

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Амурский государственный университет»

Инженерно-физический факультет

А.Н. Мирошниченко

ТОКСИКОЛОГИЯ

Лабораторный практикум.

Благовещенск

2012

ББК 68. 9я 73

М 64

Печатается по решению

Учебно-методического совета

*Амурского государственного
университета*

Мирошниченко А.Н.

Токсикология: лабораторный практикум. – Благовещенск: Амурский гос. ун-т, 2012.

Лабораторный практикум предназначен для проведения лабораторно-практических и семинарских занятий при подготовке бакалавров по направлению (специальности) подготовки 280700.62 «Техносферная безопасность», профилю «Безопасность жизнедеятельности в техносфере» (очной и заочной формы обучения).

В пособии представлен алгоритм выполнения занятий по дисциплине «Токсикология» для овладения студентами практических навыков по проведению расчетов токсичности химических веществ, оценке механизмов их действия на организм работников. В пособии содержатся тематические вопросы по подготовке практических заданий и самопроверки усвоения учебного материала.

Учебное пособие может использоваться при изучении дисциплины «Безопасность жизнедеятельности» в Амурском государственном университете и других высших учебных заведениях Дальневосточного региона.

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор, Коршунова Н.В.

Доктор технических наук, профессор, академик МАНЭБ Лушпей В.П.

© Амурский государственный университет, 2012

ВВЕДЕНИЕ

В пособии излагаются практические вопросы современной токсикологии, которые включают основные понятия токсикологии, экстраполяцию результатов экспериментальных исследований на подопытных животных на организм человека, рассматриваются специальные формы токсического процесса, механизмы токсического действия (токсикодинамика), закономерности взаимодействия токсических веществ в организме (токсикокинетика), пути поступления токсических веществ в организм, а также механизмы выведения токсических веществ из организма, механизмы превращения токсических химических веществ в организме с последующей оценкой токсичности технических жидкостей.

Материал, изложенный в пособии, предполагает, что студенты уже знакомы с основами органической и биологической химии, а также основами физиологии человека.

Неблагоприятное воздействие химических веществ на здоровье человека и окружающую его среду, представляет проблему глобального масштаба. Для понимания и решения ее необходимо использовать токсикологию – науку, изучающую действие ядовитых веществ на организм. В связи с разработкой новых химических веществ, воздействующих на организм человека, необходимо знать основы их токсикологического действия, распознавать и предотвращать эти проявления, а также уметь оказывать помощь при возникновении интоксикаций химическими веществами в результате производственной деятельности.

Серьезную опасность для здоровья человека представляет загрязнение атмосферного воздуха аммиаком, бенз(а)пиреном, стиролом, фенолом, диоксидом серы и азота. Источники питьевого водоснабжения, продукты питания и почва загрязняются солями металлов (железо, медь, цинк, марганец, свинец, стронций, ртуть). При длительном воздействии в небольших количествах химических веществ отмечают напряжение неспецифического имму-

нитета и увеличение риска возникновения заболеваний, в группе которых преобладают заболевания от воздействия химических факторов.

Изучению и решению этих проблем и посвящено это пособие, написанное в соответствии с учебной программой по подготовке бакалавров по направлению 280700 Техносферная безопасность (очной и заочной формы обучения).

1. Цели и задачи дисциплины

Целью изучения дисциплины является формирование у студентов знаний, умений и навыков в оценке токсичности основных химических веществ, встречающихся в окружающей среде, технологических процессах, а также изучения процессов взаимодействия организма и яда.

Задачами дисциплины являются: формирование 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.

2. Требования к уровню освоения содержания дисциплины

В процессе освоения дисциплины студент формирует и демонстрирует следующие общекультурные и профессиональные компетенции:

овладение компетенциями самосовершенствования (сознание необходимости, потребность и способность учиться) (ОК-4);

способностью организовать свою работу ради достижения поставленных целей; готовность к использованию инновационных идей (ОК-6);

владением культурой безопасности и риск-ориентированным мышлением, при котором вопросы безопасности и сохранения окружающей среды

рассматриваются в качестве важнейших приоритетов в жизни и деятельности (ОК-7);

способностью работать самостоятельно (ОК-8);

способностью принимать решения в пределах своих полномочий (ОК-9);

способностью к познавательной деятельности (ОК-10);

способностью использовать законы и методы естественных наук при решении профессиональных задач (ОК-11);

способностью к абстрактному и критическому мышлению, исследованию окружающей среды для выявления ее возможностей и ресурсов, способность к принятию нестандартных решений и разрешению проблемных ситуаций (ОК-12);

способностью применять на практике навыки проведения и описания исследований, в том числе экспериментальных (ОК-16).

способностью пропагандировать цели и задачи обеспечения безопасности человека и природной среды в техносфере (ПК-11);

способностью ориентироваться в основных проблемах техносферной безопасности (ПК-19).

В результате изучения дисциплины «Токсикология» студент должен:

знать: как производить расчёт токсического эффекта ядовитого вещества и определять концентрации яда, воздействующего на организм; как определить смертельную дозу и коэффициент опасности яда; как определить зоны токсического действия химических веществ, как предупредить отравление организма человека.

уметь: оценивать механизм действия токсических веществ и пути выведения их из организма.

владеть: навыками использования знаний по токсикологии по сохранению и поддержанию здоровья человека.

Тема 1. Основные понятия токсикологии.

Задания и порядок выполнения практической работы

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 один килограмм веса, определить класс опасности химического вещества и пояснить от каких обстоятельств зависит опасность химических веществ.
 4. Вариант расчета дозы ядовитых веществ (Табл. 1) соответствует номеру списка в журнале преподавателя.
 5. Написать комплексное заключение по сделанной практической работе.
4. Работу выполнить в формате А 4.

Исходные данные для выполнения практической работы по теме 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		

Материалы, необходимые для усвоения и выполнения практической работы по Теме 1 «Основные понятия токсикологии»

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».

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 галогенопроизвод-

ные: метан, этан; дихлорэтан, четыреххлористый углерод; спирты и гликоли (метанол, этиленгликоль); эфиры, альдегиды, кетоны (диоксан, ацетон, формальдегид); циклические и гетероциклические соединения: амидо- и нитро-соединения 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. 2 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 2

Сравнительная токсичность для белых мышей при
внутрибрюшинном введении веществ[34]

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

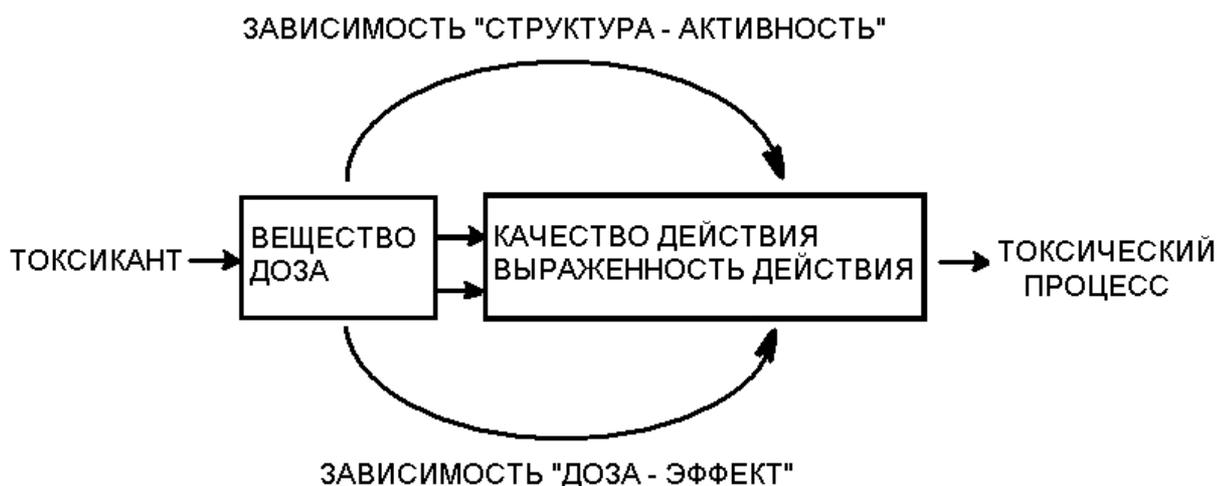


Рис. 1. Основные характеристики токсического действия [34].

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.

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 вредного вещества. Расчет показывает, что кролику введена доза 300 мг/кг, а морской свинке – 2000 мг/кг веса.

Класс опасности вредных веществ — условная величина, предназначенная для упрощённой классификации потенциально опасных веществ.

Класс опасности устанавливается в соответствии с нормативными отраслевыми документами. Для разных объектов — для химических веществ, для отходов, для загрязнителей воздуха и др. — установлены различные нормативы и показатели.

Стандарт ГОСТ 12.1.007-76 «Классификация и общие требования безопасности» устанавливает следующие признаки для определения класса опасности:

По степени воздействия на организм вредные вещества подразделяются на четыре класса опасности:

I вещества чрезвычайно опасные;

II вещества высокоопасные;

III вещества умеренно опасные;

IV вещества малоопасные.

Класс опасности вредных веществ устанавливают в зависимости от норм и показателей. Классы опасности вредных веществ, устанавливаемые в зависимости от норм следующих показателей: предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны, средние смертельные дозы при введении в желудочно-кишечный тракт, нанесении на кожу, средняя смертельная концентрация в воздухе, коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО), зона острого действия, зона хронического действия (Таблица 3,4,5).

Таблица 3

Классификация опасности веществ по степени воздействия на организм

Наименование показателя	Норма для класса опасности			
	1-го	2-го	3-го	4-го
Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/куб.м	Менее 0,1	0,1-1,0	1,1-10,0	Более 10,0
Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15-150	151-5000	Более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	100-500	501-2500	Более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/куб.м	Менее 500	500-5000	5001-50000	Более 50000
Коэффициент возможности ингаляционного отравления	Более 300	300-30	29-3	Менее 3

(КВНО)				
Зона острого действия	Менее 6	6,0-18,0	18,1-54,0	Более 54,0
Зона хронического действия	Более 10	10,0-5,0	4,9-2,5	Менее 2,5

Отнесение вредного вещества к классу опасности производят по показателю, значение которого соответствует наиболее высокому классу опасности.

Таблица 4

Пояснение терминов, встречающихся в Стандарте ГОСТ 12.1.007-76
«Классификация и общие требования безопасности»

Термин	Определение
Вредное вещество	Вещество, которое при контакте с организмом человека в случае нарушения требований безопасности может вызывать производственные травмы, профессиональные заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами как в процессе работы, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений
Рабочая зона	По ГОСТ 12.1.005
Предельно допустимая концентрация вредных веществ в воздухе рабочей зоны	По ГОСТ 12.1.005
Средняя смертельная доза при введении в желудок	Доза вещества, вызывающая гибель 50% животных при однократном введении в желудок
Средняя смертельная концентрация в воздухе	Концентрация вещества, вызывающая гибель 50% животных при двух-четырёхчасовом ингаляционном воздействии
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу	Доза вещества, вызывающая гибель 50% животных при однократном нанесении на кожу
Коэффициент возможности ингаляционного отравления	Отношение максимально достижимой концентрации вредного вещества в воздухе при 20 °С к средней смертельной концентрации вещества для мышей
Зона острого действия	Отношение средней смертельной концентрации вредного вещества к минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций
Зона хронического действия	Отношение минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, к минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей вредное действие в хроническом эксперименте по 4 ч, пять раз в неделю на протяжении не менее четырех месяцев
Тест экспозиции	Биологическая ПДК - уровень вредного вещества (или продуктов его превращения) в организме работающего (кровь, моча, выдыхаемый воздух и др.) или уровень биологического

	ответа (содержание метгемоглобина, активность холинэстеразы и др.) наиболее поражаемой системы организма, при котором непосредственно в процессе воздействия или в отдаленные сроки жизни настоящего или последующего поколений не возникает заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, определяемых современными методами исследования.
--	--

На предприятиях, производственная деятельность которых связана с вредными веществами, должны быть: разработаны нормативно-технические документы по безопасности труда при производстве, применении и хранении вредных веществ; выполнены комплексы организационно-технических, санитарно-гигиенических и медико-биологических мероприятий.

Таблица 5

Показатели токсичности и действия ядовитых веществ

Средняя смертельная доза при введении в желудок	Доза вещества, вызывающая гибель 50% животных при однократном введении в желудок
Средняя смертельная концентрация в воздухе	Концентрация вещества, вызывающая гибель 50% животных при двух-четырёхчасовом ингаляционном воздействии
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу	Доза вещества, вызывающая гибель 50% животных при однократном нанесении на кожу
Коэффициент возможности ингаляционного отравления	Отношение максимально достижимой концентрации вредного вещества в воздухе при 20 °С к средней смертельной концентрации вещества для мышей
Зона острого действия	Отношение средней смертельной концентрации вредного вещества к минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций
Зона хронического действия	Отношение минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, к минимальной(пороговой) концентрации, вызывающей вредное действие в хроническом эксперименте по 4 ч, пять раз в неделю на протяжении не менее четырех месяцев

Мероприятия по обеспечению безопасности труда при контакте с вредными веществами должны предусматривать: замену вредных веществ в производстве наименее вредными, сухих способов переработки пылящих материалов – мокрыми; выпуск конечных продуктов в непылящих формах; замену пламенного нагрева электрическим, твердого и жидкого топлива - газообразным; ограничение содержания примесей вредных веществ в исходных и

конечных продуктах; применение прогрессивной технологии производства (замкнутый цикл, автоматизация, комплексная механизация, дистанционное управление, непрерывность процессов производства, автоматический контроль процессов и операций), исключающей контакт человека с вредными веществами; выбор соответствующего производственного оборудования и коммуникаций, не допускающих выделения вредных веществ в воздух рабочей зоны в количествах, превышающих предельно допустимые концентрации при нормальном ведении технологического процесса, а также правильную эксплуатацию санитарно-технического оборудования и устройств (отопления, вентиляции, водопровода, канализации); рациональную планировку промышленных площадок, зданий и помещений; применение специальных систем по улавливанию и утилизации газов, рекуперацию вредных веществ и очистку от них технологических выбросов, нейтрализацию отходов производства, промывных и сточных вод; применение средств дегазации, активных и пассивных средств взрывозащиты и взрывоподавления; включение в стандарты или технические условия на сырье, продукты и материалы токсикологических характеристик вредных веществ; включение данных токсикологических характеристик вредных веществ в технологические регламенты; применение средств индивидуальной защиты работающих; специальную подготовку и инструктаж обслуживающего персонала; проведение предварительных и периодических медицинских осмотров лиц, имеющих контакт с вредными веществами; разработку медицинских противопоказаний для работы с конкретными вредными веществами, инструкций по оказанию доврачебной и неотложной медицинской помощи пострадавшим при отравлении.

Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны – обязательные санитарные нормативы для использования при проектировании производственных зданий, технологических процессов, оборудования и вентиляции, а также для предупредительного и текущего санитарного надзора.

Содержание в организме вредных веществ, поступающих в него различными путями (при вдыхании, через кожу, через рот) не должно превышать биологических предельно допустимых концентраций (ПДК).

На период, предшествующий проектированию производств, должны временно устанавливаться ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) путем расчета по физико-химическим свойствам или путем интерполяции и экстраполяции в рядах, близких по строению соединений, или по показателям острой опасности.

В отдельных случаях допускается при проектировании производства использование ОБУВ величиной не менее 1 мг/куб.м в воздухе рабочей зоны (умеренно- и малоопасные вещества). В остальных случаях ОБУВ не должны применяться при проектировании производства.

ОБУВ должны пересматриваться через два года после их утверждения или заменяться ПДК с учетом накопленных данных о соотношении здоровья работающих с условиями труда.

Классификация отравляющих веществ (ОВ)

Классификация, подразделяющая отравляющих веществ на группы по боевому назначению: вещества смертельного действия (летальные агенты), вещества, временно выводящие из строя (инкапаситанты), вещества, кратко-временно выводящие из строя, вещества раздражающего действия (ирританты). К смертельно действующим химикатам относятся прежде всего отравляющие вещества нервно-паралитического действия. К инкапаситантам (Incapacitating agents) относятся химические соединения, оказывающие физиологическое или психическое воздействие, приводящее к временному выведению из строя. В отличие от химических средств борьбы с беспорядками - ирритантов, действие которых длится несколько минут, действие инкапаситантов может продолжаться в течение часов или дней после применения. Они не представляют серьезной угрозы для жизни, кроме случаев, когда их концентрации многократно превышают нормы. В соответствии с тактической классификацией отравляющих веществ - это вещества, приводящие к потере

боеспособности и выводящие личный состав из строя (без смертельных исходов) на период, продолжительность которого больше времени контакта с ним (часы, сутки). К ним относятся психотомиметики (например, BZ), стафилококковые энтеротоксины.

Классификация, основанная на учете характера токсического действия отравляющих веществ на организм. Она включает шесть групп: нервнопаралитического, кожно-нарывного, обще ядовитого, удушающего, психотропного и раздражающего действия.

Отравляющие вещества нервнопаралитического действия (Nerve agents) влияют на здоровье людей, прерывая нормальную передачу нервных импульсов в организме, а их биологическое действие заключается в блокировании активности фермента ацетилхолинэстеразы. К ним относятся зарин, зоман, табун и VX, характерными признаками поражения, которыми являются специфические нарушения нормального функционирования нервной системы. Сходным действием на организм обладают диизопропилфторфосфат, карбоматы.

Отравляющие вещества кожно-нарывного действия (Blister agents) – преимущественно стойкие, высококипящие вещества, одним из характерных признаков поражения которыми является воспаление кожных покровов тела различной степени - от покраснения до образования гнойных инфильтратов, переходящих в язвы. К веществам этой группы относятся азотистые иприты (2-хлорзамещенные алкиламины), смертельная доза которых при кожной резорбции LD₅₀составляет 10-20 мг/кг. Кожно-нарывным действием, наряду с удушающим, обладает также фосген. Отравляющие вещества кожно-нарывного действия (дистиллированный иприт), действуют на все системы и органы организма.

Отравляющие вещества общееядовитого действия (Blood agent; Systemic agent), приводящие при применении к общему отравлению организма, в частности к остановке дыхания. Это в основном летучие вещества, не проявляющие местного действия на органы и ткани человека – синильная кислота.

Отравляющие вещества удушающего действия (Asphyxiating agents), приводящие при применении к специфическому поражению легочной ткани и возникновению токсического отека легких – фосген.

Отравляющие вещества психотомиметического действия (Psychotomimetic agents), воздействующие при применении на психику и вызывающие галлюцинации и другие симптомы нарушения высшей нервной деятельности человека.

Вещества раздражающего действия, ирританты (Irritant agents) – кратковременно выводящие из строя вещества, обладающие избирательным действием на рецепторы чувствительных окончаний слизистых оболочек глаз (лакриматоры) и верхних дыхательных путей (стерниты). Типичными представителями этого класса веществ являются CS, CR.

Список некоторых ядовитых веществ

Чрезвычайно опасные вещества:

Акролеин — Бензапирен — Бериллий — Диэтилртуть — Линдан (гамма—изомер ГХЦГ) — Пентахлордифенил — Ртуть (суммарно) — Тетраэтиллолово — Тетраэтилсвинец — Трихлордифенил — Этилмеркурхлорид - Таллий – Протактиний

Высокоопасные вещества:

Атразин — Бор — Бромдихлорметан — Бромформ — Гексахлорбензол — Гептахлор — ДДТ (сумма изомеров) — Дибромхлорметан — Кадмий (суммарно) — Кобальт — Литий — Молибден (суммарно) — Мышьяк — Натрий — Нитриты (по NO₂) — Свинец (суммарно) — Селен — Силикаты (по Si) — Стронций (Sr²⁺) — Сурьма — Формальдегид — Хлороформ — Цианиды (по CN-) — Четыреххлористый углерод

Умеренно опасные вещества:

Алюминий — Барий — Железо (суммарно) — Марганец — Медь (суммарно) — Никель (суммарно) — Нитраты (по NO₃) — Озон — Серебро — Фосфаты (PO₄) — Хром (Cr⁶⁺) — Цинк (Zn²⁺)

Малоопасные вещества:

Определение класса опасности вредных веществ

Экспериментальный метод

Изначально экспериментальное определение токсикологических свойств веществ лежит в основе оценивания их класса опасности и других производных характеристик. Для более полной оценки рекомендуется проведение оценки основывать на основании результатов исследований токсичности в отношении двух-трёх видов животных или тест-культур (штаммов).

Расчётный метод

Расчётный метод основан на базе данных о токсикологических свойствах отдельных веществ в сочетании с достаточно полным аналитическим исследованием объекта (отхода). На практике применение расчётного метода связано с целым рядом сознательно не учитываемых ограничений, и применяется лишь ввиду высокой стоимости прямого токсикологического исследования объекта.

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?

Тема 2. Экстраполяция результатов исследований на организм человека.

Задания и порядок выполнения практической работы

1. Описать методологию расчета при экстраполяции данных с животных на человека.
2. Описать методологию расчета коэффициента запаса.
3. Привести оценку токсического воздействия химических веществ на организм человека.
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 усвоения и выполнения научно-практической работы по Теме 2

«Экстраполяция результатов исследований на организм человека»

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 интермиттирующее 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.

Лабораторные животные, используемые в токсикологических экспериментах

Токсикологические исследования проводят на лабораторных животных – обезьянах, собаках, кошках, кроликах, морских свинках, крысах, мышках, золотистых сирийских хомячках. Выбор животных зависит от цели экспериментатора. В основном используются беспородные, нелинейные животные. Однако исследования предполагают изучение влияния токсических веществ на видовом, возрастном, половом, линейном уровнях развития организма. При этом необходимо правильно выбрать вид подопытных животных, чтобы не допустить случайности в проведении и толковании результатов исследований. Выведены чистые (инбредные) линии лабораторных животных, которые обладают присущими только им наследственными особенностями и свойствами (напр., наличие или отсутствие чувствительности к инфекционным болезням, к развитию новообразований, аллергий). Линейные гомозиготные животные обладают постоянными реакциями на воздействие изучаемых факторов окружающей среды. Инбредные линии подопытных животных генетически однородны и используются для сравнительных исследований. На беспородных животных или гибридах первого поколения проводятся токсикологические исследования по выявлению параметров токсичности веществ.

Способы введения подопытным животным токсических веществ – ингаляционное, энтеральное (оральное, пероральное), интраназальное, подкожное, внутрикожное, кожное, депиляция, внутримышечное, внутривенное, внутрибрюшинное, субокципитальное, внутримозговое, внутрисердечное, ректальное.

При экспертной оценке острой токсичности первоначальная концентрация (доза) испытывается на 6-10 лабораторных животных нескольких видов (крысы, мыши, морские свинки, кролики, собаки). Исследуемое вещество вводится перорально или парентерально. Таким образом, определяется концентрация вещества, вызывающая гибель части подопытных животных, при двухнедельном наблюдении. Условия определения токсичности следует максимально стандартизировать, т.к. на исход опыта влияет даже наполнение желудка. Поэтому определение энтеральной токсичности вещества проводят через 4 часа после приема корма и питья.

Ориентируются при этом на показатели, характеризующие состояние экспериментальных животных: а) внешний вид животного (состояние и блеск шерстяного покрова, опрятность, активность позы); б) общее состояние и поведение (возбуждение или угнетение, подвижность, изменение походки); в) изменение реакций на внешние раздражители или физиологические функции организма (частота дыхания, сердцебиения, изменения веса тела, характера и состава выделений из носа, глаз, рта); г) наличие мышечных подергиваний, тремора, парезов и параличей; д) динамика развития интоксикации после введения яда, характер и ее исход (быстротечность, продолжительность развития симптомов интоксикации, сроки гибели или восстановление нормальных физиологических функций).

При определении токсичности в качестве растворителя обычно используется вода, а в случае нерастворимости вещества в ней – подсолнечное масло. Каждая исследуемая концентрация (доза) вещества вводится в объеме 0.2 мл на 20 г веса тела животного. Если вещество жидкой консистенции, а доза токсического ингредиента по объему превосходит 0,1 мл на 20 г веса (5000

мг/кг), растворы не готовят. Количественная характеристика токсичности не устанавливается, если доза вводимого энтерально вещества (20000 мг/кг) не вызывает признаков острого отравления. После этого вещество относится к нетоксичным соединениям, не вызывающим острого отравления.

Относительная чувствительность разных видов животных к действию химических веществ изменяется в зависимости от пути воздействия вещества. Если соединения вводятся перорально, рефлекторная рвота (у крыс отсутствует) и различия в составе и распределении микрофлоры желудочно-кишечного тракта, способной обезвредить или, наоборот, активизировать действие исследуемого вещества, влияют на интерпретацию результатов опыта. На проявление токсичности при пероральном воздействии влияют голодание, изменение рациона кормления, вводится ли суточная доза вещества быстро, через зонд, или медленно поступает в организм с кормом, питьевой водой.

Выявление местного и раздражающего действия (специальный эксперимент) проводят на белых мышах, крысах и кроликах. В этом случае в конъюнктивальный мешок глаза вводят каплю или кристалл токсического вещества и наблюдают, как нарастает или уменьшается реакция раздражения, не отмечается ли ее переход в воспаление или некроз тканей глаза. По отмеченным изменениям токсические вещества условно разделяются по силе местного и общего действия на три группы: 1) вещества, обладающие выраженным раздражающим действием, вызывающие гиперемию с повышенной проницаемостью сосудов слизистой оболочки и отечность, слезотечение, помутнение роговицы и некроз слизистой; 2) вещества, обладающие умеренным раздражающим действием, не вызывающие видимых органических изменений тканей (некроз и помутнение роговицы); 3) вещества со слабым раздражающим действием могут вызывать лишь кратковременную слабую гиперемию слизистой глаз или даже не вызывать у подопытных животных видимых изменений. При исследовании чрезвычайно- или высокотоксичных веществ

при внесении в конъюнктивальный мешок одной капли может развиваться картина общего отравления и даже произойти гибель животного.

Местное и кожно-резорбтивное действие химических веществ определяется на мелких лабораторных животных – белых крысах и мышах. При этом степень выраженности действия токсических химических веществ зависит от физико-химических свойств, растворимости в жирах и воде, времени воздействия и массы тела. Скорость проникновения соединений через кожные покровы и связанная с этим острая токсичность химических веществ различна для разных видов животных. Так, поверхность хвоста белой мыши составляет около 6% всей поверхности ее тела (для сравнения – поверхность обеих кистей рук человека составляет около 4,5% всей поверхности тела). Отношение поверхности кожных покровов к массе тела у человека в 11 раз меньше, чем у мыши. Из этого следует, что концентрация яда, которую можно создать в организме мыши, при проникновении вещества через кожу за единицу времени, будет значительно выше, чем для человека при тех же условиях.

Изучая воздействие химических веществ через кожные покровы определяют влияние растворителей на проникновение исследуемого вещества через кожу, а также потливость, растирание (втирание), присутствие детергентов, возможность животного слизывать вещество с шерсти.

При ингаляционном пути воздействия химических веществ необходимо знать скорость вентиляции легких, какие легочные инфекции могут поражать легкие подопытных животных, а также использовать специальные затравочные камеры, чтобы исключить воздействие вдыхаемых веществ через кожу и желудок.

Виды экспериментальных животных

Выбор животных для лабораторных токсикологических исследований зависит от типа исследуемых факторов риска и путей их воздействия на человека, а также от типа планируемого эксперимента. Ни один вид животных не может рассматриваться как идеальный для определения реакции человека

на действие токсического вещества. Поэтому рекомендуется при исследованиях использовать несколько их видов (по крайней мере, два), причем различных биологических типов. Некоторые анатомо-физиологические особенности организма подопытных животных приведены в табл. 6.

Собаки (*Canis familiaris*), особенно беспородные, дворняжки, более всего подходят для воспроизведения длительных хронических опытов. Собака – классический биологический объект по изучению физиологии и токсикологии центральной нервной системы, влияния многочисленных факторов окружающей среды и воспроизведения многих инфекционных болезней человека.

Из обезьян в качестве лабораторных животных используются макаки-резусы. На них изучают нервную высшую деятельность, патологию сердечно-сосудистых и гормональных заболеваний, протекание инфекционных болезней, проводят исследования в сфере онкологии и неврологии. Использование обезьян целесообразно при оценке факторов риска нейрофизиологических и связанных с поведением. Кошек (*Felis domestica*) используют при проведении острых опытов для определения токсичности веществ, регистрации кровяного давления и стандартизации сердечных гликозидов. На кошках хорошо экспериментально воспроизводятся дерматомикозы, глистные инвазии, стафилококковые инфекции, коклюш, амёбная дизентерия.

Кроликов (*Oryctolagus cuniculus*) используют для физиологических фармакологических и биологических исследований – объектом для оценки активности гормональных препаратов, вакцин, сывороток и создания моделей заболеваний: опухолей, сибирской язвы, столбняка, сифилиса, стафилококковых и стрептококковых инфекций.

Морские свинки (*Cavia, Cobaya*) используются для изучения аллергических реакций, авитаминозов, выявления возбудителей туберкулеза, сапа, бруцеллеза, чумы. Сенсibilизация кожи и антигенность наиболее эффективно исследуются на морских свинках из-за их генетической предрасположенности к развитию сенсibilизации.

Таблица 6

Некоторые анатомо-физиологические показатели подопытных животных

Показатели	Макака-резус	Собака	Кошка	Кролик	Морская свинка	Крыса	Мышь
Срок жизни, лет	20 – 30	10 – 12	10 – 12	8 – 9	6 – 8	2 – 3	1,5 – 2
Вес тела, кг	3,2 – 3,6	2 – 15	2 – 3,5	2,6 – 4	0,5 – 0,9	0,17 – 0,26	0,018 – 0,035
T тела, °C	38 – 39	37,5 – 39,0	38 – 39,5	37,7 – 38,8	37,3 – 39,5	38,5 – 39,5	37 – 39
Число дыханий, мин.	15 – 30	10 – 30	20 – 30	50 – 100	80 – 130	110 – 150	140 – 210
Число сердечных сокращений, мин.	150 – 240	90 – 130	120 – 180	150 – 160	250 – 355	280 – 500	520 – 780
АД, мм рт. ст.	115-135/65-85	120 – 160/30 – 60	120 – 150	80 – 130	70 – 80	100 – 130	102
Вес органов: головной мозг, г	-	54 – 150 1/37 – 1/100 веса тела	30 0,7 – 1,1 % веса тела	15 – 17 0,6 – 1 веса тела	2,8 – 3,2	2,4 – 2,8 0,9 – 1% веса тела	0,27
легкие, г	-	1/60 – 1/90 веса тела	19 0,6 – 2 % веса тела	23 0,33 – 0,38 % веса тела	3,8	1,85 – 2	-
печень, г	-	400 – 500 2,8 – 3,4 % веса тела	95,5 3,11 % веса тела	80 – 120 4 – 4,5 % веса тела	18,5 3,9 % веса тела	6,5 – 12 4 – 6 % веса тела	1,13
надпочечники, мг	-	-	-	0,042 – 0,12 % веса тела	100 – 200	13 – 38	4 – 6
Избирательное изучение	физиология	ЦНС	токсичность	гормоны	аллергия	токсичность	токсичность

В экспериментальных исследованиях используют белых крыс (*Rattus*), которые являются альбиносами черной и серой пород. На крысах устанавли-

вают токсичность лекарственных средств и ядов, изучают вопросы питания, стандартизации гормональных препаратов, используют при воспроизведении экспериментальных опухолей, инфекционных заболеваний. Выведено более 20 линий крыс. Крысы линии АХС-9935 устойчивы к гельминтозам, поражающим печень; Buffalo – предназначены для изучения гормональных опухолей и кариеса зубов; 30/ИСАН – для физиологических исследований.

Белые мыши (*Mus musculus*) – альбиносы серой мыши – используются для определения токсичности химических и биологических веществ, стандартизации гормональных препаратов, вакцин, сывороток, для изучения новообразований и разработке проблем наследственности. На них изучают патогенез инфекционных заболеваний, сибирской язвы, сальмонеллеза, ботулизма, столбняка, гриппа, энцефалита, пневмококковых инфекций.

Золотистые сирийские хомячки (*Mesocricetus auratus*) применяются для воспроизводства клиники инфекционных заболеваний (туберкулез, лептоспироз, проказа, полиомиелит, сап, бешенство, бруцеллез, токсоплазмоз, вирусный энцефалит, амебная дизентерия, ящур, сибирская язва, столбняк), для изучения авитаминозов, лучевых поражений, онкологических заболеваний. Специализированные исследования проводятся на сельскохозяйственных животных (лошади, крупный рогатый скот, бараны и овцы, козы, свиньи, птицы); грызунах (хлопковые крысы, полевки, песчанки, пеструшки, суслики, хорьки, серые хомячки); ежах, кротах, броненосцах, рептилиях, рыбы, а также беспозвоночных (инфузории, жгутиковые, амебы, споровики, черви, пиявки, клещи, насекомые – комары, блохи, вши, москиты, мухи).

Для эксперимента отбирают здоровых подопытных животных, их подразделяют на контрольную и подопытные группы. Отобранные животные должны быть здоровыми, генетически устойчивыми, одной линии и вида, возраста, весовых показателей и получены из одного места (вивария). Контрольная группа животных получает растворитель, т.е. носитель испытуемого вещества, или инертное вещество. Пищевой рацион у всех групп животных должен быть одинаковым.

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 человек.

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.

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 поставлен-

ной 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.

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 оце-

нить 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.

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 эксперимен-

тальных 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. Выяв-

ленный 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. Характеристика специальных форм токсического процесса.

Задания и порядок выполнения практической работы

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 репродуктивную функцию человека.
4. Результаты практической работы оформить в виде научного обзора в формате А 4.

Материалы, необходимые для усвоения и выполнения научно-практической работы по Теме 3

«Характеристика специальных форм токсического процесса»

Специальные формы токсического процесса

Эти формы представлены действиями химических токсических веществ на генную, иммунную и репродуктивную системы организма.

Канцерогенами называются химические вещества (природные или антропогенные), воздействие которых достоверно увеличивает частоту возникновения опухолей у человека или животных.

Содержание природных канцерогенов в окружающей среде не зависит от производственной деятельности человека. Канцерогены естественного происхождения накапливаются в организмах и растениях и по пищевой цепочке поступают в организм человека (токсины сине-зеленых водорослей, афлатоксины).

Канцерогены антропогенного происхождения это продукты пиролиза белков, производство бензола, полихлорированных бифенилов.

В зависимости от природы этиологического фактора различают химический, физический (радиационный), вирусный канцерогенез, канцерогенез инородного тела.

Канцерогены в организме подчиняется общим законам токсикокинетики, но имеют некоторые особенности, в частности, отсроченный характер и являются следствием длительного кумулятивного действия в малых дозах.

Выделяют генетические и эпигенетические механизмы химического канцерогенеза (Табл. 7). Вещества, действующие на геном клетки (ДНК) называются "генотоксическими агентами", вещества провоцирующие опухолевый рост через иные механизмы - "эпигенетическими агентами".

В группу генотоксических канцерогенных веществ входят соединения, которые обычно и называют канцерогенами,— это полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), ароматические амины, нитрозосоединения, микотоксины, гормоны, хлорорганические соединения, иммунодепрессоры.

К числу эпигенетических эффектов следует отнести повреждение механизмов генной экспрессии, иммуносупрессию, нарушение гормонального баланса.

Таблица 7

Виды канцерогенов

Генотоксические	Эпигенетоксические
Алкилирующие агенты Бенз(а)пирен Винилхлорид Диметилнитрозамин Мышьяк, никель, хром Радиация	Асбест Эстрогены, андрогены Эфиры фторола Желчные кислоты Хлорорганические соединения Сахарин

Химические канцерогены в большей части — это канцерогены непрямого действия инертные, неспособные взаимодействовать с макромолекулами.

кулами клетки. Под воздействием клеточных ферментов непрямые канцерогены на стадии окисления превращаются в конечные токсические продукты, воздействующие на эндокринную систему. При этом гормоны и ферменты эндокринной системы оказывают: 1 — прямое канцерогенное действие, 2 — стимулирующее (промоторное) действие на рост опухолей, вызванных химическими канцерогенами, радиацией или вирусами, 3 — влияние на метаболизм химических канцерогенов; 4 — влияние на иммунитет.

Подтверждением канцерогенного действия вещества является одновременное выявление нескольких случаев заболевания в определенной профессиональной группе. Это может быть рак носа и придаточных пазух и рак легкого у работающих с никелем, гемангиосаркома печени у работающих с винилхлоридом, рак носа и придаточных пазух (аденокарцинома) у столяров и плотников.

Окончательно установить канцерогенность вещества можно только с помощью экспериментов на подопытных животных. В настоящее время доказано канцерогенное действие следующих профессиональных вредностей: асбеста, акрилонитрила, мышьяка и его соединений, бериллия (только экспериментальные данные), дихлордиметилового эфира, хрома, полициклических ароматических углеводородов (образуются при коксовании), оксида железа, изопропилового спирта (рак носа и придаточных пазух), иприта, никелевых руд, талька содержащего асбест, винилхлорида, токсических веществ, образующихся при сварочных работах, древесной пыли (рак носа и придаточных пазух) и урана.

Различают понятия "канцерогенная активность или "канцерогенность" и "канцерогенная опасность" химического вещества. Канцерогенная активность свидетельствует о способности вещества индуцировать развитие злокачественных новообразований в органах и системах организма, а канцерогенная опасность включает распространенность вещества, возможность контакта с ним, его стабильность в окружающей среде (Табл.8)

В настоящее время несколько десятков веществ, отнесены к числу канцерогенов для человека. Кроме того, работа на производстве по синтезу аминов (рак мочевого пузыря), обработке изделий из хрома (рак лёгких), кадмия (рак простаты), никеля (рак слизистой полости носа и лёгких), резины (рак легких), гематитовые шахты (рак лёгких) сопряжена с воздействием канцерогенов организм, вызывая новообразования.

Канцерогенными свойствами обладают вещества природного происхождения. К ним можно отнести афлатоксины (провоцируют развитие рака печени).

В материалах, опубликованных Международной Ассоциацией Исследований Рака (МАИР), содержится указание на более чем 60 вероятных и 150 возможных веществ, факторов и производств, контакт с которыми сопряжен с реальным риском развития новообразований (Таблица 9).

«Канцерогенная активность различных веществ, выявляемая в эксперименте, колеблется в широких пределах (Рисунок 2).

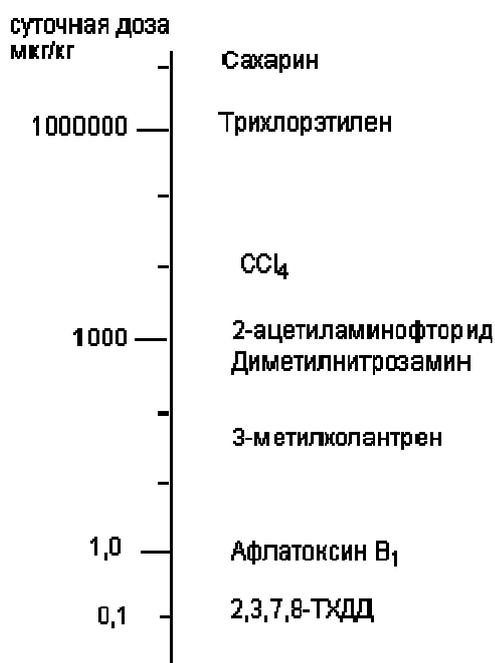


Рисунок 2. Канцерогенная активность некоторых химических соединений»

Таблица 8

Воздействие канцерогенных веществ на органы и системы организма человека (Худолей В.В., Мизгирев И.В., 1996)

Химический фактор	Поражаемые органы и системы организма
Природные и промышленные канцерогены	
1. 4-Аминобифенил	Мочевой пузырь
2. Асбест	Легкие, плевра, брюшина, желудочно-кишечный тракт, гортань
3. Афлатоксины	Печень, легкие
4. Бензидин	Мочевой пузырь
5. Бензол	Кроветворная система
6. Бериллий и его соединения	Легкие, ЦНС
7. Бисхлорметиловый эфир и технический хлорметиловый эфир	Легкие
8. Винилхлорид	Печень, кровеносные сосуды, мозг, легкие, лимфатическая система
9. Горчичный газ (сернистый иприт)	Глотка, гортань, легкие
10. Кадмий и его соединения	Легкие, предстательная железа
11. Каменноугольные пеки	Кожа, легкие, мочевой пузырь, гортань, полость рта
12. Каменноугольные смолы	Кожа, легкие, мочевой пузырь
13. Минеральные смазочные масла	Кожа, легкие, мочевой пузырь, желудочно-кишечный тракт
14. Мышьяк и его соединения	Легкие, кожа
15. 2-Нафтиламин	Мочевой пузырь, легкие
16. Никель и его соединения	Полость носа, легкие
17. Радон и продукты его распада	Легкие
18. Сажи	Кожа, легкие
19. Сланцевые масла	Кожа, желудочно-кишечный тракт
20. Тальк, содержащий асбестовые волокна	Легкие
21. Хром шесивалентный и его соединения	Легкие, полость носа
22. Эрионит	Плевра, брюшина
23. Этилен-оксид	Кроветворная и лимфатическая системы
Канцерогенные и лекарственные препараты	
24. Азатиоприн	Лимфатическая система, мезенхима, кожа, гепатобиллиарная система
25. Анальгетические смеси, содержащие фен-ацетин	Мочевой пузырь, почки
26. 1,4-Бутандиол диметансульфонат (Милеран)	Кроветворная система
27. Диэтилстильбестрол	Шейка матки, влагалище, яички, молочная железа, матка
28. Контрацептивы (пероральные, применяемые циклически)	Матка
29. Контрацептивы (пероральные, комбинированные)	Печень
30. Заместительная эстрогенотерапия	Матка, молочная железа
31. Мелфалан	Кроветворная система
32. 8-Метоксипсорален (Метоксалан) в соче-	Кожа

тании с УФ-облучением	
33. МОРР (комбинированная терапия азотистым ипритом, винкристином, прокарбазином, преднизолоном)	Кроветворная система
34. Нестероидные эстрогены	Шейка матки, влагалище, яички, молочная железа, матка
35. Стероидные эстрогены	Матка, молочная железа
36. Тамоксифен	Матка
37. ТиоТЭФ	Кроветворная система
38. Треосульфат	Кроветворная система
39. Хлорамбуцил	Кроветворная система
40. N,N-Бис(2-хлорэтил)-2-нафтиламин (хлорнафазин)	Мочевой пузырь
41. 1-(2-Хлорэтил)-3-(4-метилциклогексил)-1-нитрозомочевина	Кроветворная система
42. Циклофосфамид	Мочевой пузырь, кроветворная система
43. Циклоспорины	Лимфатическая система
Канцерогенные бытовые факторы	
44. Бетель для жевания с табаком	Полость рта, глотка, пищевод
45. Алкогольные напитки	Глотка, пищевод, печень, гортань, полость рта, молочная железа
45. Соленая рыба, приготовленная китайским способом	Полость носа, глотка, желудок, пищевод
47. Табак (курение, табачный дым)	Легкие, мочевой пузырь, полость рта, гортань, глотка, пищевод, поджелудочная железа, почки
48. Табачные продукты для жевания	Полость рта, глотка, пищевод
Канцерогенные производственные процессы	
49. Выплавка чугуна и стали	Легкие, желудочно-кишечный тракт, кроветворная система, мочеполовая система
50. Газификация угля	Кожа, легкие, мочевой пузырь
51. Подземная добыча гематита с экспозицией к радону	Легкие
52. Производство и ремонт обуви	Полость носа, кроветворная система, глотка, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь
53. Производственная экспозиция к красителям	Легкие
54. Производство алюминия	Легкие, мочевой пузырь, лимфатическая система
55. Производственные воздействия аэрозолей, содержащих серную кислоту	Полость носа, гортань, легкие
56. Производство аурамина	Мочевой пузырь, предстательная железа
57. Производство изопропилового спирта	Полость носа, гортань
58. Производство кокса	Кожа, легкие, почки
59. Производство мебели	Полость носа
60. Производство фуксина	Мочевой пузырь
61. Резиновая промышленность	Мочевой пузырь, кроветворная система, легкие, желудочно-кишечный тракт, кожа, лимфатическая система

Производственные процессы, связанные с опасностью развития злокачественных новообразований у рабочих: 1. Деревообрабатывающее и мебельное производство (машинная обработка древесины и мебельных заготовок в закрытых помещениях, фанерование). 2. Медеплавильное производство (плавильный передел, конверторный передел, огневое рафинирование). 3. Производство 1-нафтиламина, содержащего примесь 2-нафтиламина. 4. Производство изопропилового спирта. 5. Производство кокса, переработка каменноугольной, нефтяной и сланцевой смол, газификация угля. 6. Производство резиновых изделий. 7. Производство технического углерода. 8. Производство угольных и графитовых изделий, производство анодных и подовых масс, а также предварительно обожженных анодов для электролизеров алюминия. 9. Производство чугуна и стали (агломерационные фабрики, доменное и сталеплавильное производство, горячий прокат) и литье из них. 10. Электролитическое производство алюминия с использованием самоспекающихся анодов, капитальный ремонт электролизеров.

Большое значение для развития опухолевого роста при действии токсических веществ имеют особенности их метаболизма (рисунок 3).

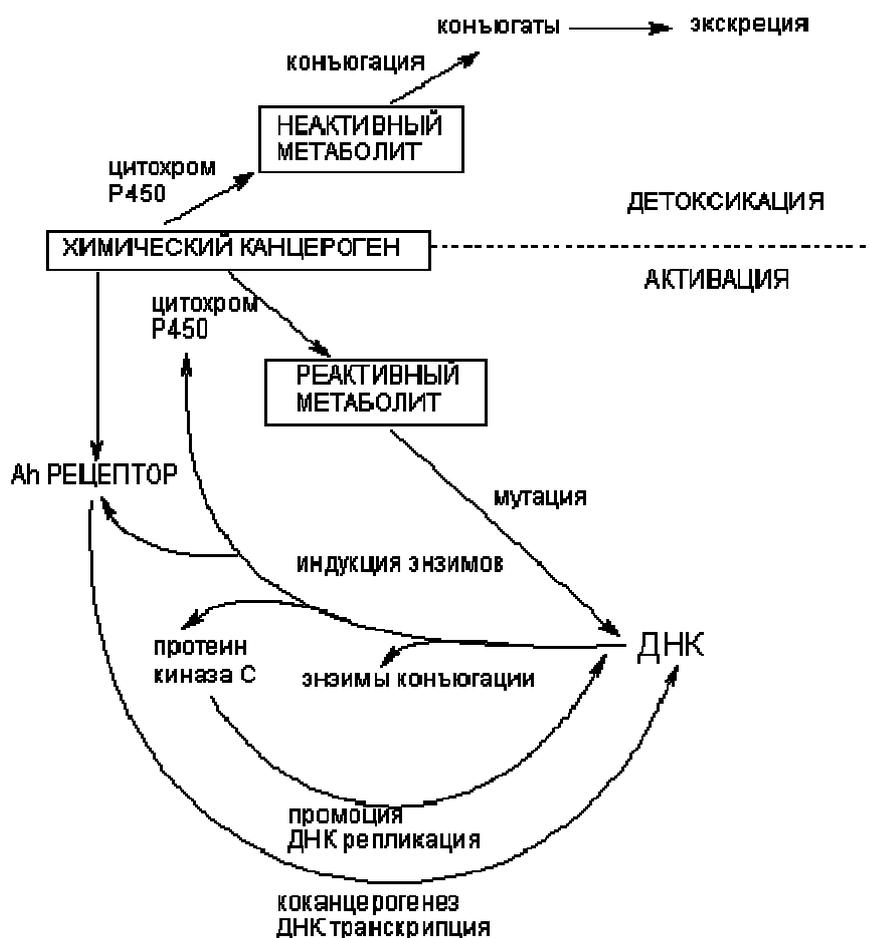


Рисунок 3. Роль цитохрома Р450 в процессах химического канцерогенеза

Наиболее изученным канцерогенным веществом является бензол, который представляет исходный продукт синтеза большого количества веществ и является наиболее потребляемым промышленностью соединением. Бензол воздействует на систему кроветворения, приводит к развитию лейкозов, лейкемии.

В 80% случаев развитие рака у людей это результат воздействия факторов окружающей среды (стиль жизни, пищевые продукты), заболевания и наследственные изменения в геноме (Рис.4).



Рис. 4. Смертность от разных видов рака среди мужчин и женщин.

Вредные вещества, стимулирующие возникновение опухолей (канцерогены), можно разделить на три большие группы: излучения, химические соединения и вирусы.

Излучения (УФО, х- и γ -лучи) оказывают мутагенное и канцерогенное действие, повреждая ДНК, индуцируя образование в тканях свободных радикалов (O_2^{2-} , OH^- , OH^\bullet , O_2), которые повреждают генетический аппарат и нарушают матричный синтез в клетке.

Химический канцерогенез это реагирование вещества (Табл. 9) с молекулами нуклеиновых кислот и белков.

Таблица 9

Основные химические канцерогены

Группы веществ	Химические канцерогены
Полициклические ароматические углеводороды	Бензопирен, диметилбензантрацен
Ароматические амины	2-Ацетиламинофлуорен, К-метил-4-аминоазобензол
Нитрозамины	Диметилнитрозамин, диэтилнитрозамин
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид, диэтилстильбэстрол
Природные вещества	Дактиномицин, афлатоксин В ₁

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.

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 аминосоединения, 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, называют-

ся 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.

Иммунная система – это система органов, клеток и продуцируемых ими веществ, осуществляющая распознавание и уничтожение появившихся в организме генетически чужеродных субстанций.

Она обеспечивает защиту организма от внешних факторов (многочисленные и разнообразные инфекции, физические и химические воздействия и внутренних (клетки мутанты).

Иммунная система более похожа на нервную систему. Иммунная система распространена по всему телу; ее клетки постоянно циркулируют в организме через кровотоки и межклеточное тканевое пространство; она вырабатывает специфические молекулы и клетки.

Иммунная система обладает иммунологической памятью, то есть способностью запоминать попадающие в организм чужеродные соединения и реагировать на их повторное воздействие.

Основой иммунологической памяти являются Т- и В-клетки памяти, которые образуются в ходе первичного иммунного ответа продуцированием антител; длительным сохранением в организме; способностью формировать иммунный ответ при повторном появлении в организме чужеродного агента. Вследствие этого развивается иммунитет, т.е. сопротивляемость, невосприимчивость организма к генетическим чужеродным белкам, ядовитым веще-

ствам. В иммунной системе различают: центральные органы (красный костный мозг, тимус) и периферические органы (лимфатические узлы, миндалины, селезенка), а в организме существуют взаимодополняющие системы, обеспечивающие защиту от болезнетворных агентов:

- 1) неспецифические клеточные системы (лейкоциты и макрофаги);
- 2) неспецифические гуморальные системы (белки плазмы);
- 3) специфическая иммунная система (защитные вещества внутри клеток или в плазме).

Различают врожденный иммунитет (естественная резистентность) и адаптивный (приобретенный).

Врожденный иммунитет — сумма защитных механизмов определяется только генотипом.

Адаптивный иммунитет, развивающийся в ответ на появление антигенов и направленный на их удаление и формирование иммунологической памяти.

Антиген — чужеродное вещество, вызывающий специфический иммунный ответ, (удаление его из организма).

Антигенными свойствами обладают белки, углеводы, нуклеиновые кислоты, липиды как отдельно, так и в различных комбинациях друг с другом.

Антитела — это иммуноглобулины (гликопротеины) специфически реагирующие с антигенами.

Имуноглобулины вырабатываются плазматическими клетками (В-лимфоциты).

Функции антител: нейтрализация вирусов, токсинов, защита от гельминтов, защита от инфекций в эмбриональный период и первые несколько месяцев жизни, когда собственная иммунная система ребенка еще недостаточно развита, защиту от инфекций обеспечивают материнские антитела, проникающие через плаценту или поступающие с молозивом и всасывающиеся в кишечнике.

Функции иммунной системы выполняются и поддерживаются стволовыми клетками, способными на протяжении всей жизни организма давать начало созреванию различных типов клеток иммунной системы.

Полипотентная стволовая клетка подразделяется на лимфоидные стволовые клетки, которые при созревании превращаются в Т- и В-лимфоциты и миелоидные стволовые клетки, которые являются предшественниками гранулоцитов (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы), моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, эритроцитов и тромбоцитов.

Лимфоидные стволовые клетки дают одно направление росту кроветворения – лимфоидному, а миелоидные стволовые клетки три отдельных направления: гранулоцитарный с образованием гранулоцитарно-макрофагальных предшественников, которые затем дают еще два отдельных ростка: гранулоцитарный и моноцитарно/макрофагальный, дендритные клетки близки к моноцитам/макрофагам; эритроцитарный, с образованием эритроидной родоначальной клетки – предшественницы эритроцитов; мегакариоцитарный, с образованием мегакариоцитов – предшественников тромбоцитов.

В специфическом клеточном иммунитете важная роль отводится Т-лимфоцитам, формируемым в тимусе. В-лимфоциты образуются в лимфатических узлах. Т-лимфоциты распознают, атакуют и уничтожают чужеродные клетки, белки и мутантные клетки.

Иммунитет подразделяется на: 1. Видовой и наследственный (неспецифические факторы защиты): а) барьерная функция эпителия кожи; б) слизистые оболочки(ротовая полость); в) молочная кислота, жирные кислоты, потовые и сальные железы; г) фагоцитоз; д) воспалительные реакции. 2. Приобретенный иммунитет: а) естественный (активный: после перенесенного заболевания; пассивный: у новорожденного, приобретенный с молоком матери); б) искусственный (пассивный: после введения сыворотки; активный: после введения вакцины).

Нарушения, приводящие к патологическим проявлениям: 1. Иммунологическая недостаточность вследствие дефектов развития (первичные иммунодефициты) или действия повреждающих факторов (вторичные иммунодефициты); 2. Гиперчувствительность или извращенная реактивность, основной формой которой является аллергия; 3. Иммунопатология, обусловленная аутоагрессией (аутоиммунные заболевания); 4. Опухоли составляющих структур иммунной системы.

Аллергия является неадекватным проявлением чрезмерной активности иммунной системы (гиперчувствительности) и развивается при повторном поступлении аллергена в организм.

Гиперчувствительность иммунной системы подразделяется на: 1 – гиперчувствительность немедленного типа, наследственную предрасположенность. Проявляется в первые 30 минут. 2 – опосредуется цитотоксическими антителами совместно с комплементом. Реализуется при переливании несовместимой крови, гемолитической болезни новорожденных. 3 – опосредуется иммунными комплексами. Проявляется при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, феномене Артюса, хроническом гломерулонефрите. 4 – гиперчувствительность замедленного типа. Опосредуется клетками иммунной системы (Т-лимфоцитарная активация макрофагов). Проявляются через 24-72 часа.

Аутоиммунных заболеваний: тиреоидит Хашимото (сопровождается зобом). Аутоантиген — тиреоглобулин щитовидной железы; тиреотоксикоз (Базедова болезнь). Аутоантиген — мембранные рецепторы клеток для тиреотропного гормона; Тяжелая миастения. Аутоантиген — α -цепь ацетилхолинового рецептора; инсулинозависимый сахарный диабет. Аутоантиген — декарбоксилаза глутаминовой кислоты - β -клеток поджелудочной железы; болезнь Чагаса — перекрестно-реагирующие антитела против антигенов трипаносом и антигенов сердечной мышцы; рассеянный склероз. Антиген — основной белок миелина; ревматоидный артрит. Аутоантигены — ядерный антиген RANA, белки гистосовместимости II класса, коллаген, ревматоидный фактор; системная красная волчанка. Аутоантиген — ДНК, гистоны, кардиолипид.

Иммунотоксикология — дисциплина, раздел токсикологии, изучающий влияние ксенобиотиков на иммунную систему. В рамках иммунотоксикологии выделяют такие разделы, как общая, специальная и промышленная иммунотоксикология. В целом дифференциация данного направления соответствует основным разделам токсикологии.

Предметом иммунотоксикологии является изучение влияния на иммунный статус химических веществ, а также фармакологических средств и биологических агентов. При этом повреждение системы иммунитета может быть как результатом прямого, так и непрямого действия ксенобиотиков и/или их метаболитов. Кроме того, на ксенобиотики (или их метаболиты) может развиваться иммунная реакция с образованием антител. Следует отметить и возможность модификации токсичных соединений, в результате чего они приобретают свойства антигена. Возможно также образование антител к комплексу токсикант — антиген.

При рассмотрении влияния их на неспецифическую резистентность резистентность и иммунную систему на уровне организма необходимо отметить тесную связь действия токсикантов на эти системы с функцией центральной нервной системы и эндокринной системы. Таким образом, опосредованное влияние ксенобиотиков через центральную нервную и эндокринную системы сочетается с прямым действием ксенобиотиков на факторы неспецифической резистентности организма, морфологические и функциональные системы иммунной системы.

Иммунотоксичность ксенобиотиков может рассматриваться на различных уровнях интеграции организма: систем и органов, клеточном, субклеточном и молекулярном.

Более активное воздействие ксенобиотиков на организм обусловлено ростом их количества, разнообразия, комбинированным действием, ведущим к изменению иммунного статуса, нарушениям метаболических процессов и нейрогуморальной регуляции. На этом фоне повышенная чувствительность организма может развиваться к веществам как природного происхождения, так

и искусственно созданным. Повысилась возможность контакта с бактериальными аллергенами из-за развития отраслей промышленности типа микробиологического синтеза, пока еще несовершенных биотехнологий. Немаловажное значение имеет и совместное их действие с физическими факторами, такими, как ультрафиолетовое, инфракрасное, электромагнитное излучение, которые обуславливают в малых дозах переориентирование метаболических процессов в сторону патологии. Спектр токсического и иммунного действия химических веществ на кроветворную и иммунную системы не имеет строгой направленности. Перечисленные химические факторы характеризуются не только мутагенным действием, важным также является их свойство вызывать гемо- и иммунодепрессии. Производные бензола и толуол вызывают депрессии кроветворения вплоть до аплазии, лимфопению, снижение фагоцитоза и продукции интерферона. Угнетение иммунной системы возникает при производственном контакте с полиэфирными волокнами, хлоропромовым каучуком, многосернистой нефтью, контакте с хлорорганическими и мышьяк содержащими пестицидами, акрилонитрилами, производными хлорфенилуксусной кислоты. Подобными особенностями обладают соединения никеля, молибдена, ртути, свинца, сероводорода. Интоксикация бериллием вызывает некробиотические процессы в костном мозгу, вольфрамом — снижение уровня иммуноглобулинов. Соединения никеля вызывают сенсibilизацию иммунной системы с развитием аллергических реакций. К физическим факторам, оказывающим вредное воздействие на иммунную систему, относятся все виды излучения, электромагнитные поля, метеорологические, климатические, географические и космические факторы.

Иммунологическую токсичность следует рассматривать в двух аспектах: а) повреждающее действие веществ на иммунную систему — это снижение резистентности организма, подвергшегося 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, дыха-

тельные 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. Для изучения влияния токсинов на репродуктивную функцию необходим комплексный методический подход, включающий социально-гигиенические, клинико-статистические и экспериментальные исследования.

Цель исследований — оценка факторов производственной среды (вредные химические вещества, шум, вибрация, электромагнитное излучение, неблагоприятный микроклимат и др.) и трудового процесса, продолжительность воздействия, интенсивность и т.д. Параллельно изучают социально-бытовые факторы, оценивают группу обследуемых по возрасту, стажу, проводят интервьюирование по специально разработанным анкетам и др.

При клинико-статистических исследованиях выявляют изменения репродуктивной функции работающих при их осмотре, анализируют критерияльно значимые показатели нарушений репродуктивного здоровья, которые обычно подлежат статистическому учету.

Основная роль в профилактике патологии репродуктивной функции отводится эксперименту, который дает основу как для прогнозирова-

ния неблагоприятных эффектов до внедрения веществ в промышленность, так и для дифференцирования этиологии повреждения репродуктивной функции, если вещество уже внедрено в производство. Задачи профилактической токсикологии — определение порогов вредного действия ядов на функцию и морфологию половых желез, развитие плода и потомства.

Меру избирательности (специфичности) действия предлагается определять по зоне специфического действия (Z_{sp}), т.е. по отношению порога интегрального действия (Lim_{integr}) к порогу специфического действия ($Lim_{S_{nec}}$).

Если $Z_{sp} > 1$, это свидетельствует об избирательном (специфическом) действии химического агента на изучаемую функцию.

Влияние химических соединений на генеративную функцию оценивают в модельных опытах на теплокровных животных разных видов. Для изучения влияния химических веществ на репродуктивную функцию целесообразно использовать, прежде всего, спонтанно-овулирующих животных — белых крыс, мышей, а также, возможно, кошек и кроликов. Предпочтительны гибридные линии и беспородные популяции. Для получения достоверных данных важно соблюдение адекватных условий содержания лабораторных животных и полноценного режима питания.

При изучении эмбриотропного действия химических веществ большое значение имеют выбор экспериментальных животных, сроки беременности, на которые приходится это действие, продолжительность и уровень воздействия, проницаемость вещества через плаценту.

В настоящее время нельзя указать универсальный вид животных, который надежен для выявления тератогенного действия химических соединений. Одна из основных причин сложности интерпретации экспериментальных данных — недостаток информации о механизмах тератогенеза, об особенностях метаболизма ядов у человека и животных, о различиях во взаимодействиях матери и плода у человека и животных. Вопрос переноса данных с животного на человека имеет определенные трудности, поскольку

ку имеются значительные различия в видовой и даже внутривидовой чувствительности (например, классический тератоген для человека талидомид вызывает уродства не у всех животных).

Вместе с тем на основании анализа многочисленных данных можно предположить, что положительные результаты, выявленные в эксперименте, свидетельствуют о высокой вероятности опасности химических соединений для человека. Например, известные в настоящее время тератогены для человека (стероидные гормоны, тиреостатики, антагонисты пурина или фолиевой кислоты, метилртуть и др.) в эксперименте оказались тератогенами. В связи с этим, по мнению группы экспертов ВОЗ (1968), при изучении тератогенной активности химических продуктов необходимо проводить эксперимент на эмбрионах трех видов млекопитающих — крыс, мышей и кроликов.

Исследование постнатального развития потомства в значительной степени позволяет избежать недооценки опасности воздействия химических соединений на эмбриогенез, так как патология развития проявляется зачастую в более поздние периоды онтогенеза и на более низких уровнях воздействия.

Важно определение чувствительности эмбрионов при воздействии изучаемых факторов: характер эффекта в значительной степени зависит от стадии эмбриогенеза, на которую действует химическое вещество в течение всей беременности.

Способ поступления яда в организм варьирует в зависимости от цели эксперимента. Длительность эксперимента и экспозиции определяется характером и целью исследования.

Количественная характеристика изменений при оценке опасности химических соединений, установленная при применении комплекса показателей (функциональных, морфологических и биохимических), может стать надежной основой для построения системы профилактических мероприятий.

Химические вещества, влияющие на репродуктивную функцию человека (борная кислота, аммиак, многие химические вещества в больших количествах), вызывают возникновение врожденных пороков развития и отклонений от нормальной структуры потомства, влияют на развитие плода в матке и послеродовое развитие, и здоровье потомства.

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, обладающие 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 нару-

шения. 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», в чем их отличие.
2. Перечислите основные признаки 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. Характеристика закономерностей взаимодействия токсических веществ в организме человека (Токсикокинетика).

Задания и порядок выполнения практической работы

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 усвоения и выполнения научно-практической работы по Теме 4

«Характеристика закономерностей взаимодействия токсических веществ в организме (Токсикокинетика)»

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.

В клетках организма человека выявлены, участвующие в процессах и функциях химические элементы (Табл. 10), которые условно подразделяются на: 1 группу — углерод, водород, кислород, азот (98% от содержимого клетки); 2 группу — калий, натрий, кальций, магний, сера, фосфор, хлор, железо (1,9%); 3 группу — цинк, медь, фтор, йод, кобальт, молибден и др. (меньше 0,01%); 4 группу — золото, уран, радий и др. (меньше 0,00001%).

Вода хороший растворитель химических веществ, а с биологической позиций является: основой внутренней и внутриклеточной среды, обеспечивает поддержание пространственной структуры, транспорт веществ, служит растворителем и средой для диффузии, участвует в реакциях фотосинтеза и гидролиза, способствует охлаждению организма, способствует равномерному распределению тепла в организме.

Кальций влияет на проницаемость биологических мембран, возбудимость нервов и мышц, участвует в нервно-мышечной проводимости, сокращении и расслаблении мускулатуры (в том числе мышцы сердца), формировании кости и хряща; воздействует на обмен веществ, секрецию гор-

монов, биологически активных веществ, секреторную деятельность желудка, является важным фактором свертывания крови.

Органические вещества проникают через кожу, медленно постепенно отравляя организм. Из неэлектролитов, растворяющихся в жирол-липидах, поступающих через кожу, наибольшую опасность представляют те, которые имеют маслянистую и сметанную консистенцию. При этом большое значение имеет дисперсность химических веществ, которые находятся в воздухе.

Увеличение пыли в воздухе ускоряет сорбцию данных веществ и яд начинает действовать активнее.

Растворимость химических веществ в воде, биологических жидкостях организма имеет большое значение: чем выше растворимость, тем большую опасность они представляют, вызывая отравления. Например, окислы химических веществ (мышьяка, свинца) хорошо растворимы в воде и очень ядовиты по сравнению с самими металлами.

Таблица 10
Вещества и процессы с участием химических элементов

химический элемент	Вещества	Процессы
Углерод, водород, кислород, азот	Белки, нуклеиновые кислоты, липиды, углеводы и другие органические вещества	Синтез органических веществ и все функции, осуществляемые этими органическими веществами
Калий, натрий	Na^+ и K^+	Работа функций мембран, поддержание электрического потенциала клеточной мембраны, работы Na^+/K^+ -насоса, проведение нервных импульсов, анионный, катионный и осмотический процессы
Кальций	Ca^{+2}	Участие в процессе свертывания крови
	Фосфат кальция, карбонат кальция	Костная ткань, зубная эмаль, раковины моллюсков
	Пектат кальция	Формирование срединной пластинки и клеточной стенки у растений
Магний	Хлорофилл	Фотосинтез
Сера	Белки	Формирование пространственной структуры белка с образовани дисульфидных мостиков
Фосфор	Нуклеиновые кислоты, АТФ	Синтез нуклеиновых кислот
Хлор	Cl^-	Поддержание электрического потен-

		циала клеточной мембраны, работы Na^+/K^+ -насоса, проведение нервных импульсов, анионный, катионный и осмотический балансы
	HCl	Активизация пищеварительных ферментов желудочного сока
Железо	Гемоглобин	Транспорт кислорода
	Цитохромы	Перенос электронов при фотосинтезе и дыхании
Марганец	Декарбоксилазы, дегидрогеназы	Окисление жирных кислот, участие в процессах дыхания и фотосинтеза
Медь	Гемоцианин	Транспорт кислорода у некоторых беспозвоночных
	Тирозиназа	Образование меланина
Кобальт	Витамин B_{12}	Формирование эритроцитов
Цинк	Алькогольдегидрогеназа	Анаэробное дыхание у растений
	Карбоангидраза	Транспорт CO_2 у позвоночных
Фтор	Фторид кальция	Костная ткань, зубная эмаль
Йод	Тироксин	Регуляция основного обмена
Молибден	Нитрогеназа	Фиксация азота
Хлор	Cl^-	Поддержание электрического потенциала клеточной мембраны, работы Na^+/K^+ -насоса, проведение нервных импульсов, анионный, катионный и осмотический балансы

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 диссоциировать 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 токсикокинетiku 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; а) наличие молекул в компонентах организма, которые активно связывают токсикант; б) в костной ткани имеются структуры, активно связывающие не только кальций, но и другие двухвалентные металлы (свинец, стронций); в) свойства биологических барьеров: толщина (объем); наличие и размеры пор; имеются или отсутствуют механизмы активного или облегченного транспорта химических веществ.

По современным представлениям о токсикокинетике 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, описывающие 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 растворяемого вещества. Хорошо растворяются друг в друге подобные по физико-химическим свойствам вещества – полярные молекулы в поляр-

ных растворителях (воде), неполярные молекулы в неполярных растворителях (липидах).

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 расстояниях – 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 веществ-

ва, 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, встроенный 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 (Табл. 11).

Таблица 11.

Виды и проницаемость биологических барьеров для химических веществ

Системы, органы и ткани организма	Биобарьеры	Виды проницаемости биобарьеров для химических веществ
Слизистые полости рта, эпителий почечных канальцев, эпителий кожи, гематоэнцефалический барьер	Липидная мембрана	Хорошо растворимые в жирах, неионизированные молекулы
Эпителий тонкой и толстой кишки	Липидная мембрана с порами малого диаметра (0,3 - 0,8 нм)	Хорошо растворимые в жирах и низкомолекулярные водорастворимые молекулы (до 200 Д)
Слизистые оболочки глаз, носоглотки, мочевого пузыря	Липидная мембрана с порами средних размеров (0,8 - 4 нм)	Липофильные и в меньшей степени гидрофильные молекулы
Легкие, стенка капилляров кожи, мышц, желчные капилляры	Липидная мембрана с порами диаметром более 4 - 6 нм	Липофильные и гидрофильные молекулы с молекулярной массой до 1000 Д
Печеночные капилляры	Липидная мембрана с порами большого диаметра	Липофильные и гидрофильные молекулы с большой молекулярной массой (до 4000 Д)
Гломерулярный аппарат по-	Пористая мембра-	Гидрофильные молекулы с

чек	на	молекулярной массой до 50000 Д
-----	----	--------------------------------

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.

Таблица 12.

Механизмы поступления химических веществ через биобарьеры

Характеристика веществ	Виды поступления	Механизмы транспортировки
Жирорастворимые	Липидные мембраны	Свободная диффузия в соответствии с градиентом концентрации
Гидрофильные молекулы малых размеров; ионы, селективно проникающие через ионные каналы	Ионные каналы ("поры" 0,3 - 0,4 нм)	Затрудненная диффузия в соответствии с градиентом концентрации
Некоторые субстраты, сахара, органические кислоты и основания	Транспортные белки; пермеазы; транслоказы	Активный транспорт против градиента концентрации с потреблением АТФ; каталитическая диффузия
Большие молекулы, частицы, капли диаметром до 20 нм	Инвагинация мембран	Фагоцитоз; пиноцитоз; эндоцитоз рецепторных молекул
Ионы; большие молекулы, нерастворимых в липидах веществ	Межклеточные поры	Затрудненная диффузия, избирательная фильтрация

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 молекулы. 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 за-

трудняет 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 токсикантов 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 канальцев, 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, осмо-

тическое 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 накожном 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 ка-

пилляров 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 рецирку-

ляция 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 аксолемой, 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 трансферина – 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 трансферина. 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 5. Характеристика механизмов токсического действия вредных веществ в организме человека (Токсикодинамика).

Задания и порядок выполнения практической работы

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 усвоения и выполнения научно-практической работы по Теме 5

«Характеристика механизмов токсического действия (Токсикодинамика)»

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.

Токсикодинамика отражает воздействие яда на клетки, ткани, органы, системы и функции организма, механизмы его специфического избирательного действия, приводящего к нарушению их функций, к отравлению организма.

Отравление – это острый патологический процесс, возникающий в результате воздействия на организм ядовитых веществ различного происхож-

дения. Существуют экзо и эндо токсины, вызывающие аналогичные отравления. Специфическая симптоматика отравлений наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, в периоде резорбции, для которого характерно начальное развитие патологических синдромов острых отравлений – экзотоксический шок, токсическая кома, желудочно-кишечные кровотечения, асфиксия. В соматогенной фазе отравлений развиваются пневмония, острая почечная или печеночно-почечная недостаточность, сепсис.

Токсичность неорганических соединений определяется токсичностью образующихся ионов и их электронной стабильностью, химической активностью. При этом неорганические соединения различных элементов демонстрируют широкий спектр биологической активности, определяемой химическими свойствами этих соединений.

Суммарные токсические и стимулирующие действия элементов в организме или в органах - мишенях являются результатом множества сложных биохимических процессах, определяемых химическими свойствами элемента и биологическими особенностями организма. Отравление тем или иным элементом наступает при достижении в критическом органе (органах) дозы, достаточной для нарушения нормального функционирования органа.

В клинической картине острых отравлений много разнообразных психических, неврологических и соматовегетативных симптомов, которые развиваются вследствие прямого токсического воздействия ядов на различные структуры центральной и периферической нервной системы (экзогенный токсикоз) или в результате поражения паренхиматозных органов и систем организма, ответственных за детоксикацию (эндогенный токсикоз).

Наиболее частыми нарушениями функции сердечно-сосудистой системы при острых отравлениях являются экзотоксический шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность (первичный токсикогенный и вторичный соматогенный коллапс, гемодинамический отек легких), острая сердечная недостаточность (угрожающие расстройства ритма и проводимости сердца, остановка сердца).

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.

Соприкасаясь с клетками организма, яды вступают во взаимодействие с органеллами этих клеток. В связи с этим нарушаются функции клеток, органа и организма в целом. Иногда простого соприкосновения и взаимодействия яда с клеткой достаточно, чтобы в клетке произошли глубокие биохимические и морфофункциональные изменения, характерные для каждого вида отравления. Такое действие, например, присуще активным минеральным веществам, сильным кислотам и щелочам, обладающим свойством выраженного местного действия в виде коагуляционного или гидролитического действия в отношении клеточных белков.

В других случаях действие ядов основано на том, что они избирательно блокируют или инактивируют регулирующие медиаторные или ферментные, особенно окислительно-восстановительные системы клеток, вызывая гипоксию, ацидоз, другие сдвиги в метаболических циклах; оказывают мембранотоксическое действие или устраняют из обменных циклов жизненно необходимые вещества. Так, например, щавелевокислый натрий осаждает кальций, из-за чего нарушается деятельность нервной системы и сердца. В табл. 13 представлен механизм действия ферментных ядов.

Классификация ферментных ядов по А.А. Покровскому (1962)

Механизм действия ядов на рецепторы (ферменты)	Виды токсических веществ
Структурные аналоги данного субстрата, взаимодействующие с ним по типу "конкурентного торможения"	Фосфорорганические соединения и другие антихолинэстеразные соединения, Циклосерины, Галоидопроизводные пиримидина и др.
Предшественники структурных аналогов субстрата, из которых образуются ингибиторы ферментов в процессе "летального синтеза"	Фторацетат, хлорацетат Галоидсодержащие производные пиримидина и пурина, Метиловый спирт, Этиленгликоль и др.
Структурные аналоги коферментов, авитамины. Конкурентное торможение	Авитамины РР, В ₆ и др.
Соединения, тормозящие биосинтез ферментов. Конкурентное торможение; в отдельных случаях неконкурентное	Структурные аналоги природных аминокислот (фторфенилаланин, азатриптофан и др.), Некоторые антибиотики: пенициллин, левомецетин, ауреомицин и др.
Соединения, блокирующие функциональные группы белка или кофермента. Неконкурентное торможение	Цианиды, Сероводород, Оксид углерода, Метгемоглобинообразователи, Соединения, связывающие SH-группы и др.
Соединения, нарушающие связи атомов металлов в молекуле фермента	Хелатирующие соединения: ЭДТА, ДТПА, 8-оксихинолидин и т.п.
Соединения, разобщающие сочетанную деятельность ферментов	Разобщители клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования (динитрофенол), Фториды, Некоторые наркотики и др.
Соединения, денатурирующие белок (грубое нарушение структуры белковой молекулы)	Крепкие кислоты, щелочи, тяжелые металлы, органические растворители и др.
Биологические яды, содержащие ферменты, разрушающие структурные элементы клеток и тканей, образующие в организме токсичные вещества	Яды змей и насекомых, Бактериальные токсины
Аналоги медиаторов	Ингибиторы моноаминоксидазы и др.

Рецепторы – сложные образования, состоящие из нервных окончаний дендритов чувствительных нейронов, специализированных образований межклеточного вещества клеток других тканей, которые обеспечивают взаимодействие химических и других факторов окружающей среды с организ-

мом. При этом изменяется активность мембранных ионных потенциалов клетки, приводя к уменьшению секреции медиатора. Это могут быть механо-, термо- и хемочувствительные ионные каналы, либо специализированные G-белки.

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 фрагменты. 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 pH среды и характера ионной связи. Рецепторы условно подразделяют на «немые» и «активные». Первые – это структур-

ный 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 разновидностей 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.

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 меж-

клеточную 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 (Na_2 ЭДТА, ДТПА), этиленгликолем происходит связывание с ними ионов кальция в крови и межклеточной 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 внутрибелковых 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, этиленимин, гидразин и его производные, гидроксила-

мин, нитрозамины, ареноксины, 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 (бислой). 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. Выделяют следующие типы селективных рецепторов мембран: формирующие ионные каналы; связанные с G-протеинами; обладающие тирозинкиназной активностью; образующие межрецепторные сети.

Функционирование системы передачи сигнала с помощью G-протеинов наилучшим образом изучено на примере – адренорецепторов (рисунок 5).

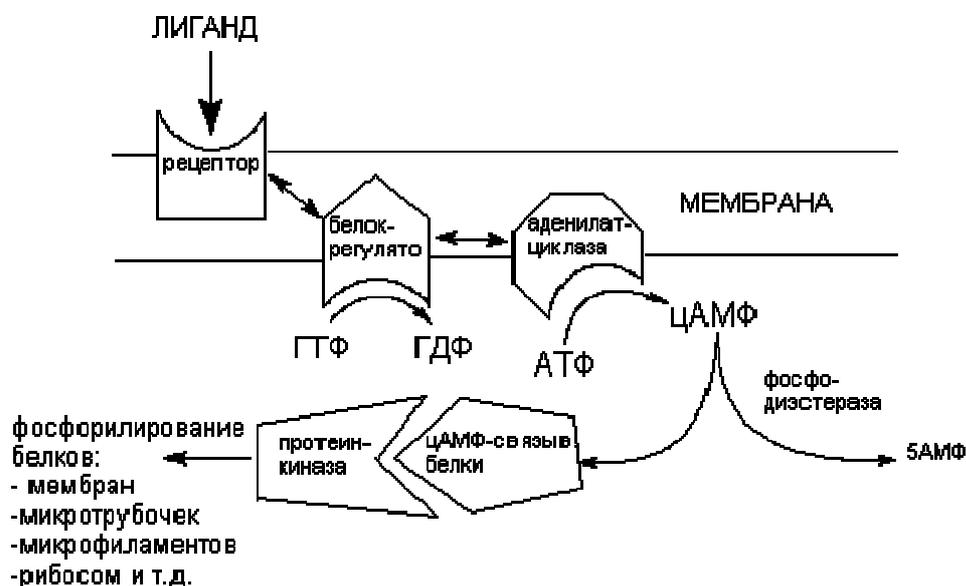


Рисунок 5. Схема проведения сигнала, через систему рецептора связанного с G-протеинами [34].

Рецепторы, формирующие ионные каналы, участвуют в передаче нервных импульсов в центральной и нервной периферической системе. Эти рецепторы состоят из нескольких элементных единиц, пронизывающих всю

толщ 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 методами. Принцип состоит в добавлении в инкубационную среду, содержащую рецептор, меченого 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.

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 токси-каны?
6. Из каких элементов состоят селективные рецепторы клеточных мем-бран?
7. Перечислите методы изучения действия токсических веществ на рецеп-торы.

Тема 6. Изучение путей поступления токсических веществ в организм человека.

Задания и порядок выполнения практической работы

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 усвоения и выполнения научно-практической работы по Теме 6

«Изучение путей поступления токсических веществ в организм человека»

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 ха-

рактер 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 (Рис. 6). Рассматривая прохождение веществ через кожу, следует различать собственно резорбцию (поступление в кровь) и местное действие (депонирование веществ в коже).

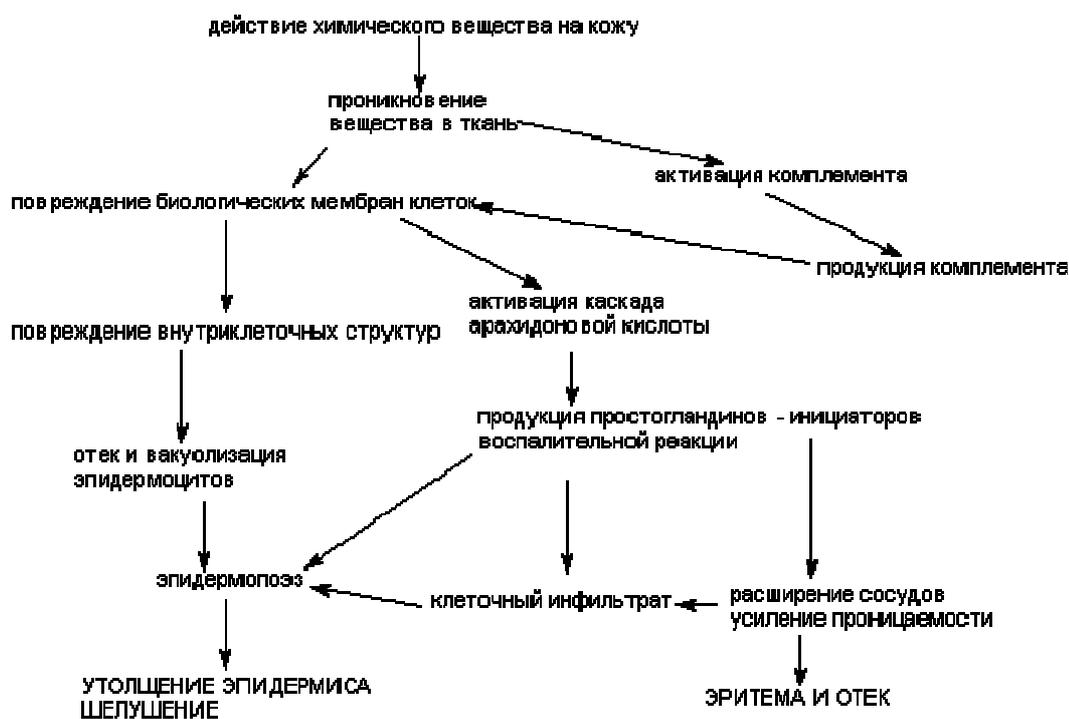


Рис. 6. Схема развития токсического процесса в коже [34].

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, мазевой 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 сре-

ды, 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 организме, минуя печень, что влияет на биологическую активность быстро разрушающихся соединений.

Резорбция в желудке. 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 ки-

слоты 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 дозозависимый 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, ксилоза – низкомо-

лекулярное 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 всасываемого 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 кровотоки. Этот процесс – основа феномена печеночно-кишечной циркуляции токсиканта.

Резорбция в легких. Кислород и другие газообразные вещества при выдыхании проникают через легкие в кровоток 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. 7).

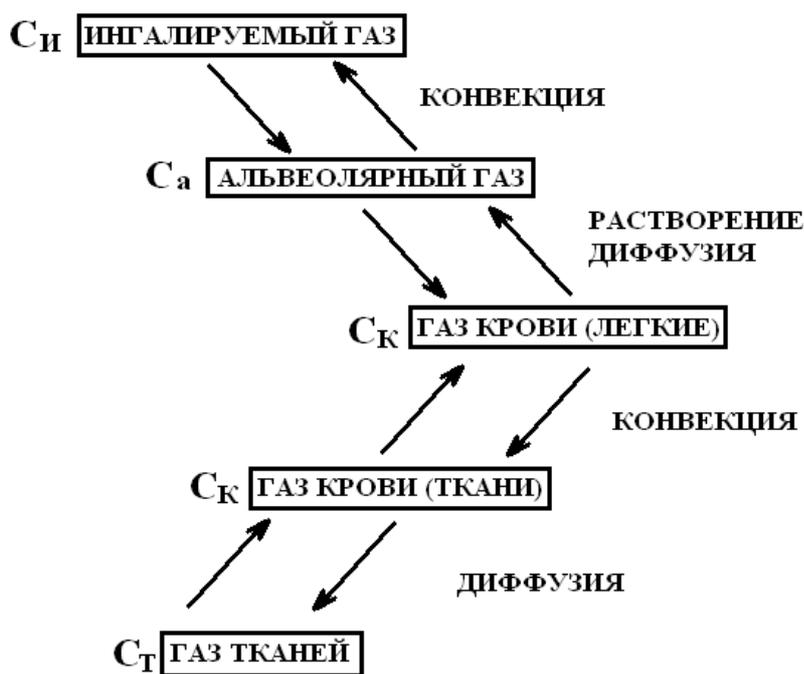


Рис. 7. Проникновение и распространение газов в организме [34].

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 расстоя-

ние от полости носа или ротового отверстия 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 сменяющие 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 кровяной ток 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 выравнивается 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 проникают жирорастворимые вещества и даже растворимые в воде соединения. При попадании токси-

канта 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 со-

единительной 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 васкуляризации 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, простогландины влияют на скорость кровотока в ткани и следовательно на резорбцию токсических веществ. Охлаждение конечности 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. Изучение механизмов выведения токсических веществ из организма человека.

Задания и порядок выполнения практической работы

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 усвоения и выполнения научно-практической работы по Теме 7

«Изучение механизмов выведения токсических веществ из организма человека»

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 меньшей – 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 неизмененные 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 сниже-

нию 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. Причины возникновения острой почечной недостаточности, при острых отравлениях следующие: а) нарушения кровообращения; б) отравления нефротоксическими ядами (дихлорид ртути, фенол, формалин, гликолы); в) отравления гемолитическими ядами (анилин, нафталин, уксусная кислота).

При отравлениях с помощью фармакологических средств, усиливающих мочеотделение, удаляют вредные вещества из организма, которые оказывают повреждающим воздействием на почки (например соединения ртути). При отравлениях этиленгликолем в почках задерживаются продукты метаболизма – щавелевая кислота, а в почечных канальцах выпадают кристаллы оксалата кальция, препятствующие мочеотделению. Медленно через почки вы-

деляются плохо растворимые в воде мышьяк, тяжелые металлы: свинец, ртуть, марганец.

Выведение токсических веществ через почки – наиболее важный путь детоксикации организма. Оно выполняется пассивной фильтрацией через почечные клубочки и активным транспортом через почечные каналцы.

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 снижается, 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., мочевая кислота, с одной стороны, активно секретируется, 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. 14).

Таблица 14

Соотношение концентраций в моче и плазме крови (моча/плазма) некоторых органических соединений [34]	
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. Через желудочно-кишечный тракт выделяются нерастворимые или малорастворимые вещества: свинец, ртуть, марганец, сурьма. Некоторые вещества выделяются со слюной в полости рта: свинец, ртуть.

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 возможен 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 печенью 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 задержива-

ются в организме. Их выведение возможно лишь в результате биологической трансформации в печени или почках. Путем связывания с желчью печени с 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; легкие; материнское молоко; со слюной. Эти пути не играют существенной роли, но могут иметь значение в развитии интоксикации. Через кожу сальными железами выводятся все жирорастворимые яды, потовыми железами выводятся ртуть, медь, мышьяк, сероводород.

Выделение через легкие. Через легкие выделяются летучие вещества, не изменяющиеся или медленно изменяющиеся в организме (бензин, бензол, этиловый эфир, хлороформ выделяются быстро; медленно выделяются спирты, ацетон, сложные эфиры).

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 концентрации или парциального давления между средами. Решающими факторами, влияющими на выведение веществ явля-

ются: 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. Изучение механизмов превращения токсических химических веществ в организме человека.

Задания и порядок выполнения практической работы

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 усвоения и выполнения научно-практической работы по Теме 8 «Изучение механизмов превращения токсических химических веществ в организме человека»

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 ки-

слотами. 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. 8).

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.

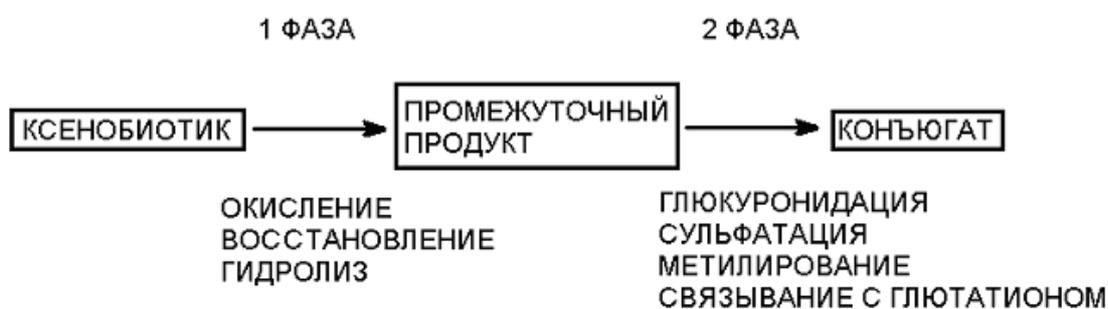


Рис. 8. Фазы метаболизма токсикантов [34].

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 гидроксилмины, 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 промежуточным 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. 9).



Рис. 9. Локализация этапов метаболических превращений [34].

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. 15,16).

Таблица 15

Реакции метаболизма токсикантов и локализация энзимов внутри гепатоцита (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

Таблица 16

Реакции метаболизма токсикантов и локализация энзимов внутри гепатоцита (2-я фаза метаболизма)

Тип реакции	локализация
Конъюгация с глюкуроновой кислотой	микросомы
Конъюгация с сульфатом	цитозоль
Ацилирование	микросомы, цитозоль
Конъюгация с глутатионом	цитозоль
Метилирование	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 ферменты 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 ретикулуме. 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 цитохро-

мом P-450, образуя микросомальный монооксигеназный комплекс. Установлены основные закономерности протекания ферментативных процессов с участием микросомального комплекса (рис. 10).

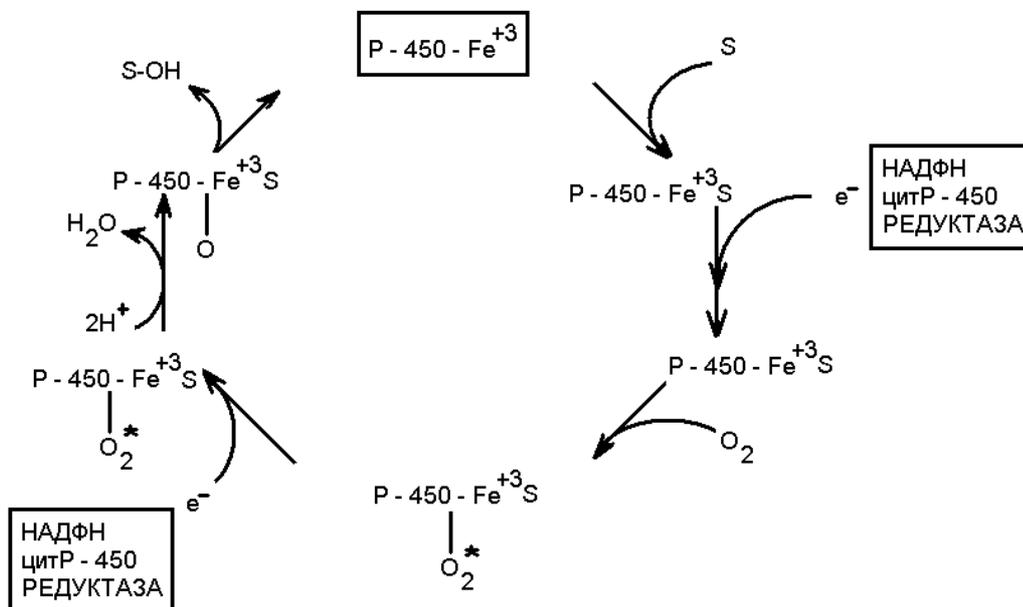


Рис. 10. Превращение субстрата при участии цитохром P-450 [34].

На начальном этапе токсикант (S) вступает во взаимодействие с окисленной формой цитохрома P-450. Затем к этому комплексу с помощью НАДФН-зависимой цитохром P-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 P-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 ретикулума (микросомальные оксигеназы смешанной функции). Окислению микросомальными ферментами подвергаются разнообразные по строению ор-

ганические 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 энзимов – простые молекулы (хлороформ, стероид) – и сложные гетероциклические соединения (напр., антибиотик циклоспорин). Цитохром Р-450 катализирует также восстановление некоторых биосубстратов, – напр., четыреххлористого углерода, галотана, некоторых других галогенированных углеводов с образованием свободных радикалов. Такое необычное превращение реализуется в условиях пониженного парциального давления кислорода в тканях.

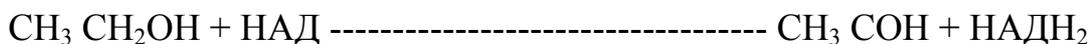
Метаболизм полициклических и ароматических углеводов (канцерогенов) сопровождается образованием реакционно-способных промежуточных продуктов метаболизма. Эпоксид, возникающий в процессе метаболизма, подвергается неэнзиматическому гидролизу с образованием конъюгата с глутатионом, которые выделяются из 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).

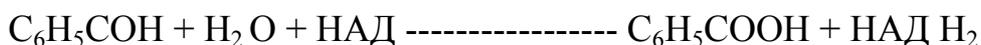
Напр., пероксидаза эозинофилов разрушает перекись водорода, продуцируемую в легких клетками крови. В последующем при восстановлении

гидроперекисей окисляются содержащиеся в тканях токсические вещества. Дегидрирование токсических веществ происходит в организме в форме гидроксирования для спиров и альдегидов при участии алкоголь- и альдегиддеhydroгеназ. Благодаря активности энзимов печень относится к основному органу метаболизма первичных и вторичных алифатических и ароматических спиртов. В результате окисления образуются альдегиды, которые угнетают активность алкогольдеhydroгеназы. В превращении альдегидов в кислоты (напр., хлоралгидрата в трихлоруксусную кислоту) принимает участие альдегиддеhydroгеназа. 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 алкогольдеhydroгеназы, которая быстро окисляет многие первичные спирты (метиловый, гексиловый, 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 ксантиноксидаза:



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. 17 приведены реакции конъюгации токсических веществ.

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	Ареноксида; эпоксида; 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 (OH, COOH, 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 образова-

ния конъюгатов относится к сложному 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, аминсоединения. Токсические вещества, содержащие фенольные группы, выделяются из организма в виде конъюгатов с сульфатом. Эндogenous 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 аминокгруппы (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, аминифенол. 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. 11).

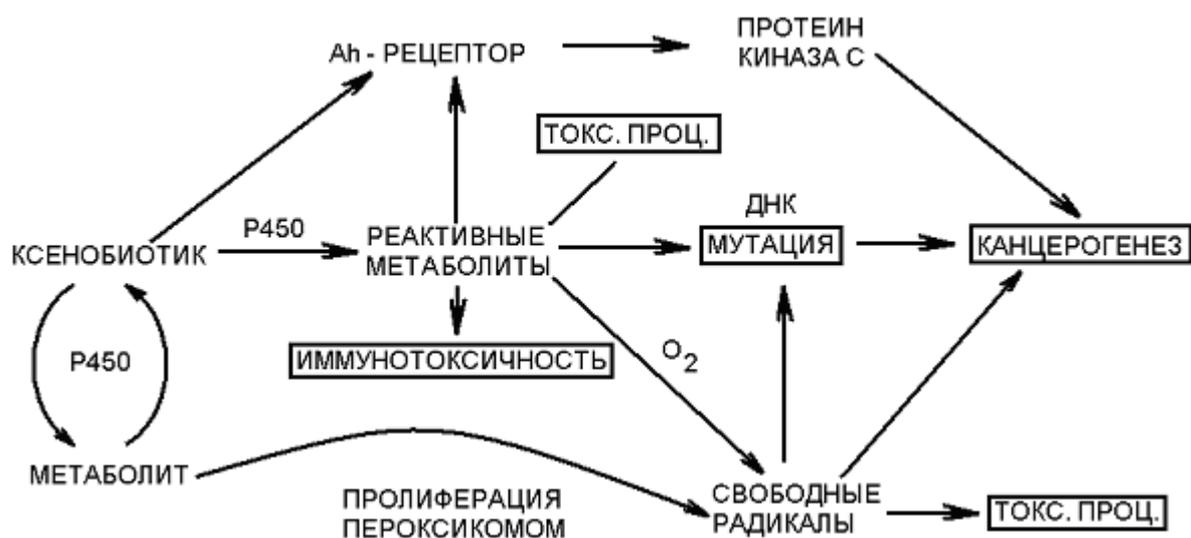


Рис. 11. Роль метаболических превращений токсиканта в развитии различных форм токсического процесса [34].

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 углеводородов, галоген- или нитропроизводных алифатических и ароматических углеводородов. Образование их многоступенчато: а) реакция ароматического соединения с глутатионом (производного глюкуроновой кислоты); б) превращение глутатиона в цистеиновое производное; в) реакция ацетилирования. 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 многоэтапных 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 [34] 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. 18).

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. 19).

Модель № 3. Эта модель применима к химическим соединениям, вызывающим повреждение органов и тканей в биологической активации токсикантов (табл. 20). 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.

Классификация токсикантов по способу биотрансформации – модель № 1

Ароматические амины: Бензидин α-нафтиламин	мочевой пузырь, печень	ПО*, NAT*, СТ*, P-450	диимины свободные радикалы	канцерогенез
Арилгидроксамовые кислоты: ацетаминофлюорен	печень	P-450, СТ*	N,O-сульфэфиры	канцерогенез
Соединения	Орган- мишень	Энзимы	Метаболиты	Эффект
биспиридины: паракват дикват	легкие, печень	ФПР*	свободные радикалы	повреждение органа
Фураны: 3-метилфуран	легкие, печень, почки	P-450	эпоксиды	повреждение органа
Галогеналканы: а) галотан, CCl ₄	легкие, печень, почки	P-450	радикалы	повреждение органа
б) CHCl ₃ трихлорэтан	печень, почки	P-450	ацил-галогены	повреждение органа
в) дихлорэтан дибромэтан	легкие, кишечник, яички	GST	ионы эписульфониу- ма	канцерогенез
Галогеналкены: дихлорэтилен трихлорэтилен	легкие, печень, почки	P-450	ацилгалогены альдегиды эпоксиды	повреждение органа канцерогенез
Галогенсодержащие ароматические соединения: бромбензол хлорбензол ПГБФ	легкие, печень, почки	P-450	ареноксиды хиноны	повреждение органа
Гидразины: диметилгидразин	печень, кишечник	P-450, ФМО	диазометан метил-радикал ионы диметил- диазониума	канцерогенез
Нитрозамины: диметилнитрозамин	печень, желудок, легкие	P-450	ион- метилдиазониум	канцерогенез
ПАУ: бенз(а)пирен	легкие, кожа, молочная железа	P-450 ПО*, ЭГ*	ареноксид хиноны	канцерогенез, повреждение органа
Пирролины: монокроталин	печень	P-450	пирролы	канцерогенез
Сульфтионовые соединения: тиоацетамид сероуглерод	печень, легкие	P-450 ФМО	S-оксиды S,S-диоксиды атомарная сера	канцерогенез, повреждение органа
Нитроароматические соеди- нения:	легкие, печень	ФПР	радикалы	повреждение органа

нитрофурантион				
----------------	--	--	--	--

*ПО – пероксидаза, NAT – амин-N-ацетилтрансфераза, СТ – сульфотрансфераза, ФПР – флавопротеинредуктаза, ЭГ – эпоксигидраза.

Таблица 19

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: гексахлорбутадиен	конъюгат глутатиона	почки (ГТП*, ДП*, Л*)	тионацил-галоиды тиокетоны	повреждение органа
Нитроароматические соединения: 2,6-динитротолуол	динитробензиловый спирт глюкоурониды	печень (P-450, СТ)	гидроксилламины S-эфиры	канцерогенез

*ГТП – глутамилтранспептидаза, ДП – дипептидаза, Л – β-лиаза, МП – миелопероксидаза.

Таблица 20

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-глюкоурониды	эпителий мочевого пузыря	канцерогенез
Гликоли: этиленгликоль	печень (АДГ, АлДГ*)	оксалат	почечные каналцы	повреждение органа
Галогеналкены: винилхлорид	гепатоциты (P-450)	эпоксид	эндотелий сосудов печени	канцерогенез
Гидразины: диметилгидразин	гепатоциты (P-450)	диазометан	эндотелий сосудов печени	канцерогенез
N-нитрозамины: диметилнитрозамин	гепатоциты (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 металлы, 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-СоА 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 форменными 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 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, липидного 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 карбонильные 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 (As_5) в тканях медленно восстанавливается до более токсичного трехвалентного (As_3). 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 диметилвые производные, удаляемые из организма.

Особенности метаболической трансформации. Протекание метаболических реакций в организме однотипно для млекопитающих, но имеются ис-

ключения. Напр., реакции ацетилирования ароматических аминов не отмечаются у собак, а глюкорониды не образуются у кошек. А реакция глютаминовой конъюгации, отличающаяся 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.

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. Провести оценку токсичности технических жидкостей.

Задания и порядок выполнения практической работы

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.

Материалы, необходимые для усвоения и выполнения научно-практической работы по Теме 9

«Провести оценку токсичности технических жидкостей»

Антидоты влияют на кинетику попавшего в организм токсичного вещества, на абсорбцию или элиминацию, снижение действия яда на рецепторы, препятствуют опасному метаболизму, устраняют угрожающие расстройства функций органов и систем, вызванные острыми отравлениями (Табл. 21).

Таблица 21

Специфическое (антидотное) лечение острых отравлений

Токсическое вещество	Антидот
Алкалоиды, снотворные препараты, соединения тяжелых металлов	Активированный уголь
Мухомор, пилокарпин, сердечные гликозиды, фосфорорганические соединения (ФОС)	Атропин, реактиваторы холинэстеразы (дипироксим, 15% раствор 1 мл, изонитрозин, 40% раствор 3 мл)
Пахикарпин	АТФ, 1% раствор, витамин В1, 5% раствор, прозерин, 0,05% раствор
Барбитураты	Бемегрид, 0,5% раствор
Кислоты	Гидрокарбанат натрия, 4% раствор
Укусы змей	Гепарин, противозмеиная сыворотка
Антикоагулянты непрямого действия	ВитаминК, (викасол), 1% раствор

Тубазид. Фтивазид	Витамин В6, 5% раствор
Окись углерода, сероуглерод	Кислород в ингаляции
Мышьяковидный водород	Мекапид, 40% раствор
Анилин, перманганат калия, синильная кислота	Метиленовый синий, 1% раствор, витамин С, 5% раствор
Препараты опия (морфин, кодеин), промедол	Налоксон, 0,4-1,2 мг, до 2 мг Налорфин, 0,5% раствор
Синильная кислота	Натрия нитрит, 1% раствор
Атропин	Пилокарпин, 1% раствор
Гепарин	Протамин-сульфат, 1% раствор
Барий и его соли	Сульфат магния, 30% раствор
Мышьяк, сердечные гликозиды, сулема, дихлорэтан, четыреххлористый углерод	Тетацин-кальций, 10% раствор
Анилин, бензол, йод, медь, синильная кислота, сулема, фенолы, ртуть	Тиосульфат натрия, 30% раствор
Медь и ее соли, мышьяк, сулема, фенолы, хромпик	Унитиол, 5% раствор
Бензодиазепины	Флумазенил, 0,3-0,5 мг, до 2 мг
Нитрат серебра	Хлорид натрия, 2% раствор
Антикоагулянты, этиленгликоль, щавелевая кислота	Хлорид кальция, 10% раствор
Сердечные гликозиды	Хлорид калия, 0,5% раствор
Формалин (промывать желудок)	Хлорид аммония, 3% раствор

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, $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$, входит в состав различных незамерзающих жидкостей (антифриз), таких как 4О, В-2 4ОП, ГГ-1, и др., применяется также в качестве тормозных жидкостей, на-

пример, 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 $+194^{\circ}\text{C}$, 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" - равновольные 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:

1. начальный или период опьянения с возбуждением и эйфорией;
2. скрытый период или период мнимого благополучия продолжительностью от 1 до 12 часов, иногда дольше;
3. период основных проявлений интоксикации:
 - а) фаза преимущественно мозговых нарушений;
 - б) фаза преимущественного поражения внутренних органов или гепатorenальная фаза;
4. 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 рефлексы. 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 явление снижения 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 гемодиализация (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 (внутрь 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 выраженных формах уремической, водной или электролитной интоксикации – гемодиализ с помощью искусственной почки.

Лечение острых отравлений целлозольвами осуществляется в целом так же, как терапия интоксикаций этиленгликолем. При отравлениях этими яда-

ми особенно важна коррекция метаболического ацидоза, нередко достигающего степени, несовместимой с жизнью. При отравлениях метилцеллозольвом 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.

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 водородов 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 энзимов и сократительную функцию миокарда. Главное значение в патогенезе неэлектролитного действия принадлежит дезорганизации деятельности центральной нервной системы с вторичными изменениями гемодинамики и внешнего дыхания (паралич жизненноважных 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 перекисление липидов. "Мембранный дефект" приводит к резкому нарушению проницаемости в субклеточных образованиях - микросомах, митохондриях, лизосомах с накоплением в них ионов Ca^{++} . При повреждении лизосом в цитоплазму поступают мощные протеолитические ферменты, усугубляющие повреждения. 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 кардинальные 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 гиперсте-

зией кожи лица, передних отделов языка, снижением или исчезновением вкусовых и обонятельных ощущений, подавлением рефлексов со слизистой носа и роговицы.

Высокая токсичность хлорированных углеводов 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 углеводов 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 ходовый 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 (I-я фаза) метанол воздействует на организм целой молекулой и оказывает преимущественно наркотическое действие. В последующем (II-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.

Первый промежуточный контроль знаний студентов.

Тесты для самоконтроля

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 из веществ

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 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. 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.

4. Нитриты соединяются с:

1. белками крови;
2. нуклеиновыми кислотами;
3. липидами;
4. углекислым газом.

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 замещает в тканях:

- а) кислород;
- б) кальций;
- в) цинк.

8. Стронций 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 6

1. Токсикология - это наука о:

1. токсичности химических веществ;
2. фармакологических препаратов;
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. общевойсковой фильтрующий противогаз;
3. общевойсковой 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 затруднён 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 зависят:

1. от вида биологического объекта
2. от свойств биологического объекта
3. от вида и свойств биологического объекта
4. не зависит 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. Основной путь поступления хлора в организм:

1. перкутанный;

2. пероральный;

3. ингаляционный.

9. 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.

10. Фазы острого отравления:

1. энтеральная;

2. токсическая;

3. токсикогенная и соматогенная.

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. инактивацией 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. инфаркт

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. ипидами.

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 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. 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. 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. сердечнососудистая 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.
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 токсикометрии?

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?

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.

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 перкутанных 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. Антидотная 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

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 защита всех практических работ и научно-реферативного доклада объемом не более 20 страниц машинописного текста, а также в случае пропуска лекций предоставление рефератов по темам пропущенных лекций, отработка всех тем пропущенных 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 ориентировку в указанном материале, знание понятий и терминологии, ответить на уточняющие вопросы. Выполнение указанных требований оценивается оценкой «зачтено».

**Количественные токсико-гигиенические критерии оценки опасности
вредных веществ**

Абсолютно смертельная доза (Absolutely lethal dose) – наименьшее количество яда, вызывающее гибель 100% подопытных животных. Обозначается символом LD(100).

Абсолютно смертельная ингаляционная доза (Absolutely lethal inhalation dose) – концентрация токсичного вещества в воздухе, вдыхание которого в течение фиксированного времени приводит к гибели 90-100% пораженных. Обозначается символом LCt(90-100).

Абсолютно смертельная концентрация (Absolutely lethal concentration) – наименьшая концентрация яда в объектах окружающей среды, при воздействии которой погибает 100% подопытных животных. Обозначается символом LC(100).

Доза, наименьшая из опубликованных (Minimum reported dose) – смертельная доза вещества, имеющая наименьшее значение в опубликованных литературных источниках. Обозначается символом LDLo.

Доза/концентрация, непосредственно опасная для жизни и здоровья людей (Immediately dangerous to life or health) – атмосфера такого состава, воздействие которой на персонал может в течение короткого промежутка времени привести к серьезным заболеваниям или смерти, или к серьезным отдаленным последствиям. Часто употребляется в сокращении IDLH.

Допустимое поступление за неделю (Acceptable weekly intake) – приемлемая скорость поступления вещества в организм, оцененная за период, равный одной неделе часто в условиях продолжающегося воздействия.

Допустимые остаточные количества (Acceptable residual quantities) – допустимые остаточные количества пестицидов в продуктах питания, которые не могут вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья групп населения, потребляющих эти продукты, или отрицательно влиять на последующие поколения. Термин, принятый в РФ.

Зона биологического действия (Biological effect area) – отношение средней смертельной дозы (концентрации) к пороговой дозе (концентрации) при хроническом воздействии. Используется для характеристики кумулятивных свойств ядов.

Зона однократного действия (One-time effect zone) – отношение средней смертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при однократном воздействии, вызывающей изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций. Величина обратно пропорциональна опасности ядов при однократном воздействии. Обозначается символом $Z(ac)$.

Зона специфического/избирательного действия (Specific/selective effect zone) – отношение порога однократного действия, установленного по интегральным показателям, к порогу острого действия по специфическим (системным, органным, рецепторным) показателям. Используется для характеристики специфических свойств яда. Обозначается символом $Z(sp)$.

Зона хронического действия (Chronic effect zone) – отношение пороговой концентрации (дозы) при однократном воздействии к пороговой концентрации (дозе) при хроническом воздействии. Обозначается символом $Z(ch)$.

Кожно-венозный коэффициент (индекс) (Cutaneous-venous coefficient) – отношение средней смертельной дозы яда при нанесении на кожу к средней смертельной дозе при введении в вену. Характеризует степень всасывания яда через кожу.

Кожно-оральный коэффициент (индекс) (Cutaneous-oral coefficient) – отношение средней смертельной дозы яда при нанесении на кожу к средней смертельной дозе при введении в желудок. Характеризует степень опасности яда при всасывании через кожу.

Кожно-подкожный коэффициент (индекс) (Cutaneous-subcutaneous coefficient) – отношение средней смертельной дозы яда при нанесении на

кожу к средней смертельной дозе при введении под кожу. Характеризует степень опасности яда при проникновении через кожу.

Коэффициент возможности ингаляционного отравления (Potential inhalation toxicity index) – отношение концентрации насыщенного пара вещества в воздухе при 20°C (68°F) к средней смертельной концентрации вещества для мышей (при 2-х часовой экспозиции и 2-х недельном сроке наблюдения).

Коэффициент кумуляции (Cumulation coefficient) – отношение величины суммарной дозы яда, вызывающей определенный эффект (чаще смертельный) у 50% подопытных животных при многократном дробном введении, к величине дозы, вызывающей тот же эффект при однократном воздействии.

Кумулятивная средняя смертельная доза (Cumulative median lethal dose) – суммарное количество введенного вещества, приводящее к гибели половины подопытных животных при повторном введении вещества в дозах, которые обычно являются определенными долями средней смертельной дозы. Эта оценка может быть различной в зависимости от выбранной дробной дозы и времени наблюдения за эффектами.

Максимально несмертельная доза (Maximum nonlethal dose) – количество токсичного вещества, вызывающее гибель не более 10% подопытных животных. Обозначается символом LD(0-10).

Максимально несмертельная ингаляционная доза (Maximum nonlethal inhalation dose) – концентрация токсичного вещества в воздухе, вдыхание которого в течение фиксированного времени приводит к гибели не более 10% пораженных. Обозначается символом LCt(0-10).

Максимально переносимая доза/концентрация (Maximum tolerable dose/concentration) – наибольшая концентрация яда в объектах окружающей среды, не вызывающая гибели подопытных животных. Обозначается символом LC(0).

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (Tentative safe exposure level) – временно устанавливаемая (на период, предшествующий проектированию) норма содержания вредных веществ в воздухе производственных помещений. Рассчитывается по физико-химическим свойствам или путем интерполяций и экстраполяций в рядах близких по строению соединений или по показателям острой опасности. Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) не должен применяться при проектировании производства.

Порог вредного действия (Harmful effect threshold) – минимальная концентрация (доза) вещества в объекте окружающей среды, при воздействии которой в организме (при конкретных условиях поступления вещества и стандартной статистической группе животных) возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология. Порог однократного действия обозначается символом $Lim(ac)$, порог хронического действия - символом $Lim(ch)$.

Порог раздражения (Irritation threshold) – минимальная концентрация вредного вещества, вызывающая ощутимое раздражение организма.

Предел воздействия для населения – концентрация ОВ (mg/m^3), при которой воздействие на население в течение 24 часов в сутки, 7 дней в неделю на протяжении срока жизни в 70 лет протекает без вредных последствий. Предприятия по уничтожению химического оружия контролируют воздух на территориях, граничащих с предприятием, с помощью автоматической системы контроля за ОВ.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) (Maximum allowable concentration (MAC)) – предельно допустимая концентрация загрязняющего вещества в атмосферном воздухе населенных мест – концентрация, не оказывающая в течение всей жизни прямого или косвенного неблагоприятного действия на настоящее или будущие поколения, не снижающая работоспо-

способности человека, не ухудшающая его самочувствия и санитарно-бытовых условий жизни.

Среднесуточная ПДК устанавливается с целью предупреждения развития резорбтивного действия вещества, т. е. возможности развития общетоксических, гонадотоксических, эмбриотоксических, мутагенных, канцерогенных и др. эффектов, возникновение которых зависит не только от концентрации вещества в воздухе, но и длительности ее вдыхания.

Максимальная разовая ПДК устанавливается с целью предупреждения развития рефлекторного действия вещества, т.е. реакции со стороны рецепторов верхних дыхательных путей (ощущение запаха, раздражение слизистых оболочек, задержка дыхания и т.п.), возникающей при кратковременном воздействии вредного вещества.

Предельно допустимая концентрация в воде водоемов (Reservoir water maximum permissible concentration) – концентрация вещества в воде, при превышении которой вода становится непригодной для одного или нескольких видов водопользования.

Предельно допустимая концентрация в рабочей зоне (Threshold limit value) – максимальная концентрация вредных веществ, не наносящая ущерба здоровью работающего без средств защиты при ежедневной 8-часовой экспозиции в течение 40-часовой рабочей недели.

Предельно допустимая концентрация веществ в воздухе (Airborne exposure limits) – допустимые концентрации отравляющих веществ для рабочих мест и жилой зоны, не вызывающие ухудшения здоровья людей. Эти нормы обычно устанавливаются правительственными органами и могут быть выражены средневзвешенными по времени величинами за 8-часовой или 72-часовой периоды.

Предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны (Maximum permissible concentration of harmful substance in the working zone air) – принятый в РФ термин для обозначения концентрации, которая при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ча-

сов или при другой продолжительности работы, но не более 40 часа в неделю, в течение всего рабочего стажа, не может вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Предельно допустимые выбросы (Allowable discharge limits) – максимально допустимые концентрации или количества веществ, которые могут содержаться в выбросах в атмосферу. Эти пределы устанавливаются на основе регулирующих требований и/или разрешений (допусков).

Смертельная доза/концентрация (Lethal dose/concentration) – концентрация яда в объекте окружающей среды, воздействие которой вызывает смерть при определенной экспозиции. Обозначается символом LD/LC.

Средневзвешенная во времени величина [воздействия] (Time-weighted average) – выражение допустимого уровня профессионального воздействия (TWA). Сумма серий отдельных контрольных измерений концентраций вредных веществ в воздухе, каждое из которых умножается на продолжительности забора пробы в часах и делится на общую продолжительность рабочей смены. Эти величины допускают воздействие на уровне выше установленного при условии компенсации такого превышения эквивалентными отклонениями в сторону ниже установленного уровня на протяжении рабочего дня или смены. В перечнях средневзвешенных во времени величин, принятых в некоторых странах, указываются размеры, продолжительность и частота допустимых отклонений.

Средневыводящая доза (Median incapacitating dose) – количество токсичного вещества, выводящее из строя (без смертельных исходов) 50% пораженных. Обозначается символом ID(50).

Средневыводящая ингаляционная доза (Median incapacitating inhalation dose) – концентрация токсичного вещества в воздухе, вдыхание которого в течение фиксированного времени приводит к выводу из строя (без смертельных исходов) 50% пораженных. Обозначается символом ICt(50).

Средняя эффективная доза/концентрация (Median effective dose/concentration) – количество/концентрация яда, вызывающее определенный эффект у 50% стандартной группы подопытных животных при определенном сроке последующего наблюдения. Обозначается символом ED(50)/EC(50).

Словарь терминов

(в словаре представлены значения понятий, которые в учебном пособии отражены не полностью)

Абсолютно смертельная доза (DL 100, ЛД 100) – количество вещества, вызывающее гибель 100% особей того или иного вида при фиксированном сроке наблюдения.

Абсолютно смертельная концентрация (CL 100, ЛК 100) – наименьшая концентрация вещества в объектах окружающей среды, при воздействии которой погибает 100% особей того или иного вида.

Агенты – действующие химические вещества, микроорганизмы, обуславливающие признаки и течение определенного заболевания.

Агонисты – обобщенное наименование лекарственных средств различных видов фармакологического действия, обладающих способностью взаимодействовать с определенными рецепторами, вызывая или усиливая характерные для их нормального функционирования физиологические эффекты (стимулирующие, реже – угнетающие).

Адаптация и действие химических веществ – истинное приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды, которое происходит без необратимых нарушений данной биологической системы и без превышения нормальных способностей реагирования.

Активная реакция среды, водородный показатель – концентрация водородных ионов в среде (почве, воде); рН. При рН 7 среда нейтральная, ниже 7 – кислая, выше 7 – щелочная. Изменяя проницаемость наружных мембран клеток, рН влияет на водно-солевой обмен организмов. С возрастом устойчивость организмов к сдвигу рН повышается.

Алкалоз – одна из форм нарушения кислотно-основного равновесия в организме – повышенное содержание продуктов щелочного характера в крови и других тканях (см. для сравнения «ацидоз»). Причины возникновения А.

различны – гипервентиляция легких (сопровождается выведением из организма углекислого газа), значительные потери желудочного сока (напр., при рвоте), заболевания почек. При А. нарушаются водно-электролитный обмен, процессы транспорта и усвоения кислорода, что сопровождается ухудшением кровоснабжения сердца и головного мозга, повышением мышечного тонуса, снижением артериального давления.

Алкалоиды – вещества растительного происхождения, оказывающие нефизиологическое воздействие на нервную систему. Известно около 1000 их видов. Особенно богаты А. растения семейств бобовых, маковых, пасленовых, лютиковых (напр., кофеин, морфин, эфедрин).

Альдегиды, ацетали (кетали) – активные органические химические соединения, представленные общей структурной формулой $R - CHO$, где R – водород или радикал углеводорода, замещенный или незамещенный. Альдегиды – диэфиры гидратов кетона или альдегида; их получают в результате реакций альдегидов со спиртами. Практически все известные альдегиды поражают глаза, кожу, верхние дыхательные пути и легкие.

Альбумин – белок, вырабатываемый печенью. Его наличие в плазме крови (сывороточный А.) обеспечивает ее достаточный объем. При хронических заболеваниях печени (особенно циррозе, гепатите) выработка А. резко сокращается.

Антагонисты – обобщенное наименование лекарственных средств различных видов фармакологического действия, обладающих свойствами полностью или частично препятствовать формированию какого-либо физиологического или биологического эффекта.

Антидоты (противоядия) – лекарственные препараты, используемые для лечения отравлений. Выбор А. определяется типом и характером действия веществ, вызвавших отравление. Так, при отравлениях тяжелыми металлами используются комплексоны – лекарственные средства, образующие нетоксичные водорастворимые комплексы с металлами. При отравлениях фосфорорганическими соединениями (инсектицидами, дефолиантами) применя-

ются их антагонисты (атропин) и реактиваторы холинэстеразы. Эффективность применения А. зависит от того, насколько точно установлено вещество, вызвавшее отравление, а также от того, насколько быстро оказана помощь. Как правило, при уже развившихся токсических поражениях результативность применения А. невысока.

Ацидоз – угрожающее жизни нарушение кислотно-основного баланса в органах и тканях – чрезмерное преобладание кислотных продуктов. Как правило, развивается из-за накопления кислот – недостаточного удаления углекислого газа из легких (дыхательная недостаточность, гипоксия), кислот почками (болезни почек, почечная недостаточность), повышенного образования продуктов обмена веществ, имеющих кислотную реакцию (врожденные или приобретенные нарушения соответствующих ферментных систем).

Аутоиммунные заболевания обусловлены реакциями иммунитета, направленными против собственных тканей и органов (напр., нефрит).

Биологические ритмы (биоритмы) – циклические колебания интенсивности и характера биологических процессов и явлений. Одни биоритмы относительно самостоятельны (частота сокращений сердца, дыхания), другие связаны с приспособлением организма к геофизическим циклам: суточным (колебание интенсивности деления клеток, обмена веществ, двигательной активности), приливным (связанным с морскими приливами), годичным (изменение численности и активности животных, их роста и развития).

Вид (биологический) – структурная основная и классификационная (таксономическая) единица в системе живых организмов; совокупность популяций особей, способных к скрещиванию с образованием плодovитого потомства, обладающих рядом общих морфофизиологических признаков, населяющих определенный ареал, обособленных от других нескрещиваемостью в природных условиях.

Видообразование – возникновение новых видов посредством разветвления предковой филогенетической линии на несколько новых.

Выживаемость – средняя для популяции вероятность сохранения особей каждого поколения за определенный промежуток времени. Часто В. измеряют отношением числа взрослых особей, участвующих в размножении, к числу родившихся в каждом поколении.

Генофонд – совокупность генов у особей, составляющих данную популяцию. Подчеркивая необходимость сохранения всех ныне живущих видов, говорят также о Г. Земли (биосферы). Разрабатываются методы сохранения генетических ресурсов биосферы, особенно Г. растений и животных, имеющих практическое значение или находящихся под угрозой исчезновения.

Гипоксия – пониженное содержание кислорода в организме. Возникает при недостатке кислорода во вдыхаемом воздухе, при нарушении биохимического процесса тканевого дыхания.

Гомеостаз, гомеостазис (от гомео- и греч. *stasis* – неподвижность, состояние) – способность биологической системы противостоять изменениям и сохранять динамически относительное постоянство состава и свойств. Термин «гомеостаз» предложил У. Кеннон в 1929 г. для характеристики состояния и процессов, обеспечивающих устойчивость организма. Это способность биологического объекта к авторегуляции при изменении условий окружающей среды.

Доза – общий термин, показывающий количество токсичного вещества, или количество излучения, или энергию излучения, поглощенной средой. Для токсических веществ используется также термин «токсодоза». Доза вещества, воздействующего на организм, выражается в единицах массы вещества или в условных единицах.

Доза летальная (смертельная) – количество яда, вызывающее 100% смерть при введении в организм. Обозначается как ЛД или LD.

Доза средняя смертельная – количество яда, вызывающее гибель половины особей стандартной группы подопытных животных при определенном сроке последующего наблюдения. Обозначается как ЛД 50.

Закон толерантности, правило Шелфорда – один из основополагающих принципов экологии, согласно которому присутствие или процветание популяции каких-либо организмов в данном местообитании зависит от комплекса экологических факторов, к каждому из которых у организма существует определенный диапазон толерантности (выносливости). Диапазон толерантности по каждому фактору ограничен его минимальным и максимальным значениями, в пределах которых только и может существовать организм. Выдвинуто в 1913 г. В. Шелфордом на основании экспериментов по воздействию на насекомых физическими агентами разной интенсивности.

Зона острого действия – отношение средней смертельной концентрации вредного вещества к минимальной (пороговой) концентрации, вызывающей изменение биологических показателей на уровне целостного организма за пределы приспособительных реакций.

Ингаляционная токсодоза – произведение средней концентрации токсичного вещества, действующего через органы дыхания, и времени пребывания человека в зараженном воздухе. Измеряется в $\text{г} \cdot \text{мин} / \text{м}^3$ или $\text{г} \cdot \text{с} / \text{м}^3$. Для характеристики уровней токсичности при воздействии через органы дыхания применяются величины: средняя смертельная токсодоза; средняя выводящая из строя токсодоза; средняя пороговая токсодоза.

Ингаляция – поступление вещества в организм с вдыхаемым воздухом.

Ингибиторы – природные и синтетические вещества, угнетающие активность ферментов (как в живом организме, так и в бесклеточных системах); различающиеся по характеру действия и другим свойствам. В организме в роли естественных И. могут выступать продукты обмена веществ.

Интоксикация – патологическое состояние, вызванное общим действием на организм токсических (ядовитых) веществ эндогенного (выработанного организмом) или экзогенного (внешнего) происхождения. Различают острую (однократное воздействие), подострую (несколько повторных воздействий) и хроническую (длительное воздействие) И.

Концентрация (concentratio) – сосредоточение, скапливание, соби́рание кого-либо, чего-либо в каком-либо месте.

Концентрация в химии – величина, выражающая относительное количество данного компонента (независимой составной части) в физико-химической системе (смеси, растворе, сплаве).

Концентрация летальная (ЛК50) – концентрация вещества, вызывающая при вдыхании (мыши – 2 часа, крысы – 4 часа) гибель 50% животных. Измеряется в мг/л.

Концентрация подпороговая (ППКТ) – максимальная неде́йствующая концентрация (МНК) химического вещества. Определяется по санитарно-токсикологическому признаку при поступлении в организм химических веществ с водой. Измеряется в мг/л.

Концентрация предельно допустимая (ПДК) химических соединений во внешней среде – концентрация, при воздействии которой на организм человека периодически или в течение всей жизни – прямо или опосредованно через экологические системы, а также через возможный экономический ущерб – не возникает соматических или психических заболеваний (в т.ч. скрытых и временно компенсируемых) или изменений состояния здоровья, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, обнаруживаемых современными методами исследования сразу или в отдаленные сроки жизни нынешнего и последующего поколений.

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

Коэффициент кумуляции (Кк) – отношение дозы или концентрации, вызывающий определенный токсический эффект при однократном воздействии, к суммарной дозе или концентрации вещества, вызывающей тот же эффект при многократном воздействии.

Коэффициент накопления – отношение содержания какого-либо радионуклида в организме к содержанию его в окружающей среде.

Ксенобиотики (от греч. *xenos* – чужой и *bios* – жизнь) – чужеродные для организмов соединения (промышленные загрязнения, пестициды, препараты бытовой химии, тяжелые металлы, фенолы, детергенты, пластмассы, лекарственные средства). В окружающей среде К. могут вызвать гибель организмов, нарушить равновесие природных процессов в биосфере.

Кумуляция яда в организме – постепенное накопление яда в органах и тканях при длительном воздействии. Различают К. материальную, т.е. нарастание количества вещества при повторном воздействии, и функциональную – прогрессирующее нарастание изменений в органах и тканях. Для количественной оценки служит коэффициент К. – отношение суммарной дозы яда, полученной организмом при неоднократном экспериментальном введении в количестве, равном среднесмертельной дозе, к однократному введению той же суммарной дозы.

Метаболизм (от греч. *metabole* – перемена, превращение) – то же, что обмен веществ. В более узком смысле – промежуточный обмен, охватывающий всю совокупность реакций, главным образом ферментативных, протекающих в клетках и обеспечивающих как расщепление сложных соединений, так и их синтез и взаимопревращение.

Мутагены (от лат. *mutatio* – изменение и греч. *genes* – рождающий, рожденный) – физические и химические факторы, воздействие которых на живые организмы приводит к появлению мутаций, превышающих уровень спонтанных мутаций.

Мутации (от лат. *mutatio* – изменение) – внезапные, естественные или искусственно вызванные наследуемые изменения генетического материала, приводящие к изменению тех или иных признаков организма.

Порог вредного действия (однократного и хронического) – минимальная концентрация (доза) вещества в объекте окружающей среды, при воздействии которой в организме (при конкретных условиях поступления вещества и стандартной статистической группе биологических объектов) возникают

изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология.

Порог ощущения – минимальная величина раздражителя, вызывающая или меняющая ощущение. Различают нижний абсолютный П.О. (минимальная величина раздражителя, при которой впервые возникает ощущение), порог различия (минимальный прирост раздражителя, вызывающий едва заметное изменение ощущения), временной (минимальный интервал времени между двумя раздражениями, при котором они впервые воспринимаются отдельно), пространственный П.О. (минимальное расстояние между двумя одновременно воздействующими раздражителями, при котором они начинают восприниматься как пространственно отдельные).

Порог специфического действия (избирательного) – минимальная концентрация (доза) вещества, вызывающая изменение биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

Поступление вещества допустимое суточное – приемлемая скорость поступления вещества в организм за сутки, часто в условиях продолжающегося воздействия.

Поступление за неделю допустимое – скорость поступления вещества в организм, оцененная за период, равный одной неделе, часто в условиях продолжающегося воздействия.

Признак вредности лимитирующий – один из признаков вредности химических загрязнений атмосферного воздуха, воды, почвы, пищевых продуктов, определяющий преимущественно неблагоприятное воздействие и характеризующийся наименьшей величиной эффективной или неэффективной концентрации.

Резистентность – устойчивость к чему-либо, сопротивляемость. Клеточная резистентность – устойчивость клеток по отношению к действию различных внешних агентов.

Ритмы биологические (биоритмы) – периодически повторяющиеся изменения интенсивности и характера биологических процессов и явлений. В той или иной форме присущи, по-видимому, всем живым организмам и отмечаются на всех уровнях организации.

Среда окружающая – среда обитания и производственной деятельности человека, окружающий человека природный и созданный им материальный мир. Включает природную и искусственную (техногенную) среду, т.е. совокупность элементов среды, созданных из природных веществ трудом и сознательной волей человека и не имеющих аналогов в природе (здания, сооружения).

Стресс (от англ. stress – напряжение) – состояние напряжения, возникающее у человека и животных под влиянием сильных воздействий. Согласно автору концепции и термина Г. Селье (1936), стресс – это общая неспецифическая нейрогормональная реакция организма на любое предъявленное ему требование.

Токсикокинетика – раздел токсикологии, посвященный изучению движения ядовитого вещества в организме. Токсикокинетика обычно рассматривает процессы поглощения вещества организмом из внешней среды, распределения по органам и тканям, метаболизма вещества, его бимолекулярного взаимодействия и, наконец, выведения ядов из организма.

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

Токсины – соединения (часто белковой природы) бактериального, растительного или животного происхождения, способные при попадании в организм животных или человека вызвать их заболевание или гибель. Содержатся в ядах змей, пауков, скорпионов. Бактериальные токсины вызывают столбняк, ботулизм и другие болезни.

Токсический, токсичный – ядовитый, вредный для организма.

Токсичность – способность химических веществ вызывать нарушение жизнедеятельности организма (отравление). В токсикологии принято различать токсичность и опасность вещества. Опасность – вероятность отравления веществом в реальных условиях его применения или присутствия.

Толерантность (от лат. *tolerantia* – терпение) иммунологическая – отсутствие или ослабление иммунологического ответа на данный антиген при сохранении иммунореактивности организма ко всем прочим антигенам. Термин введен в 1953 г. П. Лидавара для обозначения «терпимости» иммунной системы организма.

Транспирация (от лат. *trans* – через и *spiro* – дышу, выдыхаю) – физиологическое испарение воды растением.

Экотоксикант – устойчивое в условиях окружающей среды токсическое вещество, способное накапливаться в тканях живых организмов (в исходном или измененном виде) и передаваться от низших уровней пищевых цепей к высшим. Типичные экотоксиканты – хлорорганические пестициды, полихлорированные бифенилы, диоксины, диметилртуть.

Яды гемолитические – свинец, анилин, мышьяк, сероводород, яды некоторых змей и другие вещества, в т.ч. микробного, растительного или животного происхождения, вызывающие при проникновении в организм разрушение эритроцитов крови с выделением в окружающую среду гемоглобина.

Библиографический список

1. Алексеев С.В., Усенко В.Р. Гигиена труда. М., Медицина, 1988.
2. Баженов С.В. Ветеринарная токсикология. Л.: Колос, 1964.
3. Бадюгин И. С. Экстремальная токсикология. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2006г. 416 с.
4. Бадюгин И. С. Экстремальная токсикология ГЭОТАР-Медиа, 2006, с. 416
5. Безопасность жизнедеятельности. Энциклопедический словарь / Под ред. О.Н. Русака, СПб., Лик, 2003.
6. Бережной Р.В. Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями. Москва: «Медицина», 1977.
7. Беспямятнов Г.П., Кротов Ю.А. Предельно допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде: Справочник. Л.: Химия, 1985.
8. Биологический энциклопедический словарь / Гл. ред. М.С. Гиляров; Редкол.: А.А. Баев, Г.Г. Винберг, Г.А. Заварзин и др. 2-е изд., испр. М.: Сов. энциклопедия, 1989.
9. Богомолова И.Н., Романенко Г.Х. Современные подходы к судебно-медицинской диагностике отравлений токсикоманическими средствами.// Судебно-медицинская экспертиза. №2. 2004.
10. Боев Ю. Г., Колесниченко И. С., Марковский О. Ю., Михайлов Л. С. Военная ветеринарная токсикология. ООО "Гринлайт", 2009. с. 248.
11. Большой энциклопедический словарь / Гл. ред. А.М. Прохоров. 2-е изд. М.: Бол. рос. энциклопедия, 1999.
12. Владыка А.С., Вегержинский А.Г., Ситник А.Г., Родослав Л.С. и др. Антитоты, применяемые при острых отравлениях. М., 2002.
13. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения / Под ред. И.С. Бадюгина. М., 1992.
14. Вредные вещества в промышленности: Справочник для химиков, инженеров и врачей. Изд. 7-е / Под ред. Н.В. Лазарева и Э.Н. Левиной. В 3 т. Л., 1977.

15. Вредные вещества в промышленности: Справочник / Под ред. Э.Н. Левиной и И.Д. Гадаскиной. Л., 1985.
16. Голиков С.Н. Яды и противоядия. М.: Знание, 1968.
17. Голиков С.Н. (Ред.). Руководство по токсикологии отравляющих веществ. М.: Медицина, 1972.
18. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986.
19. Голубев А.А., Люблина Е. И., Толоконцев Н.А., Филлов В.А. Количественная токсикология. Л.: Медицина, 1973.
20. Елизарова О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М.: Медгиз, 1962.
21. Елизарова О.Н., Жидкова Л.В., Кочеткова Т.А. Пособие по токсикологии для лаборантов. М.: Медицина, 1974.
22. Ершов Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М.: Медицина. 1983.
23. Забродский П. Ф. Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз / под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова // Общая токсикология : книга. — М.: Медицина, 2002. — С. 352—384.
24. Забродский П. Ф., Мандыч В. Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. — Саратов: СВИБХЗ, 2007. — 420 с.
25. Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. Основы патохимии. СПб., 2000.
26. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.АК. Лабораторные животные. Киев: Вища школа, 1974.
27. Заугольников С.Д., Кочанов М.М., Лойт А.О., Ставчанский И.И. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ. М.: Медицина, 1978.
28. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М., 1977.
29. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию. М.: Химиздат, 1999.

30. Келина Н.Ю., Безручко Н.В. Токсикология в таблицах и схемах: Феникс. 2006, с. 144.
31. Классификация и общие требования безопасности. ГОСТ 12.1.007-76.
32. Критерии оценки риска для здоровья населения приоритетных химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Методические рекомендации. М., 2000.
- 33 Кустов В.В., Тиунов Л.А., Васильев Т.А. Комбинированное действие промышленных ядов. М., 1975.
34. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб., 2002.
35. Лазарев Н.В. Основы промышленной токсикологии. Л.: Медгиз, 1938.
36. Лазарев Н.В. Неэлектролиты. Опыт биолого-физико-химической классификации. Л.: Изд. ВММА, 1944.
37. Левина Э.Н. Общая токсикология металлов. Л.: Медицина, 1972.
38. Лошадкин Н. А., Курляндский Б. А., Беженарь Г. В., Дарьина Л. В. Военная токсикология, Медицина, 2006, с.208.
39. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия. СПб., 2000.
40. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 2002.
41. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Физиогемотерапия острых отравлений. М.: Медпрактика-М, 2002.
42. Лужников Е. А. Острые отравления у взрослых и детей, Эксмо, 2009, с. 560.
43. Люблина Е.И., Голубев А.А. Применение метода корреляционных плеяд для обнаружения связей между свойствами веществ и их токсичностью // Применение математических методов в биологии. Л., 1963. Т. 11. С 90.
44. Мирошниченко А.Н. Основы токсикологии в безопасности жизнедеятельности. Благовещенск, 2005, с. 136.
45. Мирошниченко А.Н. Медико-биологические основы безопасности жизнедеятельности. Благовещенск, 2005, с. 156.

46. Мирошниченко А.Н. Основы физиологии человека. Благовещенск, 2007, с. 152.
47. Незнамова Е.Г. Экологическая токсикология. Томск, 2007, с.133.
48. Нестерова Е.Н. Основы токсикологии. Учебное пособие. Брянск: Издательство Брянской государственной инженерно-технологической академии, 2006. 51 с.
49. Нужный В. П., Рожанец В. В., Савчук С. А., Химия и токсикология этилового спирта и напитков, изготовленных на его основе. Токсикология. Либроком, 2011, с. 202.
50. Общая токсикология / Под общ. ред. Б.А. Курляндского и В.А. Филова, М., 2003.
51. Общая токсикология. Под редакцией Б. А. Курляндского, В. А. Филова, М., Медицина, 2002, с.608.
52. Общая токсикология. Под ред. Лойта А.О., ЭЛБИ-СПб, 2006. с. 224
53. Одум Ю. Экология. В 2 т. / Пер. с англ. М.: Мир, 1986. Т. 1. С. 279.
54. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. Л.: Наука, 1982.
55. Онищенко Г.Г. Проблема химических воздействий в Российской Федерации и задачи здравоохранения. Здоровье населения и среда обитания. № 11 (128). 2003.
56. Основы общей промышленной токсикологии (руководство) / Под ред. Н.А. Толоконцева и В.А. Филова. Л.: Медицина, 1976.
57. Острые отравления этанолом и его суррогатами. Под редакцией Ю. Ю. Бонитенко. : ЭЛБИ-СПб, 2005, с. 224.
58. Оценка риска многосредового воздействия химических веществ (расчет дозовой нагрузки, критерии оценки риска канцерогенных и неканцерогенных эффектов): Информ.-метод. письмо. М., 2001.
59. Покровский А.А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи. М.: Медицина, 1979.
60. Правдин Н.С. Руководство по промышленной токсикологии. Вып. 1. М.; Л., 1934.

61. Он же. Методика малой токсикологии промышленных ядов. М., 1957.
62. Правдин Н.С. (ред.). Вопросы промышленной токсикологии. М., 1960.
63. Проданчук Н.Г. Принципы установления интегрального класса опасности ксенобиотиков/ Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, А.П. Кравчук и др. // Современные проблемы токсикологии. —2003. —№4. —С. 4–9.
64. Профилактическая токсикология / Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: Центр международных проектов ГННТ, 1984.
65. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М., Мир, 2006, с. 320.
66. Саноцкий И.В. Вопросы теории предельно допустимых концентраций в связи с определением основных понятий профилактической токсикологии // Научные основы современных методов гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде. М., 1971.
67. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. М.: Медицина, 1975.
68. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М.: Медицина, 1979.
69. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987.
70. Советский энциклопедический словарь / Гл. ред. А.М. Прохоров. 4-е изд. М.: Сов. энциклопедия, 1989. С. 632.
71. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. М.: Медицина, 1980.
72. Степанченко А. В., Марьяновский А. А. Нейрохимические системы. М., Медицина, 2005, с. 112.
73. Тиунов Л.А., Кустов В.В. Токсикология окиси углерода. М.: Медицина, 1980.
74. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под ред. А.А. Каспарова и И.В. Саноцкого. М., 1986.

75. Толоконцев Н.А. Математическое выражение закономерностей поступления в организм газообразных ядов – неэлектролитов // Применение математических методов в биологии. Вып. 1. Л., 1960.
76. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. М.: Медицина, 1978.
77. Трахтенберг И.М. Книга о ядах и отравлениях. Очерки токсикологии. Киев: Наукова думка, 2000.
78. Ужегов Г.Н. Острые отравления. М.: Диля, 2002.
79. Фаллер А., Шюнке М. Анатомия и физиология человека. Бином. Лаборатория знаний, 2008 г., с. 544
80. Фрумин Г.Т. Экологическая химия и экологическая токсикология. СПб.: СПбГУ, 2000
81. Шицкова А.П., Рязанова Р.А. Гигиена и токсикология пестицидов. М.: Медицина, 1975.
82. Юртов Е. В., Лейкин Ю.А. Химическая токсикология: Текст лекций. М.: МХТИ им. Д.И. Менделеева, 1987. С. 30.
83. Kimber I. Induced Hypersensitivity / Edited by R. J. Smidowicz, M. P. Holsapple // Experimental Immunotoxicology. — Boca Raton, New York, London, Tokyo: CRC Press, 1996. — С. 391—417.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Тема 1. Основные понятия токсикологии	6
Тема 2. Экстраполяция результатов исследований на организм человека	20
Тема 3. Характеристика специальных форм токсического процесса	38
Тема 4. Характеристика закономерностей взаимодействия токсических веществ в организме человека (Токсикокинетика)	60
Тема 5. Характеристика механизмов токсического действия вредных веществ в организме человека (Токсикодинамика)	77
Тема 6. Изучение путей поступления токсических веществ в организм человека	88
Тема 7. Изучение механизмов выведения токсических веществ из организма человека	102
Тема 8. Изучение механизмов превращения токсических химических веществ в организме человека	114
Тема 9. Провести оценку токсичности технических жидкостей	137
Приложения:	
Приложение 1 – Первый промежуточный контроль знаний студентов. Тесты для самоконтроля	153
Приложение 2 – Второй промежуточный контроль знаний студентов. Контрольные работы.	183
Приложение 3 – Тематика научно-реферативных докладов	185
Приложение 4 – Вопросы для подготовки к зачету	187
Приложение 5 – Критерии оценки знаний студентов	190
Приложение 6 – Количественные токсико-гигиенические критерии оценки опасности вредных веществ	191
Приложение 7 – Словарь терминов	198
Библиографический список	208
Содержание	213

Анатолий Николаевич Мирошниченко,
доц. кафедры БЖД АмГУ, канд. мед. наук, чл-корр. МАНЭБ

Токсикология: лабораторный практикум. Техносферная безопасность.
Учебное пособие.

Изд-во АмГУ. Подписано к печати . Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 12,55, уч.-изд. л. 12,0. Тираж 100. Заказ .