

Новосибирский государственный аграрный университет  
Инженерный институт

## **ПРОМЫШЛЕННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**

Методические указания по выполнению самостоятельной  
работы и написанию рефератов

**Новосибирск 2017**

Кафедра техносферной безопасности и электротехнологий

Составители: *Л.А. Овчинникова*, канд. с.-х. наук, доц.;  
*В.А. Понуровский*, канд. техн. наук, доц.

Рецензент: *Щукин С.Г.*, канд. техн. наук, доц.

**Промышленная токсикология. Методические указания по выполнению самостоятельной работы и написанию рефератов/** Новосибир. гос. аграр. ун-т. Инженер. ин-т; сост. Л.А. Овчинникова, Понуровский В.А.– Новосибирск, 2017. – 70 с.

Методические указания разработаны для самостоятельного обучения студентов навыкам работы с учебной и научной литературой и практическими материалами, необходимыми для изучения курса «Промышленная токсикология», развития у них способностей к самостоятельному анализу полученной информации.

Предназначены для студентов очной формы обучения и разработаны в соответствии с требованиями Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования к содержанию и уровню подготовки выпускников по направлению подготовки:  
**20.03.01 Техносферная безопасность.**

Утверждены и рекомендованы к изданию учебно-методическим советом Инженерного института (протокол № 10 от 30. 05. 2017 г.).

Новосибирский государственный аграрный университет, 2017  
Инженерный институт, 2017

## ВВЕДЕНИЕ

Дисциплина «Промышленная токсикология» является основополагающей в формировании представлений о взаимоотношении человека и окружающей среды, механизмах адаптации человека к ее условиям и мерах повышения устойчивости организма к воздействию ксенобиотиков. Особое внимание в курсе обращается на характеристику химических факторов окружающей среды, принципы их гигиенического нормирования, механизмы распределения, биотрансформации и выведения токсикантов при разных путях их поступления в организм, а также принципы диагностики, лечения и профилактики отравлений.

В соответствии с назначением основной целью дисциплины «Промышленная токсикология» является формирование профессиональной культуры безопасности, под которой понимается готовность использовать приобретенную совокупность знаний, умений и навыков для обеспечения безопасности в сфере профессиональной деятельности, характера мышления и ценностных ориентаций, при которых вопросы безопасности рассматриваются в качестве приоритета.

Исходя из цели, в процессе изучения дисциплины решаются следующие задачи: изучение основных понятий токсикологии, механизмов воздействия токсичных веществ на организмы, основ токсикометрии, токсикодинамики и токсикокинетики, понимание и умение применять критерии и концепции оценки токсичности и опасности веществ, токсикологии СДЯВ, санитарно-гигиенического нормирования, контроля токсикологических условий среды, профилактики отравлений, правил оказания первой помощи пострадавшему при остром отравлении.

Дисциплина Б1.В.ОД.5 «Промышленная токсикология» в соответствии с требованиями ФГОС ВО направлена на формирование общекультурных (ОК-15) и профессиональных (ПК-10) компетенций.

В результате выполнения рефератов по дисциплине студенты должны:

**знать:** теоретические основы общей и промышленной токсикологии, токсикометрии, санитарно-гигиенического нормирования, пра-

вила техники безопасности при работе с токсикантами; специфику и механизм токсического действия вредных веществ, клинические признаки отравлений наиболее распространенными токсичными веществами; основные принципы и методы детоксикации организма при различных отравлениях, механизмы действия антидотов;

**уметь:** пользоваться основными средствами контроля качества производственной среды и нормативными документами; идентифицировать вредные факторы производственной среды и обеспечивать безопасность жизнедеятельности при работе с токсичными веществами; оказывать первую доврачебную помощь пострадавшему при остром отравлении;

**владеть:** понятийно-терминологическим аппаратом, навыками измерения уровней опасности на производстве, используя современные приборы; основными теоретическими знаниями, необходимыми для проведения детоксикационных мероприятий.

## **ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

Самостоятельная работа студентов рассматривается как одна из форм обучения, которая предусмотрена ФГОС и рабочим учебным планом по направлению подготовки: 20.03.01 Техносферная безопасность. Целью самостоятельной (внеаудиторной) работы студентов является обучение навыкам работы с учебной и научной литературой и практическими материалами, необходимыми для изучения курса «Промышленная токсикология» и развития у них способностей к самостоятельному анализу полученной информации.

### **Задания по выполнению самостоятельной работы.**

Самостоятельная работа по данному курсу состоит из двух частей:

1. Изучение теоретических основ курса, используя источники, данные в списке литературы, а также электронное учебное пособие, содержащееся в электронной версии данного учебно-методического комплекса.

Контроль осуществляется с помощью:

- выполнения реферата (см. ниже);
- зачёта.

2. Подготовка к лабораторно-практическим занятиям в соответствии с тематическим планом их проведения. Студенты должны самостоятельно подготовиться к лабораторно-практическому занятию.

Контроль осуществляет преподаватель во время проведения занятий, при этом в конце каждого занятия студенты получают оценки за выполнение индивидуальной самостоятельной работы.

В процессе изучения дисциплины студенты выполняют следующие виды и объемы самостоятельной работы:

- изучение теоретических основ курса (темы см. ниже);
- подготовка и выполнение реферата;
- подготовка к лабораторно-практическим занятиям в соответствии с тематическим планом их проведения;
- подготовка к зачёту.

### **Материал, выносимый на самостоятельную работу.**

1. Опасные и вредные факторы, связанные с профессиональной деятельностью работника.
2. Оценка современного состояния отраслевой безопасности и уровня вредных факторов.
3. Региональный комплекс антропогенных и техногенных негативных факторов.
4. Методы определения токсичности веществ.
5. Взаимосвязь условий жизнедеятельности со здоровьем.
6. Теория рецепторов токсичности.
7. Проникновение наиболее распространенных токсичных веществ в организм, кумуляция, биотрансформация и выведение.
8. Изменение токсичных свойств веществ в зависимости от особенностей химического строения.
9. Основные группы химических соединений и их свойства.
10. Отдаленные последствия действия химических веществ.
11. Токсикология ядов различного действия (отравляющего, удушающего, нервнопаралитического, кожноарывного и т.д.).
12. Действие радиоактивных веществ на организм человека.

## **ТЕМЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ КУРСА ПРОМЫШЛЕННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**

### **Тема 1. Основы промышленной токсикологии**

#### **1.1. Классификация вредных веществ**

**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.

Количество химических соединений, используемых в настоящее время, настолько велико, а характер их биологического действия настолько разнообразен, что приходится применять несколько видов классификаций: по химическим свойствам, по степени токсичности, по цели применения и т.д.

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

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

**1) промышленные яды**, используемые в промышленной среде. Среди них органические растворители, топливо, красители, хладагенты, хмиреагенты, пластификаторы и др.;

**2) ядохимикаты**, используемые в сельском хозяйстве;

**3) лекарственные средства**, имеющие свою классификацию;

**4) бытовые химикалии**, используемые в быту современного человека в виде пищевых добавок, средств санитарии, личной гигиены и косметики, средств ухода за одеждой, мебелью, автомобилем и пр.;

**5) биологические растительные и животные яды**, которые содержатся в различных растениях и грибах, животных и насекомых и вызывают отравления при попадании в организм;

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

Для клинической токсикологии наибольшее значение имеет разделение химических веществ по характеру их токсического действия на организм. По характеру токсического действия выделяют яды:

нервно-паралитического (ФОСы, никотин), кожно-резорбтивного (соединения мышьяка, ртуть, иприт), общетоксического (угарный газ, синильная кислота, алкоголь), удушающего действия (оксиды азота, фосген), психотического действия (опий, хлорпикрин) и др.

Однако токсикологическая классификация ядов имеет общий характер и обычно детализируется за счет дополнительной информации об их избирательной токсичности, которая подразделяет токсичные вещества на сердечные, нервные, почечные, печеночные, кровяные, желудочно-кишечные яды.

## 1.2. Классификация промышленных ядов

К промышленным ядам относится большая группа химических веществ и соединений, которые в виде сырья, промежуточных или готовых продуктов встречаются на производстве.

Наиболее частое применение находят классификации промышленных ядов по классам химических соединений, по характеру воздействия на организм, по пути проникновения в организм, по степени воздействия на организм.

По **характеру воздействия** на организм согласно ГОСТ 12.0.003-74 вещества подразделяются на:

- **общетоксические** – вызывающие отравление всего организма или поражающие отдельные системы (центральную нервную систему, систему кроветворения), а также вызывающие патологические изменения печени и почек (угарный газ, свинец, ртуть, бензол);

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

- **сенсibilизирующие** – действующие как аллергены (формальдегид, растворители, нитролаки);

- **мутагенные** – приводящие к нарушению генетического кода, изменению наследственной информации (свинец, марганец, радиоактивные изотопы);

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

- **влияющие на репродуктивную функцию** (ртуть, свинец, стронций).

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

Эта классификация не учитывает агрегатного состояния веществ, тогда как для большой группы аэрозолей, не обладающих выраженной токсичностью, следует выделить **фиброгенный** эффект действия на организм (аэрозоли кокса, алмазов, пыли животного и растительного происхождения, силикатосодержащие пыли и др.).

Вещества этой группы вызывают атрофию или гипертрофию слизистой верхних дыхательных путей, а задерживаясь в легких, приводят к развитию соединительной ткани в воздухообменной зоне и рубцеванию (фиброзу) легких.

По **пути проникновения в организм** различают вещества, проникающие через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, неповрежденную кожу.

По **степени воздействия на организм** вредные вещества делятся на четыре класса:

1-й класс – чрезвычайно опасные вещества;

2-й класс – высокоопасные вещества;

3-й класс – умеренно опасные вещества;

4-й класс – малоопасные вещества.

Показатели, по которым вещество относят к тому или иному классу опасности, будут рассмотрены ниже.

### **1.3. Классификация пестицидов**

В связи с крупномасштабной химизацией сельскохозяйственного производства, включающей применение минеральных удобрений, средств защиты растений от вредителей и сорняков, регуляторов роста растений, консервантов кормов и др., целесообразно дать классификацию пестицидов по назначению, по степени токсичности, по химическому составу и другим признакам.

По **производственному назначению** пестициды (вещества, применяемые для борьбы с вредными организмами) подразделяются на следующие группы:

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

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

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

Классификация по первым четырем показателям будет дана после рассмотрения критериев (параметров) токсикометрии.

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

- 1) очень стойкие            1 – 2 года
- 2) стойкие                    от 6 мес. до 1 года
- 3) умеренно стойкие      1 – 6 мес.
- 4) малостойкие            до 1 мес.

По **степени бластопогенности** пестициды разделяются также на четыре группы:

- 1) явно канцерогенные (известно возникновение рака у людей);
- 2) канцерогенные (канцерогенность доказана на животных);
- 3) слабоканцерогенные (слабые канцерогены на животных);
- 4) подозрительные на бластопогенность.

По **степени тератогенности** пестициды делят на две группы:

- 1) явные тератогены (известны уродства у людей и животных);
- 2) подозрительные на тератогенность (наличие экспериментальных данных на животных).

По **степени эмбриотоксичности** пестициды подразделяют на вещества с избирательной токсичностью в нетоксичных дозах для материнского плода и вещества с умеренной эмбриотоксичностью, которая проявляется наряду с другими токсическими эффектами.

По **выраженности аллергических** свойств среди пестицидов различают сильные аллергены, вызывающие аллергическое состояние даже в небольших дозах, и слабые аллергены, вызывающие аллергическое состояние у отдельных индивидуумов.

#### 1.4. Классификация отравлений

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

По причине возникновения отравления делятся на **случайные и преднамеренные**.

Отравления согласно конкретным условиям их возникновения делят на: **производственные (профессиональные) и бытовые отравления**.

Широко используется классификация отравлений в соответствии с путем поступления токсического вещества в организм: **пероральные, ингаляционные, перкутантные (накожные), инъекционные**. Отравления лекарствами получили наименование соответственно **лекарственных** (медикаментозных), промышленными ядами – **промышленных**, алкоголем – **алкогольных** и т. д.

В зависимости от условий возникновения и особенностей течения различают **острые и хронические** отравления. Соответственно **степени тяжести** определяют легкие, средней тяжести, тяжелые, крайне тяжелые и смертельные отравления.

### Тема 2. Параметры и основные закономерности токсикометрии

#### 2.1. Экспериментальные параметры токсикометрии

Изучение любых вредных веществ предусматривает установление количественных показателей токсичности и опасности его, т. е. параметров токсикометрии.

**Токсикометрия** – совокупность методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов.

**Опасность вещества** – это вероятность возникновения неблагоприятных для здоровья эффектов в реальных условиях производства или применения химических соединений.

**Токсичность** – способность некоторых химических соединений и веществ биологической природы оказывать вредное действие на организм человека, животных и растений.

Параметры (критерии) токсикометрии, которые определяются непосредственно в эксперименте, называются **экспериментальными**, или **первичными**. В качестве экспериментальных параметров используются следующие.

**CL<sub>50</sub>** – **концентрация средняя смертельная** – вызывает гибель 50 % подопытных животных (мыши, крысы) при ингаляционном воздействии в течение соответственно 2 и 4 ч и последующем 14-дневном сроке наблюдения (мг/м<sup>3</sup>, мг/л).

**DL<sub>50</sub>** – **доза средняя смертельная** – вызывает гибель 50 % подопытных животных при однократном введении в желудок, брюшную полость с последующим 14-дневным сроком наблюдения (мг/кг).

**DL<sub>0</sub> (CL<sub>0</sub>)** – **доза (концентрация) максимально переносимая** – наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибели животных.

**DL<sub>100</sub> (CL<sub>100</sub>)** – **доза (концентрация) абсолютно смертельная** – наименьшее количество вредного вещества, вызывающее гибель 100 % подопытных животных.

**Lim<sub>ac int</sub>** – **порог острого интегрального действия** – минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических показателей на уровне целостного организма.

**Lim<sub>ac sp</sub>** – **порог острого избирательного (специфического) действия** – минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма.

**Lim<sub>ch int</sub>** – **порог общетоксического хронического действия** – минимальная доза (концентрация) вещества, при воздействии которой возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций.

**Lim<sub>ch sp</sub>** – **порог отдаленных эффектов** – минимальная доза (концентрация) вещества, вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций в условиях хронического воздействия.

Порог хронического действия служит наиболее важным параметром токсикометрии, позволяющим обосновать гигиенический регламент.

Наиболее статистически значимы в характеристике токсичности ядов по смертельному эффекту  $CL_{50}$  и  $DL_{50}$ .

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

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

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

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

$$C_{cum} = DL_{50(n)} / DL_{50},$$

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

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

## 2.2. Производные параметры токсикометрии

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

Опасность оценивается двумя группами количественных показателей:

- критерии потенциальной опасности;
- критерии реальной опасности.

К потенциальным показателям относится коэффициент возможности ингаляционного отравления

$$КВИО = C_{20} / CL_{50},$$

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

**Чем выше насыщенная концентрация вещества при комнатной температуре и ниже средняя смертельная концентрация (значение КВИО больше), тем вероятнее возможность развития острого отравления.**

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

**Зона острого действия ( $Z_{ac}$ )** – это отношение средней смертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при однократном воздействии

$$Z_{ac} = CL_{50} / Lim_{ac}.$$

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

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

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

$$Z_{ch} = Lim_{ac} / Lim_{ch}.$$

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

Зона хронического действия является показателем компенсаторных свойств организма на низкомолекулярном уровне.

**Зона биологического действия ( $Z_{biol}$ )** – отношение средней смертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при хроническом воздействии

$$Z_{biol} = CL_{50} / Lim_{ch}.$$

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

После определения параметров токсикометрии проводят обоснование коэффициента запаса. Величина его зависит от особенностей дейст-

вия яда, адекватности и чувствительности показателей при определении  $Lim_{ch}$  и пр. В обычных условиях коэффициент принимается в интервалах от 3 до 20. Величина коэффициента запаса возрастает при следующих обстоятельствах:

- увеличении абсолютной токсичности;
- увеличении КВИО;
- уменьшении зоны острого действия;
- увеличении кумулятивных свойств;
- существенных (более 3 раз) различиях в видовой чувствительности;
- выраженном кожно-резорбтивном действии.

Имея коэффициент запаса, рассчитывают предельно допустимую концентрацию (ПДК) вредного вещества

$$ПДК = Lim_{ch} / k,$$

где  $k$  – коэффициент запаса.

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

Параметры токсикометрии лежат в основе классификации вредных веществ по степени опасности. Как указывалось выше, промышленные яды в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 подразделяются на четыре класса.

Принадлежность химических веществ к соответствующему классу опасности определяется величинами семи показателей:

- ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны,  $mg/m^3$
- средняя смертельная доза при введении в желудок,  $DL_{50}^ж$ , мг/кг
- средняя смертельная доза при нанесении на кожу,  $DL_{50}^к$ , мг/кг
- средняя смертельная концентрация в воздухе,  $CL_{50}$ ,  $mg/m^3$
- зона острого действия,  $Z_{ac}$
- зона хронического действия,  $Z_{ch}$
- КВИО.

**Определяющим является тот показатель, который свидетельствует о наибольшей степени опасности токсикометрии.**

Классификация не распространяется на пестициды. Классификация пестицидов по степени опасности предложена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1979 году. Она основана на прин-

ципе определения  $DL_{50}$  для крыс при оральном и кожно-резорбтивном воздействии химических веществ:

- 1 класс опасности - крайне опасные вещества;
- 2 класс опасности - очень опасные вещества;
- 3 класс опасности - умеренно опасные вещества;
- 4 класс опасности - малоопасные вещества.

Критерии токсичности используются для гигиенической классификации пестицидов и по другим признакам.

**По степени токсичности при введении в желудок** выделяют:

- сильнодействующие ядовитые вещества ( $DL_{50}^{ж} < 50$  мг/кг);
- высокотоксичные ( $DL_{50}^{ж}$  от 50 до 200 мг/кг);
- средней токсичности ( $DL_{50}^{ж}$  от 200 до 1000 мг/кг);
- малотоксичные ( $DL_{50}^{ж} > 1000$  мг/кг).

**По степени кожно-резорбтивной токсичности и величине кожно-орального коэффициента**, определяемого по величине отношения  $DL_{50}$  при накожном нанесении к величине  $DL_{50}$  при введении внутрь, все пестициды подразделяют на три группы:

- резковыраженная ( $DL_{50}^{ж} < 50$  мг/кг, кожно-оральный коэффициент  $< 3$ );
- выраженная ( $DL_{50}^{ж}$  50 - 2000 мг/кг, кожно-оральный коэффициент 3-10);
- слабовыраженная ( $DL_{50}^{ж} > 2000$  мг/кг, кожно-оральный коэффициент  $> 10$ ).

**По степени кумуляции** в зависимости от коэффициента кумуляции  $C_{cum}$  пестициды делятся на четыре группы:

- сверхкумуляция ( $C_{cum} < 1$ );
- выраженная ( $C_{cum} = 1...3$ );
- умеренная ( $C_{cum} = 3...5$ );
- слабовыраженная ( $C_{cum} > 5$ ).

**По степени летучести** при хроническом воздействии на лабораторных животных пестициды подразделяются на три группы:

- резковыраженная (насыщенная концентрация больше или равна токсической);
- выраженная (насыщенная концентрация больше пороговой);

– маловыраженная (насыщенная концентрация оказывает околопороговое действие).

#### 2.4. Санитарно-гигиеническое нормирование

Санитарно-гигиеническое нормирование – это деятельность по установлению нормативов предельно допустимых воздействий человека на природу. Предельно допустимый уровень (ПДУ) или предельно допустимая концентрация (ПДК) – это максимальное значение фактора, которое, воздействуя на человека (изолированно или в сочетании с другими факторами), не вызывает у него и его потомства биологических изменений. ПДК и ПДУ устанавливают для производственной и окружающей среды.

В связи с тем, что требование полного отсутствия промышленных ядов в зоне дыхания работающих часто невыполнимо, особую значимость приобретает гигиеническая регламентация содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны (ГОСТ 12.1.005.-88, СН 2.2.4/2.1.8.548-96). Такая регламентация осуществляется в три этапа:

- 1) обоснование ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ);
- 2) обоснование ПДК;
- 3) корректировка ПДК с учетом условий труда работающих и состояния их здоровья.

Для санитарной оценки воздушной среды используются следующие показатели:

**ПДК<sub>р.з</sub>** – предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны, мг/м<sup>3</sup>. Эта концентрация не должна вызывать у работающих при ежедневном вдыхании в пределах 8 ч в течение всего рабочего стажа заболеваний или отклонений в состоянии здоровья.

Для веществ, обладающих кожно-резорбтивным действием, обосновывается предельно допустимый уровень загрязнения кожи (мг/см<sup>2</sup>) в соответствии с ГН 2.2.5.563-96.

ПДК для атмосферного воздуха ниже, чем для рабочей зоны.

**Максимальная (разовая) концентрация ПДК<sub>МР</sub>** – наиболее высокая из числа 30-минутных концентраций, зарегистрированных в данной точке за определенный период времени.

**Среднесуточная концентрация ПДК<sub>СС</sub>** – средняя из числа концентраций, выявленных в течение суток или отбираемая непрерывно в течение 24 ч.

**Нормирование качества воды** рек, озер и водохранилищ проводят в соответствии с «Санитарными правилами и нормами охраны поверхностных вод от загрязнения» № 4630–88. При этом рассматриваются водоемы двух категорий: 1 – хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения, 2 – рыбохозяйственного назначения. При нормировании качества воды ПДК устанавливается по лимитирующему признаку вредности ЛПВ.

Гигиенические требования к качеству питьевой воды централизованных систем питьевого водоснабжения указаны в санитарных правилах и нормах СанПиН 2.1.4.559–96 и СанПиН 2.1.4.544–96.

**Нормирование химического загрязнения почв** осуществляется по предельно допустимым концентрациям (ПДК<sub>П</sub>).

**ПДК<sub>П</sub>** – концентрация вещества (мг/кг) в пахотном слое почвы, которая не должна вызывать прямого или косвенного отрицательного влияния на соприкасающиеся с почвой среды и здоровье человека, а также на самоочищающую способность почвы.

Различают четыре разновидности ПДК<sub>П</sub> в зависимости от пути миграции химических веществ в сопредельные среды: ТВ – транслокационный показатель (в растения); МА – миграционный воздушный показатель (в атмосферу); МВ – миграционный водный показатель (в водные источники); ОС – общесанитарный показатель (на микробиоценоз).

## **2.5. Методы определения параметров токсикометрии**

При оценке степени токсичности при энтеральном пути поступления наиболее часто вещество вводится непосредственно в желудок с помощью зондов.

Поступление вредных химических веществ через дыхательные пути в производственных условиях играет ведущую роль в возникно-

вении профессиональных заболеваний (отравлений). Используются два способа ингаляционного воздействия на лабораторных животных:

- **статический способ** используется для ориентировочных оценок степени токсичности летучих веществ при создании постоянной концентрации в замкнутом пространстве (специальные камеры или эксикаторы);

- **динамический способ** позволяет обеспечить непрерывную подачу вещества в камеру, что создает условия для поддержания концентрации соединения на относительно постоянном уровне и обеспечивает необходимый воздухообмен.

В производственных условиях наряду с энтеральным и ингаляционным путями возможно поступление химических веществ через кожные покровы. В практическом плане большое значение имеет определение кожно-резорбтивного и раздражающего действия. Предварительная оценка **кожно-резорбтивного действия** производится на мелких лабораторных животных. Степень выраженности раздражающего действия вещества на кожные покровы определяют по классификации, включающей 11 классов (0 – отсутствие действия, 10 – растворы вещества слабее 5 % вызывают некроз).

Исследование местного действия вещества на слизистую оболочку глаза проводится при закапывании в конъюнктивный мешок 1 капли соединения. Твердые вещества вносят в количестве 50 мг (дисперсность частиц до 10 мкм).

В настоящее время в промышленной токсикологии принято несколько методов оценки кумуляции: метод Кагана, тест **«субхронической интоксикации»**.

Более полная информация о кумулятивной активности соединений, развитии хронической интоксикации при воздействии химических веществ может быть получена при постановке длительных экспериментов.

Целью **хронического** (5-месячного эксперимента) является изучение характера влияния на организм вредных веществ и установление **Lim<sub>ch</sub>**.

### **Тема 3. Специфика и механизм токсического действия вредных веществ**

Взаимодействие между токсичными веществами и живыми организмами имеет два аспекта:

- действие токсичных веществ на организм - токсикодинамическая фаза;
- действие организма на токсичные вещества - токсикокинетическая фаза.

#### **3.1. Понятие «химической травмы»**

Острые отравления целесообразно рассматривать как «химическую травму», развивающуюся вследствие внедрения в организм токсической дозы чужеродного химического вещества. Последствия, связанные со специфическим воздействием на организм токсичного вещества, относятся к токсикогенному эффекту химической травмы. Он носит характер патогенной реакции и наиболее ярко проявляется в ранней стадии острых отравлений – токсикогенной, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной оказывать специфическое действие. Одновременно могут включаться патологические процессы, лишенные «химической» специфичности. Ядовитое вещество играет роль пускового фактора. Примерами являются стресс-реакция, «централизация кровообращения», и другие сдвиги, которые относятся к соматогенному эффекту химической травмы и носят вначале характер защитных реакций. Они наиболее ярко проявляются в соматогенной стадии острых отравлений, наступающей после удаления или разрушения токсического агента в виде поражения структуры и функции различных органов и систем организма.

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

В токсикогенной фазе отравлений выделяют два основных периода: период резорбции, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсичного вещества в крови, и период элиминации, от этого момента до полного очищения крови от яда.

С точки зрения токсикодинамики, специфическая симптоматика отравлений, отражающая «избирательную токсичность» ядов, наибо-

лее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в период резорбции.

Для последнего характерно формирование тяжело протекающих патологических синдромов острых отравлений, таких, как экзотоксический шок, токсическая кома, асфиксия и др. В соматогенной фазе обычно развиваются патологические синдромы, лишенные выраженной токсикологической специфичности, они трактуются как осложнения острых отравлений - это пневмония, острая почечная недостаточность, сепсис и пр.

### **3.2. Теория рецепторов токсичности**

Представление о рецепторе как месте конкретного приложения и реализации токсического действия яда получило научное обоснование после исследований А. Кларка (1937), показавшего, что между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, по-видимому, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим ферментом.

**Ферменты** – биологические катализаторы, присутствующие во всех живых клетках и осуществляющие превращения веществ в организме, тем самым направляя и регулируя его обмен веществ. Ни один процесс в организме не обходится без участия ферментов: так, внутриклеточное дыхание регулируется оксидазами; в усвоении белков участвуют протеназы, жиров – липазы, углеводов – киназы и фосфо-дазы и т. д. Всего в организме человека содержится до 1000 различных ферментных систем, катализирующих различные процессы.

Кроме ферментов, рецепторами первичного действия ядов являются аминокислоты, нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, витамины. Рецепторами часто бывают наиболее реакционно способные функциональные группы органических соединений, такие, как сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амин- и фосфорсодержащие, которые играют жизненно важную роль в метаболизме клетки. В роли рецепторов токсичности выступают различные медиаторы и гормоны.

Таким образом, любое химическое вещество, для того, чтобы производить биологическое действие, должно обладать, по крайней

мере, двумя независимыми признаками: 1) сродством к рецепторам, 2) собственной физико-химической активностью. Под сродством подразумевается степень связи вещества с рецептором, когда можно говорить о взаимодействии между ядом и рецептором как об отношении, напоминающем «ключ к замку» по Эрлиху. Эта идея послужила толчком к развитию химиотерапии, основанной на подборе лекарств по их избирательной токсичности для определенных структур организма, отличающихся специфическими, цитологическими и биохимическими признаками.

Однако в токсическом действии многих веществ отсутствует строгая избирательность. Их вмешательство в жизненные процессы основано на взаимодействии со всей клеткой в целом. Этот принцип, вероятно, лежит в основе наркотического действия разнообразных органических и неорганических веществ, общим свойством которых является то, что они являются неэлектролитами. Для обозначения всех эффектов, которые прямо определяются физико-химическими свойствами вещества, предложен термин **«неэлектролитное действие»** (наркотическое, раздражающее, прижигающее, гемолитическое и др.). Такое действие иногда называют «физической» токсичностью.

Токсическое действие большинства веществ включает как неспецифические «физические», так и специфические «химические» компоненты и развивается по смешанному варианту.

## **Тема 4. Токсикокинетика**

Токсикокинетика отвечает на вопрос: что происходит с веществом в организме. В этом разделе рассматриваются пути поступления вредных веществ в организм, их транспорт и распределение, биотрансформация и выделение.

### **4.1. Структура и свойства биологических мембран**

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

Мембранные системы организма имеют одинаковое строение, но отличаются по функциональным свойствам. Они представляют собой подвижные структуры, образованные белково-фосфолипидными комплексами и обладающие ограниченной проницаемостью для различных соединений. В настоящее время за основу принимается гипотеза трехслойной мембраны Доусона–Даниелли.

Два белковых слоя, из которых один обращен в сторону цитоплазмы, а другой – наружу, заключают слой двойного липида. Снаружи липидных слоев с плавающими в них белками находится «карбогидратная шуба», состоящая из разных олигосахаридов, полимеров, включающих десятки типов моносахаридов, в том числе глюкозу. Одна из предполагаемых функций этой «шубы» заключается в том, что она способна отличать клетки собственного организма от чужих. Двойной липидный слой составляет структурный каркас.

Изучение функции клеточных и внутриклеточных мембран позволило выделить специальную группу веществ, оказывающих специфическое мембранотоксическое действие, так называемые мембранотоксины. К их числу относят экзогенные и эндогенные вещества, обладающие фосфолипазной активностью, в результате которой происходит дезорганизация и разрушение основной жидкокристаллической структуры мембран с последующей гибелью клеток. С другой стороны обнаружены некоторые соединения, способствующие стабилизации мембран (холестерин, кортизон, аминазин, салицилаты).

Повреждение мембранных структур клеток является одной из основных причин нарушения их жизнедеятельности. Существует несколько механизмов повреждения мембран. Наиболее существенны четыре: разрушение собственной фосфолипазой, активируемой ионами кальция; перекисное окисление, активируемое ионами  $Fe^{2+}$ , ультрафиолетовым излучением и кислородом; механическое повреждение и разрушающее действие антител.

При острых отравлениях наиболее распространенной причиной повреждения является перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий, липосом и пр., в результате чего происходит увеличение проницаемости мембран для ионов, в первую очередь  $H^+$  (или  $OH^-$ ), затем  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ . Следствием этого могут быть осмотические

эффекты и разрывы мембран с выходом ферментов. Дальнейшее окисление мембран идет к полному их разрушению и гибели клеток.

Повреждение мембран при гипоксии, сопровождающее многие заболевания химической этиологии, связано с недостатком энергии, выделяющейся при метаболизме АТФ. Механизм повреждения, вероятно, таков: гипоксия → деэнергизация и падение мембранного потенциала митохондрий → выход  $\text{Ca}^{2+}$  → активирование фосфолипазы → гидролиз фосфолипидов → увеличение ионной проницаемости → разобщение окислительного фосфорилирования.

Оба эти фактора действуют одновременно, хотя их относительный вклад в итоговое изменение проницаемости мембран в разных случаях различен.

## 4.2. Транспорт веществ через мембраны

Вопрос о прохождении веществ через мембраны достаточно сложен, так как при этом приходится учитывать не только функциональные особенности самих мембран, но и определенную роль протоплазмы и клеточных белков.

**Мембрана** – не просто пассивный барьер. Некоторые вещества проходят непосредственно через мембрану либо путем растворения в ней, либо путем химического взаимодействия с ее веществом.

Однако частично обмен осуществляется через поры. Они не обязательно являются каналами с фиксированным положением. Живая мембрана реагирует на изменяющиеся условия, открывая или закрывая определенные поры, что позволяет пропускать молекулы массой от 100 до 60000.

Транспорт веществ через мембраны осуществляется в результате следующих процессов:

– **пассивные**: диффузия сквозь поры; диффузия путем растворения в компонентах мембраны; ускоренная диффузия;

– **активные**: активный транспорт; пиноцитоз.

**Диффузия** представляет собой движение молекул или ионов из области более высокой концентрации или электрического заряда в область низкой концентрации или заряда («под гору»). Коэффициент диффузии яда или лекарства зависит от его молекулярной массы, сте-

пени растворимости в липидах и ионизации, а также от пространственной конфигурации молекулы. Быстрее всего диффундируют молекулы веществ, обладающие липофильными свойствами.

Облегченная, или катализируемая диффузия. Для такой диффузии необходимо, чтобы в мембране был носитель, скорей всего, молекула белка.

**Активный транспорт** – это система транспорта молекул или ионов с помощью носителя через мембрану против градиента концентрации или электрохимического градиента («в гору»). В этом случае требуются затраты энергии, которая образуется в результате метаболизма АТФ в самой мембране. При таком транспорте молекула вещества соединяется с носителем, который претерпевает определенные химические превращения. В качестве носителей обычно служат ферменты.

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

### **4.3. Пути проникновения вредных веществ в организм человека**

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

**Абсорбция через дыхательные пути** – основной путь поступления вредных веществ в организм человека на производстве. Ингаляционные отравления характеризуются наиболее быстрым поступлением яда в кровь.

Дыхательные пути являются идеальной системой для газообмена с поверхностью до  $100 \text{ м}^2$  при глубоком дыхании и сетью капилляров длиной около 2000 км. Их можно разделить на две части:

а) верхние дыхательные пути: носоглотка и трахеобронхиальное дерево;

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

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

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

Удержание частичек в дыхательных путях зависит от физических и химических свойств частичек, их размера и формы, а также от анатомических, физиологических и патологических характеристик. Растворимые частички в дыхательных путях растворяются в зоне осаждения. Нерастворимые могут удаляться тремя способами в зависимости от зоны осаждения:

- а) с помощью мукоцилиарного покрова как в верхних дыхательных путях, так и в нижней части дыхательных путей;
- б) в результате фагоцитоза;
- в) путем прохождения непосредственно через альвеолярный эпителий.

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

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

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

Вначале насыщение крови газами или парами вследствие большой разницы парциального давления происходит быстро. Затем оно замедляется и, наконец, когда парциальное давление газов или паров в альвеолярном воздухе и крови уравнивается - прекращается. После удаления пострадавшего из загрязненной атмосферы начинается десорбция газов и паров и удаление их через легкие. Десорбция также происходит на основе законов диффузии.

Установленная закономерность позволяет сделать практический вывод: если при постоянной концентрации паров или газов в воздухе в течение очень короткого времени не наступило острое отравление, в дальнейшем оно не наступит, так как при вдыхании, например, наркотиков, состояние равновесия концентраций в крови и альвеолярном воздухе устанавливается мгновенно. Удаление пострадавшего из загрязненной атмосферы диктуется необходимостью создать возможность десорбции газов и паров.

Из рисунка видно, что, несмотря на одинаковую концентрацию в воздухе паров бензина и бензола, уровень насыщения крови парами бензола значительно выше, а скорость насыщения значительно меньше. Это зависит от растворимости, или, иначе, коэффициента распределения паров бензола и бензина в крови. Коэффициент распределения ( $K$ ) представляет собой отношение концентрации паров в артериальной крови к концентрации их в альвеолярном воздухе. Чем меньше коэффициент распределения, тем быстрее, но на более низком уровне, происходит насыщение крови парами.

Коэффициент распределения является для каждого из реагирующих паров (газов) величиной постоянной и характерной. Зная  $K$  для любого вещества, можно предусмотреть опасность быстрого и

даже смертельного отравления. Пары бензина, например ( $K = 2,1$ ), при больших концентрациях способны вызвать мгновенное острое или смертельное отравление, а пары ацетона ( $K = 400$ ) не могут вызвать мгновенного, тем более смертельного, отравления, так как при вдыхании паров ацетона по появляющимся симптомам можно предупредить острое отравление, удалив человека из загрязненной атмосферы.

Использование коэффициента распределения в крови на практике облегчается тем, что коэффициент растворимости, т. е. распределения в воде (коэффициент Оствальда), имеет примерно такой же порядок величин. Если вещества хорошо растворимы в воде, то они хорошо растворимы и в крови.

Иная закономерность присуща сорбции при вдыхании реагирующих газов: при вдыхании этих газов насыщение никогда не наступает. Вследствие этого опасность отравления тем значительнее, чем дольше находится человек в загрязненной атмосфере.

Эта закономерность присуща всем реагирующим газам, некоторые из них, например хлористый водород, аммиак, сернистый газ, хорошо растворимы в воде, сорбируются в верхних дыхательных путях; другие же, например, хлор, оксиды азота, хуже растворяются в воде, проникают в альвеолы и в основном там сорбируются.

Сорбция химических веществ в виде пыли различной дисперсности происходит так же, как и сорбция любой нетоксичной пыли. Опасность отравления при вдыхании пыли зависит от степени ее растворимости. Пыль, хорошо растворимая в воде или жирах, всасывается уже в верхних дыхательных путях и даже в полости носа.

С увеличением объема легочного дыхания и скорости кровотока сорбция происходит быстрее, поэтому при выполнении физической работы или пребывании в условиях высокой температуры, когда объем дыхания и скорость кровотока резко увеличивается, отравление может наступить быстрее.

### ***Поглощение в желудочно-кишечном тракте***

В повседневной жизни поступление токсичных веществ происходит вместе с пищей и питьем в результате случайного попадания

ядов в рот, а также путем заглатывания вдыхаемых нерастворимых частичек. В быту пероральный путь поступления вредных веществ является основным, в производственных условиях этот путь поступления наблюдается сравнительно редко. Классическим примером такого пути может служить поступление свинца. Это – мягкий металл, он легко стирается, загрязняет руки, не отмывается водой и при еде и курении может попасть в полость рта.

В ЖКТ по сравнению с легкими условия всасывания ядов затруднены. Это объясняется тем, что ЖКТ имеет относительно небольшую поверхность; кроме того, при этом проявляется избирательный характер всасывания – легко всасываются вещества, хорошо растворимые в липидах. Кислая среда желудочного сока может изменить химические вещества в неблагоприятную для организма сторону. Так, соединения свинца, плохо растворимые в воде, хорошо растворяются в желудочном соке и поэтому легко всасываются.

Поглощение начинается уже в полости рта, но из-за того, что пища находится там недолго, оно минимально. Поглощаемые там токсичные вещества не подвергаются воздействию пищеварительных соков и метаболизирующих ферментов ЖКТ и не переносятся с кровью по системе воротной вены в печень.

На протяжении желудочно-кишечного тракта существуют значительные градиенты рН, определяющие различную скорость всасывания токсичных веществ. Кислотность желудочного сока близка к единице, вследствие чего все кислоты здесь находятся в неионизированном состоянии и легко всасываются путем пассивной диффузии. Токсичные вещества в желудке могут сорбироваться пищевыми массами, разбавляться ими, в результате чего уменьшается контакт яда со слизистой оболочкой. Время прохождения пищи через желудок – 1 ч.

В основном всасывание ядовитых веществ происходит в тонком кишечнике, секрет которого имеет рН 7,5–8,0. В кишечнике, так же как и в желудке, липидорастворимые вещества хорошо всасываются путем диффузии, а всасывание электролитов связано со степенью их ионизации. Это определяет быструю резорбцию оснований. Вещества, близкие по химическому строению к природным соединениям, всасываются путем пиноцитоза, проявляющегося наиболее активно в

области микроворсинок щеточной каемки тонкой кишки. Трудно всасываются прочные комплексы токсичных веществ с белками, что свойственно, например, редкоземельным металлам. Некоторые вещества, например тяжелые металлы, непосредственно повреждают кишечный эпителий и нарушают всасывание.

На абсорбцию в ЖКТ оказывает влияние множество факторов:

- 1) физико-химические свойства веществ, в особенности их растворимость и диссоциация;
- 2) количество пищи в ЖКТ и перистальтика пищеварительного тракта;
- 3) время нахождения пищи в разных отделах ЖКТ;
- 4) свойства эпителия: его поверхность, рН, интенсивность кровообращения;
- 5) гидротропизм, т. е. способность некоторых соединений (желчные кислоты, соли высокомолекулярных жирных кислот) преобразовывать нерастворимые соединения в более растворимые;
- 6) присутствие других веществ, которые при реакции могут иметь синергический или антагонистический эффект.

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

### *Абсорбция через кожу*

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

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

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

Существует по крайней мере три пути проникновения токсичных веществ через кожу: 1 - через эпидермис, 2 - волосяные фолликулы и 3 - выводные протоки потовых желез.

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

Количество ядовитых веществ, которые могут проникнуть через кожу, находится в прямой зависимости от их растворимости в воде и липидах, величины поверхности соприкосновения с кожей и скорости кровотока в ней. Большое значение для поступления ядов через кожу имеет консистенция и летучесть вещества. Жидкие органические вещества с большой летучестью быстро испаряются с поверхности кожи и в организм не попадают. При известных условиях летучие яды могут вызвать отравление через кожу, например, если они входят в состав мазей, паст, клеев, задерживающихся длительное время на коже.

Твердые и кристаллические органические вещества всасываются через кожу медленно и могут вызвать отравление. Наибольшую опасность в этом отношении представляют малолетучие вещества маслянистой консистенции (анилин, нитробензол). Они хорошо проникают в кожу и длительно задерживаются в ней.

Следует учитывать, что соли многих металлов, соединясь с жирными кислотами и кожным салом, могут превращаться в жирорастворимые соединения и проникать через барьерный слой эпидермиса (особенно ртуть и таллий).

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

#### 4.4. Транспорт токсичных веществ, распределение и кумуляция

##### *Транспорт веществ*

После поглощения любым путем вещества попадают в кровь, лимфу или какую-нибудь другую жидкость организма. Однако для большинства веществ наиболее важным средством транспортировки после всасывания до выделения является кровь.

Токсичные вещества проникают в организм в виде молекул и ионов, однако, во внутренней среде они могут подвергаться гидролизу и полимеризации, образуя коллоидные частицы.

В крови вещества находятся либо в свободном состоянии, либо связаны с каким-либо компонентом крови. Как и некоторые недиссоциированные молекулы, пары и газы могут физически растворяться в плазме в свободном виде.

Различные токсичные вещества и их метаболиты транспортируются кровью в разных формах. Вещества могут быть связаны с эритроцитами или с компонентами плазмы. Выраженное сродство к эритроцитам имеют немногие вещества. Оксид углерода связывается с гемом, а мышьяк – с глобином гемоглобина. Свинец на 96 % переносится эритроцитами. Ртуть, содержащаяся в органических соединениях, и цезий также связываются с эритроцитами, а неорганическая ртуть – с альбумином плазмы крови.

Большинство веществ проявляет сродство к белкам плазмы, преимущественно к альбуминам. Связь осуществляется ионными, водородными и ван-дер-ваальсовыми силами. Токсичные вещества могут образовывать комплексы с органическими кислотами плазмы или хелатные соединения с некоторыми ее компонентами.

Глобулины ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) могут связываться с небольшими молекулами различных веществ и ионами некоторых металлов (меди, цинка, железа), а также со всеми коллоидами.

Фибриноген проявляет сродство только к очень маленьким молекулам. Белки плазмы могут переносить вещества, растворимые в липидах. Во многих случаях между белками плазмы и эритроцитами возникает конкуренция за различные вещества.

Органические кислоты (молочная, глютаминовая, лимонная) образуют комплексы с различными веществами. К последним относятся щелочноземельные элементы, редкоземельные и некоторые тяжелые металлы, находящиеся в плазме в виде катионов. Обычно комплексы с органическими кислотами способны диффундировать и легко удаляются из тканей и органов.

Присутствующие в крови природные вещества, вызывающие образование хелатных соединений, конкурируют с органическими кислотами за катионы, образуя стабильные хелаты. Путем хелатирования некоторые специальные белки (трансферрин, церулоплазмин) переносят ионы металлов (железа, меди). Органические лиганды веществ легко хелатируют двух- и трехвалентные ионы.

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

### ***Распределение и кумуляция***

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

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

Основным препятствием для распространения водорастворимых веществ являются плазменные мембраны клеток. Именно процесс

диффузии через этот барьер будет определять накопление вещества внутриклеточного объема, т. е. переход от распределения в 14 л воды (внеклеточная жидкость) к распределению в 42 л.

Процесс неравномерного распределения токсичных веществ в организме, связанный с их накоплением в отдельных структурах, делает понятие объема распределения в кинетической модели условным.

По распределению в тканях и проникновению в клетки химические вещества можно разделить на две основные группы: **неэлектролиты** и **электролиты**.

Неэлектролиты, растворяющиеся в жирах и липидах, подчиняются закону Овертона и Майера, согласно которому вещество тем скорее и тем в большем количестве проникает в клетку, чем больше его растворимость в жирах, иначе говоря, чем больше коэффициент распределения (K) между жирами и водой:

$K = \text{растворимость в масле} / \text{растворимость в воде}$ .

Это объясняется тем, что оболочка клеток содержит много липидов. Для данной группы химических веществ барьеров в организме не существует: распределение неэлектролитов в организме при динамическом поступлении определяется в основном условиями кровоснабжения органов и тканей. Это подтверждается следующими примерами. Мозг, содержащий много липидов и имеющий богатую кровеносную систему, насыщается этиловым эфиром очень быстро, в то время как другие ткани, содержащие много жира, но с плохим кровоснабжением, насыщаются эфиром очень медленно. Аналогично происходит насыщение анилином.

Удаление неэлектролитов из тканей также зависит в основном от кровоснабжения: после прекращения поступления яда в организм быстрее всего освобождаются от него органы и ткани, богатые кровеносными сосудами. Из мозга, например, удаление анилина происходит значительно быстрее, чем из околопочечного жира. В конечном же итоге, неэлектролиты после прекращения поступления их в организм распределяются во всех тканях равномерно.

Способность электролитов проникать в клетку резко ограничена и, как полагают, зависит от заряда ее поверхностного слоя. Если по-

верхность клетки заряжена отрицательно, она не пропускает анионов, а при положительном заряде она не пропускает катионов. Распределение электролитов в тканях очень неравномерно. К особенностям распределения электролитов в организме относится прежде всего их способность быстро удаляться из крови и, накапливаясь в отдельных органах, образовывать в организме депо.

Время задержки определяется сродством вещества или его метаболита к зоне связывания. Время, необходимое для выведения 50 % вещества из депо, называется периодом полувыведения. Если скорость абсорбции выше скорости выведения, токсичное вещество будет накапливаться. Распределение вещества – не статический, а динамический процесс. Со временем токсичное вещество может распределяться в различные камеры в результате обмена веществ или физико-химических изменений среды (рН, степени диссоциации).

Вещества, которые находятся в крови в виде одновалентных катионов (литий, цезий, рубидий) или в виде анионов с валентностями от 1 до 6 (хлор, бром, полоний), легко диффундируют в жидкостях в организме и распределяются равномерно во всех органах и тканях.

**Отложение в ретикуло-эндотелиальной системе органов.** Часть неподвижных или блуждающих (фагоциты) клеток органов могут находить, захватывать и уничтожать чужеродные тела (коллоиды, частицы, микроорганизмы). Эти клетки представляют собой ретикуло-эндотелиальную систему органов и тканей. Интерес представляет задержка коллоидов. С увеличением размера коллоидных частиц они накапливаются преимущественно в печени. С уменьшением размера частиц достигается более равномерное их распределение по другим органам.

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

**Отложение в костной ткани.** Многие вещества проявляют особое сродство к костной ткани: легкие и щелочноземельные элементы,

некоторые коллоиды. Минеральная часть кости состоит из минералов гидроксиапатита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Остеотропные вещества могут откладываться в минеральных компонентах кости с помощью двух основных механизмов:

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

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

Отложение в волосах и ногтях. Некоторые тяжелые металлы (свинец, цинк, кадмий, ртуть) проявляют сродство к SH-группам кератина, находящегося в волосах.

#### **4.5. Биотрансформация токсичных веществ и пути выведения чужеродных веществ из организма**

##### ***Биотрансформация токсичных веществ***

Большинство чужеродных органических, а также некоторые неорганические вещества, претерпевают в организме метаболические превращения благодаря катализу внутри- и внеклеточными ферментами. Эти реакции обычно приводят к образованию производных, молекулы которых более полярны, чем у исходных веществ, поэтому они легче выводятся из организма. Все ткани, в том числе клетки печени, почек, кишечника и плаценты, обладают способностью (различной у разных органов) к метаболизму посторонних веществ, но основным местом биотрансформации является печень, и в частности клетки паренхимы.

Биотрансформация катализируется в соответствии с химической структурой чужеродного вещества, ферментами, находящимися в различных компонентах клетки (растворимая фракция цитоплазмы, эндоплазматическая сеть, митохондрии, лизосомы, ядро и т. д.). Многие реакции катализируются ферментами гладкой эндоплазматической сети (микросомы).

При биотрансформации, претерпеваемой чужеродными веществами в организме, могут быть выделены реакции двух типов:

- 1) реакции фазы I, в основном окисление, восстановление и гидролиз;
- 2) реакции фазы II, представляющие собой биосинтетические реакции конденсации, с помощью которых чужеродные вещества или их метаболиты, образующиеся по реакциям фазы I, соединяются с эндогенными субстратами.

Сами реакции фазы I могут быть, в свою очередь, разделены на два подкласса: катализируемые микросомными ферментами (ферментами эндоплазматической сети) и немикросомными ферментами.

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

Немикросомальное окисление может катализироваться ферментами, присутствующими в митохондриях, растворимой фракции цитоплазмы или в плазме.

В микросомальной фракции гепатоцитов содержатся ферменты, не только окисляющие, но и восстанавливающие чужеродные органические соединения.

Ароматические нитросоединения восстанавливаются в амины с промежуточным образованием гидроксиаминов с помощью микросомных ферментов в присутствии НАДФ в отсутствие кислорода.

Реакции восстановления, катализируемые немикросомными ферментами, включают:

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

Конденсация чужеродных веществ или их метаболитов с различными эндогенными субстратами обычно дает более полярные

производные, которые легко выводятся из организма с мочой или желчью.

Существуют также метаболические превращения, которые не могут быть отнесены ни к одному из вышеуказанных классов, например, раскрытие колец гетероциклических соединений или, наоборот, циклизация каких-нибудь веществ. Одни и те же химические соединения могут претерпевать различные метаболические превращения – как параллельно, так и последовательно. Пути превращения чужеродных веществ в организме сильно не схожи у различных лиц, а с течением времени изменяются и у одного и того же индивидуума. На метаболическую способность организма влияют генетические, физиопатологические, а также различные экзогенные факторы.

К сожалению, сведения о метаболизме большого количества соединений недостаточны. Пути метаболизма токсичных веществ приходится изучать в основном на животных. Сложная природа видовых различий в метаболизме чрезвычайно затрудняет интерпретацию экспериментальных результатов, а возможность их использования для оценки метаболизма у человека очень ограничена.

### *Пути выведения чужеродных веществ из организма*

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

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

В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется ультрафильтрат, который содержит многие токсичные вещества, в том числе неэлектролиты, в той же концентрации, что и в плазме.

Реальное выведение ближе к минимальным значениям, чем к максимальным. Проницаемость стенки почечного канальца для водорастворимых электролитов определяется механизмами «неионной диффузии», т. е. пропорциональна, во-первых, концентрации недис-

социированной формы; во-вторых, степени растворимости вещества в липидах.

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

Кроме того, в почечных канальцах осуществляется активный транспорт сильных органических кислот и оснований эндогенного происхождения (например, мочевой кислоты, холина, гистамина и пр.), а также чужеродных соединений сходной с ними структуры с участием тех же переносчиков (например, чужеродных соединений, содержащих аминогруппу). Образующиеся в процессе метаболизма многих ядовитых веществ конъюгаты с глюкуроновой, серной и другими кислотами также концентрируются в моче благодаря активному канальцевому транспорту.

Металлы выделяются преимущественно почками не только в свободном состоянии, если они циркулируют в виде ионов, но и в связанном, в виде органических комплексов, которые подвергаются клубочковой ультрафильтрации, а затем через канальцы проходят путем активного транспорта.

Выделение токсичных веществ, поступивших перорально, начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и т. д. Однако заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок.

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

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

нии длительно остаются в печени и выделяются преимущественно с калом.

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

Большинство летучих неэлектролитов выделяется из организма в основном в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Начальная скорость выделения через легкие газов и паров определяется их физико-химическими свойствами: чем меньше коэффициент растворимости в воде, тем быстрее происходит их выделение, особенно той части, которая находится в циркулирующей крови. Выделение их фракции, депонированной в жировой ткани, задерживается и происходит гораздо медленнее, тем более, что это количество может быть очень значительным, так как жировая ткань может составить более 20 % от общей массы человека.

Многие неэлектролиты, подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде основных продуктов распада: воды и углекислоты, которая выходит с выдыхаемым воздухом.

Через кожу, в частности с потом, выходят из организма многие вещества – неэлектролиты, а именно: этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды и пр.

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

## **Тема 5. Виды возможного действия промышленных ядов**

Все промышленные яды оказывают общее действие на организм. При этом для ряда токсичных веществ характерно преимущественно действие в точках своего приложения (кислоты, щелочи), другие же оказывают резорбтивное действие, не вызывая поражения не-

посредственно на месте соприкосновения с тканями (тетраэтилсвинец).

Химические ожоги возникают при местном воздействии химически активных веществ на кожу, слизистую оболочку дыхательных путей и глаз. Степень ожога зависит от химической активности и токсичности вещества, его концентрации, температуры, продолжительности воздействия, а также от чувствительности пострадавшего.

Различают ожоги четырех степеней:

- первой степени характеризуются покраснением, припухлостью кожи и болезненностью;
- второй степени появляются пузыри и возможно нагноение;
- третьей степени, вследствие глубоких повреждений, возникают участки омертвления (некрозы) тканей;
- четвертой степени поражаются не только вся толща кожи, но и глубоколежащие ткани.

Соляная, азотная, серная и другие кислоты, хромовый ангидрид, а также концентрированные растворы щелочей (NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH), попадая на кожу, вызывают химические ожоги, причем щелочные ожоги дают большую глубину поражения, что объясняется омыливанием щелочью жирового слоя кожи и растворением белковых веществ. Особенно опасно попадание кусочков твердой щелочи в глаза и на волосы; ожог глаз аммиаком и пероксидом водорода может привести к слепоте.

При ожогах химическими веществами, способными прилипнуть к коже (горючие смолы, желтый фосфор), возникает еще и опасность общего отравления организма.

Некоторые яды, кроме общего, оказывают избирательное действие по отношению к тем или иным органам или системам. Угарный газ, например, обладает высоким сродством к гемоглобину, образуя с ним карбоксигемоглобин (СОHb). Марганец способен избирательно поражать нервную систему. Многие производственные яды способны вызвать аллергические реакции.

Изменения крови под действием промышленных ядов можно условно разделить на общие **гематологические реакции** и **специфические изменения**.

Общие гематологические реакции возникают при острой интоксикации любым токсичным веществом независимо от механизма его действия. Наиболее закономерными являются изменения со стороны белой крови: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинопения, лимфопения, возрастание числа моноцитов.

Под специфическими изменениями крови следует понимать такие нарушения в ее составе, которые обусловлены действием определенного вредного фактора производственной среды (бензол, свинец и др.). При этом развиваются заболевания крови - лейкозы, анемия, нарушение свертываемости крови.

Преимущественно поражения органов дыхания возникают при остром ингаляционном воздействии токсичных веществ раздражающего действия. При этом возможно развитие острого токсического бронхотрахеита, острого токсического бронхита, острого токсического отека легких, острой токсической пневмонии.

Раздражающее действие сводится к возбуждению чувствительных окончаний нервов в конъюнктиве и слизистых оболочках дыхательного аппарата, которое вызывает болезненные ощущения и ряд рефлексов (двигательный, секреторный и сосудистый). Тормозящий рефлекс может замедлить дыхание вплоть до его временной остановки, что сопровождается замедлением сердечной деятельности и артериальной гипертонией. Раздражение голосовой щели вызывает полипный рефлекс, который является беспорядочным, судорожным и сопровождается ощущением удушья и тревоги. Раздражение трахеи и бронхов связано с рефлекторным сужением бронхов и кашлем. Поражение паренхимы легких может развиваться в пневмонию с отеком легких или без него.

Острый отек легких происходит в результате изменения проницаемости легочных сосудов, что приводит к высвобождению гистамина, который стимулирует сужение бронхов и поднимает давление в легочных капиллярах с выходом значительного количества серозной жидкости в перегородки и альвеолы легких.

Поражение гепатобилиарной системы возникает в результате воздействия веществ, которые можно выделить в группу так называемых гепатотропных ядов (метиленхлорид, хлороформ, четыреххлори-

стый углерод). При действии гепатотропных ядов характерно развитие токсического гепатита.

Поражение мочевыделительной системы во многом зависит от химического состава токсичных веществ, предшествующего состояния почек и организма. Одна группа химических соединений преимущественно поражает паренхиму почек и вызывает токсические нефропатии. Это металлы и их соединения, соединения мышьяка, органические растворители, ядохимикаты.

Вторая группа химических веществ (в основном ароматические аминосоединения) приводит к возникновению дизурических явлений и развитию доброкачественных опухолей мочевыводящих путей с последующей трансформацией в рак, что позволяет рассматривать их в качестве канцерогенов.

### **5.1. Острые и хронические отравления**

При неправильной с гигиенической точки зрения организации труда и отсутствии специальных мер профилактики промышленные яды могут вызвать профессиональные отравления. Как уже указывалось, по характеру возникновения и условиям течения они делятся на острые, подострые и хронические.

Острые отравления характеризуются кратковременностью действия токсичных веществ, не более, чем в течение одной смены, поступлением в организм вредного вещества в относительно больших количествах.

Хронические отравления возникают постепенно, при длительном поступлении яда в организм в относительно небольших количествах. Отравления развиваются вследствие накопления вредного вещества в организме (материальная кумуляция) или вызываемых ими нарушений в организме (функциональная кумуляция).

В производственных условиях одни яды могут вызвать как острые, так и хронические отравления (бензин, оксид углерода, бензол), другие же – только или преимущественно острые (синильная кислота) или хронические (свинец, марганец) отравления.

При хроническом и остром отравлении одним и тем же вредным веществом могут быть поражены разные органы и системы организ-

ма. Например, при остром отравлении бензолом в основном страдает нервная система и наблюдается наркотическое действие, при хроническом же поражается система кроветворения.

Промежуточное место между острыми и хроническими отравлениями занимают подострые, которые по симптоматике сходны с острыми отравлениями, но возникают после более длительного воздействия яда в меньших концентрациях.

Развитие отравления и его исход в определенной мере зависят от физиологического состояния организма. Производственные яды, помимо острого или хронического отравления, могут оказывать так называемое общее, неспецифическое действие – понижение общей неспецифической сопротивляемости вредным воздействиям, в частности инфекциям.

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

## **5.2. Факторы, определяющие развитие отравлений**

Для проявления токсического действия необходимо, чтобы токсичное вещество достигло рецепторов токсичности в достаточно большой дозе и в течение короткого времени.

Взаимодействие токсичного вещества с организмом зависит от многих факторов, относящихся: к самому токсическому агенту, к конкретно сложившейся «токсической ситуации», к пострадавшему человеку.

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

### ***Классификация факторов, определяющих развитие отравлений***

1. Основные факторы, относящиеся к ядам:

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

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

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

3. Основные факторы, характеризующие пострадавшего:

- видовая чувствительность;
- влияние массы тела, питания и физической нагрузки;
- половая принадлежность;
- возрастные особенности;
- индивидуальная вариабельность и наследственность;

- влияние биоритмов;
  - возможность развития аллергии и токсикомании;
  - общее состояние здоровья пострадавшего.
4. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавшего:
- температура и влажность окружающего воздуха;
  - барометрическое давление;
  - шум и вибрация;
  - лучистая энергия и пр.

### 5.3. Структура и токсичность веществ

История раскрытия связей между химической структурой веществ и их токсичностью насчитывает более ста лет. Изучение этих связей является одной из основных задач общей токсикологии как науки, имеющей профилактический характер.

По правилу Ричардсона, в гомологическом ряду сила наркотического воздействия неэлектролитов возрастает с увеличением числа атомов углерода в молекуле. Так, например, наркотическое действие усиливается от пентана ( $C_5H_{12}$ ) к октану ( $C_8H_{18}$ ), от метилового спирта ( $CH_3OH$ ) к аллиловому ( $C_4H_9CH_2OH$ ).

Однако правило Ричардсона имеет ряд исключений. Первые представители многих гомологических рядов – производные метана, обладают более сильным общим токсикологическим действием, чем последующие. Так, муравьиная кислота, формальдегид, метанол значительно токсичнее, чем соответственно уксусная кислота, ацетальдегид и этанол. Дальнейшее нарастание наркотического эффекта идет только для определенного ряда, а затем уменьшается, что связано с резким изменением растворимости.

Правило не действует также для углеводов ароматического ряда.

С учетом этих исключений правило нарастания токсичности в гомологических рядах используется для предсказания токсичности новых веществ при помощи методов интерполяции и экстраполяции; оно может служить ориентиром для выбора в гомологическом ряду органического растворителя с меньшим наркотическим действием.

усилением наркотического эффекта возрастает и гемолитическое действие веществ.

Биологическая активность вещества возрастает с увеличением кратности связей, т. е. с увеличением неопределенности соединения (правило кратных связей).

Неопределенность вообще оказывает влияние на химическую активность. Так, например, с увеличением неопределенности усиливаются раздражающие свойства вещества.

Резко меняется действие вещества при введении галогенов в молекулу углеводорода, в частности атома хлора. Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда очень токсичны, вызывают жировое перерождение паренхиматозных органов. Такого же рода токсичностью обладают хлорзамещенные спирты, хлорзамещенные эфиры, хлорпроизводные бензола. Эти же соединения вызывают значительные поражения нервной системы и оказывают сильное раздражающее действие.

Представляет интерес в отношении связи структуры химического вещества и его биологического действия большая группа нитро- и аминопроизводных бензола и его гомологов.

Введение в молекулу бензола или толуола нитро- или аминогрупп ( $\text{NO}_2$  или  $\text{NH}_2$ ) резко меняет характер действия указанных веществ. На первое место выдвигается специфическое действие на кровь (образование метгемоглобина), на ЦНС, на паренхиматозные органы (дегенеративные изменения). Увеличение в молекуле числа групп  $\text{NO}_2$  придает веществу большую токсичность; нарастает кумулятивный эффект, возникает угнетение тканевого дыхания. Введение в нитросоединения бензола атома хлора резко увеличивает токсичность.

Прогнозирование токсического действия неорганических соединений на основании их структуры и свойств представляет огромный интерес. Делаются попытки рассчитать токсичность ионов на основании таких показателей, как потенциал, атомный радиус, растворимость и т. д., и исследовать взаимосвязь между токсичностью ионов и положением металлов в периодической системе Менделеева, а также между токсичностью и валентностью. Пока общих правил для опре-

деления токсического действия неорганических соединений установить не удалось.

Определенное влияние на токсическое действие веществ оказывают степень их химической чистоты и содержание примесей. Кроме того, при длительном хранении токсичность многих препаратов изменяется – повышается (фосфорорганические инсектициды) или уменьшается (крепкие кислоты и щелочи).

#### **5.4. Способность к кумуляции и привыкание к ядам**

Среди дополнительных факторов, условно относящихся к конкретной «токсической ситуации», в которой возникает отравление, наибольшее внимание привлекает возможность кумуляции яда, а также привыкания к нему.

Термин **«кумуляция»** обозначает накопление, причем накопление массы яда в организме называют материальной кумуляцией, а накопление вызванных ядом патологических изменений – функциональной кумуляцией. Одно из свойств живого организма – способность различных функциональных систем приспособливаться к сдвигам в условиях существования путем адекватного изменения процессов жизнедеятельности. Это приспособление называется адаптацией. Для обозначения адаптации организма к периодическому воздействию вредных веществ часто применяется термин «привыкание». При этом имеют в виду понижение чувствительности к химическому веществу, что может проявляться в ослаблении или полном исчезновении симптомов отравления.

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

К условиям, определяющим привыкание, относится концентрация (доза) токсичного вещества. Она должна быть достаточной для того, чтобы вызвать приспособительную реакцию организма, но не чрезмерной, опасной для его жизнедеятельности. В реакции организма на хроническое воздействие подобного химического фактора мож-

но выделить три фазы: **первичной реакции, развития привыкания и «срыва» привыкания.** Последняя фаза не является обязательной.

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

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

При оценке влияния явлений привыкания того или иного вещества следует учитывать давно известное в клинической практике развитие повышенной резистентности к одним агентам после повторного воздействия других, например при закаливании с помощью дозированного действия низкой температурой и пр. Оно отмечается и после приема некоторых лекарственных средств, получивших название адаптогенов (витамины, женьшень), которые способны уменьшать реакцию на стрессорные воздействия. Более того, сами стрессорные воздействия в определенной мере могут увеличивать устойчивость организма ко многим факторам окружающей среды, в том числе химическим. На основании этих фактов известный канадский ученый Селье разработал учение об общем адаптационном синдроме, в основе которого лежат изменения функции гипофизарно-адреналовой системы, имеющие приспособительный характер и требующие значительного напряжения компенсаторно-защитных механизмов.

В токсикологии повышенная резистентность развивается при повторных и хронических воздействиях химических факторов, по интенсивности не являющихся стрессорными. Развившееся состояние названо «состоянием неспецифически повышенной сопротивляемости». Характерными отличиями последнего являются его большая

продолжительность (до нескольких лет) и отсутствие повышения активности гипофизарно-адреналовой системы.

Механизмы привыкания объясняют разные теории, но можно выделить две основные.

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

Вторая теория – иммунологическая – основана на экспериментально установленной способности организма вырабатывать антитела к различным чужеродным веществам. При этом периоды сенсibilизации и адаптации при длительном воздействии токсичного вещества можно объяснить соответствующими изменениями содержания антител в кровяном русле.

### **5.5. Комбинированное действие ядов**

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

Наличие двух или нескольких чужеродных веществ в организме может приводить к изменениям в абсорбции, транспорте, распределении, кумуляции, обмену веществ и выделении каждого из веществ. Поэтому во всех случаях, когда проводится оценка воздействия химических соединений на рабочих, необходимо учитывать комбинированное воздействие и принимать во внимание его последствия.

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

Различают несколько видов комбинированного действия ядов.

**1.Аддитивное действие** – феномен суммированных эффектов. При этом суммарный эффект равен сумме эффектов действующих компонентов. Аддитивность характерна для веществ однонаправленного действия, когда компоненты смеси оказывают влияние на одни и те же системы организма, причем при количественно одинаковой замене компонентов друг другом токсичность смеси не меняется. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев производственные яды в сочетании действуют по типу суммации.

**2.Потенцированное действие** (синергизм) – усиление эффекта. Компоненты смеси действуют при этом так, что одно вещество усиливает действие другого. Эффект комбинированного действия при синергизме больше аддитивного, и это учитывается при анализе гигиенической ситуации в конкретных производственных условиях. Однако количественная оценка этого явления существует только для совместного действия оксида азота и угарного газа. Явление потенцирования возможно только в случае острого отравления.

**3.Антагонистическое действие** – такое, при котором эффект комбинированного действия менее ожидаемого. Компоненты смеси действуют так, что одно вещество ослабляет действие другого, эффект – менее аддитивного.

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

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

## **5.6. Влияние биологических особенностей организма и факторов производственной среды на действие ядов**

### *Влияние биологических особенностей организма*

Давно известен факт различной **видовой чувствительности** к ядам. Особое значение это имеет для токсикологов, изучающих токсичность в опытах на животных. Перенесение полученных данных на человека возможно только в том случае, если есть достоверные сведения о качественных и количественных особенностях чувствительности различных видов животных к исследуемым ядам, а также об индивидуальных особенностях восприимчивости к ядам отдельных лиц с учетом их половых, возрастных и иных различий.

Видовые различия во многом зависят от особенностей обмена веществ.

Ряд других факторов также имеет значение. К ним относятся: уровень эволюционной сложности ЦНС, развитие и тренированность регуляторных механизмов физиологических функций, размеры и масса тела, продолжительность жизни и пр. Установлено, например, что для многих токсичных веществ связь параметров токсичности с массой тела является линейной, это так называемое определяющее правило массы тела. Лица пониженного питания имеют низкую сопротивляемость к хроническому действию многих промышленных ядов. Избыточное питание с большим содержанием липидов ведет к повышению токсичности многих гидрофобных жирорастворимых веществ (например, хлорированных углеводородов) в связи с возможностью их депонирования в жировой ткани и более длительным присутствием в организме.

Определенное отношение к рассматриваемой проблеме имеет совместное действие вредных веществ и физической нагрузки, которая, оказывая сильное влияние на многие органы и системы организма, не может не отразиться на течении отравления. Во всяком случае интенсификация окислительных процессов и возрастающая при тяжелой физической нагрузке потребность тканей в кислороде могут значительно увеличить токсическую опасность ядов, вызывающих явления транспортной (гемической) и тканевой гипоксии (оксид углерода, нитриты, цианиды) или подверженных в организме «летальному синтезу» (метилловый спирт, этиленгликоль).

Для других ядов, биотрансформация которых связана с их окислением, усиление ферментативных процессов может способствовать

их более быстрому обезвреживанию (этиловый алкоголь). Известно усиление патогенного действия ядов при ингаляционных отравлениях вследствие увеличения легочной вентиляции и поступления их в организм в больших количествах за более короткое время (оксид углерода, четыреххлористый углерод, сероуглерод). Установлено также, что физически тренированные люди более устойчивы к действию многих вредных веществ.

**Влияние половых особенностей** на проявление и характер токсического эффекта вообще и у человека в частности изучено недостаточно. Имеются данные о большей чувствительности женского организма к отдельным органическим ядам, особенно в случае острых отравлений. Напротив, при хронических отравлениях (например, металлической ртутью) отмечается меньшая чувствительность женского организма. Таким образом, влияние пола на формирование токсического эффекта не однозначно: к одним ядам более чувствительны мужчины (ФОС, никотин, инсулин), к другим - женщины (оксид углерода, морфин, барбитал).

**Влияние возраста** на чувствительность организма человека к ядам тоже различно: одни яды оказываются более токсичными для молодых людей, другие – для старых, а токсический эффект третьих вообще не зависит от возраста.

Все указанные факторы проявляются на фоне **индивидуальных отличий чувствительности** к ядам. Очевидно, что в основе последней лежит «биохимическая индивидуальность», причины и механизм которой до настоящего времени изучены мало. Кроме того, видовая, половая, возрастная и индивидуальная чувствительность подвержена неизбежному влиянию еще одного важного фактора, связанного с индивидуальными биоритмами.

Изучение активности организма как функции времени (биохронометрия) имеет прямое отношение к токсикологии, так как влияние биоритмов, отражающих физиологические изменения внутренней среды организма, может оказаться значимым фактором, связанным с токсичным эффектом ядов.

При длительном воздействии лекарственных и других химических соединений в субтоксической дозе возможно развитие явлений

идиосинкразии, сенсбилизации и аллергии, а также состояния зависимости (токсикомания).

**Идиосинкразия** – своеобразная гиперреакция данного организма на определенный химический препарат, введенный в субтоксической дозе. Она проявляется свойственной для токсического действия этого вещества симптоматикой. Подобная повышенная чувствительность, вероятно, обусловлена генетически, так как сохраняется на протяжении всей жизни человека и объясняется индивидуальными особенностями ферментных или других биохимических систем организма.

**Аллергическая реакция** определяется не столько дозой, сколько состоянием иммунных систем организма и проявляется типичными аллергическими симптомами (сыпь, кожный зуд, отеки, гиперемия кожи и слизистых оболочек), вплоть до развития анафилактического шока. Наиболее выраженными аллергенными свойствами обладают вещества, вступающие в связь с белками плазмы.

Большое влияние на реализацию токсичности имеет общее состояние здоровья. Известно, что больные или перенесшие тяжелое заболевание, ослабленные люди значительно тяжелее переносят любое отравление. У лиц, страдающих нервными, сердечно-сосудистыми и желудочно-кишечными заболеваниями, отравления значительно чаще заканчиваются смертью. Это особенно заметно при таких неблагоприятных ситуациях у больных, страдающих заболеваниями выделительных органов, когда небольшая доза может стать смертельной. Подобное повышение токсичности химических соединений на фоне острых или хронических заболеваний, соответствующих им по избирательной токсичности органов или систем организма называют **«ситуационной токсичностью»**.

### ***Влияние факторов производственной среды***

Влияние на развитие отравления окружающей человека среды обычно гораздо шире, чем свойственное химическим соединениям специфическое токсическое действие. Особенно ярко это заметно при производственных отравлениях, которые обычно развиваются при сочетании воздействию многих неблагоприятных факторов.

Замечено, что одновременное воздействие вредных веществ и повышенной или пониженной температуры, как правило, усиливает или ускоряет развитие токсического эффекта. Таким образом, одновременное действие на организм вредных веществ и резко измененной температуры окружающей среды приводит к суммированию из биологических эффектов, что называют **«синдромом взаимного отягощения»**. Естественно, что этот синдром развивается при строго определенных условиях: при достаточно высокой или низкой температуре, способной изменить равновесное состояние организма, и безусловно токсичной дозе ядов.

Повышенная влажность воздуха может иметь значение для усиления токсичности тех ядов, которые вступают в химическое и физико-химическое взаимодействие с влагой воздуха и дыхательных путей и вызывают ингаляционные отравления. Например, раздражающее действие оксидов азота усиливается вследствие повышенного образования во влажной среде капелек азотной и азотистой кислот.

Изменения барометрического давления (гипо- и гипербария), способные вызвать резкие сдвиги многих физиологических функций организма, также приводят к усилению токсического эффекта ядов, т. е. развитию «синдрома взаимного отягощения». Например, в условиях высокого давления заметно усиливается токсичность многих пестицидов, а также оксида углерода, алкоголя и других наркотических веществ.

Такие распространенные вредные факторы, как шум и вибрация, при их постоянном и интенсивном воздействии повышают токсичность и ускоряют развитие отравлений многими промышленными ядами: дихлорэтаном, оксидом углерода и пр.

О сочетанном действии ядов и лучистой энергии имеющиеся сведения не столь определены. Наиболее распространенным фактором служит ультрафиолетовое излучение, которое является элементом естественного окружения человека. Некоторое усиление окислительных процессов, свойственное воздействию умеренной УФ-радиации, снижает токсичность многих ядов, например, этилового алкоголя, вследствие их ускоренного разложения. Однако, если данное токсичное вещество подвержено в организме «летальному синте-

зу», то токсичность его будет возрастать (например, метилового спирта, этиленгликоля и пр.). Отрицательное действие большой дозы УФ-облучения очевидно и обычно усиливается сопутствующей высокой температурой окружающего воздуха.

В связи с развитием атомной энергетики привлекает внимание совместное воздействие вредных веществ и ионизирующей радиации.

Установлено, что острые отравления ядами, вызывающими быстрое развитие гипоксического состояния (наркотики, цианиды, оксид углерода), ослабляют одновременное и последовательное воздействие ионизирующей радиации, и, напротив, «тиоловые яды» (соединения тяжелых металлов и мышьяка), блокирующие сульфгидрильные группы белков, усиливают указанное выше воздействие, т. е. проявляют радиосенсибилизирующие свойства.

На производстве, как правило, не бывает постоянных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны в течение всего рабочего дня. В этом случае говорят об интермиттирующем (перемежающемся, прерывистом) действии яда.

Из физиологии известно, что максимальный эффект наблюдается в начале и в конце действия раздражителя. Переход от одного состояния к другому требует приспособления, а поэтому частые и резкие колебания раздражителя ведут к более сильному воздействию его на организм. Главную роль в интермиттирующем действии ядов играет сам факт колебаний концентраций в крови, а не накопление веществ.

В конечном итоге колебания интенсивности химического фактора как на высоком уровне, так и на низком ведут к нарушению процессов адаптации.

Таким образом, любое отравление всегда является результатом очень сложного взаимодействия между организмом, ядом и многими условиями внешней среды, в которых это взаимодействие осуществляется. Сам по себе каждый из указанных основных и дополнительных факторов чрезвычайно сложен и изменчив как в количественном и качественном отношении, так и во времени.

Понятно, что результат взаимодействия таких сложных переменных не может быть однозначным и постоянным, поэтому его всегда следует рассматривать с вероятностной точки зрения.

## **Тема 6. Антидоты**

Антидоты представляют собой лекарственные средства или особые составы, применение которых в профилактике и лечении отравлений обусловлено их специфическим антитоксическим действием.

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

Следует отметить, что антидоты физического действия применяются исключительно для профилактики интоксикации, а антидоты

резорбтивного действия служат как для профилактики, так и для лечения отравлений.

## **6.1. Антидоты физического, химического, действия**

### ***Антидоты физического действия***

Эти антидоты оказывают защитное действие главным образом за счет адсорбции яда. Благодаря своей высокой поверхностной активности адсорбенты связывают молекулы твердого вещества и препятствуют его поглощению окружающей тканью. Однако молекулы адсорбированного яда могут позже отделиться от адсорбента и вновь попасть на ткани желудка. Это явление отделения называется десорбцией. Поэтому при применении антидотов физического действия исключительно важно сочетать их с мерами, направленными на последующее выведение адсорбента из организма. Этого можно добиться промыванием желудка или применением слабительных, если адсорбент уже попал в кишечник. Предпочтение здесь следует отдавать солевым слабительным (например, сульфату натрия), являющимся гипертоническими растворами, стимулирующими поступление жидкости в кишечник, что практически исключает поглощение твердого вещества тканями.

В тех случаях, когда характер химического вещества точно неизвестен, рекомендуется применять солевые слабительные. Наиболее типичными антидотами этой группы являются активированный уголь и каолин. Они дают большой эффект при остром отравлении алкалоидами (органические вещества растительного происхождения, например, атропин) или солями тяжелых металлов.

### ***Антидоты химического действия***

В составе механизма их действия лежит непосредственная реакция между ядом и антидотом. Химические антидоты могут быть как местного, так и резорбтивного действия.

**Местное действие.** Если физические антидоты оказывают мало-специфический антидотный эффект, то химические обладают довольно высокой специфичностью, что связано с самим характером химической реакции. Местное действие химических антидотов обеспечи-

вается в результате реакций нейтрализации, образования нерастворимых соединений, окисления, восстановления, конкурентного замещения и образования комплексов. Первые три механизма действия имеют особую важность и изучены лучше других.

Хорошим примером нейтрализации ядов служит использование щелочей для противодействия случайно проглоченным или попавшим на кожу сильным кислотам. Нейтрализующие антидоты применяются и для осуществления реакций, в результате которых образуются соединения, имеющие низкую биологическую активность. Например, в случае попадания в организм сильных кислот рекомендуется провести промывание желудка теплой водой, в которую добавлен оксид магния (20 г/л). При попадании едких щелочей следует провести промывание желудка 1 % раствором лимонной или уксусной кислоты. Во всех случаях попадания в организм едких щелочей и концентрированных кислот следует иметь в виду, что рвотные средства противопоказаны. При рвоте происходят резкие сокращения желудочных мышц, а поскольку эти агрессивные жидкости могут поразить желудочную ткань, возникает опасность прободения.

Антидоты, образующие нерастворимые соединения, которые не могут проникнуть через слизистые оболочки или кожу, обладают избирательным действием, т. е. эффективны только в случае отравления определенными химическими веществами. Классическим примером антидотов такого типа могут служить 2,3-димеркаптопропанол, образующий нерастворимые, химически инертные сульфиды металлов. Он дает положительный эффект при отравлении цинком, медью, кадмием, ртутью, сурьмой, мышьяком.

Таннин (дубильная кислота) образует нерастворимые соединения с солями алкалоидов и тяжелых металлов. После приема любых антидотов этой группы необходимо производить промывание желудка для выведения образовавшихся химических комплексов.

Большой интерес представляют антидоты комбинированного действия, в частности состав, в который входят 50 г таннина, 50 г активированного угля и 25 г оксида магния. В этом составе сочетаются антидоты как физического, так и химического действия.

В последние годы привлекает к себе внимание местное применение тиосульфата натрия. Он используется в случаях отравления мышьяком, ртутью, свинцом, цианистым водородом, солями брома и йода. Тиосульфат натрия применяется внутрь в виде 10 %-го раствора (2–3 столовые ложки).

Местное применение антидотов при указанных выше отравлениях следует сочетать с подкожными, внутримышечными или внутривенными инъекциями.

В случаях попадания в организм морфина, аконита или фосфора широко применяется окисление твердого вещества. Наиболее распространенным антидотом для этих случаев является перманганат калия, который применяется для промывания желудка в виде 0,02–0,1 %-го раствора. Этот препарат не дает эффекта при отравлении атропином и барбитуратами.

**Резорбтивное действие.** Резорбтивные антидоты химического действия можно подразделить на две основные подгруппы:

а) антидоты, вступающие во взаимодействие с некоторыми промежуточными продуктами, образующимися в результате реакции между ядом и субстратом;

б) антидоты, непосредственно вмешивающиеся в реакцию между ядом и определенными биологическими системами или структурами. В этом случае химический механизм часто бывает связан с биохимическим механизмом антидотного действия.

Антидоты первой подгруппы применяются в случае отравления цианидами. До настоящего времени не существует антидота, который подавлял бы взаимодействие между цианидом и подверженной его влиянию ферментной системой. После всасывания в кровь цианид переносится кровотоком к тканям, где взаимодействует с трехвалентным железом окисленной цитохром-оксидазы одного из ферментов, необходимых для тканевого дыхания. В результате кислород, поступающий в организм, прекращает реагировать с ферментной системой, что вызывает острое кислородное голодание. Однако комплекс, образуемый цианидом с железом цитохромоксидазы, нестабилен и легко диссоциирует.

Следовательно, лечение антидотами протекает в трех основных направлениях:

- 1) нейтрализация яда в кровотоке немедленно после его поступления в организм;
- 2) фиксация яда в кровотоке с целью ограничения количества яда, поступающего в ткани;
- 3) нейтрализация яда, поступающего в кровь, после диссоциации цианометгемоглобина и комплекса цианида и субстрата.

Прямую нейтрализацию цианидов можно обеспечить путем введения глюкозы, реагирующей с синильной кислотой, в результате чего образуется слаботоксичный циангидрид. Более активным антидотом является  $\beta$ -оксиэтил-метилендиамин. Оба антидота следует вводить внутривенно в течение нескольких минут или секунд после попадания яда в организм.

Более распространенным является метод, при котором ставится задача фиксации яда, циркулирующего в кровотоке. Цианиды не взаимодействуют с гемоглобином, но активно сочетаются с метгемоглобином, образуя цианометгемоглобин. Хотя он не отличается высокой стабильностью, но некоторое время может сохраниться. Поэтому в данном случае необходимо вводить антидоты, способствующие образованию метгемоглобина. Осуществляется это путем вдыхания паров амилнитрита или внутривенного введения раствора нитрита натрия. В результате свободный цианид, присутствующий в плазме крови, связывается в комплекс с метгемоглобином, теряя в значительной степени свою токсичность.

Необходимо иметь в виду, что антидоты, образующие метгемоглобин, могут влиять на артериальное давление: если амилнитрит вызывает выраженное, кратковременное падение давления, то нитрит натрия оказывает продолжительное гипотоническое действие. При введении веществ, образующих метгемоглобин, следует учитывать, что он не только принимает участие в переносе кислорода, но и сам может стать причиной кислородного голодания. Поэтому применение антидотов, образующих метгемоглобин, должно подчиняться определенным правилам.

Третий метод лечения антидотами заключается в нейтрализации цианидов, высвобожденных из комплексов с метгемоглобином и цитохром-оксидазой. С этой целью производится внутривенное взбрызгивание тиосульфата натрия, преобразующего цианиды в нетоксические тиоцианаты.

Специфичность химических антидотов ограничена, поскольку они не влияют на прямое взаимодействие между ядом и субстратом. Однако воздействие, которое такие антидоты оказывают на определенные звенья механизма токсического действия, имеет несомненное терапевтическое значение, хотя применение этих антидотов требует высокой врачебной квалификации и предельной осторожности.

Химические антидоты, непосредственно взаимодействующие с токсичным веществом, отличаются высокой специфичностью, позволяющей им связывать токсические соединения и выводить их из организма.

Комплексообразующие антидоты образуют стабильные соединения с двух- и трехвалентными металлами, которые затем легко выводятся с мочой.

В случаях отравления свинцом, кобальтом, медью, ванадием большой эффект дает динатриевая кальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Кальций, содержащийся в молекуле антидота, реагирует только с металлами, образующими более стабильный комплекс. Эта соль не реагирует с ионами бария, стронция и некоторых других металлов с более низкой константой устойчивости. Имеется несколько металлов, с которыми этот антидот образует токсичные комплексы, поэтому его следует применять с большой осторожностью; в случае отравления кадмием, ртутью и селеном применение этого антидота противопоказано.

При острых и хронических отравлениях плутонием и радиоактивными йодом, цезием, цинком, ураном и свинцом применяется пентамил. Данный препарат применяется также в случаях отравления кадмием и железом. Его применение противопоказано лицам, страдающим нефритом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплексообразующие соединения в целом включают также антидоты, молекулы которых содержат свободные меркаптогруппы – SH. Боль-

шой интерес в этом плане представляют димеркаптопром (БАЛ) и 2,3-димеркаптопропансульфат (унитиол).

Унитиол менее токсичен, чем БАЛ. Оба препарата применяются при лечении острых и хронических отравлений мышьяком, хромом, висмутом, ртутью и некоторыми другими металлами, но не свинцом. Не рекомендуется при отравлении селеном.

Для лечения отравлений никелем, молибденом и некоторыми другими металлами эффективных антидотов не существует.

## **6.2. Антидоты биохимического и физиологического действия**

### *Антидоты биохимического действия*

Эти препараты отличаются высокоспецифичным антидотным эффектом. Для этого класса типичны антидоты, применяемые при лечении отравлений фосфорорганическими соединениями, являющимися основными компонентами инсектицидов. Даже очень небольшие дозы фосфорорганических соединений подавляют функцию холинэстеразы в результате ее фосфорилирования, что приводит к накоплению ацетилхолина в тканях. Поскольку ацетилхолин имеет огромное значение для передачи импульсов как в центральной, так и в периферической нервной системе, его чрезмерное количество ведет к нарушению нервных функций, и, следовательно, к серьезным патологическим изменениям.

Антидоты, восстанавливающие функцию холинэстеразы, принадлежат к производным гидроксамовых кислот и содержат оксимную группу  $R - CH = NOH$ . Практическое значение имеют оксимные антидоты 2-ПАМ (пралидоксим), дипироксим (ГМБ – 4) и изонитрозин. При благоприятных условиях эти вещества могут восстановить функцию фермента холинэстеразы, ослабляя или ликвидируя клинические признаки отравления, предотвращая отдаленные последствия и способствуя успешному выздоровлению.

Практика, однако, показала, что наилучшие результаты достигаются в тех случаях, когда биохимические антидоты применяются в сочетании с антидотами физиологического действия.

### ***Антидоты физиологического действия***

Пример отравления фосфорорганическими соединениями показывает, что подавление функции холинэстеразы приводит, прежде всего, к накоплению ацетилхолина в синапсах. Существует две возможности нейтрализации токсического действия яда:

а) восстановление функции холинэстеразы;

б) защита физиологических систем, чувствительных к ацетилхолину, от чрезмерного действия этого медиатора нервных импульсов, которое приводит первоначально к острому возбуждению, а затем к функциональному параличу.

Примером препарата, подавляющего чувствительность к ацетилхолину, является атропин. Класс физиологических антидотов включает множество лекарственных средств. В случае острого возбуждения ЦНС, наблюдающегося при многих отравлениях, рекомендуется вводить наркотики или противосудорожные средства. В то же время при остром подавлении дыхательного центра в качестве антидотов применяются стимуляторы ЦНС. В первом приближении можно утверждать, что к антидотам физиологического (или функционального) действия относятся все лекарственные средства, вызывающие физиологические реакции, противодействующие яду.

Поэтому трудно провести четкое разграничение между антидотами и лекарственными средствами, применяемыми в симптоматической терапии.

### **МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ РЕФЕРАТА**

Руководствуясь настоящими методическими указаниями, студенты приступают к последовательному усвоению материала, изложенного в методических указаниях и рекомендуемой литературе. При этом они изучают и конспектируют основные положения для лучшей проработки, решают и записывают возникающие вопросы с целью уточнения на консультациях у преподавателя.

В соответствии с учебным планом по промышленной токсикологии работа по написанию реферата состоит из ответов на вопросы. Выполняют реферат по варианту, номер которого совпадает с двумя последними цифра-

ми учебного шифра студента. Например, если у студента шифр 35, он должен ответить на следующие вопросы: 26 и 35.

### Варианты выполнения рефератов

| Пред-последняя цифра шифра | Последняя цифра шифра |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                            | 0                     | 1        | 2        | 3        | 4        | 5        | 6        | 7        | 8        | 9        |
| 1                          | 1<br>60               | 2<br>59  | 3<br>58  | 4<br>57  | 5<br>56  | 6<br>55  | 7<br>54  | 8<br>53  | 9<br>52  | 10<br>51 |
| 2                          | 11<br>50              | 12<br>49 | 13<br>48 | 14<br>47 | 15<br>46 | 16<br>45 | 17<br>44 | 18<br>43 | 19<br>42 | 20<br>41 |
| 3                          | 21<br>40              | 22<br>39 | 23<br>38 | 24<br>37 | 25<br>36 | 26<br>35 | 27<br>34 | 28<br>33 | 29<br>32 | 30<br>31 |
| 4                          | 31<br>30              | 32<br>29 | 33<br>28 | 34<br>27 | 35<br>26 | 36<br>25 | 37<br>24 | 38<br>23 | 39<br>22 | 40<br>11 |
| 5                          | 41<br>60              | 42<br>59 | 43<br>58 | 44<br>57 | 45<br>56 | 46<br>55 | 47<br>54 | 48<br>53 | 49<br>52 | 50<br>51 |
| 6                          | 51<br>1               | 52<br>2  | 53<br>3  | 54<br>4  | 55<br>5  | 56<br>6  | 57<br>7  | 58<br>8  | 59<br>9  | 60<br>10 |
| 7                          | 31<br>1               | 32<br>2  | 33<br>3  | 34<br>4  | 35<br>5  | 36<br>6  | 37<br>7  | 38<br>8  | 39<br>9  | 40<br>10 |
| 8                          | 41<br>11              | 42<br>12 | 43<br>13 | 44<br>14 | 45<br>15 | 46<br>16 | 47<br>17 | 48<br>18 | 49<br>19 | 50<br>20 |
| 9                          | 21<br>1               | 22<br>2  | 23<br>3  | 24<br>4  | 25<br>5  | 26<br>6  | 27<br>7  | 28<br>8  | 29<br>9  | 30<br>10 |
| 0                          | 11<br>1               | 12<br>2  | 13<br>3  | 14<br>4  | 15<br>5  | 16<br>6  | 17<br>7  | 18<br>8  | 19<br>9  | 20<br>10 |

## **Вопросы для написания реферата**

1. Содержание дисциплины «Промышленная токсикология», ее цели и задачи. Связь с другими дисциплинами. Основные термины и определения.
2. Развитие токсикологии в России.
3. Классификация вредных веществ и отравлений.
4. Производственные яды.
5. Бытовые яды.
6. Опасность химических веществ и ее показатели.
7. Пути поступления и действие яда в организме.
8. Понятие о рецепторе.
9. Общая реакция организма на действие химического вещества.
10. Сочетанное действие веществ, примеры.
11. Химическая кумуляция.
12. Действие ксенобиотиков на систему крови.
13. Бензол и его действие.
14. Хризотилковый и амфиболовый асбест, механизм действия.
15. Краткая история синтеза ФОС.
16. Принципы гигиенического нормирования.
17. Основные цели формирования регистров. Структура регистра и требования к его формированию.
18. Значение биоаккумуляции.
19. Основные механизмы трансформации веществ в окружающей среде.
20. Характеристика некоторых экотоксикантов.
21. Стойкие органические загрязнители: свойства и характеристики.
22. Ароматические углеводороды (диоксины, полихлорированные бифенилы, хлорированные бензолы).
23. Распространение отравлений.
24. Отравление фосфорорганическими соединениями.
25. Отравления мышьяком и его соединениями.
26. Отравление окисью углерода.
27. Отравление синильной кислотой и ее производными.
28. Отравление этиленгликолем, дихлорэтаном, изопропанолом.
29. Отравление уксусной кислотой.

30. Отравление щелочами.
31. Отравление фенолом и его производными.
32. Отравление этиловым спиртом и его суррогатами.
33. Отравление препаратами йода, борной кислотой.
34. Отравление хлорорганическими соединениями.
35. Отравление углеводородами.
36. Отравление аммиаком.
37. Отравление соединениями таллия.
38. Отравление соединениями ртути.
39. Отравление соединениями свинца.
40. Отравление соединениями лития.
41. Отравление соединениями железа.
42. СДЯВ, обладающие и удушающим, и общеядовитым действием.
43. СДЯВ, обладающие нервнопаралитическим действием.
44. Противоядия при отравлениях токсичными веществами.
45. Токсины растительного происхождения.
46. Токсины животного происхождения.
47. Отравление перитроидами.
48. Токсикологическое значение твердых промышленных отходов.
49. Токсикологическое значение жидких промышленных отходов.
50. Токсикологическое значение пестицидов.
51. Токсикологическое действие радиоактивных веществ на организм человека.
52. Факторы, влияющие на чувствительность биологических объектов к воздействию вредных веществ.
53. Комбинированное, комплексное и сочетанное действие вредных веществ на объект.
54. Кумуляция, сенсбилизация, толерантность при воздействии вредных веществ на биологический объект.
55. Взаимосвязь состава, строения и свойств химических веществ с показателями токсического действия.
56. Зависимость «доза–эффект».
57. Закономерности, определяющие поступление, транспорт, распределение и выведение вредного вещества из организма.

58. Механизмы воздействия на организм некоторых химических соединений, широко используемых в промышленности.
59. Антидоты биохимического действия.
60. Антидоты физиологического действия

### *Библиографический список*

1. Сотникова Е.В., Дмитриенко В.П. Техносферная токсикология: Учебное пособие.- СПб.: Издательство «Лань», 2013. – 400с.
2. Баширов, В. Промышленная токсикология: курс лекций: учебное пособие / В. Баширов. - Оренбург: ОГУ, 2012.
3. Баширов В. Практикум по промышленной токсикологии: учебное пособие / В. Баширов, В. Быстрых. - Оренбург: ОГУ, 2013. - 106 с.
4. Батян А.Н., Фрумин Г.Т., Базылева В.Н. Основы общей и экологической токсикологии: учебное пособие / А.Н. Батян, Г.Т.Фрумин, В.Н. Базылева. – СПб.: Спец Лит, 2009. – 352с.
5. Бабайчев И.В. Безопасность жизнедеятельности: учеб. для студ. вузов/ И. В. Бабайчев, Б.С. Мاستрюков, В.Т. Медведев, С.Т. Папаев, А.В. Потапова; Под общ. ред. Б.С. Мастрюкова. – М.: Издательский центр «Академия», 2012. – 304 с.
6. Основы безопасности труда в техносфере: Учебник / В.Л. Ромейко, О.П. Ляпина, В.И. Татаренко; Под ред. В.Л. Ромейко. - М.: НИЦ ИНФРА-М, 2013. - 351 с.
7. Токсикологическая химия: Учебник для вузов /Под ред. Т.В. Плетневой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 512 с.
8. Арустамов Э.А. Безопасность жизнедеятельности: учеб. для студ. вузов по экон. и гуманитар.-соц. спец./ Э.А. Арустамов, А.Е. Волощенко, Г.В. Гуськов и др.; под ред. Э.А. Арустамова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Дашков и Ко, 2001. — 677 с.
9. Басаков М.И. Безопасность жизнедеятельности в условиях производства: Учеб.-практич. пособие/ М.И. Басаков. — Ростов н/Д: Изд.центр" МарТ", 2003. — 394с.
10. Беляков Г.И. Безопасность жизнедеятельности на производстве: Учебник для вузов: Изд. «Лань», 2006 г. – 512 с.
11. Шкрабак В.С. Безопасность жизнедеятельности в сельскохозяйственном производстве / В.С. Шкрабак, А.В. Луковников, А.К.Тургиев. – М.: Колос, 2002. – 512 с.

## *Нормативно-правовые документы по охране труда*

1. ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».
2. ГОСТ 12.4.016-83 «ССБТ Одежда специальная защитная. Номенклатура показателей качества».
3. ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны».
4. СанПиН 1.2.2353-08 «Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности».
5. ГН 1.1.725.98 «Перечень, веществ, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека».
6. ГН 2.2.5.2308-07 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны».
7. ГН 2.2.6.2178-07 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны».
8. ГОСТ 12.1.014-84 «ССБТ. Воздух рабочей зоны. Метод измерения концентрации вредных веществ индикаторными трубками».
9. ГОСТ 12.1.005-88 «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны».
10. ГОСТ 12.4.041-89 «ССБТ. Средства индивидуальной защиты органов дыхания фильтрующие. Общие технические требования».

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| Введение.....  | 3  |
| Организация самостоятельной работы.....              | 4  |
| Темы для изучения теоретических основ курса.....     | 5  |
| Методические рекомендации по написанию реферата..... | 64 |
| Библиографический список.....                        | 69 |
| Нормативно-правовые документы.....                   | 70 |

Составители:  
Овчинникова Любовь Алексеевна  
Понуровский Виктор Андреевич

## **ПРОМЫШЛЕННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**

Методические указания по выполнению самостоятельной  
работы и написанию рефератов

Редактор *М.Г. Девещенко*  
Компьютерная верстка *В.Н. Зенина*

Подано в печать «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. Формат 60x84<sup>1/16</sup>  
Объем 4,5 уч.-изд. л., 4,5 усл. печ. л.  
Тираж 10 экз. Изд №\_\_ Заказ \_\_

---

Отпечатано в Издательском центре НГАУ «Золотой колос»  
630039, Новосибирск, ул. Добролюбова, 160, кааб. 106.  
Тел./факс (383) 267-09-10. E-mail: 2134539@mail.ru