накидки и плащи, а также пальто из плотного толстого материала, ватные куртки. Для ног - резиновые сапоги, боты, калоши. Для рук - все виды резиновых и кожаных перчаток и рукавицы.

В случае аварии с выбросом АХОВ убежища ГО обеспечивают надежную защиту. Во-первых, если неизвестен вид вещества или его концентрация слишком велика, можно перейти на полную изоляцию (третий режим), можно также какое-то время находиться в помещении с постоянным объемом воздуха. Во-вторых, фильтропоглотители защитных сооружений препятствуют проникновению хлора, фосгена, сероводорода и многих других ядовитых веществ, обеспечивая безопасное пребывание людей. В крайнем случае, при распространении газов, которые тяжелее воздуха и стелются по земле, как хлор и сероводород, можно спастись на верхних этажах зданий, плотно закрыв все щели в дверях, окнах, закрыв вентиляционные отверстия.

Выходить из зоны заражения нужно в одну из сторон, перпендикулярную направлению ветра, ориентируясь на показания флюгера, развеивание флага или любого другого куска материи, по наклону деревьев из открытой местности. В речевой информации об аварийной ситуации должно быть указано куда и по каким улицам, дорогам целесообразно выходить (выезжать), чтобы не попасть под зараженное облако. В таких случаях нужно использовать любой транспорт: автобусы, грузовые и легковые автомобили.

Время - решающий фактор. Свои дома и квартиры необходимо покинуть на время - 1-3 суток: пока не пройдет ядовитое облако и не будет локализован источник его образования.

К подобным чрезвычайным ситуациям население должно быть готово всегда. Для этого по месту работы, учебы и жительства проводятся занятия. В результате каждый человек обязан приобрести определенный объем знаний и навыков в применении средств и способов защиты, знать основные характеристики конкретных АХОВ, как уберечь продукты и воду от заражения, что надо сделать в квартире, чтобы предотвратить проникновение в нее ядовитых веществ. Особенно важно четко выполнять правила поведения в зонах химического заражения, грамотно оказывать само- и взаимопомощь при поражении, уметь помогать детям в обеспечении их безопасности.

Обычно на химически опасных объектах для этого разрабатывают специальные памятки, в которых указывают данные о свойствах АХОВ и признаках поражения, сведения о том, что должны знать и уметь люди, проживающие вблизи таких предприятий, как защитить себя, семью и близких.

7. Общие принципы оказания первой помощи

АХОВ могут попадать в организм человека через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы и слизистые. При попадании в организм вызывают нарушения жизненно важных функций и создают опасность для жизни.

По скорости развития и характеру различают острые, подострые и хронические отравления.

Острыми называются отравления, которые возникают через несколько минут или несколько часов с момента поступления яда в организм. Общими принципами неотложной помощи при поражениях АХОВ являются:

- прекращение дальнейшего поступления яда в организм и удаление не всосавшегося;
- ускоренное выведение из организма всосавшихся ядовитых веществ;
- применение специфических противоядий (антидотов);
- патогенетическая и симптоматическая терапия (восстановление и поддержание жизненно важных функций).

При ингаляционном поступлении АХОВ (через дыхательные пути) - надевание противогаза, вынос или вывоз из зараженной зоны, при необходимости полоскание рта, санитарная обработка.

В случае попадания АХОВ на кожу - механическое удаление, использование специальных дегазирующих растворов или обмывание водой с мылом, при необходимости полная санитарная обработка. Немедленное промывание глаз водой в течение 10-15 минут. Если ядовитые вещества попали через рот - полоскание рта, промывание желудка, введение адсорбентов, очищение кишечника. Перед промыванием желудка устраняются угрожающие жизни состояния, судороги, обеспечивается адекватная вентиляция легких, удаляются съемные зубные протезы. Пострадавшим, находящимся в коматозном состоянии, желудок промывают в положении лежа на левом боку. Зондовое промывание желудка осуществляют 10-15 л воды комнатной температуры (18-20 °С) порциями по 0,5-1 л с помощью системы, состоящей из воронки, емкостью не менее 0,5 л, соединительной трубки, тройника с грушей и толстого желудочного зонда. Показателем правильности введения зонда является выделение желудочного содержимого из воронки, опущенной ниже уровня желудка. Промывание осуществляется по принципу сифона. В момент заполнения водой воронка на уровне желудка, затем поднимается на 30-60 см, при этом вода из воронки выливается в желудок. Затем воронка опускается ниже уровня желудка. Промывные воды, попавшие в воронку из желудка, сливаются в специально подготовленную для этого емкость и процедура повторяется. В систему не должен попадать воздух. При нарушении проводимости зонда система пережимается выше тройника и проводится несколько резких сжатий резиновой груши. Желудок промывается до "чистой воды". После окончания промывания через зонд вводятся адсорбент (3-4 ст. ложки активированного угля в 200 мл воды), слабительное: масляное (150-200 мг вазелинового масла) или солевое (20-30 г сульфата натрия или сульфата магния в 100 мл воды).

Неотложная помощь. При острых отравлениях через рот немедленно обильно промыть желудок водой с 20-30 г активированного угля или белковой водой (взбитый с водой яичный белок), после чего дать молоко. Можно рекомендовать слизистые отвары риса или овсянки и все это завершить приемом слабительного.

В случае сильного ингаляционного отравления после выхода из зоны поражения пострадавшему необходим полный покой. Затем госпитализация. Если отравление было легкой или начальной формы интоксикации, немедленно исключить контакт с ртутью или ее парами и направить на лечение в поликлинических условиях.

Тема 8. Токсические влияния на репродуктивную функцию.

Введение

1. Краткая характеристика анатомо-физиологических особенностей репродуктивных органов

2. Развитие плода

3. Особенности действия токсикантов на репродуктивные функции

4. Характеристика некоторых токсикантов, влияющих на репродуктивные функции

5. Выявление действия токсикантов на репродуктивную функцию

Введение

Репродуктивная функция осуществляется как сложноорганизованная последовательность физиологических процессов, протекающих в организме отца, матери, плода. Токсиканты могут оказывать неблагоприятное воздействие на любом этапе реализации функции. Сложность феномена репродукции делает его весьма уязвимым для ксенобиотиков. Трудность познания феномена состоит в том, что нарушение репродукции может быть следствием даже острого токсического действия на различные органы и системы одного из "участников" процесса, в различные временные периоды, а проявляться лишь спустя многие месяцы, а иногда и годы, дефектами зачатия, вынашивания, развития плода и несостоятельностью растущего организма (таблица 1).

Таблица 1. Периоды реализации репродуктивной функции, уязвимые для действия токсикантов.

Предконцептивный период - половое созревание - половое влечение - формирование половых клеток (гамет) - транспорт гамет
Концептивный период - оплодотворение - имплантация яйцеклетки - развитие плаценты
Беременность - развитие эмбриона - созревание плода
Рождение - роды - постнатальный период - лактация
Рост и развитие ребенка - развитие половых органов - формирование интеллекта Трансплацентарный канцерогенез

1. Краткая характеристика анатомо-физиологических особенностей репродуктивных органов

Женская репродуктивная система состоит из 4 анатомических образований, функция которых регулируется гормонами, продуцируемыми гипофизом, яичниками, плацентой.

Яичники представляют собой миндалевидный парный орган, локализующийся по обе стороны матки. Функции яичников - овогенез, т.е. образование женских половых клеток (гамет - ооцитов) и продукция стероидных гормонов (эстроген, прогестерон). Оогонии формируются в периоде внутриутробного развития плода будущего женского организма. В организме женщины происходит лишь созревание яйцеклеток. Одна яйцеклетка (ооцит второго порядка) созревает попеременно то в левом, то в правом яичниках женщины раз в два месяца.

Фаллопиевы трубы - каналы, связывающие яичник с просветом матки. Это место слияния мужской и женской половых клеток и путь, по которому овулировавший ооцит перемещается в матку.

Матка - полый орган, с мощными мышечными стенками, расположенный в полости таза. Анатомически матка подразделяется на четыре отдела: дно, тело, перешеек, шейка. Стенка матки состоит из трёх слоёв: эндометрий (слизистая, выстилающая полость матки, в которую имплантируется и где созревает оплодотворенная яйцеклетка), миометрий (мышечная ткань, обеспечивающая выход плода при родах), брюшина.

Влагалище - образование, связывающее полость матки с внешней средой.

Мужская репродуктивная система состоит из четырёх органов, функции которых регулируются гормонами, синтезируемыми гипофизом и семенниками (яички).

Семенники - парный орган, располагающийся в мошонке, в котором образуются мужские половые клетки (сперматозоиды) и синтезируются стероидные гормоны (лейдиговы клетки синтезируют тестостерон). Развивающийся спермий проходит стадии сперматогония, сперматоцита первого порядка, сперматоцита второго порядка, сперматиды и спермия. У человека процесс созревания спермия занимает примерно 70 суток.

Придаток яичка - извитая тубулярная структура, связывающая яичко с выносящим канальцем (канал, обеспечивающий выход сперматозоидов в уретру). Функция придатка - обеспечение условий для созревания сперматозоидов и их выхода.

Уретра - канал, в котором выделяют два отдела: простатический и проходящий в половом члене. Уретра связывает выносящий каналец с внешней средой.

2. Развитие плода

Оплодотворение происходит в фаллопиевых трубах и состоит в слиянии женской половой клетки и сперматозоидов. Оплодотворенное яйцо переносится в матку, где имплантируется в эндометрий (период имплантации). В этом периоде, продолжающемся около 2 недель, клетка, в силу большой автономности от организма матери, мало чувствительна к действию токсикантов. Если в этом периоде организм матери повреждается в значительной степени, яйцеклетка погибает, спонтанно abortируется и беременность не диагностируется. После имплантации клетки начинается эмбриональный период развития, продолжающийся до 6 - 7 недели после зачатия. В этом периоде чувствительность к токсикантам особенно велика. В случае их действия на организм матери возможно формирование крупных морфологических дефектов развития плода или его гибель. Вслед за эмбриональным периодом следует период роста плода (фетальный период). В этом периоде чувствительность развивающегося организма к токсикантам постоянно изменяется. Каждый орган плода, формируясь в различное время, имеет свой критический период наивысшей чувствительности к ксенобиотикам. Обычно органогенез завершается в первый триместр беременности, однако развитие гениталий и центральной нервной системы продолжается и после рождения ребенка.

3. Особенности действия токсикантов на репродуктивные функции

Точно выявить механизм, лежащий в основе репродуктивных нарушений, порой практически невозможно, так как ксенобиотик мог подействовать либо на обоих родителей, либо только на одного из них, либо на мать и плод.

Неблагоприятное действие токсикантов (и их метаболитов) на мужские и женские органы репродуктивной системы может быть обусловлено либо нарушением механизмов физиологической регуляции их функций, либо прямыми цитотоксическими эффектами. Так, нарушение гормональной регуляции функций яичников может быть следствием конкуренции ксенобиотиков с половыми гормонами (андрогены, контрацептивные средства), действия на рецепторы эстрогенов (хлорорганические и фосфорорганические соединения), изменения скорости продукции половых гормонов, их метаболизма и выведения (ДДТ, ТХДД, ПХБ, хлордан). Например, полигалогенированные бифенилы нарушают метаболизм половых гормонов. При введении новорожденным крысам, эти вещества существенно изменяют функции печени, значительно изменяя уровень циркулирующих в крови половых гормонов. В последующем это приводит к нарушению оплодотворяемости животных.

Цитотоксичность, как правило лежит в основе поражения половых клеток отца или матери и клеток эмбриона.

Механизм действия многих токсикантов остается неизвестным (сероуглерод, углеводороды). Некоторые из опасных веществ, способных нарушать репродуктивные функции, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Вещества, предположительно нарушающие репродуктивные функции

<p>1. Стероиды - андрогены, эстрогены, прогестины</p> <p>2. Противоопухолевые препараты - алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики</p> <p>3. Психоактивные препараты, вещества, действующие на ЦНС - летучие анестетики (галотан, энфлюран, метоксифлюран, хлороформ)</p> <p>4. Металлы и микроэлементы - алюминий*, мышьяк, бор*, бериллий, кадмий, свинец (органические и неорганические соединения), литий, ртуть (органические и неорганические соединения), молибден, никель, серебро*, селен, таллий</p> <p>5. Инсектициды - гексахлорбензол, карбаматы (карбарил), производные хлорбензола (метоксихлор, ДДТ), альдрин, дильдрин, ФОС (паратион), другие (хлордекон, этиленоксид, мирекс)</p> <p>6. Гербициды - 2,4-Д; 2,4,5-Т Родентициды - фторацетат*</p> <p>7. Пищевые добавки - афлатоксины*, циклогексиламин, диметилнитрозамин, глутамат, производные нитрофурана, нитрит натрия</p> <p>8. Промышленные токсиканты - формальдегид, хлорированные углеводороды (трихлорэтилен, тетрахлорэтилен, ТХДД*, полихлорированные бензофураны*), этилендибромид, этилендихлорид, этиленоксид, этилентиомочевина, этиленхлоргидрин, анилин, мономеры пластмасс (капролактан, стирол, винилхлорид, хлоропрен), эфиры фталиевой кислоты, полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен), растворители (бензол, сероуглерод, этанол, эфиры гликолей, гексан, толуол, ксилол), оксид углерода, метилхлорид, диоксид азота, цианокетоны, гидразин, анилин</p> <p>9. Другие продукты - этанол, компоненты табачного дыма, средства пожаротушения (трис-(2,3-дибромпропил)фосфат), радиация*, гипоксия*</p>
--

* - фактор, действующий главным образом на мужчин

Вещества, вызывающие преимущественное повреждение репродуктивных органов мужчины, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Вещества, вызывающие преимущественное повреждение репродуктивных органов мужчины

Мишень	Токсикант
Сперматогонии	Бисульфан, прокарбазин
Сперматоциты	2-метоксиэтанол, прокарбазин
Сперматиды	Метилхлорид
Клетки Сертоли	Динитробензол, гександион
Клетки Лейдига	Этан диметилсульфонат
Эпидидимоциты	Хлогидрин, метилхлорид, этан диметилсульфо-
Добавочные половые железы	Имидазол

На репродуктивные характеристики в постнатальном периоде могут оказывать влияние ксенобиотики, попадающие в организм кормящей матери и выделяющиеся с грудным молоком. Такие вещества, как металлы (ртуть, свинец), тетрахлорэтан, галогенированные ароматические углеводороды (дибензофураны, бифенилы, диоксины), пестициды (ДДТ, диэльдрин, гептахлор и т.д.) могут поступать в организм новорожденного этим путем в больших количествах.

Наиболее часто при нарушениях репродуктивной функции сталкиваются с полигенным (действие на различные органы и системы), многофакторным (действие нескольких токсикантов), синергическим (однонаправленное спонтанное и индуцированное токсикантом нарушение развития) действием.

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

3.1. Тератогенез

Дословный перевод термина "тератогенез" означает "рождение монстров", от греческого *teras*, означающего "монстр". В древние времена полагали, что рождение деформированного ребенка с аномалиями развития является следствием кровосмешения человека и божества. В средние века, случившийся факт рассматривали как результат происков дьявола, и, как правило, дитя и мать приговаривали к смерти.

Современная тератология как наука начала формироваться в сороковых годах двадцатого века после работ Warknau и сотрудников, показавших, что влияние факторов окружающей среды, таких как диета матери или действие радиации, существенно сказываются на внутриутробном развитии плода млекопитающих и человека. Более ранние исследования, выполненные на рыбах, амфибиях, куриных эмбрионах, показали высокую восприимчивость живых существ к действию неблагоприятных факторов среды, однако оставляли сомнения в том, что и млекопитающие подвержены подобным влияниям. Полагали, что плацента надежно защищает плод от вредных воздействий. В 1950х - 60х годах концепция непреодолимости плацентарного барьера была поколеблена рождением тысяч детей с врожденными дефектами развития, женщинами, принимавшими во время беременности, как казалось, практически безвредный седативный препарат талидомид. Проблема химического тератогенеза стала реальностью.

Тератогенным называется действие химического вещества на организм матери, отца или плода, сопровождающееся существенным увеличением вероятности появления структурно-функциональных нарушений у потомства. Вещества, обладающие тератогенной активностью, называются тератогенами. Существует представление, согласно которому практически любое химическое вещество, введенное в организм отца или матери, в тот или иной период беременности, в достаточно большой дозе, может вызывать тератогенез. Поэтому тератогенами в узком смысле слова следует называть лишь токсиканты, вызывающие эффект в концентрациях, не оказывающих заметного действия на организм родителей. В ходе лабораторных и эпидемиологических исследований установлено, что многие ксенобиотики имеют достаточно высокий потенциал репродуктивной токсичности. Из обследованных примерно трех тысяч ксенобиотиков около 40% обладают свойствами тератогенов.

Существует четыре типа патологии развития плода: гибель, уродства, замедление роста, функциональные нарушения.

Действие токсиканта, сопровождающееся гибелью эмбриона, чаще обозначается как эмбриотоксическое.

3.1.1. Закономерности тератогенеза

В ходе изучения тератогенеза, удалось выявить ряд закономерностей, среди них основными являются: 1) токсикокинетические; 2) генетической предрасположенности; 3) критических периодов чувствительности; 4) общности механизмов формирования; 5) дозовой зависимости.

Особенности токсикокинетики. Тератогенным действием на плод обладают лишь вещества, хорошо проникающие через плацентарный барьер. Многие тератогены подвергаются в организме матери или плода биоактивации (см. раздел "Метаболизм ксенобиотиков").

Генетическая предрасположенность. Чувствительность к тому или иному тератогену существенно различается у представителей различных видов, подвидов и даже индивидов одного и того же вида. Так, кролики и мыши очень чувствительны к кортизону, вызывающему у потомства расщепление неба. У крыс этот дефект при действии вещества не выявляется. К тератогенному действию талидомида чрезвычайно чувствительны люди, высшие приматы, некоторые линии кроликов-альбиносов; отдельные линии крыс и мышей реагируют только на очень высокие дозы вещества. Большинство млекопитающих - резистентны к действию токсиканта.

Отчасти этот феномен связан с существенными различиями токсикокинетики ксенобиотиков.

Критические периоды чувствительности. Сложный процесс эмбриогенеза включает пролиферацию, дифференциацию зародышевых клеток, их миграцию в развивающемся организме и, наконец, начало собственно органогенеза. Все эти явления должны следовать в определенном порядке и быть абсолютно согласованны. Первые 2 недели эмбриональной стадии развития человека - период интенсивной клеточной пролиферации. После оплодотворения клетки быстро делятся, формируя малодифференцированные клетки - бластоциты. Затем следуют периоды закладки зародышевых листков и органогенеза. На раннем этапе эмбрионального развития в период быстрой пролиферации клеток (первые 2 недели развития) их повреждение токсикантами, как правило, заканчивается гибелью эмбриона.

Период наивысшей чувствительности к тератогенам, в котором они оказывают наиболее значимое действие на плод и индуцируют появление грубых морфологических дефектов, это период закладки зародышевых листков и начала органогенеза (первые 12 недель эмбрионального развития). Период органогенеза начинается после дифференциации зародышевых листков и завершается формированием основных органов. За периодом органогенеза следуют периоды гистогенеза и функционального созревания органов и тканей плода (таблица 4).

Таблица 4. Критические периоды эмбриогенеза человека. Примеры веществ, оказывающих патогенное действие на плод (J.V. Aranda, L. Stern, 1983)

Периоды	Анатомические образования/функции	Примеры веществ
Органогенез	- 2 - 7 недели: глаза, мозг, спинной мозг, сердце, дуга аорты, череп, - 3 - 8 недели: конечности, губы - 6 - 10 недели: уrogenитальная система, зубы - 7 - 12 недели: пальцы, гениталии, брюшная стенка, небо	Талидомид Дифенилгидантрон
Гистогенез		Алкоголь
Функциональное созревание	Внешние половые признаки; Вес тела; Поведение	Тетрациклин

Продолжительность периодов внутриутробного развития у различных видов млекопитающих представлена в таблице 5.

Таблица 5. Продолжительность периодов внутриутробного развития у различных видов млекопитающих (сутки). Последствия действия тератогенов

Вид	Имплантации	Эмбриональный	Фетальный
Человек	6 - 14	14 - 56	56 - 280
Кролик	6 - 8	8 - 16	17 - 34
Крыса	6 - 8	9 - 17	18 - 22
Мышь	5 - 7	7 - 16	17 - 20
Последствия	пренатальная гибель	грубые морфологические дефекты	физиологические и функциональные нарушения

Тип нарушения, вызванный веществом, определяется стадией развития плода и конкретным временем воздействия. Для того, чтобы некий тератоген вызвал повреждение конкретного органа, плод должен быть подвержен действию этого вещества в период формирования данного органа. Для развития различных органов "критические периоды" отмечаются в разное время после зачатия. Гистогенез и функциональное развитие органа начинаются до завершения периода органогенеза и продолжают в периоде роста плода. Неблагоприятные последствия действия тератогенов в этом периоде это уже не морфологические дефекты органов и систем, но различного рода функциональные нарушения.

Механизмы формирования. Различные вещества с различным механизмом токсичности, при действии на плод в один и тот же критический период, часто вызывают одинаковые виды нарушений. Из этого следует, что значимым является не столько механизм действия токсиканта, сколько сам факт повреждения клеточных элементов на определенном этапе развития организма, инициирующий во многом одинаковый каскад событий, приводящих к уродствам (рисунок 1)

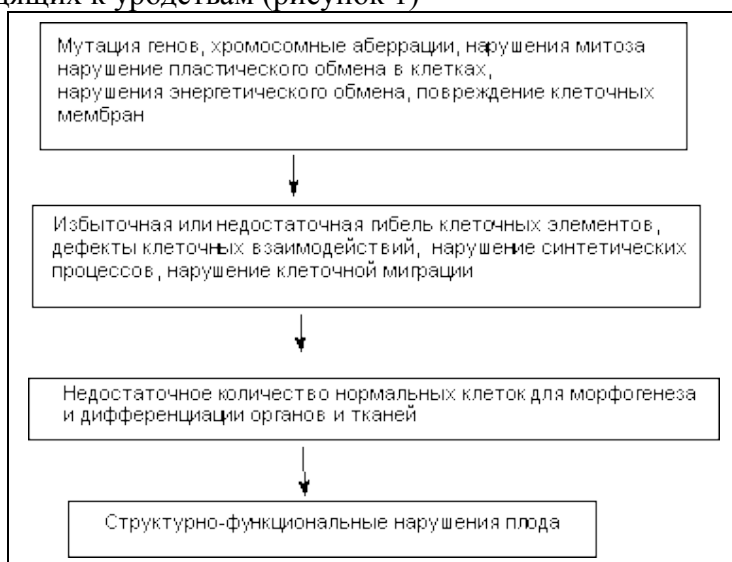


Рисунок 1. Предполагаемые этапы формирования дефектов развития при действии токсикантов на плод

Дозовая зависимость действия. Большинство тератогенов имеют некий порог дозойной нагрузки, ниже которого вещество не проявляет токсических свойств. По всей видимости, появление дефектов развития предполагает повреждение некоего критического количества клеток, выше того, которое эмбрион в состоянии быстро компенсировать. Если количество поврежденных клеток будет ниже этого уровня, действие токсиканта пройдет без последствий, если значительно выше - произойдет гибель плода. Это положение может быть проиллюстрировано результатами исследований тератогенной активности ТХДД, выполненных Моог и сотрудниками (1973) (таблица 6).

Таблица 6. Частота случаев дефектов развития у новорожденных мышат линии C57BL/6 после скармливания беременным самкам ТХДД

Дни беременности	Доза (мкг/кг)	Расщепление неба (%)	Аномалии почек (%)	Двухсторонняя аномалия почек (%)
10 - 13	3	55,4	95,1	83,1
10 - 13	1	1,9	58,9	36,3
10	1	0	34,3	8,8
10 - 13	0	0	0	0

3.1.2. Особенности токсикокинетики тератогенов

Попав в организм матери, вещества распределяются в соответствии с токсикокинетическими свойствами ксенобиотика. Беременность существенно влияет на характер распределения (снижается связывание токсикантов белками, увеличивается объем распределения) и скорость выведения веществ (увеличивается мощность гломерулярной фильтрации) из организма матери. Активность ферментов I и II фаз метаболизма чужеродных соединений снижается.

Токсический эффект ксенобиотиков может зависеть от действия на структуры-мишени их метаболитов, образующихся в организме матери или/и плода. Основным органом биоактивации является печень матери. Однако, образующиеся в ходе метаболизма высокоактивные в химическом отношении продукты, быстро реагируют со структурными элементами печени или органами и тканями матери, и не в состоянии достичь тканей плода. Таким образом, действовать на плод могут лишь более стабильные, те есть более инертные в химическом отношении молекулы, образовавшиеся в организме матери, либо реактивные метаболиты, образующиеся непосредственно в тканях плода. Некоторые вещества метаболизируют в плаценте.

Попав в кровоток плода, токсиканты распределяются в его органах и тканях в соответствии с законами токсикокинетики. Многие из них подвергаются метаболизму. В настоящее время установлено, что хотя активность цитохром-Р450-зависимых оксидаз в эмбриональной ткани значительно ниже, чем в ткани печени женщины, она все же достаточна для образования токсичных метаболитов. Способность печеночной ткани плода к метаболизму чужеродных соединений постоянно меняется во времени. Гладкий эндоплазматический ретикулум развивается в клетках плода к 40 - 60 дню беременности. В середине беременности интенсивность метаболизма ксенобиотиков тканями плода составляет 20 - 40% от интенсивности в тканях взрослого человека. В эксперименте показана биоактивация эмбриональной тканью мышей, крыс, кроликов таких тератогенов как бензо(а)пирен, 3-метилхолантрен, диэтилстильбэстрол, 2-диметиламинофлюорен и т.д. Компоненты второй фазы метаболизма развиты у плода не одинаково. Уровень глюкуронидирования - низок; энзимы сульфатации, конъюгации с глицином и глутатионом достаточно активны. В связи со сказанным выше, чувствительность плода к токсикантам постоянно изменяется.

3.1.3. Механизмы действия тератогенов

Тератогенный эффект развивается при действии токсиканта в определенной дозе, на чувствительный орган, в определенный период его формирования. Выявлено множество механизмов, посредством которых ксенобиотики оказывают неблагоприятное воздействие. Понимание этих механизмов помогает предвидеть риск, сопряженный с контактом с веществом, корректно экстраполировать данные, получаемые в экспериментах на животных на человека.

Генерация мутаций (мутагенез) - явление модификации токсикантом последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК (см. выше). Установлено, что около 20 - 30% нарушений развития плода обусловлено мутациями половых клеток родителей, причем мутаций наследуемых. Мутации соматических клеток плода на ранних стадиях его формирования также чрезвычайно опасны, поскольку изменяют достаточное количество делящихся клеток, для инициации структурных и функциональных дефектов развития. Изменение на-

следственного кода сопровождается синтезом дефектных белков (ферментов, структурных протеинов), что в свою очередь приводит к функциональным нарушениям, часто не совместимым с жизнью.

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

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

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

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

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

Вещества, способные угнетать активность энзимов пластического обмена в клетках плода, нарушают его развитие.

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

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

Таким образом, в основе тератогенеза могут лежать практически все известные механизмы токсического действия ксенобиотиков (см. раздел "Механизмы действия").

4. Характеристика некоторых токсикантов, влияющих на репродуктивные функции

4.1. Талидомид. Талидомид (рисунок 2) один из активнейших, известных, тератогенов для человека.

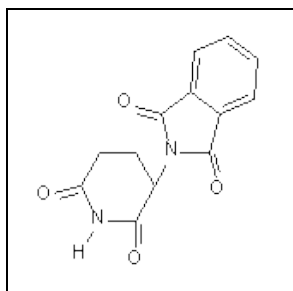


Рисунок 2. Структура талидомида

В 60х годах этот препарат использовали в медицинской практике Германии, Великобритании, других странах Европы и Австралии в качестве седативного средства. Вещество вызывало тератогенный эффект даже в тех случаях, когда применялось однократно с третьей по седьмую неделю беременности в дозах более 0,5 - 1,0 мг/кг. Наиболее частый вид нарушений - фекомелия - укорочение или полное отсутствие конечностей у новорожденных. Зарегистрировано более 10000 случаев фекомелии. Как указывалось выше, существует выраженная видовая чувствительность к препарату. Так, у мышей и крыс токсическое действие не выявляется даже при действии в дозах более 4000 мг/кг.

4.2. Ртуть. Это вещество является выраженным тератогеном для экспериментальных животных. Для человека этот вид токсического действия окончательно не доказан. Хлорид ртути вызывает аборт, однако, трансплацентарное поступление неорганических соединений ртути в организм плода не приводит к врожденным аномалиям. Пары ртути, действуя ингаляционно, вызывают нарушения менструального цикла. Элементарная ртуть также обладает способностью проникать через плацентарный барьер. Повышенное содержание ртути в плаценте и тканях плода обнаружено при обследовании женщин стоматологов, имевших контакт с ртутными амальгамами.

Метилртуть вызывает серьёзное поражение мозга плода, сопровождающееся нейрональной дегенерацией и пролиферацией глии, особенно выраженной в коре мозжечка и конечного мозга. Глубина нарушений зависит от сроков беременности. Особенно опасно воздействие токсиканта во втором и третьем триместре беременности. Некоторые проявления патологических изменений выявляются сразу после рождения, другие, спустя несколько месяцев. Основные симптомы поражения: спастичность, гипотония, микроцефалия, нарушение движения глазных яблок (нистагм, стробизм), умственная отсталость, нарушение роста зубов. Отсутствуют данные о дозовой нагрузке, приводящей к патологии.

4.3. Свинец. То, что металл влияет на репродуктивные функции, известно более 100 лет. На 12 - 14 неделях беременности вещество начинает проникать через плаценту. При длительном действии на организм матери свинец накапливается и в тканях плода. Последствиями этого являются: аборт, преждевременные роды, перинатальная гибель. Имеются сообщения о неврологических нарушениях у детей, рожденных женщинами, в крови которых содержание свинца более 10 мг/ дл. Данные о способности свинца вызывать врожденные уродства отсутствуют.

Действие свинца на отцов также пагубным образом сказывается на развитии плода, однако пока не ясно, является ли это следствием прямого влияния на сперматогенез (хромосомные aberrации, снижение числа сперматозоидов, изменение их формы и активности). Не исключено, что в ряде случаев, причина нарушений - поражение матери в домашних условиях свинцовой пылью, приносимой отцом с производства.

Дети, подвергшиеся воздействию свинца в утробе матери, требуют длительного и постоянного контроля состояния их здоровья. Необходимо контролировать количество свинца в плазме крови, протопорфиринов в эритроцитах, оценивать неврологический статус.

4.4. Кадмий. В лабораторных условиях периодически наблюдаются эффекты, связанные с действия кадмия на репродуктивные функции экспериментальных животных. Эффект зависит от дозы вещества, вида лабораторного животного, периода воздействия. Экстраполяция данных, в этой связи, на человека весьма затруднена. Основываясь на экс-

периментальных данных, полагают, что тератогенное действие Cd-содержащих веществ может быть связано с ингибированием активности карбоангидразы. Установлено также, что кадмий способен накапливаться в плаценте и вызывать её повреждение.

Данные, полученные при обследовании людей менее убедительны. Только при действии вещества в высоких дозах иногда отмечается повреждение семенников, тератогенез.

4.5. Полигалогенированные бифенилы (ПГБ). Эта группа химических веществ включает более ста наименований. Соединения используются в качестве изолирующих жидкостей, теплообменников, химических добавок к маслам и т.д. Как правило, коммерческие препараты представляют собой смесь веществ, включая более токсичные дибензофураны.

В условиях лаборатории тератогенное действие ПГБ выявляется постоянно. Имеются данные, согласно которым поступление веществ в организм женщины в течение первого триместра беременности в дозе 1000 - 1500 частей на миллион, приводит к врожденным уродствам плода. Кроме того, отмечались: мертворождение, замедление внутриутробного развития плода, экзофтальм, гиперпигментация кожи, очаговая кальцификация костей черепа при рождении. Наблюдение за такими детьми показывает, что врожденные аномалии разрешаются в течение нескольких лет, однако признаки неврологических нарушений остаются. Возможно поражение ПГБ в постнатальном периоде, при поступлении веществ в организм с молоком кормящей матери. В литературе отсутствуют данные позволяющие установить количественные характеристики рассматриваемых эффектов у человека.

4.6. Органические растворители. В условиях опыта на лабораторных животных удается выявить неблагоприятное действие растворителей на репродуктивную функцию. В этой связи органические растворители рассматриваются как тератогены для экспериментальных животных.

Имеются единичные наблюдения, когда действие органических растворителей на женщин в период беременности приводит к появлению ряда врожденных дефектов, включая недоразвитие ЦНС, заячьей губы и малому весу новорожденных. По другим данным воздействие растворителей на мужчин сопровождается снижением либидо, импотенцией, аномалиями сперматозоидов, а на женщин - нарушением менструального цикла, понижением продуктивности, спонтанными абортами, преждевременными родами. Ни один из выявленных эффектов не является строго научно доказанным.

4.7. Цитостатики. Средства химиотерапии новообразований обладают свойствами тератогенов, если их действие приходится на ранний период беременности. Среди установленных тератогенов: алкилирующие агенты (бисульфан, хлорамбуцил, циклофосфан, мехлорэтамин) и антиметаболиты (аминоптерин, азасерин, азатиоприн, азауридин, циторабин, 5-фторурацил, метатрексат). Риск родить ребёнка с врожденными дефектами у женщин, принимающих цитостатики в терапевтических дозах составляет 1 : 10 - 1 : 50, в зависимости от применяемого средства. Действие веществ проявляется спонтанными абортами, мертворождением, высокой смертностью новорожденных. Дефекты развития у детей включают нарушения со стороны ЦНС, костей лицевого и мозгового черепа, аномалии развития почек и мочеточников, конечностей. Отмечено, что среди медицинских сестер, родивших детей с аномалиями развития, вероятность контакта с цитостатиками в 2,6 раза выше, чем в группе сестер, родивших нормальных детей. У медицинских работников, постоянно контактирующих с цитостатиками, в клетках крови обнаруживается повышенная частота хромосомных aberrаций.

С другой стороны отсутствуют убедительные данные, указывающие на неблагоприятное действие цитостатиков (по показателю "увеличение риска тератогенеза") на организм отца до, или в период, зачатия.

5. Выявление действия токсикантов на репродуктивную функцию.

5.1. Экспериментальное изучение. Оценить токсическое действие веществ на репродуктивные функции чрезвычайно сложно, поскольку многообразны и сложны механизмы и условия, приводящие к неблагоприятному эффекту. В настоящее время разработано

большое количество протоколов опытов, в рамках которых подобные исследования выполняются. Обычно они осуществляются в четыре этапа:

1. Изучение оплодотворяемости и общей репродуктивности - в опытах на одном поколении животных;
2. Изучение оплодотворяемости и общей репродуктивности - в опытах на нескольких поколениях животных;
3. Изучение тератогенной активности веществ;
4. Выявление перинатальной и постнатальной токсичности.

Опыты выполняются на животных, содержащихся в строго контролируемых условиях.

Изучение оплодотворяемости и репродуктивности. Опыты выполняют на лабораторных животных, как правило, крысах. Обычно 20 самцам (на каждую из исследуемых доз) вводят изучаемый токсикант в течение 60 суток до спаривания, а также 20 самкам - в течение 14 суток до спаривания. Временные периоды выбраны исходя из сроков завершения полного цикла процессов сперматогенеза и овуляции. После спаривания животных обработка токсикантом самок продолжается весь период беременности и до момента прекращения лактации.

Изучаемое вещество добавляют в корм или питьевую воду. Дозовая зависимость определяется в диапазонах: дозы, вызывающие пороговые токсические эффекты у животных-родителей (максимальная исследуемая) - дозы, действующие в естественных условиях на человека (минимальная исследуемая). После спаривания самцов умерщвляют и исследуют; половину самок умерщвляют в середине периода вынашивания и обследуют на предмет оценки преимплантационной и постимплантационной летальности плода. Другой половине самок предоставляют возможность выносить и выкормить потомство. После завершения периода выкармливания крысят умерщвляют и подвергают обследованию с целью выявления дефектов развития. В контрольных экспериментах спаривают животных не подвергшихся действию токсикантов (только самцы, только самки, оба родителя).

Выраженность токсического действия исследуемого вещества на репродуктивные функции оценивают по следующим показателям:

- преимплантационная гибель - количество желтых тел в яичниках, относительно числа мест имплантации яйцеклеток в матке;
- постимплантационная гибель - количество участков резорбции яйцеклеток в матке, относительно общего числа мест имплантации;
- морфологические изменения в репродуктивных органах животных;
- продолжительность периода беременности;
- численность приплода и его состояние, соотношение живых и мертвых новорожденных крысят, вес крысят, наличие видимых уродств;
- характеристика развития новорожденных: прибавка в весе, смертность и т.д.
- наличие морфологических дефектов формирования органов и тканей у крысят после завершения выкармливания матерью.

Все показатели оцениваются количественно, обрабатываются статистически и сравниваются с контролями. Существенные, статистически достоверные нарушения хотя бы одного из оцениваемых показателей свидетельствует о репродуктивной токсичности исследуемого вещества.

Значительно более трудоемким является протокол исследования, предполагающий проследить неблагоприятный эффект в нескольких поколениях. Основная сложность состоит в правильном формировании исследуемых групп и групп сравнения. С содержанием таких протоколов можно познакомиться в специальной литературе.

Изучение тератогенной активности. В ходе исследования токсикант можно вводить весь период беременности, от зачатия до родов. Однако обычно ограничиваются изучением последствий действия вещества в период наибольшей чувствительности плода - период органогенеза. Опыты выполняют, как правило, на грызунах, чаще крысах. Способ назначе-

ния и дозы токсиканта \sqrt аналогичны, описанным выше. Наиболее типичная форма протокола представлена в таблице 7.

Таблица 7. Типовой протокол исследования тератогенной активности и перинатальной/постнатальной токсичности
ТЕРАТОГЕНЕЗ

Самки Самцы	СПАРИВАНИЕ	ВЫНАШИВАНИЕ Самкам в течение 6 - 15 дня беременности вводят токсикант. Мать и потомство умерщвляют на 20 сутки
----------------	------------	---

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ/ПОСТНАТАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Самки Самцы	СПАРИВАНИЕ	ВЫНАШИВАНИЕ Самкам, начиная с 15 дня беременности, вводят токсикант	ЛАКТАЦИЯ Введение токсиканта до завершения лактации (21 сутки). Умерщвление матери и потомства
----------------	------------	---	---

В процессе исследования оценивают структурные нарушения развития плода (таблица 8), величину эмбрио-фетальной летальности.

Таблиц 8. Некоторые аномалии развития, выявляемые входе оценки тератогенности ксенобиотиков

А. Дефекты, выявляемые при общем осмотре

1. Череп, головной и спинной мозг

- энцефалоцеле - протрузия мозга через дефекты костей черепа
- экзэнцефалия - отсутствие костей черепа
- микроцефалия - малые размеры головы
- гидроцефалия - увеличенные объемы желудочков мозга
- spina bifida - несращение дуг позвонков

2. Нос

- увеличение носовых ходов
- отсутствие носовой перегородки

3. Глаза

- микрофтальмия - малый размер глаз
- анофтальмия - отсутствие глаз
- отсутствие век

4. Челюсти

- микрогнатия - малый размер нижней челюсти
- агнатия - отсутствие нижней челюсти
- аглоссия - отсутствие языка
- астомия - отсутствие ротового отверстия
- расщепленная губа

5. Небо

- расщепленное небо

6. Конечности

- микромелия - укорочение конечностей
- гемимелия - отсутствие отдельных костей конечностей
- фокомелия - отсутствие всех длинных костей конечностей

Б. Дефекты внутренних органов

1. Кишечник

- пупочная грыжа

- эктопия кишечника - экстрюзия кишечника за пределы брюшной полости
- 2. Сердце
 - декстрокардия - расположение сердца в правой стороне грудной полости
- 3. Легкие
 - увеличение легких
 - уменьшение размеров легких
- 4. Почки
 - гидронефроз - почки увеличены, заполнены жидкостью
 - агенезис - отсутствие одной или обеих почек
 - нарушение формы органа

В. Нарушения скелета

1. Пальцы
 - полидактилия - наличие дополнительных пальцев
 - синдактилия - срастание пальцев
 - олигодактилия - отсутствие одного и более пальцев
 - брахидактилия - укорочение пальцев
2. Ребра
 - дополнительные ребра
 - сросшиеся ребра
 - разветвление ребер
3. Хвост
 - укорочение хвоста
 - отсутствие хвоста
 - нарушение формы хвоста

Поскольку практически все выявляемые нарушения встречаются и у интактных животных, а также могут быть вызваны факторами не химической природы, большое внимание необходимо уделять формированию репрезентативных контрольных групп и статистической обработке получаемых результатов.

В качестве дополнения к предлагаемому протоколу рассматривается возможность использования методов оценки функционального состояния животных, родившихся от самок, подвергшихся воздействию исследуемого химического вещества. Постнатальная оценка функционального состояния животных включает определение скорости роста, состояния почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, ЦНС.

Изучение перинатальной и постнатальной токсичности. Исследование выполняют на беременных самках белых крыс (таблица 7). 20 животным (на каждую исследуемую дозу) вводят исследуемый препарат в течение последней трети беременности и периода лактации. Способы введения и дозы испытываемых веществ подбирают по общим правилам (см. выше). Оценивают продолжительность беременности, число и размеры новорожденных, скорость роста приплода и т.д. Целесообразно использовать морфологические и физиологические методы оценки состояния здоровья крысят. Результаты обрабатывают статистически и сравнивают с контролями.

Установление тератогенности ряда токсикантов рождает представление о том, что основной причиной дефектов развития являются производственные факторы и факторы окружающей среды. На самом деле это не так. Реальная оценка потенциальной опасности токсиканта для человека - сложная задача. Хотя в опытах на животных проделана большая работа по выявлению тератогенов, мутагенов, веществ нарушающих репродуктивную функцию, полностью переносить полученные данные на человека не представляется возможным. Такой перенос невозможен в силу целого ряда обстоятельств: различий в строении генома у представителей видов лабораторных животных и человека; различий чувствительности развивающихся тканей к отдельным токсикантам; межвидовых различий токсикокинетики ксенобиотиков, включая особенности метаболизма (это имеет значение

поскольку у разных видов возможно образование различных метаболитов одного и того же токсиканта, могут существенно различаться временные параметры действия веществ); различием физиологических механизмов реализации репродуктивной функции, продолжительности отдельных периодов развития плода и т.д.

5.2. Оценка риска поражения. Теоретически оценить риск нарушения репродуктивной функции можно только с учетом дозовых нагрузок ксенобиотика, поскольку, как сказано выше, практически отсутствуют вещества безопасные при любых условиях воздействия и в любых дозах. Однако на практике сделать это применительно к человеку в настоящее время не представляется возможным. Чрезвычайно сложная методология получения данных для построения зависимостей "доза-эффект", применительно к рассматриваемой проблеме, не позволяет накопить необходимую для этого информацию.

В этой связи оценка риска поражения и диагностика действия токсиканта на репродуктивную функцию людей строятся на комплексном изучении состояния здоровья, конкретных обстоятельств жизни и работы обследуемых.

Признаки нарушения репродуктивных функций могут быть различными, но всегда следует брать под контроль любой выявленный случай. Возможны, в частности, обращения к врачу по поводу получения информации об опасности тех или иных токсикантов, с которыми отцу или матери приходится сталкиваться на производстве. При этом, работающий может предъявлять жалобы на состояние здоровья, что, по его мнению, указывает на пагубное действие некоего вещества (веществ). Достаточно часто за консультацией обращаются бесплодные супружеские пары, с просьбой решить не является ли причиной их беды тот или иной токсикант, с которым контактирует один или оба супруга. Наконец, поводом для исследования могут стать просьбы родителей проконсультировать их о возможных причинах дефекта развития их ребенка.

Во всех подобных случаях врачу необходимо обследовать пациента, документировать все предъявляемые жалобы, выявить последовательность появления симптомов, степень их выраженности, продолжительность. Желательно опросить, и в случае необходимости, осмотреть сослуживцев пациента на предмет выявления у них аналогичных проявлений. Следует обращать внимание на возможность действия на женщину "непроизводственных токсикантов" в быту (растворители, моющие средства, косметика, вредные привычки, приём лекарств и т.д.). Важной информацией для принятия решения являются данные о возрасте, профессии пациентов, перенесённых заболеваниях.

Ретроспективная оценка возможного токсического воздействия не всегда разрешимая задача, поскольку информация предъявляемая пациентами, как правило, носит субъективный характер. Лица с нарушением репродуктивной функции значительно чаще вспоминают факт воздействия "вредности", чем лица, без такового. Выявление времени воздействия токсиканта и установление, в каком периоде беременности это произошло, также основывается, как правило, на опросе, и потому весьма затруднено.

При изучении условий труда обследуемых необходимо обращать внимание на перечень потенциально опасных действующих токсикантов, их количественные характеристики на рабочем месте, принимаемые меры защиты (технические, организационные и т.д.).

Важно установить отсутствие генетических дефектов у родителей и родственников обследуемых. Наиболее часто встречающиеся "спонтанные" нарушения у человека это: анэнцефалия, spina bifida, дефекты конечностей, расщепленное небо, заячья губа, врожденный вывих бедра, пилоростеноз.

Медицинское обследование беременной женщины, подвергшейся (подвергающейся) действию токсикантов, должно быть тщательным и включать исследование состояния плода, особенно его подвижность, частоту сердечных сокращений, размер.

Лучший способ оценки количества подействовавшего токсиканта - определение его самого или метаболитов в биологических средах организма матери (крови, моче), биологических маркеров действия токсикантов (активность ферментов, картина крови, содержание биологически активных веществ и т.д.).

Полезными методами оценки репродуктивных функций мужчины являются: вес тела, размеры тестикул, анализ спермы (количество сперматозоидов, их подвижность, морфология), эндокринные функции (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий гормоны, тестостерон, гонадотропин). При обследовании женщин оценивают: вес тела, эндокринные функции (гонадотропин, пролактин, хорионидный гонадотропин, эстроген, прогестерон), цитологические свойства цервикальной жидкости, анатомо-морфологические особенности органов половой системы. В ряде случаев возникает необходимость пренатального обследования плода (ультразвуковая диагностика, лучевая диагностика, фетоскопия, фетография, амниография, амниоцентез, исследование хориона, анализ фетальной крови, биопсия кожи и печени плода).

5.3. Эпидемиология токсического действия

5.3.1. Анализируемые показатели. Неблагоприятное действие химических веществ на репродуктивную функцию человека, а также частоту и распространённость нарушений и дефектов развития плода и ребенка, вызываемых токсикантами, изучается и эпидемиологическими методами. В ходе подобных исследований количественные данные получают с помощью специальных приемов.

Одним из часто оцениваемых показателей является оплодотворяемость, т. е. характеристика способности женщины стать беременной. Оплодотворяемость характеризует преимплантационные процессы (см. выше) и не позволяет различить токсическое действие веществ на репродуктивные системы мужчин и женщин. Другим показателем, поддающимся измерению, является вынашиваемость. Вынашиваемость определяется способностью выносить жизнеспособный плод и также является общей характеристикой репродуктивных функций в популяции. Этот показатель не различает токсические поражения мужчин и женщин, нормальные и патологические роды, не учитывает преждевременные роды или гибель ребенка после родов. Термин беременность обозначает период вынашивания плода до родов (38 - 40 недель) и характеризует постимплантационный период развития плода.

Оплодотворяемость и вынашиваемость (так называемые интенсивные характеристики репродуктивности) не являются исчерпывающими показателями при оценке неблагоприятного действия токсикантов на репродуктивную функцию. Далеко не всегда достаточно легко диагностировать беременность в ранние сроки и тем более констатировать факт зачатия, что сказывается и на корректности оцениваемых показателей. Установление факта потери плода зависит от корректности установления беременности. Любую тенденцию к увеличению числа аборт, следует оценивать с учетом количества спонтанных выкидышей, частота которых в "нормальных" условиях составляет 20 - 56%. Расчетная величина вероятности спонтанного аборта в различные сроки беременности представлена в таблице 9. Одной из частых причин абортов является формирование хромосомных нарушений у плода.

Таблица 9. Вероятность спонтанных абортов в различные сроки беременности

Время после овуляции	Вероятность аборта (%)	Время после овуляции	Вероятность аборта (%)
1 - 6 дней	54,6	14 - 17 недель	1,3
7 - 13 дней	24,7	18 - 21 неделя	0,8
14 - 20 дней	8,2	22 - 25 недель	0,3
3 - 5 недель	7,6	26 - 29 недель	0,3
6 - 9 недель	6,5	30 - 37 недель	0,7
10 - 13 недель	4,4	38 + недель	

Третьим часто оцениваемым показателем является частота дефектов развития плода и ребенка. Эти дефекты могут выявляться сразу после родов или спустя достаточное время после рождения. Дефекты могут быть анатомическими, физиологическими (нарушения метаболизма) и поведенческими. Дефекты развития у человека - частое явление. Отдельные типы нарушений выявляются в 5 -15% случаев всех родов. В 2% случаев изменения выражены настолько, что требуют специального лечения. Наиболее часто выявляются дефекты развития ушных раковин, нетипичная пигментация кожных покровов. В целом, частота дефектов развития ненадежная характеристика тератогенного потенциала токсиканта. Дело в том, что дефекты, связанные с действием ксенобиотиков, встречаются достаточно редко и потому статистически малозначимы. В большинстве случаев причины дефектов остаются невыясненными (таблица 10).

Таблица 10. Причины дефектов развития плода у человека

<p>Неизвестна 65 - 70%</p> <p>Генетические дефекты 20%</p> <p>Токсиканты 4 - 6%</p> <p>Хромосомные нарушения 3 - 5%</p>	<p>Инфекция у матери 2 - 3%</p> <p>Метаболические нарушения у матери 1 - 2%</p> <p>Патологические реакции у матери до 1%</p>
---	--

Общая оценка репродуктивной токсичности веществ для человека чрезвычайно сложна. Даже результат острого воздействия токсиканта проявляется в данном случае спустя длительное время, иногда годы. Затруднено изучение влияния токсикантов даже на гаметы. Так, оценить влияние токсиканта на сперматогенез можно лишь после созревания сперматозоидов и их эякуляции, а этот процесс растягивается на месяцы. Кроме того нарушения могут быть следствием длительного действия вещества в малых дозах, а проявляться плохо выявляемыми функциональными изменениями, например менопаузой, изменением полового поведения.

5.3.2. Методы сбора информации. Существует несколько методов сбора данных, позволяющих оценить влияние химических факторов окружающей среды на репродуктивную функцию человека. В частности, проводятся корреляционные исследования среди нескольких групп населения с разным уровнем воздействия ксенобиотиков по показателю "частота нарушений репродуктивной функции". Результаты, рассматриваются как свидетельство тератогенности вещества, если в группе с более высоким уровнем ксенобиотической нагрузки определяется более высокая частота дефектов репродуктивной функции. Исследования подобного типа бывают ретроспективными и проспективными (см. раздел "Эпидемиологические методы исследования").

В ходе ретроспективных исследований формируют группы сравнения, в одной из которых, у обследуемых, выявлены нарушения репродукции, в другой - представлены здоровые люди. В дальнейшем изучается в какой степени на представителей этих групп воздействовал оцениваемый фактор. Если интенсивность воздействия фактора на представителей группы риска достоверно выше (по частоте, продолжительности, дозе), делается предположительный вывод о возможном наличии у токсиканта тератогенных свойств. Недостатком исследования является элемент субъективизма, привносимый в метод тем обстоятельством, что формирование групп, в том числе и контроля, осуществляется исследователем.

Проспективные исследования предполагают сравнительное обследование лиц, имевших контакт с оцениваемым фактором и лиц, такового контакта не имевших (возможно сравнение людей, имевших различные степени воздействия), в плане наличия у них неблагоприятных изменений репродуктивных функций. В ходе исследования оценивается состояние исследуемой и контрольной групп за определенный период времени. Фактор рассматривается как значимо действующий, если дефекты репродуктивной функции выявляются значительно чаще в группе риска. Если формирование групп происходит случай-

ным образом, то исследование называется рандомизированным. Результаты рандомизированных исследований в меньшей степени подвержены субъективизму. Однако и они имеют недостатки. Например, не всегда удается в полной мере выявить в группах редко встречающиеся нарушения.

Интервенционные исследования предназначены для установления частоты развития исследуемых нарушений в контрольной группе (подвергшиеся воздействию токсиканта) и группе лиц, в отношении которых проведены превентивные либо лечебные мероприятия. Если в контрольной группе нарушения встречаются чаще, делаются предварительные выводы о этиологической значимости вещества.

Основанием для проведения тщательного изучения тератогенности вещества часто являются сообщения о неблагоприятных последствиях его действия выявляемых в ходе плановых обследований. Сами подобные сообщения не могут рассматриваться как доказательства вредного действия ксенобиотика, поскольку они основаны во многом на субъективной оценке специалиста. Признать гипотезу фактом можно лишь на основании проведения специальных систематических исследований.

5.3.3. Контроль тератогенеза в популяции. Важным элементом деятельности медицинской службы является контроль тератогенного действия ксенобиотиков в человеческих популяциях. Этот контроль может осуществляться в соответствии с программами, удовлетворяющими разработанным критериям.

Уместность. Учитываемые дефекты развития должны быть клинически значимыми. Небольшие нарушения морфологии лица, конечностей и т.д. могут являться признаками, позволяющими выявить тератогенный эффект новых ксенобиотиков. Множественные дефекты развития представляют особый интерес, поскольку многие известные тератогены вызывают комплекс нарушений.

Временная корректность. Большинство уродств является следствием действия ксенобиотиков на плод в первые 2 - 4 месяца беременности и потому выявляются лишь через 5 - 9 месяцев (после рождения). В случае нарушения функций внутренних органов, развития ЦНС, поведенческих дефектов, то их диагностика может произойти значительно позже. Это требует оценивать состояние не только новорожденных, но и детей более старшего возраста.

Чувствительность. Предлагаемые методы обследований должны быть достаточно чувствительными для выявления умеренного увеличения частоты случаев возникновения дефектов (в два и менее раза). Для сравнения получаемой информации необходимы данные о величине исследуемых показателей в других регионах или в данном регионе до момента обследования. Такие данные должны накапливаться в течение достаточно продолжительного времени и включать информацию, подлежащую количественным методам сравнения. Случайно выявляемое увеличение частоты пороков развития в популяции происходит тем чаще, чем меньше статистика предшествующих наблюдений.

Выявляемость причин увеличения частоты нарушений развития. Увеличение числа нарушений развития может быть следствием:

- изменений состава популяции (возрастной состав, социо-экономический статус);
- изменением методологии выявления дефектов развития;
- появлением в среде тератогенных факторов.

Важным условием истинности суждения об увеличении исследуемого показателя является детальный анализ реальных случаев. Если удается обнаружить меньшую частоту дефектов развития в обследуемой популяции (в сравнении с обычной), то следует выявить причины этого. Иногда это может помочь совершенствованию методов проведения превентивных мероприятий в обществе в целом.

Возможность выявлять многофакторные эффекты. Большинство дефектов развития плода многофакторные по своей природе. В этой связи необходимо учитывать, что совместное воздействие нескольких мутагенных факторов, может сопровождаться формированием патерна уродств, не характерных для каждого из действующих агентов. Работая в

таких условиях порой сложно установить реальную причину нарушений. Вместе с тем, резкий подъем уровня выявляемых дефектов в популяции быстрее свидетельствует о единственной причине наблюдаемого феномена.

Сравнимость - свойство методологии, применяемой в ходе обследования, представлять данные, которые можно сравнивать с результатами, получаемыми из других источников или центров информации, является одним из важнейших требований к исследованию. Точность в описании и диагностики выявляемых нарушений во многом определяется квалификацией специалистов, привлекаемых к обследованию. В настоящее время приходится сталкиваться с тем, что различные источники (заключения патологоанатомов, педиатрических и хирургических клиник, консультаций), как правило, представляют данные, собранные с различной степенью тщательности и глубины.

Тема 9. Методы детоксикации организма

1. Пути поступления яда в организм
2. Общие принципы лечения острых отравлений
3. Методы активной детоксикации организма при острых отравлениях
4. Методы усиления естественной детоксикации
5. Искусственная детоксикация
6. Антитодная (фармакологическая) детоксикация

1. Пути поступления яда в организм



сического воздействия. Кроме того, при тяжелых отравлениях возникает необходимость проведения экстренных мер по поддержанию жизнеспособности пораженных ядом систем организма или временного искусственного замещения их функций.

Таким образом, особенность неотложной помощи при острых отравлениях заключается в сочетанном и одновременном проведении следующих лечебных мероприятий: ускоренного выведения токсичных веществ и применения специфической (антидотной) фармакотерапии (методы активной детоксикации), а также симптоматической терапии, направленной на защиту тех систем организма, которые преимущественно поражаются данным токсичным веществом в связи с его «избирательной токсичностью».

В токсикогенной стадии отравлений все методы активной детоксикации носят характер этиологического лечения и поэтому должны применяться при любом виде действующего яда, независимо от тяжести состояния больных на момент врачебного обследования на догоспитальном этапе или в стационаре. Определяющее значение с точки зрения максимальной эффективности этиологического лечения имеет временной фактор.

Наибольший успех достигается тогда, когда методы активной детоксикации применяются до полного распределения яда в организме в стадии резорбции при наивысшей его концентрации в крови.

В соматогенной стадии отравлений при нарушении детоксикационной функции паренхиматозных органов методы искусственной детоксикации применяются для возмещения нанесенных отравлением потерь и поэтому носят характер патогенетического лечения развивающегося эндотоксикоза.

Значение симптоматической терапии, направленной на борьбу с основными патологическими синдромами, отражающими системное нарушение гомеостаза, повышается по мере нарастания тяжести токсического поражения. При тяжелых отравлениях симптоматическое лечение имеет реанимационный характер, позволяющий организму сохранить тот минимум жизнедеятельности, при котором возможно проведение методов активной детоксикации. Однако в условиях нарушенной микроциркуляции и клеточного метаболизма эффективность этих методов значительно снижена. В подобной ситуации при развитии сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности реанимационные мероприятия являются приоритетными, поскольку только от их успеха зависит единственная возможность освобождения организма от токсичных веществ.

3. Методы активной детоксикации организма при острых отравлениях

Все лечебные мероприятия, направленные на прекращение воздействия токсичных веществ и их удаление из организма, относятся к методам активной детоксикации, которые по принципу их действия подразделяются на следующие группы: методы усиления естественных процессов очищения организма, методы искусственной детоксикации и методы антидотной (фармакологической) детоксикации.

Методы активной детоксикации организма

I. Методы усиления естественных процессов детоксикации

1. Очищение желудочно-кишечного тракта:

рвотные средства (апоморфин, ипекакуана), промывание желудка (простое, зондовое), промывание кишечника (зондовый лаваж, клизма), слабительные средства (солевые, масляные, растительные), электро-стимуляция кишечника

2. Форсированный диурез:

водно-электролитная нагрузка (пероральная, парентеральная), осмотический диурез (мочевина, маннитол, трисамин), салуретический диурез (лазикс)

3. Регуляция ферментативной активности (фармакологическая, методы физио- и химиотерапии)

4. Лечебная гипервентиляция легких

5. Лечебная гипер- и гипотермия

6. Гипербарическая оксигенация

II. Методы антидотной (фармакологической) детоксикации

1. Химические противоядия (токсикотропные) контактного действия, парентерального действия

2. Биохимические противоядия (токсико-кинетические)

3. Фармакологические антагонисты (симптоматические)

4. Антиоксидантная иммунотерапия

III. Методы искусственной детоксикации

1. Аферетические методы — разведение и замещение крови (лимфы)

Инфузионные средства, плазмозамещающие препараты, замещение крови, плазмаферез, лечебная лимфорез, лимфо-стимуляция, перфузия лимфатической системы

2. Диализ и фильтрация крови (лимфы)

Экстракорпоральные методы: гемо(плазмо-, лимфо-)диализ, ультрафильтрация, гемофильтрация, гемодиализ, гемодиализация
Интракорпоральные методы: перитонеальный диализ, кишечный диализ

3. Сорбция

Экстракорпоральные методы: гемо (плазмо-, лимфо-)сорбция, аппликационная сорбция, биосорбция
Интракорпоральные методы: энтеросорбция

4. Физио- и химиотерапия в сочетании с методами диализа и сорбции

Ультрафиолетовая (УФГТ), лазерная (ЛГТ), электромагнитная (ЭМГТ), электрохимическая (ЭХГТ) терапия.

Методы усиления естественных процессов очищения организма. Они реализуются с помощью различных средств и способов стимуляции работы присущих человеку механизмов детоксикации при условии сохранения их

функции. Многие из них давно применяются в клинической практике (очищение кишечника, форсированный диурез), другие только начинают приобретать известность (регуляция ферментативной активности).

Методы искусственной детоксикации (разведение и замещение, диализ и фильтрация, сорбция и т.д.). Эти методы позволяют

моделировать вне или внутри организма некоторые естественные процессы его очищения или являются существенным к ним добавлением, что в случае повреждения выделительных органов и нарушения их детоксикационной функции дает возможность временного ее замещения.

Большинство методов искусственной детоксикации организма основано на использовании трех процессов: разведения, диализа и сорбции.

Разведение — процесс разбавления или замещения биологической жидкости, содержащей токсичные вещества, другой подобной ей биологической жидкостью или искусственной средой с целью снижения концентрации токсичных веществ и выведения их из организма.

Наибольшее распространение получило кровопускание, известное с незапамятных времен как средство снижения концентрации токсичных веществ в организме, с последующим возмещением потерянного объема донорской кровью — операция замещения крови (ОЗК).

Широко используется метод гемодилюции, позволяющий с помощью увеличения объема циркулирующей крови снизить концентрацию экзогенных и эндогенных токсичных веществ.

Диализ (от греч. dialysis — разложение, разделение) — процесс удаления низкомолекулярных веществ, основанный на свойстве полупроницаемых мембран пропускать водорастворимые низкомолекулярные вещества и ионы, соответствующие по размеру их порам (до 500 А), и задерживать коллоидные частицы и макромолекулы. Явление диализа впервые было изучено английским химиком Т.Грэмом в 1862 г. Жидкость, которую подвергают диализу (диализируемый раствор), отделяют от чистого растворителя (диализирующего раствора) соответствующей мембраной, через которую небольшие молекулы и ионы диффундируют по законам общей диффузии в растворитель и при достаточно частой его смене почти целиком удаляются из диализируемой жидкости.

В качестве полупроницаемых мембран используют естественные (серозные оболочки) и искусственные мембраны (целлофан, купрофан и т.д.). Способность различных веществ проникать через поры этих мембран называется диализабельностью.

Существует много разнообразных приборов для проведения диализа, называемых диализаторами, которые работают по описанному выше принципу.

С целью извлечения низкомолекулярных веществ из биологических жидкостей Абель в 1913 г. впервые применил диализ через трубочки коллодия, создав прототип аппарата «искусственная почка». Клинический вариант такого аппарата, пригодного для лечения больных, предложил Кольф в 1943 г., чем обеспечил возможность широкого применения метода гемодиализа в медицинской практике.

Современные диализаторы снабжены высокопроницаемой полисульфоновой мембраной, поэтому эти аппараты можно также использовать для ультрафильтрации и гемофильтрации. Метод ультрафильтрации позволяет одновременно с диализом выводить из организма излишнюю жидкость, что достигается увеличением гидростатического давления на мембрану, например, путем уменьшения диаметра кровотока системы «искусственной почки». При гемофильтрации диализирующий раствор не используется, поэтому происходит фильтрация жидкой части крови через полупроницаемую мембрану диализатора. В этом случае осуществляется транспорт через мембрану токсичных веществ среднемoleкулярной массы. Во избежание нарушений водно-солевого обмена и для возмещения потери жидкой части крови одновременно в вену нужно вводить плазмо-замещающие препараты и растворы электролитов в соответствии с показателями лабораторных исследований. Метод ультрафильтрации нашел широкое применение для лечения эндогенной интоксикации при острой печеночно-почечной недостаточности, протекающей с явлениями гипергидратации организма. Метод **гемодиализа** и **фильтрации**, совмещающий возможности диализа и фильтрации, применяется для лечения тяжелых отравлений ФОИ, хлорированными углеводородами и другими ядами, обладающими малой и средней молекулярной массой.

Сорбция (от греч. sorbeo — поглощаю) — процесс поглощения молекул газов, паров или растворов поверхностью твердого тела или жидкости. Тело, на поверхности которого происходит сорбция, называют адсорбентом (сорбентом), поглощаемое вещество — адсорбтивом (адсорбатом).

Адсорбция веществ из растворов древесным углем открыта русским химиком Т.Е. Ловицем в 1785 г.

В основном наблюдается физическая адсорбция, при которой молекулы адсорбата сохраняют свою структуру. При химической

адсорбции на поверхности адсорбента образуется новое химическое соединение.

Адсорбция происходит под воздействием разнообразных сил: ван-дер-ваальсовых, водородных, ионных, хелатных. Тип образованной связи и ее энергия определяют константу диссоциации всего комплекса. Удельная поверхность адсорбентов очень велика и достигает 1000 см²/г. Степень сорбируемости веществ

определяется двумя основными факторами: поляризуемостью и геометрическими характеристиками молекул.

Основной процесс адсорбции в плазме крови определяется

силами Ван-дер-Ваальса, которые лишены специфичности. Поэтому наибольшими сорбционными

свойствами обладают

белки, имеющие большую суммарную поверхность, образованную общей площадью раздела фаз 8200 мкм² в 1 мкм³ крови. Различают биологические, растительные и искусственные сорбенты. В процессах биологической сорбции почти исключительная монополия принадлежит альбумину. Среди растительных сорбентов

наиболее распространен древесный уголь, впервые использованный в 1914 г. (по идее академика Н.Д.Зелинского) в противогазе. В последние годы для технических и биологических целей создано множество синтетических сорбентов. В медицинской практике широко используются растительные сорбенты серии СКТ-ба, КАУ, ОВОСОРБ и т.д., а также искусственные — СУГС, СКН, ФАС и т.д. 15 отличие от диализа и фильтрации при гемосорбции возможно выведение из организма токсичных жирорастворимых веществ со средней и крупной молекулярной массой.

Средства антидотной (фармакологической) детоксикации. Эти

средства занимают особое место и позволяют непосредственно воздействовать на токсичное вещество или его рецептор и ликвидировать ряд его токсических эффектов. Однако количество эффективных антидотов невелико, и они применяются примерно в 5 % всех видов острых отравлений.

Большинство указанных выше методов детоксикации применяется для лечения острых отравлений химической этиологии и эндотоксикозов, однако показания и степень их эффективности могут быть различными в зависимости от свойств ядов, вызвавших токсикоз, и характера его клинических проявлений.

Оценка лечебного действия всех без исключения методов искусственной детоксикации производится по динамике специфической для данного токсикоза клинической симптоматики, снижению концентрации ядов в крови, а также при расчете их клиренса, который показывает, какое число миллилитров крови полностью очищается за 1 мин (мл/мин). Абсолютным показанием к применению методов искусственной детоксикации при острых отравлениях является наличие критического (или необратимого) уровня ядов в крови (см. табл. 3).

В соматогенной фазе отравлений при отсутствии яда в крови показанием для использования методов искусственной детоксикации, кроме определенных клинических данных, служат лабораторные тесты эндотоксикоза — маркеры токсичности, имеющие общий (парамедианное время¹, концентрация средних молекул, лейкоцитарная реакция и т.д.) и специфический (концентрация в крови дофамина, билирубина, креатинина и т.д.) характер.

4. МЕТОДЫ УСИЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

4.1. Очищение желудочно-кишечного тракта. Возникновение рвотного рефлекса при некоторых видах острых отравлений нужно рассматривать как защитную реакцию, направленную на выведение токсичного вещества из организма. Этот процесс естественной детоксикации может быть усилен путем применения рвотных средств, а также промывания желудка через зонд. Все указанные методы применяются в случаях перорального отравления со времен глубокой древности [Абу Али Ибн Сина (Авиценна), ок. 980—1037]. Однако существуют ситуации, когда вводятся ограничения экстренного очищения желудка.

При отравлениях прижигающими жидкостями самопроизвольный или искусственно вызванный рвотный рефлекс опасен, поскольку повторное прохождение кислоты или щелочи по пищеводу может усилить его ожог. Существует и другая опасность, которая заключается в увеличении вероятности аспирации прижигающей жидкости и развития тяжелого ожога дыхательных путей. В состоянии токсической комы возможность аспирации желудочного содержимого во время рвоты значительно усиливается.

Парамедианное время — время выживания парамедий в соответствующей среде (нормальной или при добавлении токсичных веществ).

Этих осложнений можно избежать, используя зондовый метод промывания желудка. При коматозных состояниях промывание следует проводить после интубации трахеи, что полностью предотвращает аспирацию рвотных масс. Опасность введения зонда для промывания желудка при отравлениях прижигающими жидкостями значительно преувеличена, использование же этого метода на догоспитальном этапе позволяет уменьшить распространенность химического ожога и снизить летальность при данной патологии.

Следует учитывать, что применение раствора гидрокарбоната натрия при отравлениях кислотами недопустимо, так как вызывает острое расширение желудка образующимся углекислым газом, усиление кровотечения и боли.

На практике в ряде случаев от промывания желудка отказываются, ссылаясь на длительный промежуток времени, прошедший с момента принятия яда. Однако при вскрытии в этом случае в кишечнике находят значительное количество яда даже спустя 2—3 сут. после отравления, что свидетельствует о неправомерности отказа от промывания желудка. При тяжелых отравлениях наркотическими ядами и фосфорорганическими инсектицидами (ФОИ) рекомендуется повторное промывание желудка через каждые 4—6 ч. Необходимость этой процедуры объясняется повторным поступлением токсичного вещества в желудок из кишечника в результате обратной перистальтики и заброса в желудок желчи, содержащей ряд неметаболизированных веществ (морфин, ноксирон, липонекс и т.д.).

Промывание желудка особенно важно на догоспитальном этапе в течение первых двух часов с момента отравления, так как приводит к снижению концентрации токсичных веществ в крови.

При тяжелых отравлениях высокотоксичными препаратами (ФОИ, хлорированные углеводороды и т.д.) противопоказан и для экстренного промывания желудка зондовым методом практически не существует, причем его следует повторять через каждые 3—4 ч до полного очищения желудка от ядов, что можно установить с помощью последовательного лабораторно-химического анализа полученной при промывании жидкости. Если при отравлениях снотворными средствами интубация трахеи на догоспитальном этапе по какой-либо причине невозможна, то во избежание осложнений промывание желудка следует отложить до стационара, где доступно выполнение обеих процедур.

При некачественном проведении промывания желудка возможно развитие целого ряда осложнений, особенно у больных в коматозном состоянии с вялыми естественными рефлексам и со сниженным мышечным тонусом пищевода и желудка.

Наиболее опасными из них являются аспирация промывной жидкости; разрывы слизистой оболочки глотки, пищевода и желудка; травмы языка, осложненные кровотечением и аспирацией крови. Лучшим способом профилактики этих осложнений, развившихся преимущественно у больных, которым промывание желудка проводилось на догоспитальном этапе линейными бригадами «Скорой помощи» (до 3 %), является строгое соблюдение правильной методики этой процедуры. До введения зонда необходимо провести туалет полости рта, при повышенном плоточном рефлексе показано введение атропина, а при бессознательном состоянии необходима предварительная интубация трахеи трубкой с раздувной манжеткой. Недопустимо грубое введение зонда сопротивляющемуся этой процедуре больному, возбужденному действием яда или окружающей обстановкой. Зонд должен быть предварительно смазан вазелиновым маслом, своими размерами соответствовать физическим данным больного. Во время выполнения всей процедуры средним медицинским персоналом необходимы участие или постоянный контроль врача, ответственного за ее безопасность.

После промывания желудка рекомендуется введение внутрь различных адсорбирующих и слабительных средств для уменьшения всасывания и ускорения пассажа токсичного вещества по желудочно-кишечному тракту.

Среди энтеросорбентов наиболее популярны порошковые формы: карболен, СКТ-6АВЧ, СКН, КАУ, лигнин, микросорб, применяемые в разовой дозе не менее 50 г, затем по 20—40 г с интервалом в 2—4 ч в течение 12 ч.

Эффективность использования таких солевых слабительных, как сульфат натрия или магния, вызывает сомнение, ибо они действуют недостаточно быстро (через 5—6 ч после введения), чтобы помешать всасыванию значительной части яда. Кроме того, при отравлениях наркотическими препаратами в связи со значительным снижением моторики кишечника слабительные не дают желаемого результата, а применение сернокислой магнезии может вызвать брадикардию, гипотонию и нарушение дыхания. Более эффективным является применение в качестве слабительного средства вазелинового масла (100—150 мл), которое не всасывается в кишечнике и активно связывает жирорастворимые токсичные вещества, например дихлорэтан.

Таким образом, использование слабительных средств не имеет самостоятельного значения в качестве метода ускоренной детоксикации организма.

Наряду со слабительными средствами в клинической практике используются и другие способы усиления перистальтики кишечника, в частности очистительные клизмы, фармакологическая и электрическая стимуляция. Детоксикационное действие очистительной клизмы также ограничено временем, необходимым для пассажа токсичного вещества из тонкой кишки в толстую. Поэтому раннее применение этого метода в первые часы после отравления обычно эффекта не дает.

Для сокращения этого времени рекомендуется использовать фармакологическую стимуляцию кишечника с помощью внутривенного введения 10—15 мл 4 % раствора хлорида кальция на 40 % растворе глюкозы и 2 мл (10 ЕД) питуитрина внутримышечно (противопоказано при беременности). Наиболее выраженный эффект дает прямая электрическая стимуляция кишечника, осуществляемая с помощью специального аппарата, или внутривенное введение серотонина ади-пината (2 мл 1 % раствора).

Однако все средства, стимулирующие моторно-эвакуаторную функцию кишечника, часто оказываются малоэффективными вследствие токсической блокады его нейромышечного аппарата при тяжелых отравлениях наркотическими средствами, ФОИ и некоторыми другими ядами.

Наиболее надежным способом очищения кишечника от токсичных веществ является его промывание с помощью прямого зондирования и введения специальных растворов — кишечный лаваж.

Лечебное действие этого метода заключается в том, что он дает возможность непосредственного очищения тонкой кишки, где при позднем промывании желудка (через 2—3 ч после отравления) депонируется значительное количество яда, продолжающего поступать в кровь.

Для выполнения кишечного лаважа больному через нос вводят в желудок двухканальный силиконовый зонд (длиной около 2 м) со вставленным в него металлическим мандреном. Затем под контролем гастроскопа этот зонд проводят на расстоянии 30—60 см дистальнее связки Трейтца, после чего мандрен извлекают. Через отверстие перфузионного канала, расположенного у дистального конца зонда, вводят специальный солевой раствор, идентичный по ионному составу химусу.

Солевые навески для кишечного лаважа

Наименование солей	Масса, г/10 л	раствора
Фосфат натрия однозамещенный NaH_2PO_4	25,0	
Хлорид натрия NaCl Ацетат натрия CH_3COONa	---	
	34,3	
Хлорид калия KCl	28,78	
	15,4	

Навески солей растворяют дистиллированной водой в $\frac{2}{3}$ объема, затем добавляют 150 мл 10 % раствора хлорида кальция, 50 мл 25 % раствора сульфата магния, дистиллированной воды до 10 л. В закрытой посуде раствор может храниться 3—4 дня

Раствор, подогретый до 40 °С, вводят со скоростью около 100 мл/мин. Через 10—20 мин по аспирационному каналу начинают оттекать промывные воды, которые удаляют с помощью электроотсоса, а с ними и кишечное содержимое. Через 1/2—1 1/2 ч по дренажу из прямой кишки появляется ее содержимое, одновременно отмечается усиление диуреза. В промывных водах, оттекающих по аспирационному каналу зонда и по дренажу из прямой кишки, обнаруживается токсичное вещество.

Для полного очищения кишечника (о чем можно судить по отсутствию токсичного вещества в последних порциях промывных вод) требуется введение 500 мл солевого раствора на 1 кг массы тела больного (всего 25—30 л). Однако уже после перфузии первых 10—15 л отмечается улучшение клинического статуса пациента, связанное со снижением концентрации токсичного вещества в крови. Возможно беззондовое пероральное введение раствора до 3—5 л (1 л/ч) при сохранении сознания больных.

Процесс детоксикации значительно ускоряется при одновременно проводимом очищении крови методом гемосорбции или гемодиализа.

Кишечный лаваж не является дополнительной нагрузкой для сердечно-сосудистой системы, поэтому может с успехом использоваться как при экзотоксическом шоке, так и у пожилых больных с неустойчивой гемодинамикой.

В качестве осложнения возможно развитие симптомов гипергидратации при бесконтрольном введении жидкости и травмы слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки при грубом манипулировании во время проведения зонда из желудка в кишечник.

Таким образом, кишечный лаваж является наиболее эффективным способом очищения кишечника при острых пероральных отравлениях, и его применение в сочетании с методами очищения крови дает наиболее быстрый и стойкий эффект детоксикации.

4.2. Метод форсированного диуреза. Форсированный диурез как метод детоксикации основан на применении препаратов, способствующих резкому возрастанию диуреза, и является наиболее распространенным методом консервативного лечения отравлений, когда выведение токсичных веществ осуществляется преимущественно почками.

В 1948 г. датский врач Олссон предложил метод терапии острых отравлений барбитуратами путем внутривенного введения большого количества изотонических растворов хлорида натрия и ртутных диуретиков. Этот метод получил применение в клинической практике с 50-х годов и в настоящее время проводится одновременно с ощелачиванием крови, которое также усиливает выведение барбитуратов из организма.

Лечебный эффект водной нагрузки и ощелачивания крови при тяжелых отравлениях значительно снижается вследствие уменьшения скорости диуреза, вызванного повышенной секрецией антидиуретического гормона, гиповолемией и гипотонией. Требуется дополнительное введение диуретиков, более активных и безопасных, чем ртутные, для того чтобы уменьшить реабсорбцию, т.е. способствовать более быстрому прохождению фильтрата через нефрон и тем самым повысить диурез и элиминацию токсичных веществ из организма. Этим целям лучше всего отвечают осмотические диуретики (мочевина, маннитол, трисамин), клиническое применение которых было начато датским врачом Лассеном в 1960 г. Осмотический диуретик должен распределяться только во внеклеточном секторе, не подвергаться метаболическим превращениям, полностью фильтроваться через базальную мембрану клубочка, не реабсорбироваться в канальцевом аппарате почки.

Маннитол — наилучший, широко применяемый осмотический диуретик. Распространяется только во внеклеточной среде, не подвергается метаболизму, не реабсорбируется канальцами почек.

Объем распределения маннитола в организме составляет около 14—16 л. Растворы маннитола не раздражают интиму вен, при попадании под кожу не вызывают некрозов; вводятся внутривенно в виде 15—20 % раствора 1,0—1,5 г на 1 кг массы тела. Суточная доза — не более 180 г.

Трисамин (3-гидроксиметил-аминометан) полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диуретикам, является также активным буферным средством, повышающим внутри- и внеклеточный pH и ощелачивающим мочу. Однако при попадании под кожу препарат вызывает некроз, а при передозировке — гипогликемию и угнетение дыхательного центра. Вводится внутривенно в виде 3,66 % раствора из расчета 1,5 г на 1 кг в сутки.

Мочевина — условный осмотический диуретик, распределяется во всем водном секторе организма путем свободной диффузии, не подвергается метаболизму. Препарат нетоксичен, однако высококонцентрированные растворы его повреждают интиму вен и могут быть причиной флебитов. Длительно хранящиеся растворы вызывают гемолиз.

Применяется в виде 30 % раствора в дозе 1,0—1,5 г на 1 кг массы тела больного. При нарушении функции почек введение мочевины может резко повысить содержание азота в организме, поэтому в таких случаях она не применяется.

Фуросемид (лазикс) — сильное диуретическое (салуретическое) средство, действие которого связано с угнетением реабсорбции ионов Na⁺ и Cl⁻, в меньшей степени — K⁺.

Эффективность диуретического действия препарата, применяемого в разовой дозе 100—150 мг, сравнима с действием осмотических диуретиков, однако при повторном его введении возможны более значительные потери электролитов, особенно калия.

Метод форсированного диуреза является достаточно универсальным способом ускоренного удаления из организма водорастворимых токсичных веществ, в том числе барбитуратов, морфина, ФОН, хинина и пахикарпина, дихлорэтана, тяжелых металлов и других препаратов, выводимых из организма почками. Эффективность проводимой диуретической терапии значительно снижается в результате образования прочной связи многих химических веществ, попавших в организм, с белками и липидами крови, как это наблюдается, например, при отравлениях фенотиазинами, либ-риумом, лепонексом и др.

Форсированный диурез всегда проводится в три этапа: предварительная водная нагрузка, быстрое введение диуретика и заместительная инфузия растворов электролитов.

Рекомендуется следующая методика форсированного диуреза. Предварительно производят компенсацию развивающейся при тяжелых отравлениях гиповолемии путем внутривенного введения плазмозамещающих растворов (полиглюкин, гемодез и 5 % раствор глюкозы в объеме 1,0—1,5 л). Одновременно определяют концентрацию токсичного вещества в крови и моче, гематокрит и вводят постоянный мочевого катетер для измерения почасового диуреза. Мочевину или маннитол (15—20 % раствор) вводят внутривенно струйно в количестве 1,0—1,5 г на 1 кг массы тела больного в течение 10—15 мин, затем — раствор электролитов со скоростью, равной скорости диуреза. Высокий диуретический эффект (500—800 мл/ч) сохраняется в течение 3—4 ч, после чего осмотическое равновесие восстанавливается.

При необходимости весь цикл повторяют. Особенность метода состоит в том, что при использовании обычной дозы диуретиков достигается большая скорость диуреза (до 20—30 мл/мин) за счет более интенсивного введения жидкости в период наивысшей концентрации лекарственного вещества в крови. Сочетанное применение осмотических диуретиков с салуретиками (фуросемид) дает дополнительную возможность увеличить диуретический эффект в 1 1/2 раза, однако высокая скорость и большой объем форсированного диуреза,

Для коррекции возможных нарушений солевого баланса вводят раствор электролитов, концентрация которых несколько больше, чем в моче, с учетом того, что часть водной нагрузки создается плазмоза-мещающими растворами. Оптимальный вариант такого раствора: хлорида калия — 13,5 ммоль/л и хлорида натрия — 120 ммоль/л с последующим контролем и дополнительной коррекцией при необходимости. Кроме того, на каждые 10 л выведенной мочи требуется введение 10 мл 10 % раствора хлорида кальция.

Метод форсированного диуреза иногда называют промыванием крови, и поэтому связанная с ним водно-электролитная нагрузка выдвигает повышенные требования к сердечно-сосудистой системе и почкам. Строгий учет введенной и выделенной жидкости, определение гематокрита и центрального венозного давления позволяют легко контролировать водный баланс организма в процессе лечения, несмотря на высокую скорость диуреза.

Осложнения метода форсированного диуреза (гипергидратация, гипокалиемия, гипохлоремия) связаны только с нарушением техники. Во избежание тромбозов рекомендуется вводить растворы в подключичную вену. При длительном применении осмотических диуретиков (свыше 3 сут) возможно развитие осмотического нефроза и острой почечной недостаточности. Поэтому проведение форсированного диуреза обычно ограничивают этими сроками, а осмотические диуретики комбинируют с салуретиками.

Метод противопоказан при интоксикациях, осложненных острой сердечно-сосудистой недостаточностью (стойкий коллапс, нарушение кровообращения II—III стадии), а также при нарушениях функции почек (олигурия, азотемия, повышение содержания креатинина крови более 221 ммоль/л), что связано с низким объемом фильтрации. У больных старше 50 лет эффективность метода форсированного диуреза по той же причине заметно снижена.

4.3. Лечебная гипервентиляция. К методам усиления естественных процессов детоксикации организма относится лечебная гипервентиляция, которая может быть обеспечена ингаляцией карбогена или подключением больного к аппарату искусственного дыхания, позволяющему повысить минутный объем дыхания (МОД) в 1 1/2—2 раза. Этот метод считается особенно эффективным при острых отравлениях токсичными веществами, которые в значительной степени удаляются из организма легкими. Эффективность этого метода детоксикации при острых отравлениях сероуглеродом (до 70 % его выделяется через легкие), хлорированными углеводородами, угарным газом доказана в клинических условиях. Однако длительная гипервентиляция приводит к развитию нарушений газового состава крови (гипокапния) и кислотно-основного состояния (дыхательный алкалоз). Поэтому под контролем указанных параметров проводится прерывистая гипервентиляция (по 15—20 мин) повторно через 1—2 ч в течение всей токсикогенной фазы отравления.

4.4. Регуляция ферментативной активности. Биотрансформация токсичных веществ является одним из важнейших путей естественной детоксикации организма. При этом возможно повышение активности индукции ферментов, главным образом в микросомах печени, ответственных за метаболизм токсичных соединений, или снижение активности этих ферментов, т.е. ингибция, влекущее за собой замедление метаболизма.

В клинической практике используются препараты-индукторы или ингибиторы ферментов, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков с целью снижения их токсического действия.

Индукторы могут применяться при отравлении веществами, ближайшие метаболиты которых отличаются значительно меньшей токсичностью, чем нативное вещество.

Ингибиторы можно использовать при отравлении такими соединениями, биотрансформация которых протекает по типу «летального синтеза», т.е. с образованием более токсичных метаболитов.

В настоящее время известно более двухсот веществ, способных влиять на активность микросомальных ферментов печени (P-450). Кроме того, в качестве индукторов используются методы физиогемотерапии (МТТ, ЛГТ, УФГТ) см. раздел 4.4.9.

Наиболее изученными индукторами являются барбитураты, в частности фенобарбитал или бензонал и специальный венгерский препарат зиксорин, а также гепакедин, карбамазепин, димедрол, супрастин, алкоголь. Под влиянием этих препаратов в митохондриях печени увеличиваются уровень и активность цитохрома P-450, что обусловлено стимуляцией процессов их синтеза. Поэтому лечебное действие проявляется не сразу, а спустя 1,5—2 сут, что значительно ограничивает возможности их применения только при тех видах острых отравлений, токсикогенная фаза которых развивается медленно и протекает более длительно. Клиническое применение индукторов ферментативной активности показано при отравлениях (передозировке) стероидными гормонами, антикоагулянтами кумари-

нового ряда, контрацептивными средствами стероидной структуры, анальгетиками типа антипирина, сульфаниламидами, противоопухолевыми препаратами (цитостатиками), витамином D, а также некоторыми инсектицидами (особенно при подостром отравлении) из группы карбаминной кислоты (диоксикарб, пиримор, севин, фурадан) и фосфорорганическими соединениями (актеллик, валексон, хлорофос). Положительное действие фенобарбитала при остром и подостром отравлении хлорофосом, вероятно, обусловлено тем, что скорость биотрансформации (летального синтеза) хлорофоса в более токсичный равна или меньше скорости разрушения образовавшегося метаболита.

Известно лечебное действие индукторов при острой печеночной недостаточности, развивающейся в соматогенной фазе различных отравлений, что связано с индуцированием ферментов, катализирующих метаболизм билирубина. Дозы применяемых в клинике индукторов ферментативной активности составляют для зиксорина — по 50—100 мг на 1 кг массы тела 4 раза в день, для бен-зонала — по 20 мг/кг 3 раза в день, для фенобарбитала — по 4 мг/кг 4 раза в день внутрь. Недостатком фенобарбитала является присущий ему снотворный эффект.

В качестве ингибиторов ферментативной активности предложены многие лекарственные препараты, в частности ниаламид (ингибитор моноаминоксидазы), левомецетин, тетурам, циметидин, метилпиразол и т.д. Однако их клиническая эффективность при отравлении веществами, претерпевающими в организме летальный синтез, ограничена, так как ингибирующее действие развивается на 3—4-е сутки, когда токсикогенная фаза большинства отравлений уже на исходе. Имеются рекомендации по применению больших доз левомецетина (2—10 г в сутки внутрь) при отравлении дихлорэтаном и бледной поганкой.

4.5. Лечебная гипер- и гипотермия. Согревание тела или его частей с лечебной целью применялось еще в глубокой древности, однако разработка научного обоснования этого метода при острых токсикозах еще далека от завершения. Повышение температуры тела как защитная реакция организма против чужеродных антигенов нашло свое патофизиологическое обоснование для использования в качестве метода п и р о т е р а п и и различных заболеваний. При острых отравлениях в патогенезе гипертермического синдрома привлекает внимание наблюдающееся при нем выраженное повышение обмена между кровью, межклеточной и внутриклеточной жидкостью. При полном распределении токсичных веществ в организме создаются сложности для их выведения из тканей, где некоторые из них имеют возможность депонироваться. В этих случаях в целях усиления детоксикации возможно использование пиротерапии одновременно с форсированным диурезом и ошелачиванием крови.

В клинических условиях этот метод в сочетании с гемосорбцией уже начал применяться для лечения эндотоксикозов при тяжелом абстинентном синдроме и шизофрении. В качестве пирогенного средства используется пирогенал или известная гипертермическая реакция на гемосорбент.

Искусственное охлаждение тела с целью снижения интенсивности метаболических процессов и повышения устойчивости к гипоксии находит более широкое применение как метод симптоматической терапии острых отравлений при токсическом отеке мозга, вызванном отравлением наркотическими ядами. С точки зрения возможностей детоксикации организма искусственная гипотермия изучена мало, хотя есть определенные перспективы использования ее антигипоксических свойств при тяжелом экзотоксическом шоке, а также в целях замедления летального синтеза при отравлениях метиловым спиртом, этиленгликолем, хлорированными углеводородами.

4.6. Гипербарическая оксигенация. Метод гипербарической оксигенации (ГБО) нашел широкое применение для лечения острых экзогенных отравлений, поскольку при этой патологии встречаются все основные типы и формы гипоксии.

При определении показаний к проведению ГБО первостепенное значение имеет стадия отравления. В токсикогенной стадии, когда токсичное вещество циркулирует в крови, ГБО может служить методом усиления естественных процессов детоксикации, но только в тех случаях, когда биотрансформация ядов происходит по типу окисления при непосредственном участии кислорода без образования более токсичных метаболитов (монооксид углерода, метгемоглобинообразующие вещества). Напротив, ГБО противопоказана в токсикогенной стадии отравлений ядами, биотрансформация которых протекает по типу окисления с летальным синтезом, что приводит к образованию более токсичных метаболитов (карбофос, этиленгликоль и т.д.).

Таково общее правило, основанное на теории биотрансформации токсичных веществ в организме, которое имеет ряд исключений, касающихся случаев, когда опасность гипоксии представляется более реальной, чем отравляющее воздействие токсичных метаболитов.

Рекомендуется два вида гипербарических систем: одноместная кислородная барокамера ОКА-МТ, рассчитанная на 1 ати, и одноместная барокамера БЛ-3 (конструкция ВНИИИМТ) на 3 ати. Практически можно пользоваться любой установкой, предназначенной для медицинских целей.

Перед началом сеанса рекомендуется сделать рентгенографию грудной клетки, определить показатели КОС, записать исходные ЭЭГ и ЭКГ, которые повторяют после сеанса. Учитывая обычно тяжелое состояние больных с отравлениями, компрессию и декомпрессию в барокамере проводят медленно (в течение 15—20 мин) с изменением давления, со скоростью 0,1 ати/мин. Продолжительность пребывания больного под лечебным давлением (1,0—2,5 ати) — 40—50 мин в токсикогенной фазе и (0,3—0,5 ати) 60—100 мин в соматогенной фазе отравлений, осложненных постгипоксической энцефалопатией.

Клиническая эффективность ГБО как метода детоксикации наиболее ярко проявляется при раннем его применении для стимуляции процесса биотрансформации карбоксигемоглобина при отравлении угарным газом, мет- и сульфгемоглобина — при отравлении нитритами, нитратами и их производными. Одновременно происходит повышение насыщения кислородом плазмы крови и стимуляция его тканевого метаболизма, что носит характер патогенетической терапии.

Относительным противопоказанием к использованию ГБО при этих отравлениях является крайняя тяжесть состояния больных, связанная с развитием декомпенсированной формы экзотоксического шока, требующего проведения реанимационных мероприятий для коррекции основных показателей гемодинамики.

Показания к применению ГБО при отдельных видах острых отравлений представлены в разделе частной токсикологии.

5. ИСКУССТВЕННАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ

5.1. Методы разведения крови (инфузионная терапия). Разведение крови (гемодилуция) для снижения концентрации в ней токсичных веществ давно применяется в практической медицине. Этой цели служат водная нагрузка (обильное питье) и парентеральное введение водно-электролитных и плазмозамещающих растворов. Последние особенно ценны при острых отравлениях, поскольку позволяют одновременно с гемодилуцией восстановить объем циркулирующей крови и создать условия для эффективной стимуляции диуреза.

Среди плазмозамещающих препаратов наиболее выраженными детоксикационными свойствами обладают растворы сухой плазмы или альбумина, а также полимера глюкозы — декстрана, который может иметь различную степень полимеризации и соответственно различную молекулярную массу. Растворы декстрана с относительной молекулярной массой около 60000 (полиглюкин) используются в качестве гемодинамических средств, а с меньшей относительной молекулярной массой 30000—40000 (реополиглюкин) как детоксикационное средство. Оно способствует восстановлению кровотока в капиллярах, уменьшает агрегацию форменных элементов крови, усиливает процесс перемещения жидкостей из тканей в кровеносное русло и, выделяясь через почки, усиливает диурез. Кроме реополиглюкина, к препаратам этой группы относятся гемодез — водно-солевой раствор, содержащий 6 % низкомолекулярного поливинилпирролидона (относительная молекулярная масса около 12 500) и ионы натрия, калия, кальция, магния и хлора; полидез — 3 % раствор поливинилового низкомолекулярного спирта (относительная молекулярная масса около 10000) в изотоническом (0,9 %) растворе хлорида натрия; желатиноль — коллоидный 8 % раствор пищевого желатина в изотоническом растворе хлорида натрия. Он содержит ряд аминокислот (глицин, метионин, цистин и др.). Относительная молекулярная масса составляет 20 000. Следует помнить, что в состав препарата входят аминокислоты, поэтому он противопоказан при токсической нефропатии.

Количество применяемых препаратов зависит от тяжести отравления и непосредственных целей их применения. Для детоксикации вводят внутривенно капельно 400—1000 мл в сутки, при явлениях экзотоксического шока — до 2000 мл. Длительное применение препаратов декстрана (более 3 сут подряд) опасно из-за возможного развития осмотического нефроза.

Оценка эффективности инфузионной терапии как метода искусственной детоксикации затруднена, так как она редко применяется отдельно от других методов. Обычно инфузионная терапия служит основой для последующего использования форсированного диуреза, методов диализа или сорбции, поэтому непосредственным критерием ее лечебного действия является улучшение гемодинамических показателей (АД, УОК, МОК, ЦВД) и КОС.

5.2. Операция замещения крови. Операция замещения крови (ОЗК) при острых отравлениях стала широко применяться с 40-х годов по инициативе профессора О.С.Глозмана (Алма-Ата) и явилась первым методом активной искусственной детоксикации в клинической практике. Установлено, что для полного замещения крови реципиента кровью донора необходимо 10—15 л крови, т.е. количество, в 2—3 раза превышающее объем циркулирующей крови, так как часть перелитой крови постоянно удаляется из организма при одновременно проводимом кровопускании. Однако, учитывая трудности в получении необходимого для операции большого количества крови и опасности иммунологического конфликта, в клинической практике ОЗК используется в гораздо меньших объемах (1500—2500 мл). При распределении токсичного вещества во внеклеточном секторе организма (14 л) ОЗК, проведенная в таком объеме, сможет удалить не более 10—15 % яда, а при его распределении во всем водном секторе (42 л) — не более

5-7 %.

Для ОЗК используют одногруппную, резус-совместимую донорскую кровь различных сроков хранения в установленных инструкции пределах. В клинике ОЗК проводится у больных с тяжелыми отравлениями различными токсичными веществами. Операцию осуществляют одномоментно непрерывно-струйным методом с использованием вено-венозных или вено-артериальных путей посредством катетеризации сосудов. Перед операцией проводят гемодилуцию с использованием 300 мл 5 % раствора глюкозы и плазмозамещающих растворов (полиглюкин или гемодез — 400 мл) для снижения гематокрита до 30—35 %.

С целью выведения крови у пострадавшего производят венесекцию большой поверхности вены бедра, в которую центрипетально на 25—30 см вводят сосудистый катетер. Донорскую кровь переливают под небольшим давлением из аппарата Боброва через катетер в одну из кубитальных вен. Необходимо соблюдать строгое соответствие количества вводимой и выводимой крови. Скорость замещения обычно не превышает 40—50 мл/мин. Для предупреждения тромбирования катетеров вводят 5000 ЕД гепарина. При использовании донорской крови, содержащей цитрат натрия, внутримышечно вводят 10 % раствор глю-коната кальция по 10 мл на каждый литр переливаемой крови.

Эффективность ОЗК оценивается по клиническим данным и на основании результатов химико-токсикологических исследований, проводимых в динамике. Клиренс токсичных веществ при ОЗК эквивалентен скорости обмена крови, однако длительность операции и, следовательно, общее количество выделенного яда строго ограничены объемом реально замещенной крови.

В эксперименте разработаны и неоднократно применялись в клинической практике две оригинальные методики операции ОЗК. Первая называется перекрестным кровообращением, когда артерия и вена донора с помощью катетеров соединяются соответственно веной и артерией реципиента на 1 1/2—3 ч в виде повторных сеансов с интервалами 8—12 ч (объем перфузии достигает 25—40 л крови). Таким образом, создается двоякый круг кровообращения и организм донора попадает в пространство распределения токсичного вещества, вызвавшего отравление реципиента. Все пути естественной детоксикации донора оказываются подключенными к реципиенту, что приводит к значительному сокращению токсикогенной стадии отравления. Однако при этом у донора также развивается острое отравление, и это является труднопреодолимым препятствием морально-этического и правового характера к применению этой методики в клинической практике.

Вторая методика — тотальное замещение крови — связана с возможностью использования аппарата искусственного кровообращения (АИК.) для одномоментного забора всей крови больного, находящегося в состоянии глубокой гипотермии, с последующим ее замещением растворами электролитов и донорской кровью. Проведение этой операции возможно только в условиях специализированного отделения кардиохирургического профиля.

Целесообразно выделение абсолютных показаний к операции ОЗК, когда она оценивается как патогенетическое лечение и имеет преимущества перед другими методами, и относительных показаний, которые могут быть продиктованы конкретными условиями при невозможности использования более эффективных методов искусственной детоксикации (гемодиализ, пери-тонеальный диализ и т.д.).

Абсолютным показанием к ОЗК являются отравления веществами, обладающими непосредственным токсическим воздействием на кровь, вызывающими тяжелую метгемоглобинемию (более 50—60 % общего гемоглобина), нарастающий массивный гемолиз (при концентрации свободного гемоглобина более 10 г/л) и снижение холинэстеразной активности крови до 10—15 %. Существенными преимуществами ОЗК являются сравнительная простота этого метода, который не требует специальной аппаратуры, и возможность его применения в условиях любого стационара.

Противопоказанием к применению ОЗК являются выраженные гемодинамические нарушения (коллапс, отек легких), а также осложненные пороки сердца, тромбофлебиты глубоких вен конечностей.

Осложнениями ОЗК являются временная гипотония, посттрансфузионные реакции и умеренная анемия в послеоперационном периоде. Осложнения в процессе проведения ОЗК во многом определяются клиническим состоянием больных к моменту операции. Большинство больных, у которых до операции не было выраженных гемодинамических расстройств, переносят ее удовлетворительно. При технически правильно проведенной операции уровень артериального давления остается стабильным или меняется в незначительных пределах. Технические погрешности в операции (диспропорции в объеме вводимой и выводимой крови) приводят к временным колебаниям АД в пределах 15—20 мм рт.ст. и легко корректируются при восстановлении нарушенного равновесия. Тяжелые гемодинамические нарушения (коллапс, отек легких) отмечаются во время ОЗК у больных с отравлениями на фоне экзотоксического шока.

Посттрансфузионные реакции (озноб, уртикарная сыпь, повышение температуры) чаще наблюдаются при переливании крови длительных сроков хранения (более 10 дней), использование которой с целью ОЗК противопоказано.

Одной из вероятных причин развития анемии после ОЗК является синдром «гомологичной крови», который носит иммунобиологический характер (реакция отторжения) и связан с массивной трансфузией крови от различных доноров.

5.3 Детоксикационный плазмаферез. Метод обменного плазмафереза проводится с целью удаления токсичных веществ, находящихся в плазме крови. Различные методики плазмафереза включают в себя получение плазмы крови больного и ее замещение плазмозамещающими растворами (сухая плазма, альбумин, полиглюкин, гемодез и т.д.) или возвращение в организм больного полученной плазмы после ее очищения различными способами искусственной детоксикации (диализ, фильтрация, сорбция). Последнее в настоящее время считается более предпочтительным, поскольку дает возможность избежать значительной потери белков, ферментов, витаминов и других биологически важных ингредиентов плазмы больного, неизбежной при обменном плазмаферезе. В любом случае первым этапом плазмафереза является сепарация плазмы с помощью центрифуги, вторым этапом — возвращение форменных элементов крови в организм больного, третьим этапом — переливание больному плазмозамещающих растворов или очищенной плазмы. При использовании специальных аппаратов для плазмафереза (например, «Celltrifuge» фирмы «Amicon», США) второй и третий этапы могут быть совмещены, а плазма больного перед переливанием перфузируется через диализатор аппарата «искусственная почка» или колонку-детоксикатор с сорбентом.

Детоксикационный эффект плазмафереза зависит от объема очищаемой плазмы, который должен составлять не менее 1,0—1,5 объема циркулирующей плазмы больного. Кроме того, оп

ределенное значение имеет достаточно высокая скорость детоксикации, во многом определяющая клиренс токсичных веществ.

Учитывая эти обстоятельства, приходится констатировать, что метод обменного плазмафереза, проводимый ручным способом с помощью центрифуги и плазмозамещающих средств, не может конкурировать по своей эффективности с современными методиками плазмосорбции или плазмодиализа. В этом отношении плазмаферез даже уступает ОЗК, поскольку многие токсичные вещества (мышьяк, нейрорептики и т.д.) могут сорбироваться на поверхности эритроцитов и возвращаться в организм после сепарации крови.

К достоинствам обменного плазмафереза следует отнести его широкую доступность и гораздо меньшую опасность иммунологических конфликтов, чем при операции ОЗК, а также отсутствие отрицательного воздействия на гемодинамические показатели больного.

Показанием к использованию метода обменного плазмафереза служат явления эндотоксикоза при острой печеночно-почечной недостаточности токсической этиологии, развивающиеся обычно в соматогенной фазе острых отравлений гепато- и нефротоксическими ядами, при отсутствии возможностей проведения других более эффективных методов искусственной детоксикации. В токсикогенной фазе острых отравлений эффективность обменного плазмафереза, по экспериментальным и клиническим данным, примерно соответствует ОЗК и намного уступает другим способам искусственной детоксикации.

5.4 Детоксикационная лимфорея. Одним из новых способов искусственной детоксикации организма, введенных в клиническую практику, является возможность удаления из организма значительного количества лимфы с последующим возмещением потери внеклеточной жидкости (детоксикационная лимфорея). Экспериментальными исследованиями доказано, что концентрация токсичных веществ в лимфе и плазме крови примерно одинакова. Лимфу удаляют, катетеризируя грудной лимфатический проток на шее (лимфодренаж). Потери лимфы, достигающие в некоторых случаях 3—5 л в сутки, возмещают, вводя внутривенно соответствующее количество плазмозамещающих растворов. Однако применение этого метода при отравлениях снотворными препаратами не имеет никаких преимуществ по сравнению с другими способами ускоренной детоксикации организма (форсированный диурез, гемодиализ и т.д.), поскольку в сравнительно небольшом количестве полученной за сутки лимфы (1000—2700 мл) удаляется не более 5—7 % токсичных веществ, растворенных в общем объеме жидкости организма (42 л), что примерно соответствует скорости его естественной детоксикации. Более интенсивного оттока лимфы обычно добиться не удается из-за неустойчивости гемодинамических показателей, низкого уровня центрального венозного давления и явлений сердечно-сосудистой недостаточности. Кроме того, замещение более 1 л лимфы отрицательно сказывается на биохимическом составе крови вследствие неизбежных потерь растворенных в лимфе биологически важных веществ примерно в той же мере, что и при обменном плазмаферезе. Поэтому для предотвращения потери белков, липидов, электролитов, лимфоцитов и т.д. используется возможность обратного введения в организм лимфы, очищенной от токсичных веществ с помощью диализа аппаратом «искусственная почка» или методом лимфосорбции.

Таким образом, клиническая эффективность метода детоксикационной лимфореи ограничивается небольшим объемом лимфы, выводимой из организма. Этот метод не имеет самостоятельного клинического значения для экстренной детоксикации в токсикогенной фазе экзогенных отравлений, но может быть использован в сочетании с другими методами в соматогенной фазе, особенно при возможности обеспечения лимфодиализа или лимфосорбции для лечения печеночно-почечной недостаточности и других эндотоксикозов.

В этих случаях с целью увеличения лимфообразования и лимфооттока при низкой скорости выделения лимфы (менее 0,3 мл/мин) рекомендуется внутривенное капельное введение 500 мл изотонического раствора хлорида натрия, 400 мл 5 % раствора глюкозы, 450 мл гемодеза или полиглюкина, 450 мл 10 % раствора маннитола, 1,0 мл 0,15 % раствора унитиола, а также 3 ЕД питуитрина с последующим внутривенным введением 10 % раствора хлорида натрия. Оптимальным детоксицирующим действием обладает лимфорея в объеме 2000—3000 мл/сут.

Активация дренирующей функции лимфатической системы увеличивает выведение токсичных веществ из тканей, что помогает компенсировать вызванные отравлением метаболические нарушения в организме. При этом указанное выше детоксикационное действие водно-электролитной нагрузки как фактора, стимулиру-

ющего лимфообразование, проявляется независимо от искусственно создаваемого лимфодренажа, однако эффективность его будет значительно меньше. Кроме того, при существующем сбросе лимфы в кровеносную систему неконтролируемая водно-электролитная нагрузка может сыграть отрицательную роль при сниженной фильтрации в почках и вызвать опасную гипергидратацию тканей, особенно легочной.

Во избежание этих осложнений предложен способ изолированной перфузии лимфатической системы с помощью введения в периферические лимфатические сосуды (обычно на стопе) 200—400 мл белковых препаратов (раствор альбумина или гемодез) с маннитолом (100 мл 10 % раствора) в течение суток с объемной скоростью не более 0,3 мл/мин, что приводит к увеличению оттока лимфы через лимфодренаж (без заметного ее сброса в кровеносную систему). Изучение концентрации токсичных веществ в лимфе при тяжелых эндотоксико-зах показало, что в 1-е сутки лимфореи эта концентрация слишком велика и лимфа не может быть очищена в достаточной мере для реинфузии, которую рекомендуется проводить позже, начиная со 2—3-го дня после дренирования грудного лимфатического протока.

5.5. Операция раннего гемодиализа. Гемодиализ, проводимый в ранней токсикогенной фазе острых отравлений с целью выведения из организма токсичных веществ, вызвавших эти отравления, получил название раннего гемодиализа.

Эффективность раннего гемодиализа обусловлена прежде всего способностью токсичного вещества к свободному прохождению из крови через поры полупроницаемой мембраны диализатора в диализирующую жидкость. Для этого токсичное вещество должно удовлетворять условиям, определяющим его диализабельность (водорастворимость, мм < 5000 Д).

В клинической практике в настоящее время ранний гемодиализ применяется при тяжелых отравлениях барбитуратами, соединениями тяжелых металлов и мышьяка, дихлорэтаном, метиловым спиртом, этиленгликолем, ФОИ, хинином и рядом других водорастворимых веществ, имеющих низкую или среднемoleкулярную массу. При этом наблюдаются значительное снижение концентрации токсичных веществ в крови, превосходящее таковое при консервативной терапии, и улучшение клинического состояния больных. В результате удается предотвратить развитие тяжелых осложнений со стороны жизненно важных систем и органов, являющихся наиболее частой причиной летальных исходов в соматогенной фазе отравлений.

Эффективность раннего гемодиализа во многом определяется возможностью его использования в качестве экстренного мероприятия неотложной помощи. Поэтому рекомендуется иметь в операционной заранее собранный аппарат «искусственная почка», постоянно готовый к работе. Подключение аппарата у больных с острыми отравлениями производится способом артерия — вена с помощью предварительно вшитого артериовенозного шунта в нижней трети одного из предплечий.

Противопоказанием к проведению операции раннего гемодиализа с помощью указанного выше аппарата «искусственная почка» является стойкое падение АД ниже 80—90 мм рт.ст.

В клинической практике операция раннего гемодиализа получила наиболее широкое применение при отравлениях барбитуратами: за 1 ч гемодиализа из организма выводится столько же барбитуратов, сколько самостоятельно выделяется с мочой за 25-30 ч.

В процессе гемодиализа формируется определенная зависимость между динамикой клинических данных и концентраций ядов в крови.

1. Положительная клиническая динамика, сопровождающаяся выраженным снижением концентрации ядов в крови. В таких случаях клиническое улучшение, безусловно, связано со степенью очищения организма от ядов. Необходимым условием высокой степени очищения является раннее применение гемодиализа в течение первых 2—3 ч с момента отравления, когда еще не закончено распределение всей дозы принятого яда по рецепторам токсичности.

2. Положительная клиническая динамика, при которой параллельного снижения концентрации ядов в крови не происходит. У некоторых больных этой группы через 1—5 ч после окончания гемодиализа наблюдается некоторое ухудшение клинического состояния и параллельно отмечается небольшое повышение концентрации ядов в крови. Это связано с продолжающимся всасыванием этих ядов из желудочно-кишечного тракта или уравниванием их концентрации в крови с концентрацией в тканях организма. В этих случаях показано повторное проведение гемодиализа до полного выведения ядов из организма или значительного улучшения состояния больного. Подобная ситуация создается при более позднем применении гемодиализа (через 4—6 ч после отравления).

3. Заметное снижение концентрации ядов в крови без выраженной положительной клинической динамики. Это объясняется глубоким поражением ЦНС, развивающимся в результате предшествующего гемодиализу длительного коматозного состояния (например, при отравлениях барбитуратами или наркотическими веществами), которое вызывает отек мозга и его прижизненную гибель. Такие осложнения возникают при использовании гемодиализа спустя 20 ч и более после отравления.

Применение гемодиализа в 1-е сутки после отравления приводит к выздоровлению 70 % больных, а в более поздние сроки — только 25 %. При отравлениях фенотиазинами и бензодиазепинами (либриум) гемодиализ малоэффективен вследствие крайне слабой диализуемости препаратов. Повышение клиренса этих веществ возможно только в случае использования методов гемофильтрации или гемодиализа.

В последнее время получены убедительные данные об эффективности раннего гемодиализа — в первые 4—6 ч остро отравления ФОИ. Например, клиренс карбофоса составляет около 35 мг/мин, хлорофоса — 48 мг/мин, метафоса — 30 мг/мин. Гемодиализ дает значительный лечебный эффект и при более позднем его применении (на 2—3-й сутки) при низкой активности холинэстераз. Это связано с возможностью выведения из организма метаболитов

ФОИ, которые не могут быть обнаружены в крови вследствие недостатков существующей методики газо-хроматографического анализа.

Кроме перечисленных выше видов острых отравлений, операция раннего гемодиализа рекомендуется при отравлениях другими токсичными веществами и лекарственными средствами: суррогатами алкоголя, изониазидом, салицилатами, сульфаниламидами, соединениями тяжелых металлов, мышьяка, лития, магния и т.д. Список диализируемых химических препаратов продолжает расширяться по мере накопления экспериментальных и клинических данных, усовершенствования конструкции аппаратов для диализа.

5.6. Перитонеальный диализ. Среди многих методов внепочечного очищения организма перитонеальный диализ считается наиболее простым и общедоступным.

Еще в 1924 г. Гантер доказал возможность удаления токсичных веществ из крови при промывании брюшной полости, и вскоре этот метод был применен в клинике. Однако опасность развития перитонита, отмеченная многими исследователями, долго препятствовала широкому распространению этого метода детоксикации организма. Лишь с 50-х годов благодаря началу использования антибиотиков перитонеальный диализ стал применяться в клинической практике, и в настоящее время он является одним из основных хирургических методов искусственного очищения организма при ряде острых экзогенных отравлений.

Существует два вида перитонеального диализа — непрерывный и прерывистый. Механизмы диффузионного обмена в обоих методах одинаковые, а отличаются они только техникой исполнения. Непрерывный диализ проводится через два катетера, введенных в брюшную полость: через один катетер жидкость вводится, а через другой — выводится. Прерывистый метод заключается в периодическом заполнении брюшной полости специальным раствором объемом около 2 л, который после экспозиции удаляется. Диализ основан на том, что брюшина имеет достаточно большую площадь поверхности (порядка 20 000 см²), представляющей собой полупроницаемую мембрану.

Наибольший клиренс токсичных веществ достигается в г и п е р т о н и е с к и х д и а л и з и р у ю щ и х растворах (350—850 мосм/л) вследствие создаваемой ими ультрафильтрации с направлением жидкостного потока (5—15 мл/мин) в сторону брюшной полости («осмотическая ловушка»). По гистологическим данным, указанные гипертонические растворы не приводят к гидропии брюшины и не нарушают проходящие в ней процессы микроциркуляции.

При отравлении барбитуратами и другими токсичными веществами, обладающими свойствами кислот, оптимальным является гипертонический диализирующий раствор (350—850 мосм/л) с щелочным рН 7,5—8,4 («ионная ловушка»). Оптимальными растворами для выведения из организма аминазина и других токсичных веществ, обладающих свойствами слабого основания, являются диализирующие растворы с повышенным осмотическим давлением (350—750 мосм/л) при слабокислом рН (7,1 — 7,25), что также создает эффект «ионной ловушки».

При добавлении в диализирующий раствор альбумина клиренс барбитуратов и аминазина повышается пропорционально коэффициентам связывания этих веществ с белками крови. Это происходит за счет образования крупномолекулярных протеиновых комплексов. Эффект подобной «молекулярной ловушки» создается при введении в брюшную полость масляных растворов, связывающих жирорастворимые яды (липидный диализ).

Установлено, что снижение артериального давления не влияет на клиренс токсичных веществ в процессе операции. Этот факт значительно расширяет возможности применения перитонеального диализа и обеспечивает ему значительные преимущества перед другими методами детоксикации.

В клинической практике операция перитонеального диализа проводится как экстренное дезинтоксикационное мероприятие при любом виде острых экзогенных отравлений, если получено достоверное лабораторное подтверждение наличия токсической концентрации химического вещества в организме больного.

Противопоказания к перитонеальному диализу являются выраженный спаечный процесс в брюшной полости и поздние сроки беременности. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся развитием экзотоксического шока (что исключает возможность применения форсированного диуреза, гемодиализа и операции детоксикационной гемосорбции), перитонеальный диализ является практически единственным методом активного выведения токсичного вещества из организма.

Методика операции несложна: после нижнесрединной лапаротомии в переднюю брюшную стенку вшивают специальную резиновую фистулу с раздувной фиксирующей манжеткой. Через фистулу в брюшную полость в направлении малого таза вводят специальный перфорированный резиновый или полиэтиленовый катетер, наружный конец которого герметически соединяют с системой аппарата для перитонеального диализа, состоящей из металлической стойки, 2 однолитровых банок системы Боброва и систем V-образных трубок.

В качестве диализирующей жидкости используют стандартный раствор электролитов следующего состава: хлорида калия 0,3 г; хлорида натрия 8,3 г; хлорида магния 0,1 г; хлорида кальция 0,3 г; глюкозы 6 г на 1 л воды. Одновременно в брюшную полость вводят до 2 л раствора электролитов с добавлением 500 000 ЕД пенициллина и 1000 ЕД гепарина; рН раствора устанавливается в зависимости от реакции токсичного вещества (кислой или основной) добавлением в состав диализирующего раствора 5 % раствора глюкозы или 2 % раствора гидрокарбоната натрия.

Диализирующие растворы перед введением в брюшную полость подогревают до 37—37,5 °С, при гипотермии больного — до 39—40 °С, что является эффективным средством в борьбе с этим осложнением. Раствор с повышенной температурой способствует увеличению скорости диффузии токсичного вещества в перитонеальную жидкость вследствие усиления кровообращения в брюшине. После 20-минутной экспозиции диализирующий раствор удаляют

из брюшной полости по принципу сифона по системе трубок, конец которой располагается ниже уровня постели больного.

После удаления всего количества диализирующей жидкости цикл перитонеального диализа повторяется. Продолжительность диализа (число смен диализирующего раствора) в каждом конкретном случае индивидуальна и зависит от динамики клинической картины отравления и обнаружения токсичного вещества в удаленной из брюшной полости жидкости.

При проведении перитонеального диализа больным в коматозном состоянии введение в брюшную полость 2 л жидкости, по данным рентгенографии и спирометрии, приводит к ограничению подвижности диафрагмы, повышению ее уровня и снижению жизненной емкости легких. Ухудшение легочной вентиляции в процессе длительного перитонеального диализа создает дополнительные условия для развития пневмонии. Для профилактики этого осложнения таким больным придают полугоризонтальное положение под углом 10—15° с приподнятым головным концом кровати. До полного вывода пациента из коматозного состояния диализ проводят при ИВЛ.

Оценку эффективности операции перитонеального диализа проводят по динамике клинических данных и по клиренсу токсичного вещества.

Наиболее эффективным является использование метода перитонеального диализа при отравлении группой психофармакологических препаратов (барбитураты, снотворные небарбитурового ряда, фенотиазины, бензодиазепины и др.), хлорированными углеводородами, соединениями тяжелых металлов, суррогатами алкоголя и т.д. Например, клиренс барбитуратов составляет 10—30 мл/мин. При правильном техническом исполнении операции в условиях обычной операционной с соблюдением общепринятых норм асептики и антисептики и при динамическом контроле за электролитным составом крови серьезных осложнений не наблюдается. Явления перитонизма при использовании гипертонических растворов, электролитные нарушения в виде гипокалиемии носят временный характер и быстро устраняются соответствующей корректирующей терапией.

5.7. Детоксикационная гемосорбция

В 60-х годах XX столетия разработан еще один перспективный метод экстракорпоральной искусственной детоксикации — адсорбция чужеродных веществ крови на поверхности твердой фазы — гемосорбция. Этот метод является как бы искусственным моделированием процесса адсорбции ядовитых веществ, который протекает на макромолекулах организма и представляет собой один из важнейших механизмов естественной детоксикации.

Клиническое применение метода гемосорбции для лечения острых отравлений начато греческими врачами [Яцидис и др., 1965]. Они показали, что при перфузии крови больных с острым отравлением барбитуратами через колонки, наполненные активированным углем, сорбировалось значительное количество барбитуратов. Это позволяло вывести больных из коматозного состояния. Побочными явлениями гемосорбции были уменьшение количества тромбоцитов, повышенная кровоточивость, озноб с гипертермией и снижение артериального давления в первые минуты операции.

Для устранения этих эффектов метода гемосорбции с 1966 г. зарубежные исследователи начали применять активированный уголь с различными синтетическими покрытиями гранул методом инкапсулирования. Однако в этих случаях процесс сорбции ядов оказывается вторичным по отношению к процессу диализа через поверхность синтетическую пленку, что снижает его детоксикационное действие. Лучшие результаты получены при использовании для покрытия активированного угля альбумина, который сам по себе обладает прекрасными сорбционными качествами, или метода аутопокрытия.

В нашей стране также проведена серия экспериментальных исследований по изучению сорбционных свойств, подбору и селективному синтезу активированных углей отечественных марок [Лопухин Ю.М. и др., 1979]. Результаты экспериментов показали, что оптимальным требованиям удовлетворяют гранулированные угли марок СКТ-ба, КАУ, а также синтетические сорбенты СКН, СУГС, ФАС.

Операцию гемосорбции проводят с помощью детоксикатора — передвижного аппарата с перфузионным насосом и набором колонок с объемом заполнения от 50 до 350 см³. В настоящее время основными моделями отечественных аппаратов для гемосорбции являются аппарат УЭГ-1 с колонками-детоксика-горами, сделанными из стандартных флаконов с насадками со щелевым фильтром, содержащие гемосорбент марки СКН; аппарат УАГ-01, снабженный двумя моторами для перфузии и стеклянными колонками; портативный аппарат АГСП-01 (конструкции ВНИИИМТ), приспособленный для работы в условиях скорой помощи на догоспитальном этапе. Каждый из этих аппаратов может быть использован для плазмо- и лимфосорбции. Подключение аппарата к кровеносной системе больного производят через артериовенозный шунт. Эффективность операции оценивают по динамике клинического состояния больного и данным лабораторно-токсикологического исследования. Количественная эффективность рассчитывается по величине клиренса.

В зависимости от тяжести состояния больных и скорости снижения концентрации токсичного вещества в крови производится от 1 до 3 подключений колонок с продолжительностью гемоперфузии при каждом подключении от 15 до 30 мин для естественных сорбентов (СКТ, КАУ) и до 1—1,5 ч — для синтетических (СКН, СУГС). Скорость перфузии может варьировать от 50 до 250 мл/мин. За один сеанс гемосорбции для полного выведения токсичного вещества из организма необходимо перфузировать 1,0—1,5 объема циркулирующей крови больного (5—7 л). Значения клиренса, рассчитанные для различных токсичных веществ, составляют от 40 до 283 мл/мин, что значительно превышает величину клиренса при операции гемо- и перитонеального диализа (10—120 мл/мин).

Проведение гемосорбции на догоспитальном этапе (на месте происшествия или во время транспортировки больного) возможность значительно снизить концентрацию ядов в крови (на 16—48 %) до начала лечения в стационаре.

Особенностями методики выполнения гемосорбции на дросс-питальном этапе являются необходимость предварительной инфузионной терапии (1,0—1,5 л плазмозамещающих растворов внутривенно) и использование колонок-детоксикаторов меньшего объема (50—100 см³), что дает возможность осуществить перфузию без насоса под влиянием градиента артериального и венозного давления крови, тем самым снизить опасность гемодинамических осложнений и максимально упростить саму процедуру гемосорбции.

Перфузию крови через одну колонку проводят в течение 15—20 мин (для сорбентов серии СКТ, ФАС) при скорости 70—100 мл/мин и объеме 1,0—1,5 л.

Общий лечебный эффект операции гемосорбции как метода искусственной детоксикации организма при острых отравлениях складывается из трех основных факторов: этиоспецифического, связанного с удалением из крови токсичного вещества (в частности, его свободной, не связанной с белками фракции); патогеноспецифического, заключающегося в извлечении из крови патогенетически значимых для данного токсикоза эндогенных токсичных веществ (мочевины, креатинина, билирубина и т.д., в том числе «средних молекул»); неспецифического, направленного на улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции, что необходимо для быстрого освобождения тканей от токсичных веществ.

Улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови происходит благодаря тому, что после операции гемосорбции уменьшается количество низкостойких эритроцитов и тромбоцитов, увеличивается фибринолитическая активность плазмы, снижается содержание фибриногена.

Осложнения операции гемосорбции обычно связаны с нарушением методики подготовки сорбента и проведения гемоперфузии, неправильным выбором показаний, недостаточной предоперационной подготовкой больного. Они разделяются на три основные группы: гемодинамические, нейровегетативные и иммунологические.

Гемодинамические осложнения связаны в основном с ранней (в первые 5—7 мин гемоперфузии) или поздней (после окончания операции) гипотонией, в патогенезе которой лежит относительная гиповолемия вследствие реакции централизации кровообращения в ответ на кровотечение в дополнительный контур перфузии, создаваемый колонкой-детоксикатором и кровопроводящими путями аппарата, а также сорбцией эндогенных катехоламинов, поддерживающих необходимое периферическое сосудистое сопротивление.

Нейровегетативные осложнения связаны с раздражающим действием на эндovasкулярные рецепторы мелких частичек сорбентов, проникающих в кровоток при гемоперфузии, а также продуктов деструкции клеток крови и белков, в определенной степени неизбежной при прямом контакте крови с поверхностью твердой фазы.

Иммунологические осложнения зависят от количества сорбированных иммуноглобулинов и индивидуальной способности организма к их быстрой компенсации в условиях более или менее длительной гемоперфузии, а также общей иммунодепрессии, связанной с влиянием самой химической травмы, оказывающей большое «стрессовое» влияние на иммунную систему.

При использовании синтетических сорбентов наблюдается наименьшее число осложнений, поскольку они отличаются меньшей кинетикой сорбции и соответственно меньшим агрессивным влиянием на кровь. Однако при тяжелых формах острых отравлений в целях ускорения процесса детоксикации и снижения необходимого объема гемоперфузии предпочтительнее использование естественных сорбентов при соблюдении всех известных правил профилактики возможных осложнений.

Для снижения агрессивного влияния естественных сорбентов на кровь используются три основных вида профилактических мероприятий: гемодилюция, аутопокрытие и покрытие сорбента лекарственными препаратами, снижающими возможность извлечения из крови необходимых для поддержания гомеостаза веществ.

Гемодилюция проводится перед операцией с помощью внутривенного введения электролитных и плазмозамещающих растворов для снижения гематокрита на 30—35 %.

Метод аутопокрытия применяется с целью повышения тромб-Гюрезистентных свойств сорбента и его сорбционной емкости с помощью перфузии через сорбент специального защитного раствора (5 мл крови + 500 мл 0,85 % раствора NaCl) с добавлением 5000 ЕД гепарина. При неустойчивой гемодинамике в тщательный раствор добавляют перед перфузией 30 мг преднизолон и 1—2 мл 0,1 % раствора норадrenalина (или адреналина и эфедрин).

Явления иммунодепрессии можно снизить с помощью ультрафиолетового облучения крови.

Основными противопоказаниями к операции гемосорбции являются стойкое падение артериального давления, особенно при снижении общего периферического сопротивления, стойкое нарушение гомеостаза с явлениями фибринолиза, тромбоцитопении и анемии.

Таким образом, опыт клинического применения метода детоксикационной гемосорбции показывает, что эта операция обладает целым рядом преимуществ по сравнению с методами гемо- и перитонеального диализов. К ним относятся техническая простота выполнения, высокая скорость детоксикации и неспецифичность, т.е. возможность эффективного использования при отравлениях препаратами, плохо или практически не диализирующимися в аппарате «искусственная почка» (барбитураты короткого действия, фенотиазины, бензодиазепины и др.).

Дальнейшая работа по селективному синтезу сорбентов, усовершенствованию метода управляемой гемосорбции позволит значительно повысить эффективность его использования в клинической практике.

5.8. Метод энтеросорбции

Энтеросорбция считается наиболее доступным методом искусственной детоксикации.

В качестве сорбента используется активированный уголь (СКТ-ба, СКН, карбамид, карболен и др.) по 80—100 г на прием вместе с водой (100—150 мл) в виде жидкой взвеси. Удобнее вводить уголь в желудок сразу после его промывания через тот же зонд.

Каких-либо других препаратов вместе с углем применять не следует, так как они неизбежно им сорбируются и инактивируются, снижая при этом сорбционную емкость угля по отношению к ядам.

Применение энтеросорбции как самостоятельного метода детоксикации способствует дальнейшему снижению концентрации токсичного вещества в крови и улучшению клинического состояния больных. Каких-либо осложнений, вызванных пероральным введением активированного угля, не отмечено.

Наибольшая эффективность энтеросорбции достигается при ее применении в первые 12 ч после отравления, особенно на догоспитальном этапе, где открывается возможность ее сочетанного использования вместе с гемосорбцией.

5.9. Физиогемотерапия

Термин «физиогемотерапия» объединяет все применяемые в клинической практике методы воздействия на систему крови физических факторов — лучевых, электромагнитных и т.д.

Наиболее доступным и хорошо изученным является метод ультрафиолетовой физиогемотерапии (УФГТ), предложенный для клинического применения в 1928 г. (Knott).

Помимо известного бактерицидного действия, УФГТ оказывает определенное стимулирующее влияние на неспецифический фактор детоксикации. Установлено, что в результате строго дозированного квантового воздействия возрастает эквидистантность (пространственное разобщение) эритроцитов и тромбоцитов, что значительно улучшает реологические показатели крови и ее микроциркуляцию. Кроме того, повышается активность некоторых ферментов (пероксидаз и др.), насыщение крови кислородом и ее антиоксидантная активность, что также способствует стимуляции общей детоксикации организма.

В соматогенной фазе отравлений вследствие увеличения количества лимфоцитов и эозинофилов, метаболической активности фагоцитов и т.д. УФГТ крови служит целям профилактики и лечения инфекционных осложнений за счет стимуляции угнетенных иммунологических реакций.

Для УФГТ крови используют специальный аппарат отечественного производства «Изольда». Существуют две методики УФГТ крови: маятниковобразная и проточная.

При маятниковобразной методике аппарат «Изольда» соединяют с венозным катетером больного, для чего используют одноразовую систему для переливания крови. Кровь с помощью роликового насоса аппарата «Изольда», установленного для направления кровотока от пациента, пропускают через специальную плоскую кювету из кварцевого стекла с зазором между внутренними поверхностями, равным 1 мм, и максимальной площадью облучения 35 см². Облучение крови производится ртутной лампой ДРБ-8. Площадь кюветы, открытой для облучения, можно варьировать в пределах 17,5—35,0 см², что дает возможность изменять облучение в диапазоне 150—220 Дж. Облученная кровь из кюветы поступает во флакон, содержащий в качестве консерванта 50 мл изотонического раствора хлорида натрия с добавлением 5000 ЕД гепарина. Объем выводимой крови составляет 170—250 мл. После окончания забора крови насос аппарата переключают для работы в направлении к пациенту и кровь в процессе возврата в кровеносное русло облучают повторно. Общее время облучения составляет от 20 до 40 мин.

При выполнении проточной методики аппарат подключают к выходу из колонки-детоксикатора аппарата для гемосорбции, очищенную кровь облучают и по венозному каналу шунта Скрибнера возвращают в кровеносное русло.

В токсикогенной фазе обычно используют проточную методику УФГТ в сочетании с гемосорбцией, в соматогенной фазе для профилактики и лечения инфекционных осложнений применяют маятниковобразную методику в течение 4—5 сеансов, проводимых через день.

Осложнения УФГТ в виде гипертермии, гемолиза, повышения артериального давления и т.д. наблюдаются только при передозировке облучения. Противопоказанием являются гемолиз и нарушение гемостаза, не позволяющие применять гепарин, а также общесоматические расстройства (гипертония, онкологические заболевания и т.д.).

Выраженным лечебным воздействием обладает лазерная физиогемотерапия (ЛГТ), проводимая с помощью серийных аппаратов «Изольда-ЭЛОК» по указанной выше методике.

Обязательным условием достижения лечебного эффекта является адекватное дозирование энергии облучения в интервале 12—24 Дж. В отличие от УФГТ лазерное облучение позволяет нормализовать процессы перекисления липидов в крови и повысить кислородное снабжение тканей.

Лечение тяжелых отравлений требует сочетанного использования методов физио- и химиогемотерапии по следующему алгоритму, обеспечивающему наилучшие клинические результаты. Вначале проводится магнитная гемотерапия (МГТ) для коррекции реологических свойств крови, затем гемосорбция (ГС) или методы диализа (ГД, ПД, КЛ), в заключение — ультрафиолетовая гемотерапия (УФГТ) с целью необходимой иммунокоррекции и лазерная гемотерапия (ЛГТ) для устранения нарушений в системе перекисления липидов и антиоксидантной защиты. Сочетание МГТ и инфузий ГХН в процессе гемосорбции приводит к повышению интенсивности сорбции «средних молекул» на 35—45%. Темп выведения пси-хотропных препаратов закономерно возрастает при сочетании МГТ и УФГТ с ЛГТ и инфу-

зией ГХН, так как эти препараты более активно поступают из тканей в кровь под влиянием МГТ, где активно окисляются с помощью ГХН и удаляются в процессе ГС.

Таким образом, выбор метода должен проводиться с учетом физико-химических свойств токсичных веществ, концентрации их в крови, клинической картины отравления, степени проявлений экзотоксического шока и возможных отрицательных влияний метода на деятельность сердечно-сосудистой системы. Возможность сочетанного одновременного или последовательного применения нескольких методов при критической и тем более необратимой концентрации ядов в крови обеспечивает необходимую непрерывность детоксикации организма.

Эффективное использование искусственных методов детоксикации возможно только при условии предварительного и одновременного проведения всего комплекса мероприятий интенсивной терапии по профилактике и лечению основных патологических синдромов острых отравлений.

6. АНТИДОТНАЯ (ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ) ДЕТОКСИКАЦИЯ

6.1. Особенности антидотной терапии при острых отравлениях. На рубеже XVIII—XIX вв. развитие химии и биологии уже позволяло предложить для лечебных целей ряд лекарственных препаратов, антидотное действие которых было связано с обезвреживанием токсичных веществ неорганического ряда (кислоты, основания, оксиды и др.) путем реакции химической нейтрализации и превращения их в нерастворимые соли, а органических веществ (алкалоиды, белковые токсины и т.д.) — с помощью процесса адсорбции на растительном угле.

Лечебная эффективность этих методов строго ограничивалась их способностью влиять на токсичное вещество, находящееся только в желудочно-кишечном тракте. Сравнительно недавно, 20—30 лет назад, появилась возможность использования новых биохимических противоядий, способных воздействовать на токсичное вещество, находящееся во внутренней среде организма, — в крови, паренхиматозных органах и др.

Подробное изучение процессов токсикокинетики химических веществ в организме, путей их биохимических превращений и реализации токсического действия позволило в настоящее время более реально оценить возможности антидотной терапии и определить ее значение в различные периоды острых заболеваний химической этиологии.

1. Антидотная терапия сохраняет свою эффективность только в ранней токсигенной фазе острых отравлений, длительность которой различна и зависит от токсико-кинетических особенностей данного токсичного вещества. Наибольшая продолжительность этой фазы и, следовательно, сроков антидотной терапии отмечается при отравлениях соединениями тяжелых металлов (8—12 сут), наименьшая — при воздействии на организм высокотоксичных и быстро метаболизируемых соединений, например цианидов, хлорированных углеводов и др.

2. Антидотная терапия отличается высокой специфичностью и поэтому может быть использована только при условии достоверного клинико-лабораторного диагноза данного вида острой интоксикации. В противном случае, при ошибочном введении антидота в большой дозе, может проявиться его токсическое влияние на организм.

3. Эффективность антидотной терапии значительно снижена в терминальной стадии острых отравлений при развитии тяжелых нарушений системы кровообращения и газообмена, что требует одновременного проведения необходимых реанимационных мероприятий.

6.2. Основные виды противоядий

Среди многочисленных лекарственных средств, предложенных разными авторами в разное время в качестве специфических противоядий (антидотов) при острых отравлениях различными токсичными веществами, можно выделить 4 основные группы.

1. Химические (токсикотропные) противоядия. Среди них можно выделить:

а) противоядия, оказывающие влияние на физико-химическое состояние токсичного вещества в желудочно-кишечном тракте (химические противоядия контактного действия: ТУМ, антидот металлов, антидот Стржижевского и др.).

Многочисленные химические противоядия этой группы в настоящее время потеряли то практическое значение, которое имели раньше, в связи с изменением номенклатуры химических веществ, вызывающих отравления. Кроме того, применение этих антидотов предполагает одновременное использование методов ускоренной эвакуации «связанных» ядов из желудка и кишечника при промывании через зонд. Зондовое промывание желудка и кишечника является наиболее простым, доступным и надежным способом снижения резорбции токсичных веществ при пероральном отравлении. Его эффективность не зависит от использования химических антидотов контактного действия. В качестве неспецифического сорбента применяется активированный уголь, 1 г которого сорбирует до 800 мг морфина, 700 мг барбитала, 300—350 мг других барбитуратов и алкоголя. В целом этот метод лечения отравлений в настоящее время относят к указанной выше группе методов искусственной детоксикации под названием энтеросорбции (гастроинтестинальная сорбция).

Широко используемый ранее «универсальный антидот» (ТУМ) оказался малоэффективным, так как его составные части (жженая магнезия, танин и активированный уголь) взаимно нейтрализуют друг друга; б) противоядия, осуществляющие специфическое физико-химическое взаимодействие с токсичным веществом в гуморальной среде организма (химические противоядия парентерального действия). К этим препаратам относятся тиоловые соединения (унитиол, мекаптив), применяемые для лечения острых отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка, и хелатообразователи (соли ЭДТА, тетагин) для образования в организме нетоксичных соединений — хелатов с солями некоторых металлов (свинца, кобальта, кадмия и др.). Биохимические противоядия (токсико-кинетические), обеспечивающие выгодное изменение метаболизма токсичных веществ в организме или направления биохимических реакций, в которых они участвуют, не влияя на физико-химическое состояние самого токсичного вещества. Среди них наибольшее клиническое применение в настоящее время находят реактиваторы холинэстеразы (оксимы) — при

отравлениях фосфорорганическими веществами (ФОВ), метиленовая синь — при отравлениях метгемоглобинообразователями, этиловый алкоголь — при отравлениях метиловым спиртом и этиленгликолем, антиоксиданты — при отравлениях четыреххлористым углеродом. Фармакологические противоядия (симптоматические), обеспечивающие лечебный эффект вследствие фармакологического антагонизма, действуя на те же функциональные системы организма, что и токсичные вещества. В клинической токсикологии наиболее широко используется фармакологический антагонизм между атропином и ацетилхолином при отравлениях ФОВ, между прозергином и пахикарпином, анексатом и бензодиазепином, налоксоном и опиатами. Их применение позволяет купировать многие опасные симптомы отравления перечисленными препаратами, но редко приводит к ликвидации всех симптомов интоксикации, так как указанный антагонизм обычно оказывается неполным. Кроме того, препараты — фармакологические антагонисты в силу их конкурентного действия должны применяться в достаточно больших дозах, превышающих концентрацию в организме данного токсичного вещества.

6. Методические указания для проведения практических занятий

Тема 1. Основы токсикологии.

1. Сравнить токсичность ботулотоксина, рицина и метанола. Определить их класс опасности.
2. Зарисовать схему зависимости токсического действия ядовитых веществ и дать пояснения этой зависимости.
3. Рассчитать дозу ядовитых веществ на 1 килограмм веса, определить класс опасности химического вещества и пояснить от каких обстоятельств зависит опасность химических веществ (Приложение 1).
4. Работу выполнить в формате А4.

Материалы, необходимые для выполнения практической работы.

Существует много определений (понятий) токсикологии как науки. Самое простое понятие токсикологии (от *toxicon* – яд, *logos* – наука) – это наука, изучающая взаимодействие организма и яда. В медицине понятие токсикология трактуется как наука, изучающая физические, химические свойства ядовитых веществ, механизмы их действия, выведения из организма, закономерности развития и течения патологического процесса, наука, разрабатывающая методы профилактики, диагностики, лечения отравлений. В то же время нет четкого определения понятия «яд», хотя бесспорно, что при определенных условиях любое вещество может быть ядом. Практически любое токсическое химическое вещество (токсикант), в зависимости от действующего количества, может быть безразличным, полезным, вредным или опасным для организма. Выдающийся врач и химик Парацельс еще в XV в. говорил: «Все есть яд и ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства» [2, 11, 33].

Химико-биологическая классификация – это яды небиологической и биологической природы. К ядам небиологической природы относят: а) неорганические вещества – металлы и неметаллы (ртуть, свинец; мышьяк, фосфор) и химические соединения: соединения металлов (соли тяжелых металлов) и неметаллов (кислоты и основания, цианиды, соли мышьяка и фосфора); б) органические вещества – это углеводороды и их галогенопроизводные: метан, этан; дихлорэтан, четыреххлористый углерод; спирты и гликоли (метанол, этиленгликоль); эфиры, альдегиды, кетоны (диоксан, ацетон, формальдегид); циклические и гетероциклические соединения: амидо- и нитросоединения бензола (фенол, хлорированные нафталины, фенилгидразин); элементоорганические соединения (фосфорорганические и хлорорганические); полимеры: акрилопласты, фенопласты, эпоксидные смолы.

Яды биологической природы – это яды бактерий, растений, животных: а) яды бактерий (ботулиновый, столбнячный, дифтерийный, холерный токсины); б) яды низших растений (грибов и паразитических грибов); высших растений (алкалоиды, гликозиды); в) яды животных – яды беспозвоночных (простейших, кишечнополостных, членистоногих) и яды позвоночных (рыб, пресмыкающихся, земноводных).

В основу биохимической классификации положен тип взаимодействия ядов с ферментами. В связи с тем, что ферменты не единственная мишень действия ядов, этот вид классификации дополняют физиологической (медиаторные и синаптические яды). Иногда действие яда определяется по фармакологическому эталону – курареподобный, холиномиметический виды активности.

По патофизиологической классификации яды группируются в зависимости от ведущего патогенетического механизма отравления; наибольшую группу здесь составляют гипоксические яды.

Клиническая классификация ядов предусматривает деление ядов по принципу органотропного действия (гепатоксические, нефротоксическое, нейротоксические) и их преимущественному воздействию на различные биологические структуры (мембранотоксические и цитотоксические). В условиях хронической интоксикации проявляется эмбриотоксическое, тератогенное, мутагенное, онкогенное действие ядов.

Токсичность, т.е. способность химических соединений оказывать вредное действие немеханическим путем, – это свойство (способность) их действовать на биологические системы (клетки, ткани, органы, организм в целом) и вызывать их повреждение, что приводит к заболеванию или гибели биологической системы. Анализ табл. 1 показывает, что токсичность веществ зависит от их дозы: чем меньше доза, вызывающая эффект, тем вещество токсичнее. Поэтому токсикология – это наука, изучающая токсические свойства, присущие всем веществам окружающей среды.

Действие веществ на молекулярном уровне, которое нарушает функции биологических систем, называется токсическим действием. А сам процесс взаимодействия называется механизмом токсического действия.

Развитие и формирование реакций биосистемы на действия токсического вещества, вызывающего нарушения ее функций, жизнеспособности вплоть до гибели, называется токсическим процессом. Механизмы формирования, качественные и количественные характеристики этого процесса определяются строением вещества и действующей дозой, а формы проявления зависят от вида и свойств биологического объекта (рис. 1).

Таблица 1

Сравнительная токсичность для белых мышей при внутрибрюшинном введении веществ [25]

Вещество	Источник	ЛД ₅₀ , мкг/кг
Ботулотоксин	Бактерии	0,0003
Тетанотоксин	Бактерии	0,001
Батрахотоксин	Земноводные	2
Тайпоксин	Змеи	2
Рицин	Растения	3
Тетродотоксин	Рыбы	8
Сакситоксин	Простейшие	9
Латротоксин	Пауки	10
Бунгаротоксин	Змеи	14
Диоксин	Синтетический	200
Курарин	Растения	500
ДФФ	Синтетический	1000
Иприт	Синтетический	8600
Цианид натрия	Синтетический	10000
Таллия сульфат	Соль	35000
Атропин	Растения	90000
Метанол	Синтетический	1000000

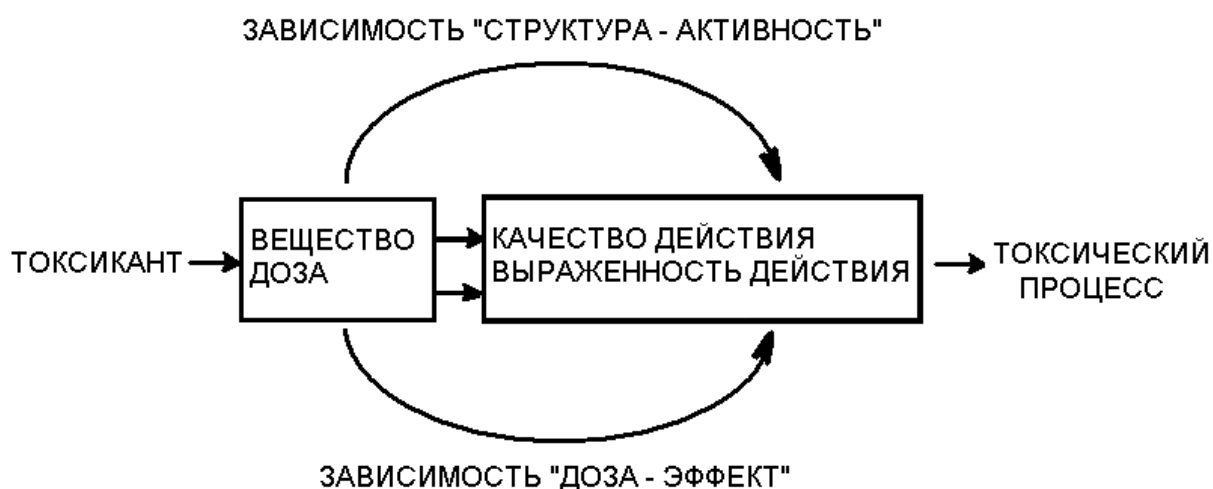


Рис. 1. Основные характеристики токсического действия [25].

Основные параметры токсикометрии

Токсикометрия – это раздел токсикологии, где приводятся методология оценки токсичности химических веществ (совокупность методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов). Токсический эффект проявляется при действии вредных веществ в виде нарушений функций или деятельности всего организма, включая его гибель. Результаты исследований используют для разработки системы нормативно-правовых актов, обеспечивающих химическую безопасность и оценки риска действия химических веществ (ксенобиотиков) в производственно-бытовых условиях; для сравнительной оценки эффективности средств и методов обеспечения химической безопасности населения [21, 24, 51].

Проявления токсического эффекта определяются строением и количеством поступающего токсического вещества – токсиканта. Для обозначения количества введенного в организм вещества используют понятие «доза» – количество вещества на единицу массы тела (мг/кг) исследуемого объекта. Напр., в желудок кролика весом 2 кг и морской свинке весом 0,3 кг ввели 600 мг токсиканта. Расчет показывает, что кролику введена доза 300 мг/кг, а морской свинке – 2000 мг/кг веса.

Контрольные вопросы

1. Дайте характеристику понятия «токсикология».
2. Назовите виды классификаций ядов.
3. Чем характеризуется токсичность вещества?
4. Чем характеризуется токсический процесс?
5. Какие виды интоксикации вы знаете?
6. Какая цель токсикологии как науки является ведущей?
7. Какие задачи решает токсикология как наука?
8. Какие виды токсикологий вы знаете?
9. В чем заключается методология токсикологии как науки?

Приложение 1

№ варианта	Вес тела, кг	Количество вводимого вещества, мг	Расчетная доза вещества, мг/кг	Класс Опасности вещества
1	2	2000		
2	2,5	3500		
3	3,5	1500		
4	1	3000		
5	2,8	600		
6	2,9	900		
7	2,6	4000		
8	0,3	500		
9	0,6	300		
10	0,7	600		
11	0,4	450		

12	0,2	25		
13	2	2		
14	2,5	2,5		
15	3,5	3,5		
16	1	1		
17	2,8	2,8		
18	2,9	2,9		
19	2,6	2,6		
20	0,3	0,3		
21	0,6	0,6		
22	0,7	0,7		
23	0,4	0,4		
24	0,2	0,2		
25	2	2		

Тема 2. Экстраполяция результатов исследований на организм человека.

1. Описать методологию расчета при экстраполяции данных с животных на человека.
2. Описать методологию расчета коэффициента запаса.
3. Оценка токсического воздействия химических веществ.
4. Описать методологию риска действия токсических веществ на организм.
5. Описать методику эпидемиологических исследований в токсикологии.
6. Работу оформить в виде научного обзора в формате А4.

Материалы, необходимые для выполнения практической работы.

Экстраполяции результатов исследований на организм человека

Экстраполяция – это процесс распространения выводов (суждений, заключений), полученных для определенных объектов в определенных условиях, на иные объекты и иные условия, это перенос данных, полученных на одном виде животных, на другие биологические объекты (другие виды животных, человека). Напр., установленные в экспериментальных условиях моделирования данные непрерывного воздействия экстраполируются на интермитирующее действие, а результаты, полученные под влиянием больших доз воздействия, переносятся на малые дозы воздействия.

Экстраполяция предполагает ряд допущений, которые и являются источниками неопределенности. Адекватность способов экстраполяции требует исчерпывающего знания токсикокинетики и токсикодинамики химических веществ. Считают, что человек – наиболее восприимчивый вид к действию химических веществ, но это неверно. Напр., создано огромное количество препаратов, малотоксичных для человека и высокотоксичных для иных видов живых организмов (антибиотики, противопаразитарные средства, пестициды).

Результаты опытов переносят (экстраполируют) на малые дозы воздействующего вещества (этап обратной экстраполяции). Существует несколько математических моделей экстраполяции данных, полученных в опытах с высокими дозами веществ на малые дозы. Эти модели хорошо описывают зависимость «доза-эффект» при относительно высоких уровнях воздействия, но

при слабых воздействиях выявляются существенные различия. Чем на меньшие дозы экстраполируются результаты опытов, тем больше вероятность расхождений.

Методология расчета имеет дело с «типичным» человеком, но хорошо известно, что реальные люди отличаются от абстрактного стандарта. Дозы, которые получает человек, устанавливаются расчетным методом. При этом их определяют с учетом усредненных характеристик массы организма (70 кг) и потребностей человека (напр., 2 л питьевой воды в сутки, 20 м³ вдыхаемого воздуха в день, 100 мг почвы, попадающей ежедневно в организм с пищей и воздухом). Уровень воздействия, частота, продолжительность, способ воздействия никогда в полной мере не бывают неизменными. Источник воздействия, напр., зараженная среда, не может быть охарактеризован количественно. Обычно для этой цели прибегают к использованию усредненных результатов отдельных измерений или к расчетным методам. Факторы окружающей среды (температура, влажность и скорость движения воздуха, шумы, плотность населения, питание, привычки, жизненная активность) сильно влияют на особенности и выраженность действия токсических веществ на организм.

В реальных условиях люди не подвергаются изолированному воздействию какого-либо одного химического вещества, на них действуют смеси соединений различного состава. В лабораторных условиях, при определении количественных характеристик токсичности, никогда не удастся воспроизвести все эти бесконечные смеси.

Различают экстраполяцию низких концентраций (доз) воздействия токсических веществ на подопытных животных на более высокие (по массе тела) — на человека — и экстраполяцию с высоких на низкие дозы (концентрации).

Эксперименты на лабораторных животных позволяют прогнозировать токсическое действие химических веществ на человека. Однако необходимо учитывать, что точность и надежность количественного прогноза токсичности для человека зависят от ряда условий: выбора вида животных; схемы эксперимента; методов экстраполяции данных с животных на человека [14, 37].

Критерии адекватности экстраполяции данных с животного на человека включают: подбор вида и линии животных, которые должны быть подвержены развитию изучаемых эффектов; числа животных; пути введения вещества, которые должны включать: пути его проникновения в человеческий организм; физико-химические свойства токсических веществ; побочное действие химического вещества; органную специфичность. При интерпретации результатов нужно учитывать достаточную выживаемость животных, сопутствующие заболевания, качество и объем экспериментальных данных.

Экстраполяции данных с подопытных животных на человека имеет ряд особенностей, хотя патогенез отравления человека и млекопитающих большинством веществ одинаков. Поэтому картина интоксикации аналогична, но более типичны количественные, а не качественные различия в проявлениях токсических реакций организма. Это связано со степенью чувствительности к токсическим веществам лабораторных животных и человека. Напр.,

по сравнению с человеком мышь проявляет большую чувствительность к атропину, кошка менее чувствительна, в то время как собака и кролики устойчивы к атропину в дозах, в 100 раз превышающих летальную дозу для человека. В то же время собака более чувствительна к синильной кислоте, чем человека.

Видовые различия чувствительности объясняются различиями в способности ферментов к детоксикации химических веществ, а также различиями в скорости абсорбции, переноса, распределения и выведения этих веществ. Установлено, что при энтеральном введении абсорбция у стандартных лабораторных животных сходна с абсорбцией у человека. Несмотря на различия в бактериальной флоре желудочно-кишечного тракта, видовые различия в ответных реакциях на действие химического вещества проявляются в основном в скорости его биотрансформации, – они выше у мелких лабораторных животных, чем у человека. Интенсивность метаболизма у различных линий подопытных животных также может отражаться на токсичности вещества.

Различия в видовой чувствительности к токсическому действию вещества могут быть обусловлены и особенностями клеточного транспорта веществ. Напр., афлотоксин – более токсичен для крыс, чем для мышей (при острых отравлениях и канцерогенном действии); он медленнее переносится в клетки печени и быстрее разрушается в организме мышей, чем крыс.

Определяя время эксперимента на животных, полезнее сравнивать продолжительность жизни человека и животных. По правилу веса тела средняя продолжительность жизни для 70 видов млекопитающих характеризуется линейной корреляцией с массой тела, но средняя продолжительность жизни человека в этом случае – исключение. Уравнение регрессии, полученное при исследованиях на многих млекопитающих, показывает, что средняя продолжительность жизни животных, имеющих ту же массу тела, что и человек (70 кг), равняется 15 годам. Это значит, что средняя продолжительность жизни крысы (2,5 года) соответствует лишь 15-17 годам жизни человека. Несоразмерность продолжительности жизни человека и экспериментальных животных следует учитывать при постановке эксперимента и интерпретации данных, полученных на животных, используемых для оценки токсичности веществ применительно к человеку. В то же время полученные в лабораторных условиях данные создают и другие проблемы в оценке токсичности веществ для человека, – в основном такие как трудности, возникающие при соизмерении действия веществ или воссоздания сходных ситуаций на подопытных животных. Напр., трудности при изучении изменения умственной деятельности и наиболее сложных поведенческих реакций, а также оценка социальных факторов, столь важных для человека. В связи с этими факторами при экстраполяции данных с животных на человека следует осторожно использовать коэффициент видовой изменчивости, который должен определяться на основе биологических заключений и экспериментальных данных. Строгих правил определения коэффициента видовой изменчивости не существует. При указанных экстраполяции данных, полученных в эксперименте, применяют фактор видовой изменчивости, равный 1 или 10. При этом следует учитывать и единицу применяемой дозы. Нужно использовать дозу, рассчитанную на единицу поверхности тела [14,53].

Коэффициенты запаса, применяемые к концентрациям (дозам) вещества, – это ограничители выраженности токсического эффекта. Определение и последующее введение коэффициента запаса необходимы, когда нужно перенести данные, полученные при анализе небольшого числа несчастных случаев с людьми в ходе эпидемиологических исследований (наблюдений) на всем населении. В количественном выражении такие коэффициенты запаса определены в диапазоне от 1 до 5000.

Величина коэффициента запаса зависит от: а) природы токсического эффекта; б) размера и типа популяции; в) качества доступной токсикологической информации. Коэффициент от 2 до 5 или меньше принято рассматривать как достаточный, если действие на индивидуум или на население в целом не оценивается как очень тяжелое. Это в том случае, если воздействию подвержена небольшая группа рабочих и если токсикологическая информация получена в наблюдениях на человеке. В то же время может потребоваться коэффициент запаса 1000 или еще больше, если возможный токсический эффект расценивается как очень тяжелый, когда подлежит защите все население и токсикологическая информация получена в ограниченных экспериментах на лабораторных животных. Практически для получения коэффициента запаса для того или иного химического вещества применительно к человеку следует экспериментальную величину разделить на число от единицы до несколько тысяч. Напр., для пищевых добавок, не отнесенных к канцерогенам, установленная безвредная доза для животных делится на 100 для расчета их допустимого суточного поступления в организм человека. Для пестицидов используют коэффициент запаса от величин менее 100 до нескольких тысяч, а для загрязнителей атмосферного воздуха – от 2 до 5.

Методика экстраполяции на низкие дозы основывается на определенных математических моделях. Имеется два подхода для решения поставленной задачи – модель используется для прогнозирования ответа на выбранную низкую дозу и для прогнозирования дозы, которая вызовет слабый ответ.

При экстраполяции можно применить метод, основанный на зависимости между показателями токсичности вещества и массой тела различных видов животных. Известно, что у подопытных животных (млекопитающих) масса внутренних органов и многие физиологические показатели имеют линейно-логарифмическую зависимость от массы тела. Иными словами, зависимость логарифмов биологических параметров подопытных животных от логарифмов массы тела носит характер линейной регрессии.

При экстраполяции экспериментальных данных с подопытных животных на человека можно воспользоваться следующими правилами: 1) установленная смертельная доза для лабораторных животных (грызунов) в 70% случаев смертельна и для человека; 2) ориентировочная смертельная доза для человека может быть определена путем построения линии регрессии из нескольких точек в системе координат: смертельная доза для подопытного животного; масса тела этого животного (взрослая особь).

При необходимости (возможности) можно получить токсикологические показатели, связанные с воздействием химических веществ на организм человека. Это возможно при проведении эпидемиологических обследований населения, подвергающегося воздействию токсических веществ при обычных условиях их использования; при острых случайных отравлениях в производственных условиях; в исследованиях на добровольцах.

Оценка риска действия токсических веществ на организм

Риск – это вероятность причинения ущерба здоровью, т.е. вероятность получения травмы, заболевания или смерти. Оценка риска – анализ конкретной ситуации и определение вероятности вредного действия изучаемого фактора. При оценке риска измеряют действующие дозы токсических веществ, находящихся в окружающей среде (экспозиционные дозы – ЭД). Для оценки риска можно использовать величину хронического ежедневного приема (ХЕП) вещества на протяжении всей жизни (мг/кг/сутки). По отношению ЭД к РД определяется «индекс опасности». При этом ЭД и РД должны выражаться в одинаковых величинах, применительно к одинаковым временным условиям воздействия – острому, подострому, хроническому. Если индекс опасности выше 1, есть риск, связанный с действием токсических веществ. Цель определения риска – вероятность развития неблагоприятных эффектов, напр., фиброза легких, хронической печеночной недостаточности, новообразования, смерти.

Методология оценки риска включает четыре элемента: идентификацию опасности, оценку воздействия, оценку токсичности и характеристику риска. Эти элементы имеют отношение к характеристикам, определяющим риск от воздействия токсикантов: а) наличия опасных токсикантов в окружающей среде; б) судьбы токсиканта в окружающей среде; в) способа воздействия на организм; г) токсикологических свойств вещества; д) характеристики популяции, на которую действует токсикант; е) вероятности ожидаемого риска для здоровья [38].

Идентификация опасности – это показатель того, как вещества оказывают воздействие на организм, пути их поступления, обладают ли они потенциальной способностью вызывать неблагоприятные эффекты (канцерогенные, мутагенные), изменять окружающую среду. Информация по изучаемому веществу систематизируется и используется для оценки токсического потенциала веществ, а из нескольких веществ выбирается для анализа одно, являющееся индикатором загрязненности.

Оценка токсического воздействия – это этап, на котором количественно определяют дозу токсиканта, действующую на организм в конкретной анализируемой ситуации (экспозиционная доза). При этом изучают содержание вещества в воздухе, воде, почве, пищевых продуктах, элементах биосферы. При оценке воздействия определяют популяцию лиц, подвергающихся агрессии, а также частоту, продолжительность действия токсиканта и способ его воздействия на организм. В результате получают данные, позволяющие оценить количество вещества, поступающего в организм в течение длительного и пожизненного воздействия:

$$I = C R D / W T ,$$

где I – количество вещества, поступающего в организм, мг/кг;

C – концентрация токсиканта в среде (средняя концентрация за период воздействия: мг/л; мг/м³ и т.д.);

R – количество зараженного элемента внешней среды, поступающего в организм в сутки (л/день, г/день);

D – кратность и продолжительность воздействия;

W – средний вес тела человека за весь период воздействия;

T – время, в течение которого получены усредненные данные.

Оценка токсичности – третий этап исследования, который состоит в установлении зависимости «доза-эффект» для изучаемых веществ. Конечная цель этого этапа – установление уровня доз, при которых появляются неблагоприятные эффекты от действия токсиканта на организм. Если таких данных нет, можно попытаться получить ориентировочные значения токсичности веществ, прибегая к расчетным методам [20,25].

Характеристика риска – конечный этап, на котором обобщается вся имеющаяся информация и оценивается возможность развития повреждающего эффекта. Напр., если вещество проявляет свойства канцерогена, должно быть указано, какое количество дополнительных случаев новообразований возникнет в исследуемой группе.

Оценка зависимости прогнозируемых величин риска и методы экстраполяции

Экспериментальные исследования на животных, наряду с положительной оценкой, имеют целый ряд негативных сторон: а) различные реакции клеток, тканей, органов, биологических систем и целостного организма на воздействия одного и того же токсического вещества у разных видов и пород лабораторных животных, что связано с различной их чувствительностью к этому веществу; б) невозможность обнаружить и измерить на экспериментальных животных проявления субъективного профессионального опыта человека, а также некоторых функциональных изменений в его организме, которые могут изменяться во времени; в) невозможность на подопытных животных исследовать гиперчувствительность некоторых людей к воздействию токсических веществ.

Кроме того, ответная реакция животных зависит от пола, возраста, рациона питания, гормонального состояния организма, циркадных ритмов. У подопытных животных разных видов и пород – разная судьба ядов в организме, что связано с их обменом.

При анализе экспериментальных данных установлено, что грызуны – наиболее пригодные виды лабораторных животных для прогнозирования реакций организма человека на воздействия разнообразных химических веществ. Установлено, что если несколько видов неродственных между собой животных одинаково проявляют реакции организма на исследуемое химическое вещество, то и организм человека в большей степени прореагирует аналогичным образом. Это наглядно проявляется в исследовании биологической трансформации химических веществ и функциональном состоянии организма.

Если метаболизм токсического вещества одинаков у человека и у экспериментального животного, этих животных нужно использовать для изучения длительного воздействия этого вещества на организм. Полученные результаты будут иметь существенное значение для точности в прогнозировании опасности для организма человека повторных воздействий доз, которые при однократном воздействии не вызывают острой интоксикации. Подобные опыты на животных наиболее целесообразно использовать при разработке методики исследования на человеке для определения ранних клинических нарушений и методов лечения. Такие аналогии целесообразно проводить по результатам генетических, цитогенетических, канцерогенных исследований.

При проведении экспериментов с различными видами животных прогнозируемая для человека степень риска может быть неодинаковой. Выявленный токсический эффект подсказывает, что за этими лицами необходим контроль и наблюдение на ранней стадии заболевания. Это проводится, несмотря на то, что точная количественная экстраполяция на человека данных, полученных в эксперименте на животных, невозможна; исследования продолжительного токсического действия могут дать информацию о дозе вещества, не оказывающей вредного воздействия. По уровню этого воздействия возможно определить безопасную дозу путем использования условных коэффициентов безопасности, колебание которых измеряется в пределах от 10 до 5000. Полученные коэффициенты безопасности используются с учетом возраста, массы, рациона питания, состояния здоровья, генетических и других особенностей конкретного организма человека. Зависимость реакции от дозы позволяет определить практически безопасную дозу воздействия путем экстраполяции безопасности высокой дозы, отмеченной в эксперименте, на значительно более низкую дозу воздействия на практике.

В связи с этим разработан ряд математических моделей для указанных экстраполяций на воздействие низких доз. Безопасная расчетная доза позволяет определить основные условия воздействия, которые вряд ли будут опасны для здоровья человека. Наиболее достоверные данные получают в таких экспериментах на животных, где есть биохимическая основа наблюдаемого биологического эффекта. Однако пока не существует методов количественной экстраполяции опасности для человеческого организма химических веществ с мутагенными и канцерогенными действиями; поэтому полученный биохимический эффект нельзя использовать для прогнозирования этих действий.

Контрольные вопросы

1. Что такое экстраполяция?
2. Перечислите виды экстраполяции.
3. Какие существуют правила экстраполяции экспериментальных данных на человека?
4. Какое влияние оказывает величина коэффициента запаса на экстраполяцию?
5. Охарактеризуйте понятие «риск» токсической опасности.
6. Охарактеризуйте методику оценки риска токсической опасности.
7. Как можно идентифицировать опасность при воздействии химических веществ?
8. Можно ли прогнозировать величину риска токсической опасности?

Тема 3. Специальные формы токсического процесса.

1. Описать механизм канцерогенности (токсичности) химических веществ, привести их классификацию. Привести не менее 10 веществ, обладающих канцерогенными свойствами.
2. Описать механизм иммунологической токсичности химических веществ. Привести не менее 10 веществ, влияющих на иммунитет организма человека.
3. Описать механизм влияния токсичности химических веществ на репродуктивную функцию. Привести не менее 10 веществ, влияющих на иммунитет организма человека.
4. Практическую работу оформить в виде научного обзора в формате А 4.

Материалы, необходимые для выполнения практической работы. Специальные формы токсического процесса

Эти формы представлены действиями химических токсических веществ на генную, иммунную и репродуктивную системы организма.

Канцерогенами называются химические вещества, воздействие которых либо увеличивает частоту возникновения злокачественных новообразований (рака), либо сокращает период их развития у человека или животных. Эффект канцерогенного действия на организм носит отсроченный характер, – это следствие длительного кумулятивного его действия в малых дозах. Напр., длительный контакт кожи с сажей может приводить к развитию рака. Веществами, обладающими канцерогенной активностью, являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ): бензо(а)пирен и дибенз(а)антрацен [1, 10, 26, 27].

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

Классифицируют канцерогены по происхождению, химической структуре, степени участия в различных стадиях развития рака, степени доказанности их канцерогенной активности.

По происхождению канцерогены подразделяются на природные (мышьяк, асбест, афлатоксины, радионуклиды) и антропогенные. К канцерогенам относятся ПАУ и гетероциклические соединения, ароматические азосоединения и аминокислоты, нитрозоамины и нитроамины, металлы, металлоиды и неорганические соли. При этом следует выделять генетические механизмы химического канцерогенеза. Вещества, действующие на генный аппарат клеток (ДНК), называются генотоксическими.

Молекула ДНК является критической структурой канцерогенеза: выявляются нарушения хромосомного аппарата клеток (мутации) при новообразованиях; неоплазмам сопутствует нарушение процесса генной структуры; в основе развития опухолей – активация онкогенов; неоплазма – распространяющийся процесс на клеточном уровне; нарушения генома предрасполагают к развитию новообразований; экспериментально доказано, что канцерогены образуют ковалентные связи с молекулой ДНК; нарушение механизмов восстановления ДНК предрасполагает к канцерогенезу.

Гены, обладающие особой чувствительностью к действию химических канцерогенов, называются *онкогенами*. Их функция – в регуляции клеточного роста и дифференциации клеток. Химические мутации этих генов активно трансформируют клетку в сторону неопластических процессов, синтеза протеинов (или полипептидов), инициации их роста и размножения. Функции этих белков связаны с механизмами передачи и восприятия многочисленных регуляторных сигналов, управляющих процессами роста и размножения клеток.

В клетках существуют гены, ответственные за синтез белков, и так называемые гены-супрессоры клеточного роста. Если ген-супрессор мутировал, в клетке не синтезируются

белки, тормозящие ее размножение, и создаются условия для канцерогенеза. Белок, синтез которого управляется геном, является регулятором других генов, от которых зависит реализация цикла клеточного деления. Мутация гена приводит к дефициту белка, и клетка утрачивает способность блокировать процесс пролиферации. Механизмы восстановления генома замещают поврежденный участок молекулы ДНК с восстановлением ее нормальных функций, поэтому взаимодействие нуклеиновой кислоты с токсическим веществом не всегда завершается канцерогенезом.

Мутации – это наследуемые изменения генной информации, хранящейся в ДНК клеток. Различные факторы химической и физической природы – ионизирующая радиация, сернистый и азотистый иприты – способны вызывать такие мутации. Химические вещества, вызывающие мутации, называются *мутагенами*. Не всякая модификация молекулы ДНК (мутация) опасна для организма, а также случайный, ненаправленный мутагенез, вызывающий в организме негативные последствия.

Основные виды мутаций, вызываемых химическими веществами, – это точечная мутация, связанная с модификацией одного нуклеотида в структуре ДНК (замещение, выпадение и включение дополнительного нуклеотида в цепь), и хромосомные aberrации, т.е. изменение структуры или числа хромосом в клетке. Изучение мутагенной активности химических веществ осуществляется в опытах *in vitro*, путем непосредственного изучения степени повреждения ДНК и выявления хромосомных aberrаций у животных, подвергшихся действию токсических веществ.

Иммунологическую токсичность следует рассматривать в двух аспектах: а) повреждающее действие веществ на иммунную систему – это снижение резистентности организма, подвергнувшегося действию токсического вещества, к инфекции; б) участие иммунной системы в реализации механизмов токсического действия химических веществ, которое превалирует в форме синтеза при метаболизме химических веществ через кожные покровы, дыхательные пути. Функция иммунной системы – выявить чужеродные элементы (антигены), изолировать и разрушать. Для нее характерны: а) накопление чужеродных элементов в лимфоидной ткани; б) прохождение иммунных клеток через лимфоидные структуры и их трансформация; в) разрушение продуктов иммунологической трансформации в крови и тканях; г) взаимодействие продуктов трансформации с антигеном; д) проявление процесса, который может быть местным и общим, острым и хроническим, обратимым и необратимым, отчетливо проявляющимся и скрытым.

Иммунная система – высокоспециализированная, сложнорегулируемая, \ее клеточные элементы находятся в состоянии постоянной готовности. Подавление иммунитета приводит к учащению инфекционных заболеваний, ослаблению механизмов противоопухолевой защиты организма. Для изучения иммунных свойств токсических веществ в лабораторных условиях могут быть применены животные, зараженные патогенными микроорганизмами.

Репродуктивная функция осуществляется как сложноорганизованная последовательность физиологических процессов, протекающих в организме отца, матери, плода. Неблагоприятное действие токсических веществ и их метаболитов на мужские и женские органы репродуктивной системы обусловлено нарушением механизмов физиологической регуляции их функций, а также прямыми цитотоксическими эффектами.

Цитотоксичность – это основа поражения половых клеток отца, матери и клеток эмбриона. На репродуктивные характеристики в постнатальном периоде могут оказывать влияние токсические вещества, попадающие в организм кормящей матери и выделяющиеся с грудным молоком. Таким путем в организм новорожденного поступают ртуть, свинец, тетрахлорэтан, галогенизированные ароматические углеводороды, пестициды. Основные проявления токсического действия химических веществ на репродуктивные функции организма – бесплодие и тератогенез.

Тератогенез – это рождение монстров (teras – монстр). Тератогенным называется действие химического вещества на организм матери, отца или плода, что увеличивает вероятность появления структурно-функциональных нарушений у потомства. Вещества, облада-

ющие тератогенной активностью, называются *тератогенами*. Существует представление, согласно которому практически любое химическое вещество, введенное в достаточно большой дозе в организм отца или матери (в тот или иной период беременности), может вызывать тератогенез. Поэтому тератогенами следует называть токсические вещества, вызывающие эффект в концентрациях, не оказывающих заметного действия на организм родителей. Существует четыре типа патологии развития плода: гибель, уродства, замедление роста, функциональные нарушения. Действие токсического вещества, которое сопровождается гибелью эмбриона, называется эмбриотоксическим. Закономерности развития тератогенеза: 1) токсикокинетические; 2) генетическая; 3) критический период чувствительности; 4) общность механизмов формирования; 5) дозовая зависимость.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте понятия «канцерогенная активность» и «канцерогенная опасность».
2. Перечислите основные признаки классификации канцерогенеза токсических веществ.
3. В чем проявляется иммунологическое действие токсических веществ?
4. В чем проявляется нарушение репродуктивной функции организма при воздействии токсических веществ?
5. В чем проявляется тератогенное действие токсических веществ?

Тема 4. Токсикодинамика. Механизмы токсического действия.

1. Описать механизм токсического действия химических веществ с рецептором организма. Привести примеры рецепторов, связывающих ядовитые вещества.
2. Описать механизм токсического действия химических веществ с элементами межклеточного пространства и структурными элементами клетки. Привести не менее 10 примеров данных веществ.
3. Описать методы изучения рецепторов.
4. Практическую работу выполнить в виде научного обзора в формате А4.

Материалы, необходимые для выполнения практической работы.

Механизмы токсического действия. Токсикодинамика – это раздел токсикологии, который исследует необходимые для разработки средства профилактики и лечения интоксикаций; средства и методы предупреждения неблагоприятных последствий развития токсического процесса; совершенствование методов диагностики интоксикаций и оценки функционального состояния лиц, подвергшихся воздействию сверхнормативных доз токсикантов; совершенствование методов оценки токсичности ксенобиотиков.

Взаимодействие токсиканта или продуктов его превращения в организме со структурными элементами биологических систем, лежащее в основе развивающегося токсического процесса, называется механизмом токсического действия. Взаимодействие осуществляется за счет физико-химических реакций. Токсический процесс, инициируемый физико-химическими реакциями, обусловлен растворением токсиканта в водной, жировой (липидной) среде клеток и тканей организма, изменяя их физико-химические свойства (рН, вязкость, электропроводность, силу межмолекулярных взаимодействий). При этом не всегда отмечается зависимость качества развивающегося эффекта от химических свойств молекулы токсиканта. Таким взаимодействием обладают кислоты, щелочи, окислители, органические растворители и лишенные специфической активности высокомолекулярные соединения [13, 14, 43].

Рецепторы. Токсическое действие – это химические реакции токсиканта с определенным структурным элементом живой системы, который называется «рецептор», или «мишень». Понятие «рецептор» имеет широкое смысловое значение. 1. Специфические участки элементов организма, которые участвуют в связывании и разрушении молекул токсических веществ, – молекулы белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, липидов или их фраг-

менты. 2. Элементы биологических систем, выполняющие функции регуляторов (гормоны, нейромедиаторы, ферменты), которые называются селективными (избранными) рецепторами; они состоят из нескольких молекулярных комплексов, имеющих участки для активного связывания токсических веществ. 3. Селективные, имеющие постоянную морфологическую структуру, строение и свойства которых заложены в генах: нейромедиаторов и гормонов, избирательно взаимодействующих с токсическими веществами, активизируя или подавляя функции биологических элементов; энзимы – белковые структуры, селективно взаимодействующие с токсическими веществами, ускоряя их разрушение; транспортные протеины, избирательно связывающие эндогенные токсины, накапливая их в органах и перенося через многочисленные биологические барьеры. 4. С изменяющейся структурой – антитела и антигенсвязывающие рецепторы Т-лимфоцитов, которые образуются под влиянием внешних воздействий в клетках.

В токсикологии термином «рецептор» (структура-мишень) обозначают любой структурный элемент биологической системы, с которым вступает в химическое взаимодействие токсическое вещество. Механизм взаимодействия и структура сформировавшегося комплекса зависят от строения токсиканта, вида рецептора, а также рН среды и характера ионной связи. Рецепторы условно подразделяют на «немые» и «активные». Первые – это структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с веществом не приводит к формированию ответной реакции организма (напр., связывание мышьяка белками, входящими в состав волос, ногтей). «Активный» рецептор – структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с токсикантом приводит к развитию токсического процесса.

При характеристике механизмов токсического действия химических веществ принимаются следующие аксиомы: 1) токсическое действие вещества выражено тем сильнее, чем большее количество активных рецепторов (структур-мишеней) вступило во взаимодействие с токсикантом; 2) токсичность вещества тем выше, чем меньшее его количество связывается с «немыми» рецепторами; чем эффективнее вещество действует на «активный» рецептор (структуру-мишень), тем большее значение имеет рецептор для поддержания гомеостаза целостного организма; 3) любая клетка, ткань, орган содержат огромное количество потенциальных рецепторов различных типов («запускающих» различные биологические реакции), с которыми могут вступить во взаимодействие токсические вещества; 4) при повышении концентрации вещества в биосистеме происходит увеличение разнообразия рецепторов, с которыми они вступают во взаимодействие.

Мишенями (рецепторами) для токсического воздействия являются структурные элементы: а) межклеточного пространства; б) клеток организма; в) систем регуляции клеточной активности [14,25].

Элементы межклеточного пространства. Каждая клетка организма окружена водной средой – интерстициальной или межклеточной жидкостью. Для клеток крови межклеточной жидкостью является плазма крови. Основные свойства межклеточной жидкости – ее электролитный состав и определенное осмотическое давление. Электролитный состав определяется содержанием ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- ; осмотическое давление – это присутствие белков, других анионов и катионов. Межклеточная жидкость содержит элементы для клеточного обмена, продукты метаболизма клеток, молекулы-регуляторы клеточной активности. Токсическое вещество, поступая в межклеточную жидкость, изменяет ее физико-химические свойства, вступает в химическое взаимодействие со структурными элементами межклеточной жидкости. Это приводит к реакции со стороны клеток организма, начинается процесс детоксикации.

Различают следующие механизмы токсического действия, обусловленные взаимодействием токсиканта с компонентами межклеточной жидкости.

1. Нарушение электролитного состава – при отравлении веществами, способными связывать ионы. Так, при интоксикациях фторидами (F^-), комплексообразователями ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, ДТПА), этиленгликолем происходит связывание с ними ионов кальция в крови и меж-

клеточной жидкости. При этом развивается острая гипокальциемия, сопровождающаяся нарушениями нервной деятельности, мышечного тонуса, свертывающей системы крови. Нарушенный ионный баланс может быть устранен введением в организм компенсирующих растворов электролитов.

2. Токсическое действие химических веществ может сопровождаться существенным нарушением кислотно-основных свойств внутренней среды организма. Напр., отравление метанолом приводит к накоплению в организме муравьиной кислоты, вызывающей тяжелый ацидоз. Изменение рН интерстициальной жидкости может быть также следствием вторичных токсических эффектов и развиваться из-за нарушения процессов биоэнергетики, гемодинамики (метаболический ацидоз/алкалоз), внешнего дыхания (газовый ацидоз/алкалоз). В тяжелых случаях нормализовать рН можно, вводя пострадавшему буферные растворы.

3. В плазме крови имеются высокоактивные структурные элементы – мишени взаимодействия токсикантов. Это факторы свертывающей системы крови, гидролитические ферменты (эстеразы).

4. Изменения осмотического давления крови и интерстициальной жидкости при интоксикациях носят вторичный характер и связываются с нарушением функций печени, почек, токсическим отеком легких, что влияет на функциональное состояние организма.

Структурные элементы клетки. Структурными элементами клеток, с которыми взаимодействуют токсиканты, являются белки, нуклеиновые кислоты, липидные элементы биомембран; селективные рецепторы эндогенных биологических регуляторов (гормоны, нейромедиаторы).

Основные функции белков – транспортная, структурная и энзиматическая (белки – это биологические катализаторы). Токсический эффект может развиваться при нарушении каждой из этих функций. Нарушение свойств белков химическим веществом возможно различными способами, зависящими как от структуры токсиканта, так и от строения и функций белка. Возможны следующие нарушения свойств белков: денатурация белка; блокада его активных центров; связывание активаторов и молекул, стабилизирующих белок.

К веществам, денатурирующим белки, относятся крепкие щелочи, кислоты, окислители, ионы тяжелых металлов. В основе денатурации – повреждение внутривеликовых связей, поддерживающих структуру белка. При этом наиболее часто токсиканты взаимодействуют с COOH-, NH-, OH-, SH-группами аминокислот. Токсические вещества, связывающиеся с SH-группами организма, относятся к тиоловым ядам (ртуть, мышьяк, сурьма, таллий, метиловая ртуть, люизит). С карбоксильными группами взаимодействуют свинец, кадмий, никель, медь, марганец, кобальт.

Энзимы – белки, выполняющие функции биологических катализаторов. Усиление их каталитической активности зависит от наличия в биологических средах витаминов и ионов металлов. Передозировка жирорастворимых витаминов (А, Д) вызывает отравление. Повышение содержания ионов кальция в цитоплазме клеток сопровождается активацией ферментов, что приводит к нарушениям свертывающей системы крови. Белковые молекулы в организме непрерывно синтезируются и одновременно частично разрушаются.

К веществам, вступающим в химическое взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, относятся нитриты, сернистый, азотистый, кислородный иприты, этиленоксид, этиленмин, гидразин и его производные, гидроксилламин, нитрозамины, ареноксиды, полициклические углеводороды, метаболиты афлатоксинов, соединения мышьяка, которые образуют ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований, структурных элементов нуклеиновых кислот.

Липиды участвуют в образовании биологических мембран, состоящих из двойного слоя липидов. Селективные рецепторы клеточных мембран – это протеины, встроенные в двойной липидный слой (бислои). Гидрофобный участок спирали белков обеспечивает их прочную связь с мембраной. Гидрофильный участок располагается за пределами липидного бислоя. Именно этот фрагмент белка формирует собственно рецепторную область. Вы-

деляют следующие типы селективных рецепторов мембран: формирующие ионные каналы; связанные с G-протеинами; обладающие тирозинкиназной активностью; образующие межрецепторные сети.

Рецепторы, формирующие ионные каналы, участвуют в передаче нервных импульсов в центральной и нервной периферической системе. Эти рецепторы состоят из нескольких элементных единиц, пронизывающих всю толщу биологической мембраны. Они участвуют в формировании ионного канала для связывания высокотоксичных ядов животного происхождения.

Методы изучения рецепторов. Для обнаружения рецепторов в органах и тканях используют метод автордиографии. При этом о характере их распределения судят по особенностям связывания токсикантов, меченных радиоактивными изотопами (радиолиганды). С помощью этого метода возможно также изучать внутриклеточную локализацию рецепторов. Метод компьютерной томографии, в частности позитронно-эмиссионной, позволяет прижизненно изучать локализацию рецепторов токсикантов в тканях. Для этого в организм обследуемого вводят специфичные радиолиганды, воздействующие на рецепторы. Радиолиганд – это токсикант или аналог, меченные радионуклидами (^{11}C , ^{18}F), локализацию которых в органах после экспозиции (инкубационного периода) и выявляют. С помощью такого метода можно изучить распределение рецепторов в любом органе. Количественно оценить сродство токсиканта к рецептору можно с помощью радиолигандных методов исследования в сочетании с биохимическими и физиологическими методиками. Принцип состоит в добавлении в инкубационную среду, содержащую рецептор, меченного изотопом токсиканта (радиолиганда) в возрастающей концентрации. Этот метод используется при исследовании свойств веществ, прочно удерживаемых на рецепторе (напр., холинолитиков – скополамина, атропина, дитрана). В ходе экспериментов с добавлением (насыщением) изучают зависимость количества образовавшегося радиолиганд-рецепторного комплекса от концентрации радиолиганда при постоянном содержании в среде соответствующих рецепторов [25].

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте понятие «токсикодинамика».
2. Какое значение в токсикологии имеет понятие «рецептор».
3. Охарактеризуйте механизмы проявления токсического действия химических веществ.
4. Каковы механизмы проявления токсического действия химических веществ при взаимодействии с элементами межклеточного пространства?
5. С какими структурными элементами клеток взаимодействуют токсиканты?
6. Из каких элементов состоят селективные рецепторы клеточных мембран?
7. Перечислите методы изучения действия токсических веществ на рецепторы.

Тема 5. Токсикокинетика. Закономерности взаимодействия токсических веществ в организме.

1. Описать механизмы растворения химических веществ в организме. Привести примеры.
2. Описать механизмы конвекции химических веществ в организме. Привести примеры.
3. Описать механизмы диффузии химических веществ в организме. Привести примеры.
4. Описать механизмы осмоса химических веществ в организме. Привести примеры.
5. Описать механизмы фильтрации химических веществ в организме. Привести примеры.
6. Описать механизмы специфического транспорта химических веществ в организме. Привести примеры.
7. Практическую работу оформить в виде научного обзора в формате А4.

Материалы, необходимые для выполнения практической работы. Закономерности взаимодействия токсических веществ в организме

Цель и задачи токсикокинетики. Токсикокинетика – раздел токсикологии, изучающий закономерности, а также качественные и количественные характеристики всасывания (резорбции), распределения, биологической трансформации токсических веществ в организме, их действия и выведения с целью разработки системы профилактики токсических воздействий, диагностики интоксикаций, выявления профессиональной патологии, проведения экспертизы, создания новых противоядий и схем их оптимального использования, совершенствования методов форсированной детоксикации организма.

С позиций токсикокинетики организм представляет собой сложную биологическую систему, состоящую из большого числа компонентов (кровь, клетки и ткани органов, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое), с разнообразными свойствами, но отделенных друг от друга биологическими барьерами. К числу последних относятся клеточные и внутриклеточные мембраны, гистогематические барьеры (напр., гематоэнцефалический), покровные ткани (кожа, слизистые оболочки). Кинетика веществ в организме – это, по сути, преодоление ими биологических барьеров и распределение между элементами организма.

В ходе поступления, распределения и выведения токсического вещества происходит его перемешивание (конвекция), растворение в биологических средах, диффузия, осмос, фильтрация через биологические барьеры. Параметры токсикокинетики определяются как свойствами самого вещества, так и структурно-функциональными особенностями организма.

Важнейшими характеристиками вещества, влияющими на его токсикокинетические параметры, следующие: 1. Коэффициент распределения в системе масло/вода, по которому определяют способность жирорастворимых веществ накапливаться в липидах, а водорастворимых – в воде. 2. Размеры молекул, влияющие на способность веществ диффундировать в среде и проникать через поры биологических мембран и барьеров. 3. Константа диссоциации, способствующая определенной части молекул токсиканта диссоциироваться в условиях внутренней среды организма. Она определяет соотношение молекул, которые находятся в ионизированной и неионизированной форме. Диссоциированные молекулы (ионы) незначительно проникают через ионные каналы и не могут преодолеть липидные барьеры. 4. Химические свойства, определяющие сродство токсиканта к химическим и биохимическим элементам клеток, тканей и органов.

К свойствам параметров организма, влияющих на токсикокинетическую картину веществ, относятся: а) соотношение содержания воды и жира в клетках, тканях и органах; биологические структуры могут содержать незначительное (мышечная ткань) или большое (биологические мембраны, жировая ткань, мозг) количество жира; б) наличие молекул в компонентах организма, которые активно связывают токсикант; в) в костной ткани имеются структуры, активно связывающие не только кальций, но и другие двухвалентные металлы (свинец, стронций); г) свойства биологических барьеров: толщина (объем); наличие и размеры пор; имеются или отсутствуют механизмы активного или облегченного транспорта химических веществ [49, 50].

По современным представлениям о токсикокинетики сила действия вещества на организм является функцией его концентрации в месте взаимодействия со структурой-мишенью, что определяется не только дозой, но и химической структурой ксенобиотика. Токсикокинетика помогает оценить риск действия вещества на производстве, выявлять случаи острых, подострых, хронических интоксикаций, проводить судебно-медицинские исследования, корректировать терапевтические мероприятия, разрабатывать противоядия и совершенствовать методы форсированной детоксикации организма. Математические модели, описывающих течение во времени процессов резорбции, распределения, элиминации веществ, вводимых в определенных дозах, позволяют получать характеристики этих веществ в виде простых констант, которые используются в практике проведения детоксикации.

Механизмы растворения, конвекции и диффузии химических веществ. Растворение – это процесс накопления вещества в жидкой фазе (растворителе) в молекулярной или ионизированной форме. Количественно процесс характеризуется растворимостью, т.е. максимальным количеством вещества, способным накапливаться в определенном объеме растворителя при определенной температуре и давлении. Основные растворители организма – вода и липиды (жировая ткань, липиды биологических мембран и т.д.). Растворимость определяется физическим и химическим сродством молекул растворителя и растворимого вещества. Хорошо растворяются друг в друге подобные по физико-химическим свойствам вещества – полярные молекулы в полярных растворителях (воде), неполярные молекулы в неполярных растворителях (липиды).

Конвекция (перемешивание) осуществляет быстрый обмен веществ между внешней и внутренней средой организма. Вещества, поступившие в кровяное русло, распределяются в организме путем механического перемешивания, т.е. конвекции. Они быстро распространяются по всему организму, проникают в органы с достаточным и ограниченным кровоснабжением. Так, через органы с общей массой 7% массы тела (мозг, легкие, сердце, печень, почки) протекает 70% объема минутного сердечного выброса крови.

Движущая сила конвекции – градиент давления крови, создаваемый периодическим сокращением сердечной мышцы. Ламинарное движение жидкости по неподвижной трубке подчиняется закону Хагена-Пуазейля, в соответствии с которым скорость движения обратно пропорциональна радиусу трубки. Этому же закону, с известными ограничениями, подчиняется и движение крови по сосудам. Т.к. суммарная площадь сечения капиллярного русла в 700 раз больше площади стенок аорты, скорость кровотока по капиллярам существенно ниже, чем в аорте (в капиллярах она составляет 0,03-0,05 см/сек; в аорте – 20 см/сек). Поэтому активное перемешивание токсиканта в крови осуществляется в сердце, аорте и крупных сосудах.

Диффузия – это процесс перемещения массы вещества в пространстве в соответствии с градиентом концентрации, осуществляемый вследствие хаотического движения молекул. Количество диффундировавшего вещества из одной среды в другую увеличивается при увеличении разности концентраций между средами, площади их соприкосновения, времени контакта и уменьшается при увеличении диффузионного расстояния.

При изучении диффузии газов между воздухом и тканями организма целесообразно соотносить скорость процесса с величиной парциального давления газов. Коэффициент диффузии в данном случае использовать очень сложно из-за трудностей, возникающих при определении концентрации вещества в тканях. Чтобы преодолеть это препятствие, вместо коэффициента диффузии в расчетах используют константу диффузии, численно равную количеству газа в кубических сантиметрах, которое диффундирует за 1 мин. через 1 см² площади контакта при градиенте давления 1 атм. на 1 см.

Физиологически значимые диффузионные процессы осуществляются на небольшие расстояния – от нескольких микронов до 1 мм. Время диффузии возрастает пропорционально квадрату расстояния, проходимому молекулой (для диффузии на расстояние 1 мкм требуется время 10⁻² с, для 1 мм – 100 с, для 10 мм – 10000 с, т.е. три часа). Поэтому распределение веществ в организме осуществляется путем конвекции, преодоление различного рода барьеров – путем диффузии.

Процесс диффузии веществ в биологических средах – таких как плазма крови, ликвор, внутри- и межклеточная жидкость – имеет некоторые особенности. Компонентами биологических жидкостей, влияющими на процесс диффузии токсических веществ, являются как низкомолекулярные (K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, H₂PO₄⁻, мочевины, аминокислоты), так и высокомолекулярные вещества (альбумины, глобулины, фибриноген, липопротеиды). На процессы распределения влияют размеры образующихся комплексов, которые в 200-700 раз превосходят размеры свободных токсикантов, и поэтому комплексы утрачивают способность проникать через биологические барьеры путем не только диффузии, но и фильтрации.

Проникновение веществ в организм происходит через эпителиальные и эндотелиальные структуры клеток (биологические барьеры), клеточные, ядерные и митохондриальные мембраны. Биологические мембраны представляют собой двойной слой молекул липидов, гидрофильные участки которых обращены в сторону водной фазы, а гидрофобные погружены внутрь мембраны. В липидный двойной слой встроены молекулы протеинов, которые и определяют тип мембраны, ее физиологическую и морфологическую идентичность, свойства, в том числе проницаемость для химических веществ. Через биологические мембраны могут проходить жирорастворимые вещества, молекулы воды и некоторые низкомолекулярные гидрофильные соединения.

Это объясняется тем, что липидные мембраны имеют гидрофильные поры (ионные каналы), образованные белками, которые представляют собой проницаемые точки мембраны. Ионные каналы регулируют проницаемость биологических мембран для ионов натрия, калия, кальция, хлора. Напр., натриевый канал – это крупный белковый комплекс, встроженный в липидную мембрану. Такими же сложными структурами являются мембранные поры, через которые осуществляется транспорт других ионов и молекул. Биологический барьер можно представить как липидную поверхность с определенным количеством каналов разного диаметра. В качестве гидрофильных каналов в биологических барьерах выступают промежутки между клетками [13, 25].

Исследования с использованием искусственных липидных мембран, сформированных из лецитина, свидетельствуют, что такие мембраны непроницаемы для заряженных ионов небольшого диаметра, напр., Na^+ и Cl^- , но проницаемы для незаряженных жирорастворимых молекул (хлороформ, дихлорэтан, бутанол). Причина непроницаемости для ионов – необходимость иметь энергию для переноса заряженной молекулы из водной в неполярную гидрофобную среду мембраны.

Изучение процессов (механизмов) проницаемости биологических барьеров для химических веществ показывает, что барьеры представляют собой липидные мембраны, что обеспечивает разделение биологических сред и отграничение организма от окружающей среды. Изолирующая способность липидных мембран имеет значение для нормального функционирования клеток и тканей. Проникновение жирорастворимых веществ через липидные мембраны можно рассматривать с позиций простой диффузии: переход молекулы из водной в гидрофобную среду биологической мембраны; диффузия молекул через мембрану; переход из липидной в водную фазу.

Переход молекулы из одной среды в другую определяется соотношением растворимости вещества в организме. Проницаемость барьера зависит от величины коэффициента диффузии, а также от коэффициента распределения вещества в системе липиды/вода. Коэффициент проницаемости пропорционален коэффициенту распределения (абсорбции). Скорость проникновения веществ через мембраны зависит от растворимости в липидах. Вещество проникает через клеточную мембрану, если оно хорошо растворимо в липидах.

Вещества, растворимые в воде, проникают через биологические барьеры путем диффузии через водные каналы, что определяется размерами молекулы и практически не зависит от коэффициента распределения в системе масло/вода. Молекулы малого размера свободно проходят через ионные каналы, если же диаметр молекулы больше диаметра канала, она не проникает через мембрану. Кривая зависимости «проницаемость – размеры молекул» носит S-образный характер.

Увеличение размеров молекул препятствует свободной диффузии. Химические вещества, поступающие в организм *per os* и имеющие молекулярную массу менее 400, проходят через эпителий кишечника, но при условии, что молекулы имеют цилиндрическую форму. Для молекул шарообразной формы граница проницаемости через эпителий желудочно-кишечного тракта – 150-200.

Проницаемость биологических барьеров для электролитов затруднена. Ионные каналы биологических мембран не пропускают заряженные молекул. При этом величина заряда имеет большее значение, чем размеры молекул. Это обусловлено взаимодействием ионов

вещества с зарядами белковой стенки каналов, их гидратацией в водной среде. Степень гидратации тем выше, чем выше заряд. Размеры гидратированного иона значительны, что затрудняет его диффузию. В этой связи проницаемость мембран для двухвалентных ионов всегда ниже, чем для одновалентных, а трехвалентные практически неспособны преодолевать биологические барьеры.

Слабые органические кислоты и основания способны к реакции диссоциации, т.е. к образованию ионов, в водной среде. Причем недиссоциированные, и следовательно незаряженные молекулы таких веществ проникают через липидные мембраны и поры в соответствии с величиной коэффициента распределения в системе масло/вода; диссоциировавшие же молекулы через липидный двойной слой и поры не диффундируют. Разные значения рН по обе стороны биологической мембраны влияют на процессы резорбции. Эти различия – причина неравномерного распределения веществ в организме, т.к. рН плазмы крови и тканей имеют разные величины.

Газы хорошо проникают из окружающей среды в кровь, а затем в ткани. Количество газа, растворенного в жидкости, определяется величиной его парциального давления в газовой смеси над жидкостью, свойствами жидкости, температурой.

Количество газа, растворенного в единице объема жидкости при стандартных условиях и значении его парциального давления 1 атм., характеризуется коэффициентом поглощения абсорбции. С повышением температуры газа коэффициент поглощения понижается. Накопление газов в тканях определяется парциальным давлением и растворимостью в биологических жидкостях. При физиологических условиях ткани лучше отдают диоксид углерода, чем поглощают кислород. В этой связи обмен веществ в клетках в значительно большей степени лимитирован скоростью проникновения в ткани кислорода, чем высвобождением углекислого газа. При накоплении отечной жидкости в альвеолах увеличивается толщина барьера, отделяющего кровь от воздуха. Вследствие существенных различий в способности кислорода и диоксида углерода растворяться в жидкостях для кислорода отечная жидкость, инфильтрирующая альвеоларно-капиллярный барьер, представляет собой непреодолимую преграду, а для углекислого газа, наоборот, не представляет. Поэтому в организме на фоне токсического отека легких развивается гипоксия, но при нормальном содержании углекислого газа в выдыхаемом воздухе.

Осмоз, фильтрация и специфический транспорт химических веществ. Осмос – это процесс перемещения растворителя через мембрану, не проницаемую для растворенного вещества, в сторону его более высокой концентрации. Биологические жидкости представляют собой многокомпонентные растворы, в которых осмотическое давление всех растворенных частиц пропорционально их общей концентрации. При интоксикациях осмотическое давление внутри и вне клеток за счет попадания во внутреннюю среду молекул токсинов практически не изменяется.

При этом клетки организма ведут себя как осмометр, снабженный полупроницаемой мембраной. Если они взаимодействуют с гипоосмотической средой, внутрь клеток поступает вода. В результате увеличивается их объем. При значительном увеличении объема клеточная мембрана разрушается, клеточное содержимое выходит в среду. Это явление называется цитолизом (для эритроцитов – гемолизом). Вещества, нарушающие эластичность биологических мембран (мышьяковистый водород, сурьмянистый водород), снижают резистентность клеток к колебаниям осмотического давления среды и вызывают гемолиз. Реакция антиген-антитело может приводить к существенному изменению проницаемости клеточных мембран, а это становится причиной лизиса клеток. В гиперосмотической среде клетки отдают воду, и объем их уменьшается (в крови появляются «звездчатые» эритроциты).

Осмоз оказывает несущественное влияние на токсикокинетические характеристики ксенобиотиков, но при назначении осмотических диуретиков повышается интенсивность отделения мочи путем увеличения осмотического давления жидкости внутри почечных ка-

нальцев, что затрудняет реабсорбцию воды. Это ускоряет выделение через почки токсических веществ и продуктов их метаболизма.

Фильтрация – это просачивание жидкости с растворенными в ней молекулами веществ под действием механической силы (гидростатическое, осмотическое давление) через пористые мембраны, задерживающие крупнодисперсные частицы. Размер фильтруемых частиц определяется размерами пор мембраны. Поскольку диаметр пор биологических мембран невелик, в организме путем фильтрации разделяются не только грубодисперсные «частицы» (клетки крови), но и растворенные в биологических жидкостях молекулы (ультрафильтрация).

Скорость фильтрации или объем жидкости, проходящий через пористую мембрану за единицу времени, находится в зависимости от: а) различия гидростатического давления по обе стороны мембраны, т.е. градиента давления; б) вязкости жидкости, которая, в свою очередь, зависит от температуры; в) проницаемости мембраны, которая определяется размерами пор, их числом, структурой, особенностями взаимодействия стенки мембраны с жидкостью; г) площади фильтрующей поверхности. На скорость фильтрации ксенобиотиков в органах влияют дополнительные факторы: 1) детерминированные свойства организма: давление крови, количество функционирующих фильтрующих образований (капилляров, почечных клубочков и т.д.); 2) обусловленные свойствами веществ: размеры и форма молекул, особенности взаимодействия с порами.

Фильтрация осуществляется главным образом в капиллярном отделе кровеносного русла: капилляры проницаемы для низкомолекулярных веществ. На принципе фильтрации основана работа гломерулярного аппарата почек, где образуется первичная моча. Путем фильтрации из организма выделяется подавляющее большинство ксенобиотиков.

При введении веществ непосредственно в кровь они активно фильтруются в ткани, и наоборот, – вещества, попадающие в межклеточное пространство, напр., при подкожном или наочном введении, активно абсорбируются в кровяное русло. В основе действия веществ, усиливающих или блокирующих проницаемость капилляров, лежит не только способность изменять размеры и количество пор в стенке сосуда, но и влияние на диаметр капилляров в артериальном и венозном отделах, т.е. внутрикапиллярное давление.

Проницаемость биологических барьеров для не растворимых в липидах токсических веществ объясняется наличием транспортных систем (транспортных белков), которые осуществляют их специфический перенос через мембраны клеток. За этот счет в клетку могут поступать токсичные вещества – аналоги естественных метаболитов (напр., пуриновых и пиримидиновых оснований, сахаров, аминокислот). Специфический транспорт веществ через мембраны клеток напоминает ферментативную реакцию. Признаки специфического транспорта следующие: 1. Связывание ксенобиотика с наружной поверхностью мембраны и молекулой-носителем. 2. Перенос токсического вещества через мембрану специальным носителем. 3. Высвобождение вещества из связи с носителем внутри клетки. 4. Субстратная (тканевая) специфичность взаимодействия вещества с носителем. 5. Наличие веществ, избирательно блокирующих процесс. 6. Более высокая скорость процесса в сравнении с диффузией.

Токсические вещества изменяют активность и свойства молекул-переносчиков и влияют на течение естественных физиологических процессов. Механизм токсического действия веществ связан с нарушением свойств молекул-переносчиков. Активный транспорт – это перенос химических веществ через биологическую мембрану против градиента его концентрации. Этот процесс всегда сопряжен с расходом энергии и протекает *in vivo* в одном направлении. Различают активный первичный и вторичный транспорт. Активный первичный транспорт – это процесс, при котором энергия непосредственно расходуется на перемещение молекулы или иона через мембрану. При активном вторичном транспорте энергия расходуется на возвратно-поступательное перемещение молекул или ионов через мембраны.

При каталитической (облегченной) диффузии вещество переносится через мембрану по градиенту концентрации. После уравнивания концентрации вещества по обе стороны мембраны транспорт прекращается. В отличие от простой диффузии, облегченная осуществляется с большей скоростью, для нее характерны насыщаемость и структурная специфичность, повышенный расход энергии. Напр., поступление глюкозы в эритроциты происходит согласно этому механизму.

Перенос веществ через мембраны путем образования везикул, содержащих эти вещества, называется цитозом. На основе данных гистологических исследований выделяют несколько его видов: эндоцитоз, экзоцитоз, трансцитоз, синцитоз, интрацитоз. Путем фагоцитоза клетка захватывает большие частицы или макромолекулярные комплексы. При контакте с клеточной мембраной объект начинает погружаться в клетку, пока полностью не захватывается ею. Отшнуровавшаяся от клеточной мембраны везикула, содержащая частицы токсического вещества, перемещается в цитоплазму. Размеры везикулы и содержащейся в ней частицы могут составлять несколько микронов. Таким способом, напр., легочные макрофаги захватывают частицы водонерастворимых, чужеродных веществ (металлическая, кварцевая, угольная пыль), попавшие в дыхательные пути. Захват клеткой капель токсических жидкостей называется пиноцитоз. Капли жидкости с растворенными в ней веществами окружаются клеточной мембраной, и в результате образуются везикулы с диаметром около 0,1 мкм.

Рецептор – обусловленный эндоцитоз – это высокоспецифичный транспортный процесс. В качестве рецепторов для веществ выступают ассоциированные с мембранами гликопротеиды, имеющие специфические участки для связывания белка. Вследствие специфичности взаимодействия появляется возможность из большого числа протеинов, находящихся в среде, выбирать отдельные и обеспечивать их транспорт даже в том случае, если их концентрация невелика. Связывание вещества с рецептором побуждает мембрану к образованию везикулы, которая погружается в цитоплазму. После ее взаимодействия с мембраной лизосом везикула разрушается, а содержащийся в ней токсикант выходит в цитоплазму. Рецептор, связанный с везикулой, обратно встраивается в структуру клеточной мембраны, т.е. осуществляется рециркуляция рецептора. В норме путем рецептор-обусловленного эндоцитоза в клетку поступают гормоны (напр., инсулин) и другие высокомолекулярные вещества, регулирующие ее метаболизм, – напр., железо в связанной с трансферрином форме. Этим же способом в клетку проникают токсины белковой природы, – напр., тетанотоксин, ботулотоксин. В основе токсического действия ботулотоксина – его способность нарушать взаимодействие синаптических везикул, содержащих ацетилхолин, с аксономией, что сопровождается нарушением экзоцитоза нейромедиатора. Токсин действует, попав внутрь нервного окончания, путем рецептор-обусловленного эндоцитоза.

Рецепторы эндоцитоза представляют собой сложные протеины, липофильная часть молекулы которых связана с липидной мембраной, а гидрофильные части обращены внутрь и наружу клетки. Так, рецепторы трансферрина – это гликопротеид с молекулярной массой около 180000. Он состоит из двух практически идентичных полипептидных цепей, включающих около 800 аминокислот каждая. Эти цепи связаны дисульфидной связью. Рецепторы имеют высокое сродство к лиганду. На поверхности клеток насчитывается до 50000 мест связывания трансферрина. Эндоцитоз представляет собой динамичный процесс. В течение 1 часа клетка может путем рецептор-обусловленного эндоцитоза, фаго- и пиноцитоза обновить всю клеточную мембрану.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте понятие «токсикокинетика».
2. Что представляет собой организм с позиций токсикокинетики?
3. Что влияет на токсикокинетические параметры химических веществ?
4. Какие параметры организма влияют на процессы токсикокинетики химических веществ?

5. Что представляет собой понятие «растворение» в токсикологии?
6. Что относится к процессу конвекции в токсикологии?
7. Чем характеризуется диффузия химических веществ в токсикологии?
8. Охарактеризуйте биологические барьеры в токсикологии.
9. Охарактеризуйте механизм поступления ядовитых веществ в клетки организма.
10. Чем характеризуется растворимость газов в жидких средах организма?
11. Чем характеризуется механизм осмоса химических веществ?
12. Чем характеризуется механизм фильтрации химических веществ в организме?
13. Перечислите признаки специфического транспорта химических веществ.
14. Какие виды специфического транспорта химических веществ вы знаете?

Тема 6. Пути поступления токсических веществ в организм.

1. Описать механизмы резорбции химических веществ через кожные покровы организма. Привести примеры.
2. Описать механизмы резорбции химических веществ через слизистые оболочки организма. Привести примеры.
3. Описать механизмы резорбции химических веществ из тканей организма. Привести примеры.
4. Практическую работу оформить в виде научного обзора в формате А4.

Материалы, необходимые для выполнения практической работы. Пути поступления токсических химических веществ в организм

Токсические химические вещества (токсиканты) могут поступать в организм через кожные покровы (перкутанно), дыхательные пути (ингаляционно), желудочно-кишечный тракт (перорально). Поступление токсиканта из окружающей среды в кровеносную и лимфатическую системы организма называется резорбцией, а действие токсиканта при этом – резорбтивным (системным) действием. Токсические вещества могут оказывать местное действие на кожу, слизистые оболочки и при этом не поступать в кровеносную или лимфатическую системы (резорбция отсутствует). Токсиканты обладают способностью к местному и резорбтивному действиям.

Путь поступления вещества в организм определяется его агрегатным состоянием, месторасположением в окружающей среде, площадью соприкосновения с организмом. Так, вещество в форме пара имеет очень высокую вероятность всасываться в дыхательных путях, но не может попасть в организм через желудочно-кишечный тракт и кожные покровы. Скорость и характер резорбции веществ определяется рядом факторов: особенностями организма; количеством и свойствами вещества; параметрами окружающей среды. Поэтому качественные и количественные характеристики резорбции токсиканта могут изменяться в широких пределах.

Резорбция через кожные покровы. Поверхностный роговой слой эпидермиса препятствует резорбции токсикантов. Кожа представляет собой электрически заряженную мембрану, где и осуществляется метаболизм токсических химических веществ в количестве 2-6% относительно метаболической активности печени.

Поступление веществ через кожу осуществляется тремя путями: через эпидермис; через сальные и потовые железы; через волосяные фолликулы. Для хорошо проникающих через кожу низкомолекулярных и липофильных соединений основным является трансэпидермальный путь. Медленно всасывающиеся вещества поступают трансфолликулярным и трансгландулярным путями. Напр., хорошо растворяющиеся в жирах сернистый и азотистый иприты проникают через кожу трансэпидермально.

При трансэпидермальном проникновении веществ возможно прохождение их через клетки и через межклеточные пространства. Рассматривая прохождение веществ через кожу, следует различать собственно резорбцию (поступление в кровь) и местное действие

(депонирование веществ в коже). Проникновение ксенобиотиков через кожу представляет собой процесс пассивной диффузии. На скорость резорбции влияют площадь и локализация резорбирующей поверхности, интенсивность кровоснабжения кожи, а также свойства токсиканта. Количество вещества, проникающего через кожу, пропорционально площади контакта вещества и кожи. С увеличением площади увеличивается и количество всасываемого вещества. При действии веществ в форме аэрозоля площадь воздействия с кожей увеличивается с одновременным уменьшением диаметра частиц.

Кровоснабжение кожи меньше, чем других тканей и органов, напр., мышц. При усилении кожного кровотока увеличивается возможность токсических веществ проникать через кожные покровы. Действие раздражающих веществ, ультрафиолетовое облучение, температурное воздействие, сопровождающееся расширением сосудов, открытием анастомозов, усиливает резорбцию токсикантов.

На резорбцию влияют физико-химические свойства токсикантов, прежде всего способность растворяться в липидах (липофильность). Существует отчетливая корреляция между величиной коэффициента распределения в системе масло/вода и скоростью резорбции. Липофильные агенты (напр., ФОС, иприты, хлорированные углеводы) легко преодолевают кожный барьер. Гидрофильные агенты, особенно заряженные молекулы, практически не проникают через кожу. В этой связи проницаемость барьера для слабых кислот и оснований существенно зависит от степени их диссоциации. Так, салициловая кислота и нейтральные молекулы алкалоидов способны к резорбции, однако анионы кислоты и катионы алкалоидов таким путем в организм не проникают. Вместе с тем проникновение в организм липофильных веществ, вообще не растворяющихся в воде, также невозможно: они депонируются в жировой смазке и эпидермисе и не захватываются кровью. Поэтому масла не проникают через кожу. Кислород, азот, диоксид углерода, сероводород, аммиак, гелий, водород способны к кожной резорбции. Увеличение парциального давления газа в воздухе ускоряет его проникновение в организм, что может приводить к тяжелым интоксикациям.

Повреждение рогового слоя эпидермиса и жировой смазки кожи кератолитическими средствами и органическими растворителями усиливает резорбцию токсикантов. Механическое повреждение кожи с образованием дефектов, особенно обширных, лишает ее барьерных свойств. Через увлажненную кожу токсиканты всасываются лучше, чем через сухую. На скорость резорбции веществ, наносимых в виде эмульсий, растворов, мазей, оказывают влияние свойства носителя (растворителя, эмульгатора, мазовой основы).

Резорбция через слизистые оболочки. Слизистые оболочки не имеют рогового слоя и жировой пленки на поверхности. Они покрыты водной пленкой, через которую вещества легко проникают в ткани организма. Резорбция веществ через слизистые определяется главным образом следующими факторами: а) агрегатным состоянием вещества (газ, аэрозоль, взвесь, раствор); б) дозой и концентрацией токсиканта; в) видом слизистой оболочки, ее толщиной; г) продолжительностью контакта; д) интенсивностью кровоснабжения анатомической структуры; е) дополнительными факторами (параметры среды, степень наполнения желудка). Большая площадь поверхности, малая толщина слизистых и хорошее кровоснабжение делают наиболее вероятным проникновение веществ через органы дыхания и стенку тонкой кишки.

Многие токсиканты достаточно быстро всасываются уже в ротовой полости. Эпителий полости рта не представляет собой значительной преграды на пути ксенобиотиков. В резорбции участвуют все отделы ротовой полости. Проникать через слизистые могут лишь вещества, находящиеся в полости рта в молекулярной форме. Поэтому растворы лучше резорбируются, чем взвеси. Раствор обволакивает всю поверхность слизистой ротовой полости, покрывая ее пленкой, которая содержит токсические вещества. Кровь, оттекающая от слизистой полости рта, поступает в верхнюю полую вену, и поэтому вещество попадает непосредственно в сердце, в малый круг кровообращения, а затем и в общий кровоток. В отличие от других способов проникновения через слизистые желудочно-кишечного тракта, при резорбции в ротовой полости всосавшиеся токсиканты распределяются в организ-

ме, минуя печень, что влияет на биологическую активность быстро разрушающихся соединений.

В основе резорбции веществ в желудке – механизмы простой диффузии. Фактор, определяющий особенности желудка, – кислотность желудочного содержимого. Скорость диффузии определяется коэффициентом распределения веществ в системе масло/вода. Жирорастворимые (или растворимые в неполярных органических растворителях) соединения достаточно легко проникают через слизистую желудка в кровь.

Особенностью резорбции в желудке является то, что она осуществляется из среды с низким значением pH. В этой связи эпителий слизистой формирует своего рода липидный барьер между водными фазами: кислой (кислотность желудочного сока примерно равна 1) и щелочной (pH крови равен 7,4). Этот барьер токсиканты могут преодолеть лишь в форме незаряженных молекул. Многие соединения не способны к диссоциации в водных растворах (неэлектролиты), их молекулы не несут заряда, и они легко проходят через слизистую желудка (дихлорэтан, четыреххлористый углерод). Сильные кислоты и щелочи (серная, соляная, азотная кислоты, NaOH, KOH) в любом растворе полностью диссоциированы и потому переходят в кровь лишь в случае разрушения слизистой оболочки (химический ожог).

Для слабых кислот кислая среда способствует превращению вещества в неионизированную форму, для слабых оснований низкие значения pH (высокие концентрации водородных ионов в среде) способствуют превращению веществ в ионизированную форму. Неионизированные молекулы более липофильны, они легче проникают через биологический барьер. Поэтому в желудке лучше абсорбируются слабые кислоты.

Необходимое условие резорбции вещества в желудке – его растворимость в желудочном соке. Поэтому не растворимые в воде вещества в желудке не всасываются. Взвеси химических соединений перед всасыванием должны перейти в раствор. Поскольку время нахождения в желудке ограничено, взвеси действуют слабее, чем растворы того же вещества.

Если токсикант поступает в желудок с пищей, возможно взаимодействие с ее компонентами: растворение в жирах и воде, абсорбция белками. Величина концентрации ксенобиотика при этом снижается, уменьшается и скорость диффузии в кровь. Из пустого желудка вещества всасываются лучше, чем из наполненного.

Резорбция в кишечнике. Кишечник – одно из основных мест всасывания химических веществ. Здесь действует механизм пассивной диффузии веществ через эпителий. Пассивная диффузия в кишечнике – это дозо-зависимый процесс. При увеличении содержания токсиканта в кишечнике увеличивается и скорость его всасывания. Через слизистые кишечника проникают ионы слабых кислот и оснований, что обусловлено диффузией их через поры биологических мембран.

Скорость диффузии веществ через слизистую оболочку тонкой кишки пропорциональна величине коэффициента распределения в системе масло/вода. Вещества, не растворимые в липидах, даже в форме незаряженных молекул не проникают через слизистую кишечника. Так, ксилроза – низкомолекулярное соединение, относящееся к группе неэлектролитов, но не растворимое в липидах, – практически не поступает во внутренние среды организма при приеме через рот. Токсические вещества, хорошо растворяющиеся в жирах, не всасываются в кишечнике из-за их низкой растворимости в воде. С увеличением молекулярной массы проникновение химических соединений через слизистую кишечника уменьшается. Трехвалентные ионы вообще не всасываются в кишечнике.

С наивысшей скоростью всасывание происходит в тонкой кишке. Холодные растворы быстрее покидают желудок. В этой связи холодные растворы токсикантов порой оказываются более токсичными, чем теплые. Резорбция в толстой кишке происходит сравнительно медленно. Этому способствует не только меньшая площадь поверхности слизистой этого отдела, но и более низкая концентрация токсикантов в просвете кишки.

Кишечник имеет разветвленную сеть кровеносных сосудов, поэтому вещества, проникающие через слизистую оболочку, быстро уносятся оттекающей кровью. Содержимое толстой кишки может выступать в качестве инертного наполнителя, в который включено вещество и из которого замедляется его резорбция; при этом количество всасывающегося вещества остается неизменным.

Желчные кислоты, обладая свойствами эмульгаторов, способствуют всасыванию жиров. Микрофлора кишечника может вызвать химическую модификацию молекул токсикантов, – напр., способствует восстановлению нитратов до нитритов у грудных детей. Ионы этих нитритов проникают в кровь и вызывают образование метгемоглобина. Кишечная палочка содержит ферменты, под влиянием которых в кишечнике расщепляются глюкуроныды. Конъюгаты ксенобиотиков с глюкуроновой кислотой (конечные метаболиты веществ, выделяющиеся в кишечник с желчью) плохо растворимы в жирах и хорошо растворимы в воде соединения. После отщепления глюкуроновой кислоты липофильность отделившихся молекул существенно возрастает, и они приобретают способность к обратной резорбции в кровотоке. Этот процесс – основа феномена печеночно-кишечной циркуляции токсиканта.

Резорбция в легких. Кислород и другие газообразные вещества при выдыхании проникают через легкие в кровотоке через тонкий капиллярно-альвеолярный барьер. Благоприятное условие всасывания веществ – большая площадь поверхности легких, составляющая у человека в среднем 70 м^2 . Продвижение газов по дыхательным путям сопряжено с их частичной адсорбцией на поверхности трахеи и бронхов. Чем хуже растворяется вещество в воде, тем глубже оно проникает в легкие. Ингаляционно в организм могут поступать не только газы и пары, но и аэрозоли, которые также достаточно быстро всасываются в кровь. Процесс проникновения и распределения газов в организме представлен в виде нескольких последовательных этапов (рис. 5).

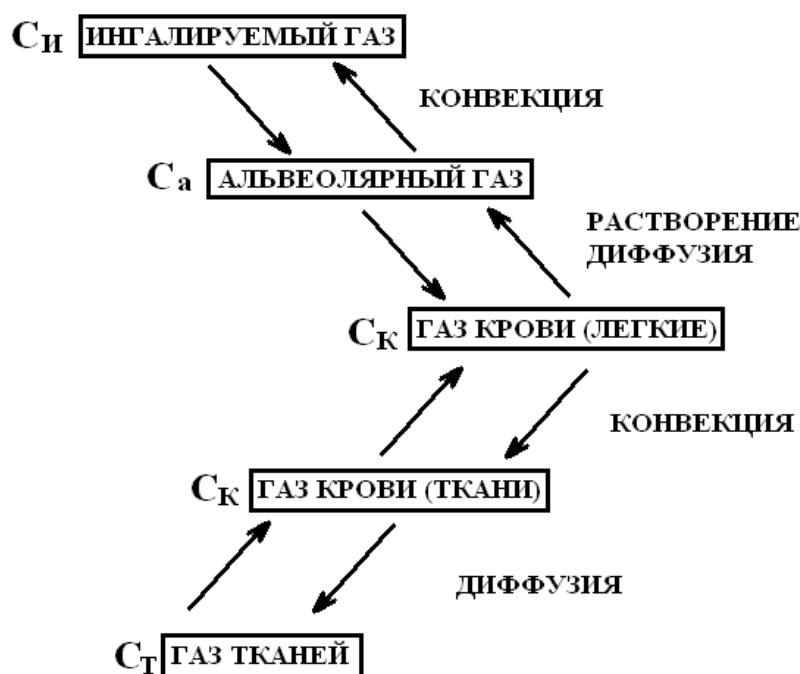


Рис. 5. Проникновение и распространение газов в организме [25].

Для резорбции вдыхаемый газ должен вступить в контакт с альвеолярной поверхностью легких. Альвеолы расположены глубоко в легочной ткани, поэтому путем простой диффузии газ не сможет быстро преодолеть расстояние от полости носа или ротового от-

верстия до их стенок. У человека и других позвоночных, дышащих легкими, есть механизм, с помощью которого осуществляется механическое перемешивание (конвекция) газов в дыхательных путях и легких и обеспечивается постоянный обмен газами между внешней средой и организмом. Этот механизм вентиляции легких – последовательно сменяющиеся друг друга акты вдоха и выдоха.

Вентиляция легких обеспечивает быструю доставку газа из окружающей среды к поверхности альвеолярных мембран. Одновременно с вентиляцией легких осуществляются растворение газа в стенке альвеолы, диффузия его в кровь, конвекция в кровяном русле, диффузия в ткани. При снижении парциального давления газа в альвеолярном воздухе относительно крови газ из организма устремляется в просвет альвеол и удаляется во внешнюю среду. С помощью форсированной вентиляции легких можно быстро снизить концентрацию газообразного вещества в крови и тканях. Эту возможность используют для помощи отравленным газообразными или летучими веществами, вводя им карбоген (воздух с повышенным содержанием углекислого газа), который стимулирует вентиляцию легких, воздействуя на дыхательный центр головного мозга.

Из альвеолы в кровоток газ переходит посредством диффузии. При этом молекула соединения перемещается из газообразной среды в жидкую фазу. Поступление вещества зависит от следующих факторов: растворимости газа в крови; градиента концентрации газа между альвеолярным воздухом и кровью; интенсивности кровотока и состояния легочной ткани.

Растворимость в крови отличается от растворимости в воде, что связано с наличием растворенных в плазме крови ее составных частей (соли, липиды, углеводы, белки) и форменных элементов (лейкоциты, эритроциты). Повышение температуры снижает растворимость газов в жидкостях. Количество газа, растворенного в жидкости, всегда пропорционально величине его парциального давления.

При резорбции газов в кровь большую роль играет интенсивность легочного кровотока. Она идентична минутному объему сердечного выброса. Чем выше минутный объем, тем больше крови в единицу времени попадает в альвеолярные капилляры, тем больше газа уносится оттекающей от легких кровью и переносится к тканям, тем быстрее устанавливается равновесие в системе распределения газа между средой и тканями. Стенка капилляра в норме не представляет собой существенного препятствия для диффундирующих газов. Проникновение газов в кровь затруднено только в патологически измененных легких (отек, клеточная инфильтрация альвеолярно-капиллярного барьера).

Кровь, насыщенная в легких газом, распространяется по организму. Вследствие более высокого содержания в крови молекулы газа диффундируют в ткани. Кровь, освободившаяся от газа, возвращается к легким. Этот процесс повторяется, пока парциальное давление газа в тканях не выравняется с давлением в крови, а давление в крови – с давлением в альвеолярном воздухе (состояние равновесия).

Диффузия газов в ткани определяется: растворимостью газов в тканях, разницей концентрации газа в крови и тканях и интенсивностью кровоснабжения тканей. Эпителий дыхательного тракта и стенки капиллярного русла обладают проницаемостью пористой мембраны. Поэтому жирорастворимые вещества резорбируются быстро, а растворимые в воде – в зависимости от размеров их молекул. Насыщение веществ, проникающих через альвеолярно-капиллярный барьер, не наступает. Через барьер проникают даже крупные белковые молекулы, – напр., инсулина, ботулотоксина.

Проникновение токсикантов через слизистую глаз определяется физико-химическими свойствами вещества (растворимостью в липидах и воде, зарядом и размерами молекулы). Липидный барьер роговицы глаза представляет собой тонкую структуру многослойного плоского эпителия, покрытого снаружи роговым слоем. Через этот барьер легко прони-

кают жирорастворимые вещества и даже растворимые в воде соединения. При попадании токсиканта на роговицу большая его часть смывается слезами и распространяется по поверхности склеры и конъюнктивы глаз. Около 50% нанесенного на роговицу вещества удаляется в течение 30 сек., и более 85% – в течение 3-6 мин.

Резорбция из тканей. При действии веществ на раневые поверхности или введении в ткань (напр., подкожно или внутримышечно) возможно их поступление либо непосредственно в кровь, либо сперва в ткани, а уже затем в кровь. При этом в ткань могут проникать высокомолекулярные (белковые), водорастворимые и даже ионизированные молекулы. Создающийся градиент концентрации токсиканта между местом аппликации, окружающей тканью и кровью – движущая сила резорбции вещества в кровь и внутренние среды организма. Скорость резорбции определяется свойствами тканей и токсических веществ.

Свойства тканей. Стенка капилляра представляет собой пористую мембрану. Ее толщина в различных тканях колеблется от 0,1 до 1 мкм. Для капилляров большинства тканей человека характерны поры диаметром около 2 нм. Поверхность, занятая порами, составляет около 0,1% площади капиллярного русла. Поры представляют собой промежутки между эндотелиальными клетками. Поры делают мембрану капилляра проницаемой для водорастворимых веществ (в ограниченном количестве встречаются поры и с большим диаметром – до 80 нм). Кроме того, возможен перенос веществ через стенку капилляра через механизм пиноцитоза (образование везикул на мембране рецептора).

Стенки капилляров мышц млекопитающих имеют поры диаметром 3-4 нм, поэтому они непроницаемы для гемоглобина ($r = 3,2$ нм) и сывороточных альбуминов ($r = 3,5$ нм), но проницаемы для таких веществ как инулин ($r = 1,5$ нм) и миоглобин ($r = 2$ нм). В этой связи проникновение очень многих ксенобиотиков в кровь возможно при их введении в мышцы.

Капиллярная и лимфатическая системы. Сеть капилляров и лимфатических сосудов хорошо развита в подкожной клетчатке и в межмышечной соединительной ткани. Площадь поверхности капиллярного русла в объеме тканей оценивается по-разному. Для мышц ее величина составляет 7000-80000 см²/100 г ткани. Степень развития капиллярной сети ограничивает скорость резорбции ксенобиотика в ткани.

Время пребывания крови в капиллярах в процессе кровообращения составляет примерно 25 сек., в то время как оборот объема циркулирующей крови реализуется за 1 мин. Это считают причиной того, что степень резорбции вещества из ткани в кровь пропорциональна степени вазкуляризации тканей. Резорбция веществ из подкожной клетчатки в основном осуществляется через капилляры и в значительно меньшей степени – через лимфатические сосуды.

Для кровоснабжения тканей имеют значение процент раскрытых, функционирующих капилляров, а также величина давления крови в тканях. Интенсивность кровотока зависит от сердечной деятельности, а в тканях она регулируется вазоактивными факторами. Эндогенные регуляторы – адреналин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин, оксид азота, эндотелий – зависимые релаксирующие факторы, простагландины влияют на скорость кровотока в ткани и следовательно на резорбцию токсических веществ. Охлаждение конечно-сти замедляют в ней кровоток, нагревание – ускоряет его.

Свойства токсиканта. Поры капилляров имеют диаметр 3-4 нм и через них могут проникать большие водорастворимые молекулы. Даже такие макромолекулы как инсулин (МВ 5733), тетанотоксин, ботулотоксин всасываются в тканях. Молекулярная масса большинства известных высокотоксичных веществ составляет около 100-500. Поэтому их проникновение (пенетрация) через стенки капилляров не лимитирована диаметром пор. Диффузионная возможность капилляров для низкомолекулярных веществ в 40-120 раз

превышает их предельную концентрацию в плазме крови. В этой связи многие токсичные ксенобиотики легко всасываются в кровь при непосредственном введении их в ткани (подкожно или внутримышечно).

Высокомолекулярное вещество инулин (МВ 5500) используют в эксперименте для изучения закономерностей резорбции веществ в тканях. Так, установлены известные ограничения проникновения веществ через стенку капилляров мышц. При диаметре молекулы в 1/5 диаметра поры скорость диффузии веществ через капилляр составляет 50% расчетной.

Жирорастворимые соединения хорошо резорбируются в тканях, поскольку клетки эндотелия не являются для них барьером, и следовательно поверхность всасывания для них примерно в 1000 раз больше, чем для водорастворимых веществ, проникающих в кровяное русло только через поры биологических мембран.

Для количественной характеристики способности веществ проникать в организм тем или иным путем используют разные подходы. В эксперименте проблема может быть решена путем умерщвления животных в различные периоды после введения токсических веществ и определения его содержания в различных органах и тканях. Другой метод – определение суммарного количества вещества и его метаболитов в моче и кале за некоторый промежуток времени и сравнение полученного результата с количеством введенного подопытным животным токсиканта.

Контрольные вопросы

1. Назовите пути поступления токсических химических веществ в организм.
2. Назовите особенности поступления химических веществ в организм через кожные покровы.
3. Охарактеризуйте особенности поступления химических веществ в организм через слизистую желудка.
4. Охарактеризуйте особенности поступления химических веществ в организм через слизистые кишечника.
5. Охарактеризуйте особенности поступления химических токсических веществ в организм через легкие.
6. Какие параметры определяют диффузию газов в тканях организма.
7. Каковы особенности проникновения токсикантов организм через органы зрения?
8. Какие свойства тканей организма влияют на токсические свойства химических веществ?
9. Охарактеризуйте зависимость токсического действия химических веществ от структурного строения кровеносной и лимфатической систем.
10. Перечислите свойства токсических веществ при их поступлении в ткани организма.

Тема 7. Механизмы выведения токсических веществ из организма.

1. Описать механизмы выведения химических веществ через почки организма. Привести примеры.
2. Описать механизмы выведения химических веществ через желудочно-кишечный тракт организма. Привести примеры.
3. Описать механизмы выведения химических веществ через кожу, легкие и другие пути организма. Привести примеры.
4. Практическую работу оформить в виде научного обзора в формате А4.

Материалы, необходимые для выполнения практической работы.

Механизмы выведения токсических веществ из организма

Токсические химические вещества выводятся из организма в виде исходных соединений или метаболитов. В значительной степени они выводятся с мочой и желчью, в мень-

шей – с потом, выдыхаемым воздухом, слюной, продуктами секреции желудочно-кишечного тракта, молоком матери, причем одновременно из несколько органов (каналов) и поэтапно, что связано с разными формами циркуляции и отложения токсических веществ во внутренних органах (депонирование). В первую очередь удаляются неизменные вещества, во вторую – фракции токсического вещества, прочно связанные с клетками органов, в последнюю очередь – яды из постоянных тканевых депо (паренхиматозные органы). Фазное выведение токсических веществ из организма характерно для неэлектролитов, их метаболитов и металлов.

Биологические эффекты, вызываемые химическими веществами, ограничены во времени. Одной из основных причин этого является элиминация их из организма. Под элиминацией понимают процесс, приводящий к снижению концентрации токсических веществ, поступивших в кровяное русло, органы и ткани. Элиминация осуществляется путем: 1. Экскреции – выведения вещества из организма в окружающую среду; 2. Биотрансформации – химических превращений молекул токсических веществ, его метаболизм, с образованием метаболитов удаляемых из организма путем экскреции.

Биотрансформация сопровождается усилением потери веществом биологической активности. Если токсичность метаболита ниже токсичности исходного токсического вещества, то это детоксикация (инактивация) вещества, если токсичность повышается, то это токсификация (активация) токсиканта.

При выделении веществ в окружающую среду организм использует те же механизмы, что и при резорбции. Поэтому общие закономерности, определяющие качественные и количественные характеристики экскреции, не отличаются от закономерностей, управляющих резорбцией и распределением токсикантов в организме. Однако ведущим процессом здесь часто является не диффузия или активный транспорт, а фильтрация чужеродных веществ через биологические барьеры. Местом фильтрации токсических веществ, органами выделения являются почки, легкие, печень, железы кишечника и кожи.

Выведение через почки. Выведение токсических веществ через почки – наиболее важный путь детоксикации организма. Оно выполняется пассивной фильтрацией через почечные клубочки и активным транспортом через почечные канальцы.

Почки – важнейший орган выделения в организме. Через них выводятся продукты обмена веществ, токсические вещества и продукты их метаболизма. Через почки протекает более 25% минутного объема крови, благодаря чему находящиеся в крови вещества быстро выделяются с мочой. Через почки прокачивается около 700 мл плазмы крови в минуту, из которых 20% (125-130 мл/ мин) отфильтровывается через гломерулярно-капиллярный барьер. Более 99% отфильтрованной жидкости реабсорбируется в почечных канальцах.

Выделение токсических веществ через почки представляет собой: а) фильтрацию через гломерулярно-капиллярный барьер низкомолекулярных веществ, находящихся в растворенном состоянии в плазме крови; б) секрецию эпителием почечных канальцев органических кислот, мочевой кислоты, органических оснований, тетраэтиламмония, метилникотинамид; в) реабсорбцию клетками эпителия жирорастворимых веществ (пассивная обратная диффузия), неионизированных молекул органических кислот, глюкозы, лактата, аминокислот, мочевой кислоты, электролитов; г) выведение с мочой.

Фильтрация осуществляется в почечных клубочках, причем фильтрат преодолевает барьер, образованный эндотелием капилляров, базальной мембраной и эпителием капсулы клубочка. Диаметры пор эндотелия капилляров, эпителия капсулы клубочка, базальной мембраны равны соответственно 25-50, 10-25 и 4-10 нм. Почки работают как мощный ультрафильтр, задерживающий высокомолекулярные вещества и пропускающий молекулы с малой и средней массой. Фильтрат содержит все составные части плазмы крови, имеющие размеры меньше, чем диаметр пор базальной мембраны. Для веществ с молекулярной массой более 15000 фильтрация снижа-

ется, при этом протеины плазмы крови не фильтруются. Через почки выделяются вещества, не связанные с белками.

В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется фильтрат, который содержит токсические вещества в той же концентрации, что и плазма крови. Следует отметить, что только соединения с высокой молекулярной массой не подвергаются клубочковой фильтрации, а их концентрация в почечном фильтрате – такая же, как и в плазме в несвязанной форме. Вода и жирорастворимые неионизированные химические вещества повторно всасываются из клубочкового фильтрата при передвижении через почечные канальцы, т.е. путем пассивной диффузии могут проникать в двух направлениях: из канальцев в кровь и из крови в канальцы. Это свойство позволяет продлевать пребывание в организме токсических веществ.

Скорость фильтрации в почках увеличивается при повышении давления крови в гломерулярных капиллярах; уменьшении содержания белка, особенно альбумина, в плазме крови; понижении гидростатического давления в капсуле; увеличении числа функционирующих гломерул.

Токсические вещества могут полностью отфильтровываться в клубочках почек в течение нескольких часов. За 1 мин. подвергается фильтрации около 130 мл плазмы. При канальцевой секреции органические вещества быстро переходят из крови в мочу за счет активного транспорта гидрофобного участка и групп COOH- или SO_3^- . Переносу подлежат вещества простого и сложного строения, связанные с молекулами-переносчиками за счет ионных и водородных связей.

Иногда процессу активной секреции из крови в просвет канальцев противодействует простая диффузия вещества в противоположном направлении. Напр., мочевиная кислота, с одной стороны, активно секретруется, а с другой, – пассивно диффундирует обратно в кровоток. В почечных канальцах существует система активного выведения и веществ со свойствами слабых оснований: тетраэтиламмония, алкалоидов морфина, хинина.

Первичная моча (фильтрат плазмы крови) распространяется по поверхности канальцев почек в виде тонкой пленки, что увеличивает эффективность диффузии через клеточный слой канальца. По своим свойствам первичная моча соответствует сыворотке крови и содержит ту же концентрацию токсических веществ, что и плазма крови.

Активный транспорт химического вещества происходит в проксимальных (конечных) канальцах почек в двух направлениях: один из них специфичен для органических анионов (мочевая кислота), другой – для органических катионов (холин, гистамин). Установлено, что токсические вещества поступают из крови в мочу при участии переносчиков. В этой роли могут выступать серная и глюкуроновая кислоты, связывая продукты биотрансформации ядов, которые почти повторно не всасываются в почечных канальцах и быстрее выводятся из организма.

Используя одну и ту же транспортную систему, химические вещества конкурируют между собой, и следовательно скорость выведения одного вещества может понижаться при введении в организм другого. В то же время активный перенос может достичь предела, т.е. концентрация химического вещества в плазме нарастает, а в моче – больше не повышается. В этом случае концентрацию вещества в плазме можно рассматривать как почечный порог действия токсического вещества.

Реабсорбции подвергаются: а) жирорастворимые вещества; б) неионизированные молекулы водорастворимых веществ; в) вещества с низкой молекулярной массой.

Проницаемость канальцевого барьера тождественна проницаемости слизистой кишечника, поэтому вещества, легко всасывающиеся при приеме через рот, затем трудно выводятся через почки, т.к. легко реабсорбируются из первичной мочи обратно в кровоток, а затем обратно – из кровотока в первичную мочу. Длительная рециркуляция жирорастворимых веществ замедляет их выведение из организма.

Ионизированные и слабо ионизированные химические вещества, их метаболиты повторно не всасываются и практически сразу выводятся из организма с мочой. При этом

отмечена зависимость пассивной канальцевой диффузии от рН мочи: если канальцевая моча содержит больше щелочей, чем плазма крови, в мочу легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, в нее проникают слабые органические основания.

Выделение через почки слабых кислот и оснований зависит от рН мочи. При подкислении мочи (путем введения хлористого аммония) слабые основания (алкалоиды) переходят в ионизированную форму, хуже реабсорбируются и лучше выводятся из организма. При подщелачивании мочи (введение соды) по той же причине из организма лучше будут выводиться слабые кислоты (барбитураты). Помимо пассивной диффузии, в канальцах подвергаются активной реабсорбции лактат, глюкоза, мочева кислота, которые после фильтрации в первичную мочу поступают обратно в кровь.

Для количественной оценки выведения токсических веществ из организма через почки определяется концентрационный индекс: концентрация в моче/концентрация в плазме. Чем больше индекс, тем активнее выведение через почки. Напр., индекс метана 0,1, а индекс этанола – 1,3. Из этого следует, что этанол лучше выводится из организма через почки, чем метан.

О механизмах, лежащих в основе выведения токсических веществ через почки, можно судить и по соотношению их концентрации в моче и плазме крови. Если это соотношение близко к 100, в основе процесса лежит фильтрация; если существенно меньше 100, фильтрации сопутствует реабсорбция значительной части токсиканта; если больше 100, превалируют механизмы секреции ксенобиотика (табл. 5).

Таблица 5
Соотношение концентраций
в моче и плазме крови (моча/плазма)
некоторых органических соединений [25]

Вещество	Моча/плазма
Алифатические углеводороды	0,07-0,09
Хлорированные углеводороды	0,1-1
Кетоны	1-1,3
Алифатические спирты	1-1,3
Гликоли	3-5
Эфиры полигликолей	40-70
Динитро-о-крезол	0,2
Трихлоруксусная кислота	3
Конъюгированные фенолы	300

Выведение через желудочно-кишечный тракт. Выведение токсических веществ через желудочно-кишечный тракт начинается уже в ротовой полости, через слюну. Далее они попадают в печень, откуда выводятся с желчью. Токсические соединения, имеющие высокую полярность, молекулярную массу более 300, связанные с белками плазмы крови, активно переносятся в желчь против градиента концентрации. Вещества, поступающие в кровь, повторно в нее не всасываются, а выводятся через желудочно-кишечный тракт. Различают два вида факторов, которые влияют на выведение с желчью токсических веществ и их метаболитов: а) физико-химические свойства, связанные с молекулярной массой, структурой и полярностью молекулы; б) биологические, которые зависят от механизма связывания белками, выведения через почки, метаболизма.

Токсические вещества с желчью поступают в кишечник, где могут выделяться из организма или всасываться в кровь и выделяться уже через почки – с мочой. Однако воз-

можен и более сложный путь выведения их, они из кишечника поступают в кровь и снова возвращаются в печень, и весь цикл повторяется. Этот процесс называется печеночно-кишечной циркуляцией.

Печеночно-кишечная циркуляция способствует задержке токсических соединений в организме, что удлиняет токсический эффект. На печеночно-кишечную циркуляцию токсического вещества влияют следующие факторы: а) степень и скорость выведения соединения с желчью; б) активность желчного пузыря; в) судьба вещества в тонком кишечнике; г) судьба вещества после повторного всасывания из желудочно-кишечного тракта. Выведение через желудочно-кишечный тракт металлов осуществляется следующим образом: металл поступает в печень, из нее в желчь, далее в кишечник и выводится из организма в виде комплекса с желчными кислотами.

Выделение токсических веществ через печень. В отношении токсических веществ, попавших в систему кровоснабжения организма, печень выступает как орган выделения и метаболизма. Она выделяет химические вещества в желчь, причем не только экзогенные, но и эндогенные, – такие как желчные кислоты и пигменты, электролиты. Выделяющиеся вещества должны проходить через барьер, образуемый эндотелием печеночных синусов, базальной мембраной и гепатоцитами. Выделение токсических веществ печени осуществляется в два этапа: захват гепатоцитами в форме простой диффузии и выделение в желчь системой активного транспорта.

Токсические вещества, попавшие в гепатоциты, определяются в цитоплазме, в субклеточных фракциях. Гепатоциты синтезируют специальные белки, ответственные за выведение токсических веществ из клеток, – это так называемые мультиспецифичные переносчики органических анионов.

Молекулярная масса токсических веществ – важнейший фактор, определяющий путь их выведения. Попавшие в желчь вещества увеличивают ее осмотическое давление, что вторично способствует переходу в этот секрет воды и растворенных в ней ионов, т.е. токсические вещества, активно выделяющиеся в желчь, обладают желчегонным действием.

Скорость выведения некоторых веществ в желчь значительна, но это не означает, что с такой же скоростью вещество выводится из организма. Если с желчью выделяется липофильное вещество, то в просвете кишечника оно подвергается быстрой обратной резорбции и по системе портальной вены вновь поступает в печень. Поэтому жирорастворимые вещества задерживаются в организме. Их выведение возможно лишь в результате биологической трансформации в печени или почках. Путем связывания с желчью печени калом могут выводиться только плохо растворимые в жирах соединения.

Выведение токсических веществ и метаболитов через кишечник происходит в результате их неполного всасывания, билиарной экскреции и выделения слизистой желудочно-кишечного тракта.

Токсические вещества, выделяемые в кислую среду желудка, не всасываются обратно в кровь. Однако в кишечнике (щелочная среда) это вещество вновь превращается в неионизированную форму и всасывается обратно в кровь. Промывание желудка в этом случае необходимо: оно позволяет существенно ускорить выведение токсиканта.

Выведению с экскрементами подвержены тяжелые металлы в связанной с белками форме. Напр., выведение свинца существенно увеличивается при увеличении в рационе белковых продуктов.

Прочие пути выведения. К этим путям выведения относятся выделения через кожу, в частности с потом; через легкие; через материнское молоко; со слюной. Эти пути не играют существенной роли, но могут иметь значение в развитии интоксикации.

Выделение через легкие. Через легкие выделяются летучие (при температуре тела) вещества и летучие метаболиты нелетучих веществ. Основной механизм процесса – диффузия ксенобиотика, циркулирующего в крови, через альвеолярно-капиллярный барьер. Переход летучего вещества из крови в воздух альвеол определяется градиентом концен-

трации или парциального давления между средами. Решающими факторами, влияющими на выведение веществ являются: объем распределения ксенобиотика; растворимость в крови; эффективность легочной вентиляции; величина легочного кровотока.

Показателем скорости диффузии газообразных и летучих соединений через альвеолярно-капиллярный барьер является разница их парциальных давлений в крови и альвеолярном воздухе. Давление пара пропорционально концентрации в крови и обратно пропорционально растворимости. Поэтому у разных веществ с неодинаковой растворимостью, несмотря на одинаковую концентрацию, парциальное давление различно.

Растворимость газов и летучих веществ, эффективность вентиляции легких, интенсивность кровотока (минутного сердечного выброса) влияют на их выведение через легкие: чем меньше растворимость, тем быстрее выделяется вещество. Установлено, что при растворимости летучего токсического вещества в крови человека, близкой к нулю в нормальных физиологических условиях, время полувыведения химических веществ составляет примерно 13 мин.

Многие летучие токсические органические соединения легко выводятся с выдыхаемым воздухом. Таким путем выводятся двуокись углерода (углекислый газ) и этанол. Через легкие из организма выделяются летучие анестетики, летучие органические растворители, фумиганты. Метаболизм органических соединений проходит с образованием углекислого газа. Другой способ легочной экскреции реализуется с помощью альвеолярно-бронхиальных транспортных механизмов. В просвет дыхательных путей секретуются жидкость, сурфактант, макрофаги, содержащие токсические вещества. Секрет, а также адсорбированные на поверхности эпителия частицы аэрозоля выводятся затем из дыхательных путей по мукоцилиарному восходящему току. В течение часа после ингаляции более 90% частиц выводится из дыхательных путей в гортань, откуда вещества поступают в желудочно-кишечный тракт.

Через кожу выводятся органические токсические соединения (этанол, ацетон, фенол, сероуглерод, хлорированные углеводороды) и неорганические (ртуть, медь, мышьяк). Так, концентрация сероуглерода в поте втрое превышает его содержание в моче. Присутствие в поте химических веществ может привести к развитию дерматитов.

Многие токсические вещества (инсектициды, металлы) выводятся с материнским молоком, на что следует обратить внимание при оценке их опасности. Имеет значение выведение веществ с молоком кормящих матерей и с секретом потовых, сальных, слюнных желез – за счет простой диффузии. Возможно отравление новорожденных, питающихся молоком матери, которые принимают во время беременности кофеин, алкоголь, витамины, гормональные препараты, галогенсодержащие инсектициды, металлы.

Следует отметить, что количество молока, потребляемого новорожденным на единицу массы тела, может само по себе приводить к увеличению дозы вещества, получаемой детьми.

В слюне обнаруживаются органические соединения и металлы (ртуть, свинец). Однако заглатывание слюны может возвращать токсические соединения в желудок, т.е. они не удаляются из организма. В то же время анализ слюны на присутствие токсических веществ может заменить взятие плазмы крови для анализа.

Контрольные вопросы

1. Перечислите пути выведения токсических веществ из организма.
2. Охарактеризуйте понятие «Биотрансформация токсических веществ».
3. Перечислите виды выделения токсических веществ через почки.
4. Охарактеризуйте механизм фильтрации токсических веществ через почки.
5. Каков механизм секреции токсических веществ через почки?
6. Каков механизм реабсорбции токсических веществ через почки?
7. Каков механизм выведения токсических веществ через почки?
8. Каков механизм выведения токсических веществ с участием желчи?

9. Каков механизм выделения токсических веществ через печень?
10. Каков механизм выделения токсических веществ через легкие?
11. Каков механизм выделения токсических веществ через кожу?

Тема 8. Механизмы превращения токсических химических веществ в организме.

1. Описать механизмы биологической трансформации химических веществ в организме. Привести примеры.
2. Описать механизмы трансформации металлов в организме. Привести примеры.
3. Практическую работу оформить в виде научного обзора в формате А4.

Материалы, необходимые для выполнения практической работы.

Механизмы превращения токсических химических веществ в организме

Сущность метаболической трансформации. При описании процессов превращения токсических веществ в организме в другое производное (метаболит) используются термины «метаболическая трансформация», или «биотрансформация». Метаболическая трансформация приводит к образованию полярных и водорастворимых производных токсических веществ, которые могут с большой легкостью выводиться из организма. Кроме того, при этом процессе образуются менее токсичные химические вещества. Следует отметить, что многие метаболиты обладают более высокой токсичностью, чем исходные вещества. Некоторые соединения не поддаются (устойчивы) к метаболической трансформации (сильные кислоты и основания, барбитал, галогенизированный бензол) и поэтому выводятся медленно.

Усиление метаболической трансформации предполагается, когда соединение оказывается более токсичным при пероральном (через желудок) введении (поступлении), чем при внутривенном. При этом проявление биологического эффекта отделено значительным периодом от момента поступления вещества в организм. Начальная фаза метаболизма может существенно отразиться на токсических свойствах соединения, – а именно: активность вещества может быть усилена или ослаблена. В этом случае представление о механизмах биотрансформации, о последовательности и скорости превращения веществ в организме могут быть использованы для замедления или ускорения образования метаболита или ускорения его связывания, т.е. изменения токсических свойств вещества. Это может быть использовано для профилактики, патогенетической терапии и для диагностики интоксикации.

Метаболическая трансформация осуществляется в печени при участии ферментов, которые находятся в растворимой, митохондриальной и микросомальной фракциях клетки. В протоплазме клеток есть тончайшая сеть структур, – эндоплазматическая сеть (эндоплазматический ретикулум). Она получила название микросомальной фракции, и главная ее особенность – высокая ферментативная активность. Ферменты, метаболизирующие токсические вещества, в незначительных количествах определены также в клетках желудочно-кишечного тракта, почек, легких, плаценты и крови. Микрофлора кишечника участвует и в метаболической трансформации посредством ферментативных реакций.

Биохимические превращения, возникающие при воздействии ферментных систем организма, можно условно подразделить по видам реакций на четыре основные группы: окислительные; восстановительные; реакции гидролиза; реакции синтеза.

Метаболическая трансформация токсического вещества может осуществляться различными методами (путями), которые включают проведение нескольких биохимических

реакций. Последовательность появления биохимических реакций и метаболических превращений определяются множеством факторов – таких как количество (доза) и агрегатное состояние токсического вещества, возраст, пол и параметры окружающей среды. Метаболизм происходит в основном по пути окисления и восстановления, а также связывания (конъюгации) с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами. Реакции связывания (конъюгации) можно рассматривать как полную, т.е. истинную детоксикацию токсических веществ.

Биологическая трансформация. Токсические вещества в организме подвергаются биологической трансформации, т.е. превращению в форму, удобную для выведения из организма. Метаболизм токсикантов проходит в две фазы (рис. 7).

В первой фазе окислительно-восстановительного и гидролитического превращения молекула вещества становится растворимой в воде. Во второй фазе происходят синтетические процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами. Процессы метаболизма у животных и человека проходят неодинаково, что связано со специфическим действием веществ (энзимов), участвующих в этих превращениях. Следствиями превращения молекул токсических веществ являются: ослабление или усиление токсичности; изменение характера токсического действия; инициация, или первоначальный толчок развития токсического процесса.

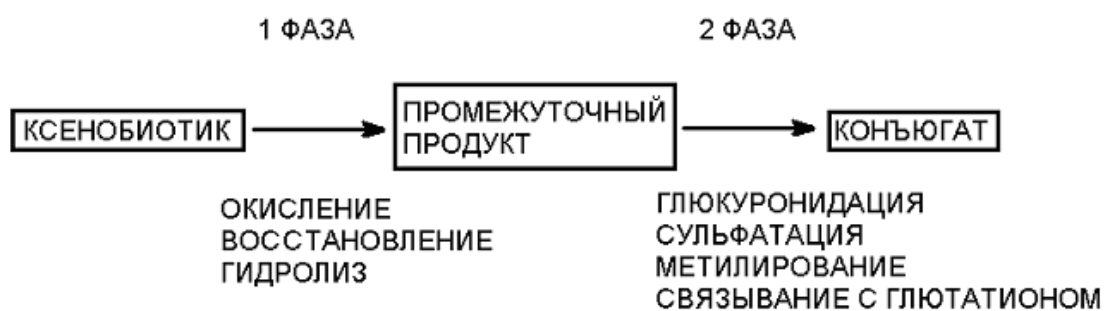


Рис. 7. Фазы метаболизма токсикантов [25].

Метаболизм токсических веществ сопровождается образованием продуктов, существенно уступающих по токсичности исходным веществам. Утрата токсикантом токсичности в результате биологической трансформации обозначается как детоксикация. В процессе метаболизма веществ образуются более токсичные соединения, совершенно иначе действующие на организм, чем исходные вещества. Так, спирты (этиленгликоль), действуя целой молекулой, вызывают седативно-гипнотический эффект (опьянение, наркоз). При их биологическом превращении образуются альдегиды и органические кислоты (щавелевая кислота), способные повреждать паренхиматозные органы (печень, почки). Низкомолекулярные вещества, являющиеся аллергенами, подвергаются в организме метаболическим превращениям с образованием реакционноспособных промежуточных продуктов. Так, амино- и нитрогруппы токсических веществ в процессе метаболизма превращаются в гидроксилламины, взаимодействующие с протеинами крови и тканей, образуя антигены. При повторном поступлении таких веществ в организм, помимо специфического действия, развиваются аллергические реакции.

Процесс метаболизма токсического вещества – пусковое звено в развитии интоксикации, оно инициирует мутагенное, канцерогенное, цитотоксическое действие. Напр., галогенированный бензол, нафтанол инициируют эти действия. Образование токсичных продуктов метаболизма называется токсификацией, а продукты биотрансформации, обладающие высокой токсичностью, – токсичными метаболитами. Токсичный метаболит – нестабильный продукт, подвергающийся дальнейшим превращениям, называется промежу-

точным или реактивным метаболитом. Реактивные метаболиты – это вещества, которые вызывают повреждение биологических систем на молекулярном уровне за счет электрофильности. Эти вещества вступают во взаимодействие с молекулами белков и нуклеиновых кислот, содержащих атомы кислорода, азота, серы, которые вызывают окисление токсикантов.

Первая фаза метаболизма – это этап биотрансформации, в ходе которого к молекуле присоединяются функциональные полярные группы путем окисления или восстановления молекул (оксидоредуктаза, эстераза, амидаза). Вторая фаза метаболизма – это этап биологической конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, – такими как глутатион, глюкуроновая кислота, сульфат. В процессе биологических превращений липофильный (и, следовательно, трудно выводимый) токсикант становится гидрофильным продуктом, что обуславливает возможность его быстрой экскреции (удаления). Напр., биологическая трансформация бензола, который в 1-й фазе метаболизма обеспечивает превращение жирорастворимого вещества в полярный продукт путем включения в молекулу гидроксильной группы; при этом образуется фенол. Фенол взаимодействует с эндогенным сульфатом, образуя фенилсульфат, который хорошо растворяется в воде и вследствие этого быстро выводится из организма.

Печень содержит разнообразные и активные ферменты биотрансформации, а портальная система обеспечивает прохождение токсических веществ, поступивших в желудочно-кишечный тракт, через печень, еще до того, как они поступят в общий кровоток. Сеть печеночных капилляров, огромная площадь контакта между кровью и поверхностью гепатоцитов обуславливают высокую эффективность печеночной биотрансформации токсических веществ на клеточном уровне (рис. 8).



Рис. 8. Локализация этапов метаболических превращений [25].

Продукты первой фазы метаболизма поступают в общий кровоток и оказывают действие на органы и системы организма. Печень выбрасывает в кровь также продукты второй фазы метаболизма. Из крови продукты превращения захватываются почками, легкими, кишечником, повторно печенью для экскреции с желчью. С желчью метаболиты поступают в кишечник, где частично реабсорбируются и повторно поступают в печень (цикл печеночной рециркуляции).

Энзимы, участвующие в метаболизме, локализованы внутри клеток и определяются в растворимой фракции цитозоля, митохондриях, в гладком эндоплазматическом ретикулуме (табл. 6).

Таблица 6
Реакции метаболизма токсикантов и локализация энзимов
внутри гепатоцита (I и II фазы)
I-я ФАЗА МЕТАБОЛИЗМА

ТИП РЕАКЦИИ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ
1. Окисление:	
Гидроксилирование	микросомы
Декарбоксилирование	микросомы
Образование оксидов	микросомы
Десульфуривание	микросомы
Дегалогенирование	микросомы
Окисление спиртов	микросомы, цитозоль
Окисление альдегидов	цитозоль
2. Восстановление:	
Восстановление альдегидов	цитозоль
Азо-восстановление	микросомы
Восстановление нитросоединений	микросомы, цитозоль
3. Гидролиз:	
Расщепление эфиров	микросомы, цитозоль
Расщепление амидных связей	микросомы, цитозоль

2-я ФАЗА МЕТАБОЛИЗМА

ТИП РЕАКЦИИ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ
Конъюгация с глюкуроновой кислотой	микросомы
Конъюгация с сульфатом	цитозоль
Актирование	микросомы, цитозоль
Конъюгация с глутатионом	цитозоль
Гликозилирование	цитозоль

Под микросомальным окислением имеются в виду реакции, катализируемые ферментами, содержащимися в микросомах эндоплазматического ретикулума (микросомальные оксигеназы смешанной функции). Окислению микросомальными ферментами (энзимами) подвергаются разнообразные по строению органические липоидорастворимые соединения. В основе этих реакций – гидролитическое расщепление (гидроксилирование). Эти реакции протекают с участием молекулярного кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата в восстановленной форме (НАДФН). Гидроксилирование осуществляется рядом сопряженных окислительно-восстановительных этапов, которые можно представить в упрощенном виде: восстановленный НАДФН превращает кислород в активную молекулярную форму. При этом активированный кислород в присутствии гидроксилаз гидроксилирует (расщепляет) токсическое вещество, что и является первой фазой реакции окисления.

Особое значение для биологической трансформации токсических веществ имеют микросомальные энзимы клеток гладкого эндоплазматического ретикулума. Ферменты микросом не окисляют аминокислоты, нуклеотиды, сахара, для которых существуют специфические пути превращения. Однако в метаболизме стероидов микросомальные оксидазы участвуют наряду со специфическими ферментными комплексами. При микросомальном окислении образуются реакционно способные промежуточные продукты, из которых одни

нестабильны и подвергаются дальнейшему превращению, другие достаточно устойчивы и откладываются в клетках тканей.

Цитохром Р-450 представляет собой семейство ферментов, локализуемых в эндоплазматическом ретикулуле. Наличие специфических форм ферментов обусловлено генетическими механизмами, а повышение содержания в тканях изоферментов сопровождается (индуцируется) действием на организм токсикантов – лекарств, ядов, экотоксинов. Реакции микросомального окисления, протекающие при участии цитохром Р-450 зависят от содержания в среде кислорода и НАДФН. Молекулярный кислород активируется цитохромом Р-450, образуя микросомальный монооксигеназный комплекс. Установлены основные закономерности протекания ферментативных процессов с участием микросомального комплекса (рис. 9).

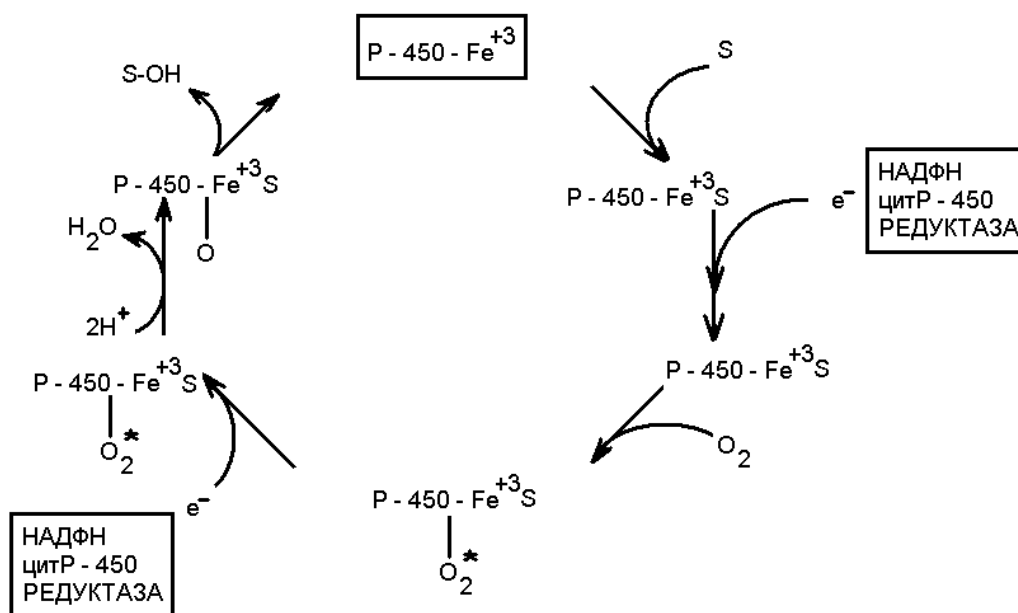


Рис. 9. Превращение субстрата при участии цитохром Р-450 [25].

На начальном этапе токсикант (S) вступает во взаимодействие с окисленной формой цитохрома Р-450. Затем к этому комплексу с помощью НАДФН-зависимой цитохром Р-450 редуктазы присоединяется электрон, донором которого является восстановленный НАДФН. Затем комплекс взаимодействует с кислородом. После взаимодействия со вторым электроном (донор – НАДФН) происходит активация связанного с цитохромом кислорода, который приобретает способность связывать протоны и образовывать воду. Образовавшаяся при этом форма цитохрома Р-450 гидроксилирует субстрат, окисляет токсикант, что и является основным механизмом биотрансформации в первой фазе метаболизма.

Под микросомальным окислением подразумеваются реакции, катализируемые ферментами, содержащимися в микросомах эндоплазматического ретикулула (микросомальные оксигеназы смешанной функции). Окислению микросомальными ферментами подвергаются разнообразные по строению органические липодорастворимые соединения. В основе этих реакций, протекающих с участием молекулярного кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата в восстановленной форме (НАДФН), – гидролитическое расщепление (гидроксилирование). Реакции гидроксилирования протекают по сопряженным окислительно-восстановительным этапам, которые можно представить в следующем упрощенном виде. Восстановленный НАДФН превращает кислород в активную молекулярную форму; при этом активированный кислород в присутствии различных гидроксилаз расщепляет токсическое вещество. Это – первая фаза реакции окисления.

Цитохром Р-450 катализирует окисление всех классов органических молекул. Субстрат для ферментов – простые молекулы (хлороформ, стероид) – и сложные гетероцикличе-

ские соединения (напр., антибиотик циклоспорин). Цитохром Р-450 катализирует также восстановление некоторых биосубстратов, – напр., четыреххлористого углерода, галотана, некоторых других галогенированных углеводородов с образованием свободных радикалов. Такое необычное превращение реализуется в условиях пониженного парциального давления кислорода в тканях.

Метаболизм полициклических и ароматических углеводородов (канцерогенов) сопровождается образованием реакционно-способных промежуточных продуктов метаболизма. Эпоксид, возникающий в процессе метаболизма, подвергается неэнзиматическому гидролизу с образованием конъюгата с глутатионом, которые выделяются из организма в виде производных меркаптуровой кислоты. При этом токсичность вещества возрастает (сульфон иприта токсичнее исходного вещества).

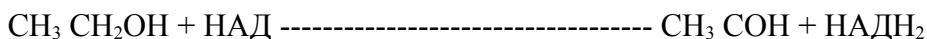
Пероксидазы участвуют в разрушении перекиси водорода, образуя воду и спирты. Эти реакции способствуют возникновению побочных продуктов, обладающих окислительными свойствами (ароматические амины, фенолы, гидрохиноны, алкены, полициклические ароматические углеводороды).

Напр., пероксидаза эозинофилов разрушает перекись водорода, продуцируемую в легких клетками крови. В последующем при восстановлении гидроперекисей окисляются содержащиеся в тканях токсические вещества. Дегидрирование токсических веществ происходит в организме в форме гидроксилирования для спиров и альдегидов при участии алкоголь- и альдегиддегидрогеназ. Благодаря активности энзимов печень относится к основному органу метаболизма первичных и вторичных алифатических и ароматических спиртов. В результате окисления образуются альдегиды, которые угнетают активность алкогольдегидрогеназы. В превращении альдегидов в кислоты (напр., хлоралгидрата в трихлоруксусную кислоту) принимает участие альдегиддегидрогеназа. В процессе метаболизма метанола, этиленгликоля образуются высокотоксичные промежуточные (формальдегид, гликолиевый альдегид) и конечные (муравьиная кислота, оксалат) продукты. Дегидрирование – основа превращений бензойной кислоты в гиппуровую.

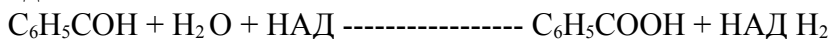
Немикросомальные реакции окисления, восстановления и гидролиза. Имеется множество ферментных систем, катализирующих превращение как эндогенных, так и экзогенных субстратов. В качестве примера можно привести содержание в гомогенатах органов (печени, почек, легких) фермента алкогольдегидрогеназы, которая быстро окисляет многие первичные спирты (метилловый, гексилловый, гептиловый, нониловый и дециловый) в соответствующие альдегиды. Для этих реакций необходим кофермент НАД, НАДФ при участии

цитохрома

Р-450:

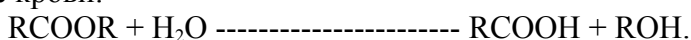


Окисление алифатических (формальдегид, ацетальдегид, акролеин, пропиональ) и ароматических альдегидов (бензойный альдегид, нитробензальдегид, коричный альдегид) в соответствующие карбоновые кислоты выполняют ферменты альдегидоксидаза и ксантинооксидаза:



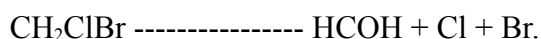
Известно несколько типов немикросомального восстановления – восстановление двойных связей, дисульфидов, сульфоксидов.

Гидролитическому расщеплению подвергаются сложные эфиры и амиды кислот. В этом процессе участвуют ферменты (эстеразы, амидазы), которые находятся в печени и в плазме крови:



Биотрансформация галогенсодержащих соединений (хлористый и бромистый этил и метилен, четыреххлористый углерод, дихлорэтан) может происходить также путем гидролитического дегалогенирования в печени и почках с образованием свободных хлор- или бром-ионов и соответствующих продуктов гидролиза:





В тканях организма содержатся ферменты, восстанавливающие молекулы токсических веществ. Это нитрозоредуктазы (превращающие группы нитритов в аммиак), нитроредуктазы (восстанавливающие нитраты до нитритов), азоредуктазы (восстанавливающие азогруппы до первичных аминов), дегалогеназы (восстанавливающие дегалогенирование гексахлорана, ДДТ).

Энзим эстеразы (кокарбоксилаза) обеспечивает гидролиз эфиров холина, прокаина, фосфора, изменяя при этом биологическую активность веществ. В первой фазе биологической трансформации молекул токсических веществ усиливается полярность, что уменьшает их способность растворяться в липидах, ускоряя выделение с мочой. В табл. 7 приведены реакции конъюгации токсических веществ.

Таблица 7

Основные реакции конъюгации токсикантов (J. Caldwell, 1979)

Реакция	Присоединяемый агент	Функциональная группа ксенобиотика
А. Реакции, протекающие при участии активированных форм присоединяемых агентов		
Конъюгация с глюкуроновой кислотой	УДФ-глюкуроновая кислота	-OH; -COOH; NH ₂ ; -NR ₂ ; -SH; -CH
Конъюгация с глюкозой	УДФ-глюкоза	-OH; -SH; COOH; =NH
Сульфатация	ФАФС	-OH; -NH ₂ ; -SH
Метилирование	S-аденозилметионин	-OH; -NH ₂
Ацетилирование	Ацети-КоА	-OH; -NH ₂
Детоксикация цианида	Сульфон-сульфид	-CN ⁻
Б. Реакции, протекающие при участии активированных форм ксенобиотиков		
Конъюгация с глутатионом	Глутатион	Ареноксины; эпоксины; галогенированные алкильные и арильные углеводороды
Конъюгация с аминокислотами	Глицин; глутамин; орнитин; таурин; цистеин	-COOH

Аминогруппы ароматических веществ подвергаются ацетилированию, т.е. реакция взаимодействия токсических веществ (ароматических аминов), имеющих в своем составе аминогруппы, с источником ацетильных групп в организме – ацетил-КоА (КоА – S – СОСН₃).

Так, уксусная кислота переносится на аминогруппу в форме ацетил-КоА с помощью трансфераз, в частности амин-N-ацетилтрансферазы:

Кроме уксусной, кислоты жирные, карболовая, бензойная и фенилуксусная вступают во взаимодействие с аминогруппой, образуя конъюгаты. Реакции синтеза и конъюгации. После первичных реакций биотрансформации токсические соединения могут приобретать химически активные группы (ОН, СООН, NH₂, SH и др.), которые вступают в реакции конъюгации с легкодоступными эндогенными субстратами – глюкуроновой кислотой, сульфатом, уксусной кислотой, аминокислотами. Связывание токсических веществ с этими эндогенными субстратами приводит к образованию полярной молекулы, которая легко выделяется из организма с мочой. Механизм образования конъюгатов относится к сложно-

му биохимическому процессу, связанному с участием специфических ферментов, которые активизируют эндогенный субстрат.

Глюкуроновая конъюгация. Связывание токсических веществ с глюкуроновой кислотой – универсальная реакция у всех млекопитающих. Источник глюкуроновой кислоты – глюкоза или ее предшественники. Под влиянием аденозинтрифосфата (АТФ) активизируется глюкоза, которая при содействии специфического кофермента уридинфосфата (УДФ) превращается в глюкуроновую кислоту, а последняя связывается с токсическими веществами, образуя глюкорониды. Если глюкуроновая кислота (альдегидная составляющая) реагирует с гидроксильной группой токсического вещества, образуются простые эфиры глюкоронидов, а в случае реагирования с кислотной группой – сложные эфиры.

Глюкуроновая кислота активно присоединяется к молекулам алифатических и ароматических спиртов, органических кислот, серосодержащих соединений. Конъюгация приводит к образованию эфиров глюкуроновой кислоты – глюкоронидов. По принципу глюкуроновой конъюгации происходит биологическая трансформация стероидов и билирубина. В кишечнике под влиянием глюкуронидазы, энзима кишечной микрофлоры, глюкорониды расщепляются с образованием веществ, способных к реабсорбции и обратному поступлению в кровь (кишечно-печеночная циркуляция).

Сульфатная конъюгация протекает по типу реакции с образованием сложных эфиров токсических веществ (реакция с кислотной группой). В начальной фазе этих реакций происходит активация сульфата, протекающая с затратой энергии при участии АТФ и ферментов микросомальной фракции печеночных клеток. При этом образуется 3-фосфоаденазин-5-фосфосульфат (ФАФС), который непосредственно реагирует с токсическими соединениями под влиянием фермента сульфотрансферазы (сульфокиназы), отличающейся специфическим действием.

С сульфатами реагируют фенолы, первичные алифатические спирты, аминосоединения. Токсические вещества, содержащие фенольные группы, выделяются из организма в виде конъюгатов с сульфатом. Эндогенные сульфаты взаимодействуют с ароматическими аминами. Система конъюгации сульфата локализуется в цитозольной фракции гепатоцитов. Выявлено, что сульфатация является системой «с высоким сродством, но малой мощностью», глюкуронидирование – «малым сродством, но с высокой мощностью».

Органические вещества посредством атомов водорода и галогенов взаимодействуют с SH-группами цистеина, ацетилцистеина, глутатиона, что приводит к детоксикации этих веществ.

Молекулы токсических веществ, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы (адреналин, норадреналин, дофамин), подвергаются метилированию.

Метилирование. В реакции метилирования основной источник метильных групп – метионин, который при участии АТФ превращается в кофермент S-аденозилметионин. Под влиянием фермента метилтрансферазы этот кофермент отдает метильные группы токсическому веществу, тем самым обезвреживая его.

При действии бактериальных энзимов кишечной флоры расщепляются продукты второй фазы метаболизма, поступающие в кишечник с желчью с образованием глюкоронидов и сульфатов. Анаэробная среда кишечника позволяет восстанавливать нитроароматические соединения до аминов, которые поступают в печень, где вновь подвергаются разрушению.

Активность энзимов определяется генетическими особенностями организма, зависит от пола, возраста и условий окружающей среды. Возможности организма метаболизировать токсические вещества детерминированы генетически. Пониженная активность цитохромР-450 и ацетилирования ароматических веществ приводит к развитию аллергических реакций, вызываемых химическими веществами.

В опытах на лабораторных животных (грызунах) показано, что организм взрослых самцов крыс быстрее разрушает гексабарбитал, аминопирин, аминофенол. Кастрация снижает скорость метаболизма токсических веществ. Организм новорожденных чувствителен

к воздействию токсических веществ. Токсический процесс – следствие накопления в организме исходных продуктов и промежуточных метаболитов. В старческом возрасте интенсивность метаболизма понижается, поскольку уменьшается интенсивность печеночного кровотока и хронических патологических процессов в печени. Токсические вещества, поступающие в организм, не влияют на активность энзимов метаболизма. Повышают активность энзимов индукторы, угнетают – ингибиторы.

Индукторы – жирорастворимые органические вещества – повышают активность более чем одного энзима при повторном введении токсических веществ. Так, повторное введение фенобарбитала белым крысам-самцам увеличивает резистентность животных в 1,5 раза к высокотоксичным фосфорорганическим соединениям (зарин, зоман), чувствительность экспериментальных животных к цианидам. Токсичность других веществ при этом существенно возрастает, усиливается токсичность четыреххлористого углерода, бромбензола, иприта.

Увеличение деятельности микросомальных ферментов в организме человека – следствие вредных привычек (употребление табака, прием алкоголя, наркотиков). Чем менее токсично вещество, тем выше вероятность того, что в основе токсического процесса лежат действия реактивных промежуточных продуктов метаболизма (рис. 10).

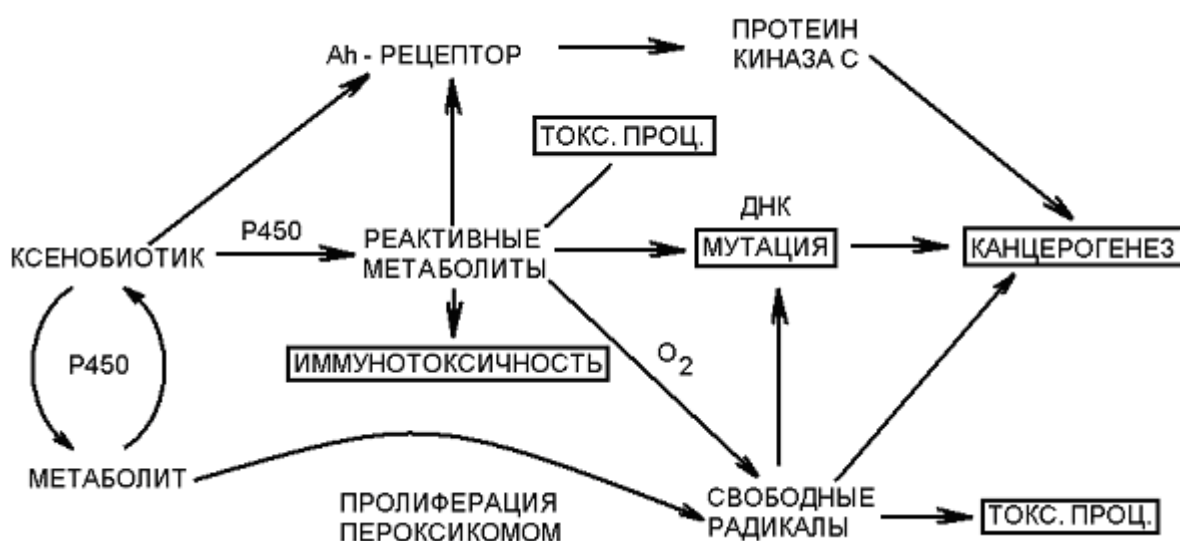


Рис. 10. Роль метаболических превращений токсиканта в развитии различных форм токсического процесса [25].

Синтез меркаптуровых кислот. Меркаптуровые кислоты являются S-арил- или S-алкил- N-ацетилцистеинами с общей формулой $R - S - CH_2 (NH - COCH_3) - CH - COOH$. Меркаптуровые кислоты образуются в организме при поступлении в него ароматических углеводов, галоген- или нитропроизводных алифатических и ароматических углеводов. Образование их многоступенчато: а) реакция ароматического соединения с глутатионом (производного глюкуроновой кислоты); б) превращение глутатиона в цистеиновое производное; в) реакция ацелирования. При этом образуются премеркаптуровые кислоты, которые выделяются из организма с мочой. Если добавить в мочу минеральную кислоту, образуется меркаптуровая кислота, по количеству которой можно судить о степени обезвреживания токсического вещества.

Некоторые вещества активируются уже в ходе однократного превращения, другие – в результате многоступенчатых превращений, локализующихся в разных органах и тканях. Одни метаболиты проявляют свое пагубное действие непосредственно в месте образования, другие способны мигрировать, производя эффект в других органах. С.А. Куценко [25] рассматривает три модели механизмов, связывающих метаболизм токсиканта с процессами формирования повреждений органов и систем.

Модель № 1. Орган – мишень действия токсиканта – содержит весь набор ферментов, необходимых для биологической активации токсиканта. При этом образуется реактивный метаболит, не способный к диффузии за пределы клеток, в которых он образовался (табл. 8).

Модель № 2. Эта модель применима к веществам, первично метаболизируемым в печени. Однако обязательный этап их метаболизма – превращение в других органах, напр., в кишечнике. Орган-мишень содержит ферменты, отсутствующие в печени, напр., ферменты катаболизма конъюгатов глутатиона (почки), пероксидазы (почки, лейкоциты, костный мозг), некоторые подтипы цитохромР-450. Первичные метаболиты – химически инертные вещества, вторичные – обладают высокой реакционной способностью, достаточной для того, чтобы вызывать повреждение органа в котором они образуются (табл. 9).

Модель № 3. Эта модель применима к химическим соединениям, вызывающим повреждение органов и тканей в биологической активации токсикантов (табл. 10). Органы-мишени – периферические нервные стволы, не содержащие ферментов метаболизма, и легкие с высокой метаболической активностью. Общее между ними то, что они не в состоянии преобразовать токсическое химическое вещество, вызывающее их повреждение. Основа для развития токсического процесса – поступление с притекающей кровью большого количества метаболита, активный захват метаболитов, недостаточность механизмов детоксикации, высокая чувствительность клеток органа к метаболиту, недостаточность механизмов репарации повреждений.

Таблица 8

Классификация токсикантов по способу биотрансформации – модель № 1

Соединения	Орган-мишень	Ферменты	Метаболиты	Эффект
Ароматические амины: бензидин α -нафтиламин	почки, печень	ПО*, НАТ*, СТ*, Р-450	диимины свободные радикалы	канцерогенез
Арилгидроксамовые кислоты: ацетаминофлюорен	почки	Р-450, СТ*	Н,О-сульфэфины	канцерогенез
биспиридины: паракват дикват	легкие, печень	ФПР*	свободные радикалы	повреждение органа
Фураны: 3-метилфуран	легкие, печень, почки	Р-450	эпоксиды	повреждение органа
Галогеналканы: а) галотан, ССl ₄	легкие, печень, почки	Р-450	радикалы	повреждение органа

б) CHCl_3 трихлорэтан	печень, почки	Р-450	ацил-галогены	повреждение органа
в) дихлорэтан дибромэтан	легкие, кишечник, яички	GST	ионы эписульфониума	канцерогенез
Галогеналкены: дихлорэтилен трихлорэтилен	легкие, печень, почки	Р-450	ацилгалогены альдегиды эпоксиды	повреждение органа канцерогенез
Галогенсодержащие ароматические соединения: бромбензол хлорбензол ПГБФ	легкие, печень, почки	Р-450	ареноксиды хиноны	повреждение органа
Гидразины: диметилгидразин	печень, кишечник	Р-450, ФМО	диазометан метил-радикалы ионы диметилдиазониума	канцерогенез
Нитрозамины: диметилнитрозамин	печень, желудок, легкие	Р-450	ион-метилдиазониум	канцерогенез
ПАУ: бенз(а)пирен	легкие, кожа, молочная железа	Р-450 ПО*, ЭГ*	ареноксид хиноны	канцерогенез, повреждение органа
Пирролины: монокроталин	печень	Р-450	пирролы	канцерогенез
Сульф-тионовые соединения: тиоацетамид сероуглерод	печень, легкие	Р-450 ФМО	S-оксиды S,S-диоксиды атомарная сера	канцерогенез, повреждение органа
Нитроароматические соединения: нитрофурантион	легкие, печень	ФПР	радикалы	повреждение органа

*ПО – пероксидаза, NAT – амин-N-ацетилтрансфераза, ST – сульфотрансфераза, ФПР – флавопротеинредуктаза, ЭГ – эпоксигидраза.

Таблица 9

Классификация токсикантов по способу биотрансформации – модель № 2

Соединения	Первичн. токс. метаболит	Орган-мишень (энзимы)	Токсичный метаболит	Эффект
Ароматические углеводороды: бензол	фенол гидрохиноны катехолы	клетки костного мозга (МП*)	хиноны	повреждение клеток
Галогеналканы: гексахлорбутадифенил	конъюгат глутатиона	почки (ГТП*, ДП*, Л*)	тионацилгалоиды тиокетоны	повреждение органа
Нитроароматические соединения: 2,6-динитротолуол	динитробензиловый спирт глюкурониды	печень (P-450, СТ)	гидроксил амины S-эфиры	канцерогенез

*ГТП – глутамилтранспептидаза, ДП – дипептидаза, Л – β-лиаза, МП – миелопероксидаза.

Таблица 10

Классификация ксенобиотиков по способу биотрансформации – модель № 3

Соединения	Орган биоактивации (энзимы)	Метаболиты	Орган-мишень	Эффект
Алканы: гексан	печень (P-450, АДГ*)	2,5-дикетоны	нервные стволы	повреждение органа
Ароматические амины: α-нафтиламин	печень (P-450, ФМО, УДФГТ)	N-глюкурониды	эпителий мочевого пузыря	канцерогенез
Гликоли: этиленгликоль	печень (АДГ, АлДГ*)	оксалат	почечные каналы	повреждение органа
Галогеналкены: винилхлорид	гепатциты (P-450)	эпоксид	эндотелий сосудов печени	канцерогенез
Гидразины: диметилгидразин	гепатциты (P-450)	диазометан	эндотелий сосудов печени	канцерогенез
N-нитрозамины: диметилнитрозамин	гепатциты (P-450)	α-гидрокси-N-нитрозамины	эндотелий сосудов печени	канцерогенез
Пирролины: пирролизидиновые алкалоиды	печень (P-450)	пирролы	эндотелий сосудов легких	повреждение органа

*АДГ – алкогольдегидрогеназа, АлДГ – альдегиддегидрогеназа.

Трансформация металлов. Металлы при поступлении в организм могут многократно изменять свою форму. В организме они существуют в виде комплексов с белками, нуклеиновыми кислотами. Исключение составляют щелочные и щелочно-земельные метал-

лы, находящиеся в ионной форме или в форме легкогидролизуемых комплексов. В то же время металлы активно соединяются с биокомплексонами – OH, COOH, PO₃H, лимонной кислотой. В реакции соединения с аминокислотами вступают ртуть, медь, никель, свинец, цинк, кадмий, кобальт, марганец, магний, кальций, барий. В реакции взаимодействия через SH-группы вступают мышьяк, ртуть, серебро, свинец, кадмий, цинк, кобальт, а через COOH-группы – медь, никель, цинк, магний, кальций.

Напр., токсикодинамика отравлений мышьяком включает блокирование сульфгидрильных групп ферментных белков (тиоловый яд). Мышьяк блокирует фермент пириват дегидрогеназу, что снижает образование ацетил-CoA и концентрацию циклически активной лимонной кислоты. При этом образование АТФ также снижается за счет уменьшения глюконеогенеза. В то же время мышьяк блокирует ферменты глутатионредуктазу, глутатионсиктетазу, глюкозофосфатдегидрогеназу, что снижает образование глутатиона. В итоге происходит замедление метаболизма мышьяка в организме.

Ртуть, попадая в кровь, частично связывается с белками плазмы и ферментными элементами. Липофильность органических соединений ртути приводит к тому, что эти органические соединения избирательно накапливаются в богатых липидами тканях, в частности в нервной системе.

Свинец при попадании в желудочно-кишечный тракт всасывается в кровь из желудка и тонкого кишечника, причем желудочный и кишечный соки повышают растворимость и всасываемость солей этого металла. При этом свинец поступает в печень, кровяное русло, частично выводится из организма с желчью. В крови коллоидный фосфат свинца связывается с белками и g-глобулином эритроцитов.

Свинец угнетает синтез гемаглютина, повреждает генетический материал, оказывает токсическое действие на нервную систему, сосуды, почки. Он нарушает синтез порфиринов, блокирует дегидратазу, подавляет активность SH-содержащих ферментов, угнетает окислительное декарбоксилирование пировиноградной и окисление жирных кислот. Все это приводит к нарушению энергетических процессов клетки, белкового, углеводного, липоидного и витаминного обменов.

Накопление металлов в организме происходит в виде комплексов во многих тканях и органах. Эти комплексы в большинстве случаев специфичны. Напр., уран образует прочные комплексы с аминокислотами, откладывается в тканях и органах, содержащих карбоксильные и фосфорильные (PO) группы. Металлопротеидный комплекс свинца в печеночных клетках содержит глутаминовую и аспарагиновую кислоты, а в клетках почек – глицин, треонин, аланин, цистеин, глутамин, аспарагин (аминокислоты).

Металлы, имеющие переменную валентность, в организме окисляются и восстанавливаются. Биологическому окислению подвергаются уран и плутоний. Так, четырехвалентный плутоний переходит в шестивалентный. Многовалентные мышьяк, селен, хром, ванадий, марганец и свинец могут восстанавливаться до трехвалентного состояния и при этом легко комплексоваться с белками. Пятивалентный мышьяк (As₅) в тканях медленно восстанавливается до более токсичного трехвалентного (As₃). Мышьяковистый водород, поступив в кровяное русло, проникает в эритроциты и взаимодействует с кислородом оксигемоглобина, окисляясь до мышьяковистого ангидрида. Промежуточный продукт метаболизма – коллоидный мышьяк – оказывает гемостатическое действие. После распада эритроцитов образуется мышьяковистая кислота. Селен, теллур, сера вступают в реакции метилирования; при этом образуются летучие диметилловые производные, удаляемые из организма [17, 28, 41].

Особенности метаболической трансформации. Протекание метаболических реакций в организме однотипно для млекопитающих, но имеются исключения. Напр., реакции ацетилирования ароматических аминов не отмечаются у собак, а глюкорониды не образуются у кошек. А реакция глутаминовой конъюгации, отличаемая у человека, отсутствует у других млекопитающих, кроме шимпанзе.

Скорость метаболической трансформации токсических веществ изменяется в зависимости от вида, возраста и пола млекопитающих. В.А. Филов показал, что константа скорости реакции гидролиза бутилацетата кровью человека (0,025) и животных (0,01-0,2) различна и отличается на несколько порядков. Скорость превращения бензола в гомогенатах печени человека и животных составляет соответственно 1,27 и 1,07- 1,4 мкг/г в час [50].

В молодом возрасте токсический эффект проявляется быстрее и более агрессивен, что связано с недостаточной активностью микросомальных ферментов. Женские особи более чувствительны к действию токсических веществ, чем мужские. Это связано с тем, что мужские половые гормоны, усиливают деятельность микросомальных ферментов.

Контрольные вопросы

1. Дайте характеристику метаболической трансформации токсических веществ.
2. Охарактеризуйте фазы метаболизма токсических веществ.
3. Охарактеризуйте механизм метаболизма токсических веществ в печени.
4. Охарактеризуйте первую фазу механизма метаболизма токсических веществ в печени.
5. Охарактеризуйте вторую фазу механизма метаболизма токсических веществ в печени.
6. Охарактеризуйте механизм ацетилирования при метаболизме токсических веществ.
7. Охарактеризуйте процесс глюкуроновой конъюгации.
8. Охарактеризуйте процесс сульфатной конъюгации.
9. Охарактеризуйте механизм метилирования при метаболизме токсических веществ.
10. О чем свидетельствует синтез меркаптуровых кислот?
11. Охарактеризуйте механизм формирования повреждения органов и систем под влиянием токсических веществ.
12. Какие особенности имеет механизм трансформации металлов?
13. Охарактеризуйте особенности механизма метаболизма мышьяка.
14. Охарактеризуйте особенности механизма метаболизма ртути.
15. Охарактеризуйте особенности механизма метаболизма свинца.

Тема 9 . Оценка токсичности технических жидкостей.

Задание.

1. Создать таблицу физико-химических свойств этиленгликоля, хлорированных углеводов, метилового спирта.
2. Написать химическую реакцию разложения этиленгликоля в организме.
3. Составить схему острого отравления этиленгликолем, хлорированными углеводородами, метиловым спиртом.
4. Составить схему оказания первой помощи при остром отравлении:
 - а) этиленгликолем;
 - б) эфирами этиленгликоля;
 - в) хлорированными углеводородами;
 - г) метиловым спиртом.

Технические жидкости используют в качестве растворителей, антифризов, горючих, сырья для получения других продуктов и т.д. Многие из технических жидкостей высокотоксичны и при определенных условиях могут вызвать как острые, так и хронические отравления организма. Отравления могут носить профессиональный характер и возникать вследствие нарушений правил техники безопасности. Возможны также бытовые отравления – прием технических жидкостей внутрь по ошибке или преднамеренно с целью опьянения. Наиболее часто встречаются и тяжело протекают острые отравления такими веществами, как этиленгликоль и его производные, хлорированные углеводороды (дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен), метиловый спирт, средние и высшие спирты.

1. Острые отравления этиленгликолем и его эфирами.

Этиленгликоль (ЭГ) – двухатомный спирт, $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, входит в состав различных незамерзающих жидкостей (антифриз), таких как 4О, В-2 4ОП, ГГ-1, и др., применяется также в качестве тормозных

жидкостей, например, жидкости ГДТ-22, "Нева", имеющие зеленоватый цвет. Тормозные жидкости красного цвета, как правило, не содержат этиленгликоль. Отравления этиленгликолем нередко носят групповой характер и сопровождаются высокой (30-50%) летальностью.

Этиленгликоль представляет собой бесцветную или желтоватую сладковатую сиропообразную жидкость. Кипит при температуре +194°C, замерзает при -12°C. Водные растворы этиленгликоля замерзают при более низких температурах. Ингаляционных отравлений этиленгликолем не бывает, так как летучесть его при обычной температуре недостаточна для создания в воздухе токсических его концентраций. Смертельная доза этиленгликоля составляет около 80-100 мл.

Эфиры этиленгликоля (целлозольвы) также используются в качестве технических жидкостей. Наибольшее распространение имеют монометиловый и моноэтиловый эфиры (метил- и этилцеллозольвы). Применяются в чистом виде или в форме водных растворов. Используются как растворители, антикристаллизационные добавки к моторным топливам, (последние преимущественно в виде жидкости "И", содержащей ЭЦ, а также "ИМ" - равнообъемные смеси этилцеллозольва и метанола). В отличие от этиленгликоля, они обладают достаточно высокой летучестью и способны вызывать не только пероральные, но и ингаляционные отравления. Целлозольвы, особенно метиловый, обладают большей токсичностью, чем ЭГ.

Механизм отравлений. Этиленгликоль быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, определяется в крови уже через 5-15 минут после приема внутрь, максимальная концентрация достигается в крови через 2-5 часов. Максимальное удаление этиленгликоля и продуктов его метаболизма происходит в первые двое суток после отравления. Этиленгликоль и продукты его метаболизма являются осмотически активными веществами, проникают в клетки и вызывают их гидropические изменения.

Этиленгликоль подвергается в организме окислению до углекислоты и воды с образованием высокотоксичных промежуточных продуктов – гликолевого альдегида, гликолевой, глиоксиловой, щевелевой и других кислот.

Особенно токсичен гликолевый альдегид, вызывающий тяжелые поражения сосудов мозга и почек, а также глиоксиловая кислота, являющаяся мощным агентом, разобщающим окисление и фосфорирование. В то же время ряд авторов считает, что главную роль в токсичности этиленгликоля играет гликолевая кислота - хотя она и менее ядовита, чем другие метаболиты этиленгликоля, но её концентрация в биосредах на порядок выше, чем этих метаболитов.

Определенную роль в генезе интоксикации играет щевелевая кислота. Последняя взаимодействует с ионами кальция, при этом образуется плохо растворимый оксалат кальция. До 50% этиленгликоля и продуктов его распада удаляется через почки. Оксалаты осаждаются в стенках капилляров, в лоханках и канальцах почек, действуют непосредственно и рефлекторным путем, нарушают почечный кровоток и вызывают тяжелую токсическую нефропатию (вплоть до острой почечной недостаточности). Выраженные изменения происходят также в печени, поджелудочной железе, центральной нервной системе, сердечной мышце. Гипокальциемия способствует этим нарушениям.

Механизм действия этиленгликоля. Этиленгликоль действует как сосудистый и протоплазматический яд, подавляет окислительные процессы, вызывает отек, набухание и некроз мелких сосудов, нарушает тканевое кровообращение, сдвигает кислотно-щелочное состояние в сторону метаболического ацидоза, нарушает водно-электролитный баланс. Патогенез интоксикаций целлозольвами изучен недостаточно. Эти вещества быстро всасываются, распределяются в организме относительно равномерно, в неизменном виде удаляются преимущественно с мочой и с выдыхаемым воздухом. Подвергаются интенсивному метаболизму, преимущественно в печени. Среди двух возможных путей метаболизма – окисление спиртовой группы и разрыв эфирной связи – у человека явно преобладает первый с образованием продуктов (метокси- и этоксиуксусных кислот), более токсичных, чем исходные вещества. Основным ферментом токсификации целлозольвов является, по-видимому, алкогольдегидрогеназа. Развитие интоксикации сопровождается нарушениями обмена пирувата и лактата, кетоацидозом, свидетельствующим о серьезных сдвигах межклеточного обмена. Резкий ацидотический сдвиг, характерный для этих интоксикаций, обусловлен, наряду с кетоацидозом, также соответствующими оксиуксусными кислотами - продуктами метаболизма яда.

Острое отравление этиленгликолем имеет определенные периоды:

- начальный или период опьянения с возбуждением и эйфорией;
- скрытый период или период мнимого благополучия продолжительностью от 1 до 12 часов, иногда

дольше;

- период основных проявлений интоксикации:
 - а) фаза преимущественно мозговых нарушений;
 - б) фаза преимущественного поражения внутренних органов или гепато-ренальная фаза;
- период обратного развития.

В начальном периоде состояние больных напоминает алкогольное опьянение. В это время этиленгликоль оказывает на организм как бы "спиртное действие" цельной молекулой. В этот период наиболее благоприятно сказывается применение противоядий и методов форсированного удаления яда из организма.

В скрытом периоде наступает улучшение состояния больного.

Затем развивается период основных проявлений интоксикации. В фазу преимущественно мозговых расстройств у больного появляются общая слабость, головокружение, шаткая походка, головная боль, эмоциональная гипертензия, расстройство координации движений, тошнота, рвота (часто многократная), озноб,

боли в животе и пояснице. Затем развивается оглушение, депрессия, потеря сознания, нарушения сердечно-сосудистой деятельности и дыхания. Бывает ригидность затылочных мышц, патологические рефлексy. Возможна гемоконцентрация. При приеме высоких доз яда скрытый период может отсутствовать и фаза опьянения непосредственно трансформируется в стадию основных проявлений интоксикации.

Если больной выживает, состояние его улучшается, затем опять ухудшается в связи с нарушением функции почек и печени. Развиваются токсическая гепатопатия, нефропатия, острая почечная или печеночная недостаточность.

Больные жалуются на головные боли, боли в правом подреберье и поясничной области, жажду, отсутствие аппетита, тошноту, повторную рвоту. Одним из ранних и ведущих симптомов ОПН является снижение количества мочи до уровня олиго- (менее 500 мл/сутки) или анурии (менее 100 мл/сутки), позднее возникают признаки уремической, водной и электролитной интоксикации. Повышается артериальное давление, постепенно прогрессирует анемия. Поражения печени проявляются диспептическими симптомами, гепатомегалией, желтухой, признаками геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатией. Подобные больные чаще всего умирают в конце первой - начале второй недели интоксикации вследствие ОПН или почечно-печеночной недостаточности, а также осложнений (дистрофия миокарда, тяжелой пневмонии и др.). Поражения почек при отравлениях этиленгликолем относят к одним из самых серьезных, так как у этих больных нередко развивается двусторонний (тотальный или сегментарный) корковый некроз почек.

Одним из первых признаков улучшения является увеличение диуреза, который в течение нескольких дней не только достигает нормального уровня, но и заметно превосходит его (фаза полиурии ОПН). В этой стадии больному угрожает избыточное выведение жидкости и электролитов. Восстановление происходит медленно. Особенно долго (до года) сохраняются снижение концентрационной способности почек и анемия.

Отравления целлозольвами напоминают картину интоксикаций этиленгликолем – после приема яда развивается неглубокое опьянение, затем следует латентный период и стадия выраженных проявлений с симптоматикой острого гастрита и энцефалопатии (возбуждение, атаксия, сопор, кома), быстро возникает картина декомпенсированного метаболического ацидоза. Особенно тяжело протекают отравления метилцеллозольвом, нередко сопровождающиеся развитием экзотоксического шока, выраженной гепато- и нефропатии. Тяжесть отравления этилцеллозольвом преимущественно обусловлена метаболическим ацидозом. Шок, серьезные поражения паренхиматозных органов как правило не развиваются. Возможны неспецифические осложнения - дистрофия миокарда, панкреатит, пневмония и т.д.

Оказание первой помощи при отравлении этиленгликолем, его эфирами строится в соответствии с общими принципами лечения экзотоксикозов. Первостепенное значение имеет удаление невсосавшегося яда из желудочно-кишечного тракта – промывание желудка 2% раствором гидрокарбоната натрия, введение солевого (предпочтительно - сульфата магния) слабительного, очищение кишечника. Активированные угли слабо поглощают этиленгликоль, однако их применение все таки оправдано, особенно с учетом трудности точного нозологического диагноза на догоспитальных этапах.

Антидотными свойствами по отношению к этиленгликолю обладает этанол, который, конкурируя с гликолем за алкогольдегидрогеназу, снижает продукцию токсичных метаболитов. Этанол вводится внутрь в 30% растворе (первая доза – 200 мл, затем через 3-4 часа 50–100 мл этого раствора) или внутривенно (5% на 5% растворе глюкозы из расчета 1,5-2г алкоголя на кг массы тела в сутки). Длительность применения этанола – до 2-3 суток. В последнее время рекомендуются вместо этанола другие ингибиторы алкогольдегидрогеназы (4-метилпиразол, амид изовалериановой кислоты), однако их использование требует дальнейшего клинического изучения. Для уменьшения гипокальциемии показано введение 10-20 мл 10% хлорида или глюконата кальция, а с целью образования растворимого и не повреждающего почки оксалата магния 10 мл 25% раствора сернокислой магнезии.

Одно из ведущих мест в терапии отравлений ЭГ занимают методы выведения всосавшегося яда. В качестве базисного используется форсированный диурез, который, учитывая кислый характер метаболитов яда, должен проводиться с ощелачиванием. Из мочегонных средств предпочтительнее салуретики (лазикс, фуросемид), так как осмодиуретики (мочевина, маннитол) могут способствовать усилению дегенеративных изменений в почках.

Основным методом детоксикации является гемодиализ (ГД) и гемодиофильтрация (при тяжелых отравлениях) с помощью искусственной почки. Оптимальные сроки его применения – первые сутки с момента приема яда, однако ГД следует использовать и на вторые сутки и в начале третьих суток, поскольку ЭГ и его метаболиты могут и в эти сроки присутствовать в организме. Ведущее положение гемодиализа среди методов этиотропной терапии интоксикации диктует необходимость возможно более быстрой доставки пострадавших в соответствующее лечебное учреждение. Выраженные формы отравлений ЭГ закономерно сопровождаются декомпенсированным метаболическим ацидозом, поэтому оправдано раннее назначение гидрокарбоната натрия (внутри по 3-6 г через 3-4 часа или внутривенно 500-1000 мл 4% раствора).

При развитии олиго-анурической стадии тактика ведения больных существенно изменяется. Устанавливается строгий водный режим (500 мл жидкости + 500 мл на каждый градус температуры тел выше 37 °С), диета N7, рекомендуются резко ограничить продукты, богатые калием, а также калий в лекарственных формах, осуществляются детоксикационные мероприятия, назначаются средства (энтеросорбенты, слабительные, очищение кишечника, его деконтаминация, анаболические препараты, ингибиторы протеолиза), при инфекционных осложнениях – антибиотики, не обладающие нефро- и гепатотоксичностью. При выра-

женных формах уремии, водной или электролитной интоксикации – гемодиализ с помощью искусственной почки.

Лечение острых отравлений целлюлозольвами осуществляется в целом так же, как терапия интоксикаций этиленгликолем. При отравлениях этими ядами особенно важна коррекция метаболического ацидоза, нередко достигающего степени, несовместимой с жизнью. При отравлениях метилцеллюзольвом важен также постоянный контроль за гемодинамикой, применение средств профилактики и терапии экзотоксического шока, нефро- и гепатопротекторов.

2. Острые отравления хлорированными углеводородами.

Острые отравления хлорированными углеводородами (дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен, хлороформ и тетрахлорэтилен) проявляются в виде крайне тяжелых поражений, что вызывает высокую летальность. Несмотря на различия в химической структуре, перечисленные хлорированные углеводороды обладают сходными физико-химическими свойствами. Это жидкости, относительно легко испаряющиеся, с характерным сладковатым запахом, тяжелее воды, пары их – тяжелее воздуха. При соприкосновении с открытым пламенем, нагретым металлом они разлагаются с образованием фосгена. Особенно опасны в этом отношении трихлорэтилен и тетрахлорэтилен, выделяющие фосген даже при воздействии на них солнечного света. Эти обстоятельства надо помнить и учитывать, как условия, способствующие развитию интоксикации.

Хлорированные углеводороды применяют как растворители, очищающие и обезвреживающие средства при обслуживании техники и во время хозяйственных работ. Дихлорэтан может использоваться при склеивании пластмасс, кино- и фотопленок. Четыреххлористый углерод применяют для обработки кислородных магистралей, он содержится также в некоторых системах для тушения пожаров. Трихлорэтилен и тетрахлорэтилен являются составными компонентами средств химической чистки одежды, металлоизделий и т.д.

Токсическое действие различных хлорированных углеводородов также обладает определенным сходством. Они хорошо растворяются в липидах, поэтому легко проникают в организм и быстро распределяются в нем. Отравления возможны при вдыхании паров, проглатывании яда и всасывании через кожу. Все соединения этой группы обладают умеренно выраженным местным раздражающим действием и способны вызывать дерматит, конъюнктивит, ларинготрахеит, гастроэнтерит и т.д. При контакте с хлорированными углеводородами ощущается резкий сладковатый характерный запах, который однако быстро притупляется. Все они обладают выраженным наркотическим действием.

При отравлениях хлорированными углеводородами особенно сильно поражаются центральная нервная система, паренхиматозные органы, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система. Этиловый спирт усиливает токсическое действие четыреххлористого углерода. Все яды этой группы резко повышают чувствительность миокарда к адреналину и адреномиметикам.

Хлорированные углеводороды быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, в легких, и в ближайшие минуты их можно определить в крови. Хорошо известны факты, когда через несколько минут после вдыхания паров галоидуглеводородов или их приема внутрь человек терял сознание и у него развивалась резко выраженная клиническая картина интоксикации. Значительные количества яда скапливаются в жировой ткани. Выделение неизмененных хлорированных углеводородов происходит в основном через легкие, при пероральном отравлении – через желудочно-кишечный тракт. Водорастворимые метаболиты удаляются с мочой. Большинство хлорированных углеводородов исчезают из крови в течение нескольких часов – суток. Жировые депо очищаются от яда значительно медленнее, чем кровь. Смертельные дозы при приеме внутрь составляют 20-30 мл для четыреххлористого углерода и дихлорэтана, 30-80 мл для три- и тетрахлорэтилена и хлороформа. Нейротоксичность наиболее характерна для трихлорэтилена, а способность повреждать паренхиматозные органы – для четыреххлористого углерода. Хлорированные этилены повреждают печень и почки слабее, чем хлорпроизводные метана и этана.

Механизм отравлений. Токсичность хлорированных углеводородов обуславливается как действием целой молекулы (неспецифическое или неэлектролитное действие), так и продуктами их биотрансформации (специфический тип действия).

Неспецифическое действие обусловлено физико-химическими свойствами хлорированных углеводородов, их высокой липоидотропностью и проявляется их способностью вызывать наркоз, подавлять активность внутриклеточных ферментов и сократительную функцию миокарда. Главное значение в патогенезе неэлектролитного действия принадлежит дезорганизации деятельности центральной нервной системы с вторичными изменениями гемодинамики и внешнего дыхания (паралич жизненно важных центров, депрессия миокарда, обструктивные нарушения вентиляции легких). Этот тип поражения особенно характерен для тетрахлорэтилена и трихлорэтилена. Определенную роль в токсичности трихлорэтилена играют также его метаболиты – трихлорэтанол и трихлоруксусная кислота.

Токсичность четыреххлористого углерода и дихлорэтана в значительной мере связана с их метаболическими повреждениями в организме. Так, в процессе метаболизма четыреххлористого углерода (CCl_4) образуется активный трихлорметильный радикал (CCl_3), который повреждает клеточные мембраны и стимулирует в них перекисное окисление липидов. "Мембранный дефект" приводит к резкому нарушению проницаемости в субклеточных образованиях – митохондриях, лизосомах с накоплением в них ионов Ca^{++} . При повреждении лизосом в цитоплазму поступают мощные протеолитические ферменты, усугубляющие повре-

ждения. Происходят тяжелые нарушения метаболизма углеводов, белков, жиров. Накопление нейтральных липидов в цитоплазме клеток вызывает их жировую дистрофию.

Поражение центральной нервной системы, токсический шок, коагулопатия являются основными причинами летальных исходов в ранние сроки после отравления. Позднее такими факторами становятся острая печеночная или печеночно-почечная недостаточность.

Ингаляционные поражения обычно возникают при разгерметизации систем их циркулирования, пожарах, массивных проливах и т.д. Очень опасна работа без средств защиты, в закрытых, плохо вентилируемых пространствах, при чистке емкостей, цистерн, баков, где скапливаются пары галогеноводородов.

В клинической картине ингаляционных отравлений четыреххлористым углеродом можно выделить несколько периодов: начальный, относительного благополучия или скрытый период, период выраженных симптомов интоксикации, его еще часто называют периодом печеночно-почечной недостаточности, периоды восстановления и последствий. Начальный период характеризуется наркотическим действием яда. Пострадавшие ощущают запах тетрахлорметана и сладковатый вкус во рту, могут возникать явления нерезкого раздражения верхних дыхательных путей. Интенсивность наркотического действия зависит от концентрации четыреххлористого углерода в воздухе и варьирует от легких астенических явлений (слабость, головокружение, головная боль, состояние, напоминающее опьянение) до значительных психических сдвигов, сопора и глубокой комы.

Острые ингаляционные отравления дихлорэтаном протекают в целом легче, чем пероральные. Поражения печени и желудочно-кишечного тракта при них выражены обычно слабее, но начальные нарушения функций центральной нервной системы - весьма значительны.

Картина острых отравлений трихлорэтиленом в общих чертах сходна с проявлениями интоксикаций четыреххлористым углеродом и дихлорэтаном. В сравнении с ними трихлорэтилен отличается большей нейро- и кардиотоксичностью, но меньше повреждает другие внутренние органы. В ранние сроки после приема яда и в более отдаленное время часто встречаются кардиальные проявления интоксикации: сердцебиения, неприятные ощущения в области сердца, тахикардия, экстрасистолия и другие расстройства, вплоть до фибрилляции желудочков. Характерным для отравлений трихлорэтиленом считается поражение чувствительных ветвей тройничного нерва с гиперестезией кожи лица, передних отделов языка, снижением или исчезновением вкусовых и обонятельных ощущений, подавлением рефлексов со слизистой носа и роговицы.

Высокая токсичность хлорированных углеводородов и отсутствие антидотов ведет к тому, что успех лечения в значительной мере определяется прекращением их дальнейшего поступления в организм и максимально ранним и полным их удалением. При пероральном отравлении необходимо вызвать рвоту, провести зондовое промывание желудка и очистить кишечник. Опыт показывает, что более эффективным является введение 30-50г активированного угля в сочетании с соевым слабительным. После промывания желудка дают соевое слабительное и назначают сифонную клизму. Введение растительных и животных масел, питьё молока противопоказаны. Эти масла, легко всасываясь, увлекают с собой растворившийся в них яд.

При ингаляционных отравлениях необходимо быстро удалить пострадавшего из загрязненной атмосферы, сменить бельё и обмундирование, удалить яд с кожных покровов и слизистых оболочек.

Необходимо помнить, что пары хлорированных углеводородов вытесняют воздух из плохо вентилируемых помещений, поэтому спасательные работы в них следует проводить в изолирующих противогазах.

3. Острые отравления метиловым спиртом

Метиловый спирт (СН ОН метанол, древесный спирт) представляет собой бесцветную прозрачную жидкость по вкусу и запаху напоминающую этиловый спирт. Поэтому его путают с этиловым спиртом и выпивают с целью опьянения. Метанол применяется в качестве растворителя и как один из компонентов моторного и ракетного топлива. Как правило, отравление происходит при приеме метанола внутрь. Значительно реже и менее выраженная интоксикация возникает при вдыхании паров метилового спирта и при поступлении его через кожу. Отмечается различная индивидуальная чувствительность людей к метанолу. Смертельная доза составляет около 100 мл при приеме внутрь. Расстройства зрения могут возникать и от меньших доз – 30-50 мл. Летальность при групповых отравлениях, особенно при несвоевременной и недостаточной медицинской помощи, достигает 40% и более.

Метиловый спирт быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, но медленно окисляется и выводится из организма в течение 5-8 суток. При повторных приемах яд может кумулироваться. Окисление метанола происходит с образованием формальдегида и муравьиной кислоты.

Около 70% введенного в организм метанола удаляется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Остальные 30% окисляются с образованием формальдегида и муравьиной кислоты и выделяются с мочой. Всосавшийся метанол и продукты его окисления в организме в течение нескольких дней выделяются слизистой оболочкой желудка и вновь всасываются в кишечнике. Поэтому ряд авторов рекомендует повторные промывания желудка или непрерывное его промывание через 2-х ходовой зонд.

Метанол относится к нервно-сосудистым и протоплазматическим ядам, вызывает нарушение окислительных процессов, гипоксию и ацидоз. Характерны избирательность поражения различных отделов нервной системы. Наиболее чувствительны к яду зрительный нерв и сетчатка глаза.

В токсическом эффекте метанола можно выделить двухфазность действия. В начальном периоде (1-я фаза) метанол воздействует на организм целой молекулой и оказывает преимущественно наркотическое дей-

ствии. В последующем (П-я фаза) проявляется вредное воздействие формальдегида и муравьиной кислоты с дистрофическими и атрофическими изменениями сетчатки и зрительного нерва.

Выделяют периоды: опьянения, скрытый или относительного благополучия (продолжительность от нескольких часов до 1-2 суток), основных проявлений интоксикации, обратного развития.

При легкой степени отравления после скрытого периода появляется общее недомогание, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, боли в животе. Часто присоединяются расстройства зрения: "туман перед глазами", "мелькание", "потемнение в глазах". Продолжительность этих расстройств обычно 2-3 дня.

Лечение. 1. Повторное промывание желудка или длительное орошение его через двухканальный зонд.

2. Назначение этилового спирта внутрь (200 мл 30%-го раствора, затем - повторно по 50 мл через 3-4 часа). Этиловый спирт конкурирует с метанолом за ферменты (алкогольдегидрогеназа, каталаза), вследствие чего нарушается метаболизм метилового спирта и образование более токсичных продуктов. Клиническим критерием достаточности дозы этанола является состояние легкого алкогольного опьянения. Этиловый спирт приходится применять на протяжении всего времени, пока еще определяется метиловый спирт в крови. При невозможности приема этанола внутрь, его назначают внутривенно.

3. Большие дозы фолиевой кислоты (1-2 мг/кг внутрь в 1-2 сутки) с целью ускорения метаболизма токсических одноуглеродных соединений, образующихся в процессе метаболизма метанола (особенно муравьиной кислоты).

4. Симптоматическая терапия, восполнение дефицита витаминов, борьба с ацидозом. По показаниям - стероидные гормоны.

При прогрессирующем снижении зрения - дегидратирующая терапия, внутривенное введение концентрированных растворов глюкозы, 0,25% раствор новокаина. Люмбальные пункции повторно через 3-4 дня с извлечением 10-15 мл ликвора и инстилляцией 1-2 мл 5% раствора витамина В1. Супраорбитально вводят атропин (0,1%-1,0), преднизолон (30мг).

5. С целью активного удаления всосавшегося яда производят форсирование диуреза, гемодиализ. Последний метод используется обычно при тяжелых отравлениях, он наиболее эффективен. Гемосорбция при отравлениях метанолом недостаточно эффективна и не заменяет гемодиализ. Хороший результат дает сочетание форсированного диуреза с назначением этилового спирта.

Контрольные вопросы

1. Характеристика технических жидкостей с позиций безопасности.
2. Механизмы отравления техническими жидкостями.
3. Правила оказания первой помощи при острых отравлениях техническими жидкостями.
4. Мероприятия по предупреждению воздействия технических жидкостей на организм.

7. Методические указания по выполнению домашних заданий, контрольных работ (самостоятельная работа студентов) изложены в рабочей программе дисциплины и материалах данного УМКД.

8. Перечень программных продуктов, реально используемых в практике деятельности выпускников.

Студенты в специализированной аудитории по подготовке курсовых и дипломных работ имеют выход на информационные программы Гарант, Труд-эксперт, Консультант плюс.

9. Методические указания профессорско-преподавательскому составу по организации межсессионного и экзаменационного контроля знаний студентов изложены в рабочей программе дисциплины и материалах данного УМКД.

10. Комплекты заданий для практических работ, контрольных работ, домашних заданий изложены в рабочей программе дисциплины и материалах данного УМКД.

11. Фонд тестовых и контрольных заданий для оценки качества знаний по дисциплине «Основы токсикологии» изложены в рабочей программе дисциплины и материалах данного УМКД.

13. Карта обеспеченности дисциплины «Основы физиологии человека» кадрами профессорско-преподавательского состава

1. Лекции по дисциплине «Основы токсикологии» читает доцент, кандидат медицинских наук Мирошниченко Анатолий Николаевич.

2. Практические занятия по дисциплине «Основы токсикологии» проводит доцент, кандидат медицинских наук Мирошниченко Анатолий Николаевич.

