

§3 ВОЗДЕЙСТВИЕ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

3.1 ОПАСНОСТЬ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Человек, как и другие биологические виды, является составной частью экосистемы, подчиняющейся основным экологическим законам. Человек - существо биосоциальное; он развивается под влиянием социальных закономерностей, присущих обществу, зависит от социальной среды, в которой живет. В настоящее время человечество уже не может развиваться без экологической ориентации всей медикобиологической науки. К концу XX века резко изменились не только глобальные, но и локальные условия обитания человека. Урбанизация, загрязнение всех сред: воздуха, воды, почвы, продуктов питания, воздействие электромагнитных излучений и шума, ограничение и видоизменение связей человека с природой - все это отрицательно влияет на здоровье человека. Что же такое здоровье?

Согласно определению ВОЗ, *здоровье - это состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов.*

Актуальность и необходимость экологического подхода подтверждаются выявленными зависимостями между здоровьем человека и состоянием биосферы, особенно ее техногенным загрязнением. Причины возникновения многих заболеваний связывают с ухудшением состояния окружающей среды.

В медицине всегда существовали области, близко стоящие к экологии в ее современном понимании. Прежде всего, это - гигиена. *Гигиена* - наука, изучающая закономерности влияния окружающей среды на организм человека и общественное здоровье с целью образования гигиенических нормативов, санитарных правил и мероприятий, реализация которых обеспечит оптимальные условия для жизнедеятельности, укрепления здоровья и предупреждения заболеваний.

Двадцатый век ознаменовался во всех странах появлением своего рода «пандемий» хронических неинфекционных заболеваний, несущих существенную угрозу здоровью современного человека. Причиной их являются факторы современной цивилизации, психо-эмоциональные стрессы, нарушения питания вследствие загрязненности и других причин социального характера, техногенных воздействий, информационных нагрузок, нарушения естественных биоритмов и т. п. Это - так называемые «болезни цивилизации».

«Болезни цивилизации» имеют безусловное доминирующее значение в структуре современных существующих процессов разрушения здоровья людей. К ним относят почти все неинфекционные заболевания: сердечно-сосудистые заболевания, иммунопатии, опухолевые процессы, психические болезни, болезни обмена веществ, а также болезни, имеющие меньшее значение в разрушении здоровья человечества, такие как язвенная болезнь, хронические заболевания органов дыхания и пищеварения, экземы и

нейродермиты, парадонтоз, остеохондроз, анемии, неврозы, бесплодие и ряд других.

Одним из самых коварных заболеваний являются опухоли; причины их возникновения окончательно не ясны, но многие специалисты связывают их с ухудшением «экологии» и химическим загрязнением окружающей среды канцерогенами. По данным ВОЗ, ежегодный прирост больных раком на земном шаре составляет 7 млн. человек. Диагностика и лечение таких больных тяжким бременем ложатся на национальные бюджеты.

Показатели общественного здоровья в бывшем СССР начали ухудшаться с 60...70-х годов. Негативные процессы особенно усилились в 90-е годы, обозначилась связь между такими показателями общественного здоровья, как рождаемость, детская смертность и экономическое благосостояние государства. В это же время в Западной Европе и других развитых странах формировался другой процесс - постоянный рост продолжительности жизни.

В конце XX века появились самостоятельные области знания – «экология человека» и «экологическая медицина». Это междисциплинарные науки, в которых экологический фактор рассматривается как главный фактор возникновения заболевания (этиогенный фактор).

Аналогично принятому в экологии подходу - анализу процессов не на уровне отдельного организма, а на более высоком уровне организации (на уровне популяции, сообщества и т. д.), в экологической медицине объектом изучения становится не индивидуум, а человек как биологический вид, группы населения, объединяемые на основе какого-либо признака (например, общности территории проживания), общественное здоровье.

Здоровье - это не только достояние отдельного индивидуума, но и общественное богатство. Здоровье нации является фактором, определяющим будущее государства. Такой принцип лежит в основе «медицинского» понимания содержания экологии.

Выделена и признана самостоятельным разделом медицинской науки экологическая патология (экопатология). Новую науку - *экопатологию* - определяют как раздел медицины, изучающий заболевания, вызываемые химическими, физическими и биологическими факторами окружающей среды и условиями жизнедеятельности как профессионального, так и непрофессионального генеза. Она рассматривает механизмы и особенности поражения организма, обусловленные влиянием комплекса антропогенных факторов среды, взаимодействие экогенных и неэкогенных причин заболеваний.

Экологический подход в медицине хорошо согласуется с идеями многих специалистов о тесной связи человека с окружающей средой. В число экологических факторов, важных для человека, входят социально-психологические, факторы питания, повреждающие воздействия. При этом все повреждающие факторы делят на экогенные и неэкогенные, т.е. обусловленные или не обусловленные экологическими причинами.

До недавнего времени экологические проблемы жизнедеятельности и заболеваемости рассматривались преимущественно с позиций влияния климатогеографических условий жизни населения.

В отношениях человека с окружающей средой заключен комплекс противоречий. С одной стороны, человек - это творение природы, с другой - окружающий человека мир в значительной степени создан самим человеком, его руками и разумом. Но именно вмешательство человека в окружающую природную среду в конечном счёте привело к ухудшению его здоровья как биологического вида - компонента природных экосистем. Отсюда вытекает и сравнительно новая задача медицины - защита человека от воздействия неблагоприятной окружающей среды.

К началу XXI века стало ясно, что судьба биосферы будет зависеть от приоритетов человеческих ценностей. Техногенные изменения окружающей среды уже значительно опережают адаптационные возможности человеческого организма.

Наиболее существенные изменения происходят в атмосферном воздухе - основной среде жизни человека. Особую опасность представляет для человека токсическое загрязнение воздуха. Одно из самых опасных загрязнений атмосферного воздуха - диоксины. Это самые токсичные из известных сегодня ядов. Кроме нарушения функции деторождения, они разрушительно действуют на иммунную систему человека, поражают нервную систему, печень, мозг, кожу, являются канцерогенами. Источниками выброса диоксинов являются химические, целлюлозобумажные и металлургические производства, в Европе - в основном мусоросжигательные заводы.

Опасность токсического загрязнения связана и с тем, что далеко не все воздействия удается регламентировать. Даже санитарно-гигиенические нормативы разработаны не для всех загрязняющих веществ, а только для незначительной их части.

Слабо изучены долговременные последствия влияния загрязняющих веществ: полностью оценены менее 5 % из приблизительно 70 000 применяемых сегодня химических веществ (ежегодно вводится в оборот не менее 1000 наименований химикатов).

Недостаточно изучено влияние комплекса факторов на человека. Результаты экспериментов по моделированию заболеваний на животных плохо переносятся на человека, так как видовые анатомо-физиологические и биохимические отличия слишком велики.

Роль загрязнения окружающей среды в возникновении заболеваний человека весьма существенна. Примером может быть информация таблицы 3.1, касающаяся удельного веса факторов окружающей среды в возникновении онкологических заболеваний.

Таблица 3.1 - Удельный вес факторов окружающей среды в возникновении онкологических заболеваний

Факторы	Удельный вес, %
---------	-----------------

Физические	5...10
Биологические	5...10
Химические	80...90

Как видно из таблицы, среди всех факторов наиболее опасными являются химические.

По степени воздействия на организм человека все вредные вещества делят: на 1 - чрезвычайно опасные; 2 - высокоопасные; 3 - умеренно опасные; 4 - малоопасные. Опасность устанавливается в зависимости от величины ПДК, смертельной дозы и зоны острого или хронического действия.

По влиянию химических веществ на человеческий организм в зависимости от проявляемых ими эффектов их делят на различные группы: общетоксические, раздражающие, сенсibiliзирующие, канцерогенные, мутагенные и т. д.

Общетоксическим (отравляющим) действием обладают оксид углерода, свинец, ртуть, мышьяк и его соединения, бензол и др.

Раздражающим действием в отношении дыхательных путей и слизистых оболочек человека обладают хлор, аммиак, пары ацетона, оксиды азота, озон и др.

Сенсibiliзирующими являются вещества, вызывающие аллергические реакции; к ним относят формальдегид, нитросоединения, никотинамид, гексахлоран и др.

Канцерогенами являются оксиды хрома, бенз(а)пирен, бериллий, асбест и другие вещества и материалы.

Мутагены - вещества, вызывающие изменения наследственного аппарата; к ним относятся радионуклиды, марганец, свинец и др. Ряд веществ влияют на репродуктивную функцию; это - ртуть, свинец, стирол, марганец, радионуклиды.

В таблице 3.2 приведены некоторые вещества и химические факторы, канцерогенные для человека.

Таблица 3.2 - Некоторые вещества и химические факторы, канцерогенные для человека, по классификации Международной ассоциации исследований рака [12]

Химический фактор	Органы – мишени
Природные и промышленные канцерогены	
4 - Аминобифенил	мочевой пузырь
Асбест	легкие, плевра, брюшина, желудочно-кишечный тракт, гортань
Афлатоксины	печень, легкие
Бензидин	мочевой пузырь
Бензол	кроветворная системы
Бериллий и его соединения	легкие, ЦНС

Бисхлорметилловый эфир и технический хлорметилловый эфир	легкие
Винилхлорид	печень, кровеносные сосуды, мозг, легкие, лимфатическая система
Горчичный газ (сернистый иприт)	глотка, гортань, легкие
Кадмий и его соединения	легкие, предстательная железа
Каменноугольные пеки	кожа, легкие, мочевой пузырь, гортань, полость рта
Каменноугольные смолы	кожа, легкие, мочевой пузырь
Минеральные смазочные масла	кожа, легкие, мочевой пузырь, желудочно-кишечный тракт
Мышьяк и его соединения	кожа, легкие
2 - Нафтиламин	мочевой пузырь, легкие
Никель и его соединения	полость носа, легкие
Радон и продукты его распада	Легкие
Сажа	кожа, легкие
Сланцевые масла	кожа, желудочно-кишечный тракт
Тальк, содержащий асбестовые волокна	легкие
Хром шестивалентный и его соединения	легкие, полость носа
Эрионит	плевра, брюшина
Этилен оксид	кровотворная и лимфатическая системы
Канцерогенные лекарственные препараты	
Азатиоприн	лимфатическая система, мезенхима, кожа, гепатобиллиарная система
Анальгетические смеси, содержащие фенацетин	мочевой пузырь, почки
1,4 – Бутандиол диметансульфонат (Милеран)	кровотворная система
Диэтилстильбестрол	шейка матки, влагалище, яичники, молочная железа, матка
Контрацептивы (пероральные применяемые циклически)	матка
Контрацептивы (пероральные, комбинированные)	печень
Заместительная эстроген терапия	матка, молочная железа
Мелфалан	кровотворная система

8 – Метоксипсорален (метоксален) в сочетании с УФ – облучением	кожа
МОРР (комбинированная терапия азотистым ипритом, винкристином, прокарбазином, преднизолоном)	кроветворная система
Нестероидные эстрогены	шейка матки, влагалище, яичники, молочная железа, матка
Стероидные эстрогены	матка, молочная железа
Тамоксифен	матка
ТиоТЭФ	кроветворная система
Треосульфат	кроветворная система
Хлорамбуцил	кроветворная система
N, N – Бис (2 – Хлорэтил) – 2 – нафтиламин (хлорнафазин)	мочевой пузырь
1 – (2 – Хлорэтил) – 3 – (4 – метилциклогексил) – 1 – нитрозомочевина	кроветворная система
Циклофосфамид	мочевой пузырь, кроветворная система
Циклоспорины	лимфатическая системы
Канцерогенные бытовые факторы	
Алкогольные напитки	глотка, пищевод, печень, гортань, полость рта, молочная железа
Бетель для жевания с табаком	полость рта, глотка, пищевод
Соленая рыба, приготовленная китайским способом	полость носа, глотка, желудок, пищевод
Химический фактор	Органы – мишени
Табак (курение, табачный дым)	легкие, мочевой пузырь, полость рта, гортань, глотка, пищевод, поджелудочная железа, почки
Табачные продукты для жевания	полость рта, глотка, пищевод
Канцерогенные производственные процессы	
Выплавка чугуна и стали	легкие, желудочно-кишечный тракт, кроветворная система, мочеполовая система
Газификация угля	кожа, легкие, мочевой пузырь
Подземная добыча гематита с экспозицией к радону	легкие

Производство и ремонт обуви	полость носа, кроветворная система, глотка, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь
Производственная экспозиция к красителям	легкие
Производство алюминия	легкие, мочевой пузырь, лимфатическая система
Производственные воздействия аэрозолей, содержащих серную кислоту	полость носа, гортань, легкие
Производство аурамина	мочевой пузырь, предстательная железа
Производство изоприлового спирта	полость носа, гортань
Производство кокса	кожа, легкие, почки
Производство мебели	полость носа
Производство фуксина	мочевой пузырь
Резиновая промышленность	мочевой пузырь, кроветворная система, легкие, желудочно-кишечный тракт, лимфатическая система, кожа

Основными путями проникновения химических загрязнений окружающей среды в организм человека являются дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. Другими словами, главные опасения за здоровье связаны с ухудшением состава воздуха, которым мы дышим, и сомнительным качеством питьевой воды и продуктов питания.

Более половины известных к этому времени опасных химических веществ поступает в организм через органы дыхания. Первый удар приходится на дыхательную систему, т. е. на верхние дыхательные пути и легкие, которые фактически не имеют «химической защиты» от вредного воздействия веществ, присутствующих во вдыхаемом воздухе. Если учесть, что человек вдыхает за сутки примерно 2000 л воздуха, то опасность загрязняющих веществ, поступающих в организм этим путем, становится совершенно очевидной.

Действительно, за последние годы существенно возросла заболеваемость населения бронхитом, бронхиальной астмой и редкими прежде формами патологии: альвеолиты, гранулематозы, интерстициальные фиброзы. Часто встречаются онкологические заболевания органов дыхания; у мужчин они вышли на первое место по распространенности среди других форм онкозаболеваний.

В таблице 3.3 приведены некоторые характеристики опасности химических веществ, попадающих в организм при дыхании.

Таблица 3.3 - Характеристики опасности веществ, загрязняющих воздух

Вещество	Химическая формула	ПДК, мг/м ³	Класс опасности	Агрегатное состояние
Бенз(а)пирен	C ₂₀ H ₁₂	0,000001	1	пары
Бериллий и его соединения (в пересчете на Be)	Be	0,001	1	аэрозоль
Свинец	Pb	0,01	1	аэрозоль
Хлор	Cl	0,01	2	газ
Серная кислота	H ₂ SO ₄	0,1	2	пары
Хлорид водорода	HCl	5,0	2	газ
Диоксид азота	NO ₂	0,04	3	газ
Спирт метиловый	CH ₃ OH	1,0	3	пары
Оксид углерода	CO	3,0	4	газ
Топливный бензин	C ₇ H ₁₆	100	4	пары
Ацетон	CH ₃ COCH ₃	0,35	4	пары

В таблице 3.4 дан перечень наиболее известных токсикантов, вызывающих раздражение и воспалительные процессы в дыхательных путях.

Таблица 3.4 - Перечень наиболее известных токсикантов, вызывающих раздражение и воспалительные процессы в дыхательных путях

Наименование вещества	Наименование вещества
Ацетон	Метилизоцианат
Акролеин	Производные мышьяка
Акрилонитрил	Пентахлорфенол
Алкилбензолы	Пятихлористый фосфор
Аммиак	Сероводород
Арсин	Толуол
Бром	Тринитротолуол
Бутиловый спирт	Треххлористый фосфор
Диметил сульфат	Хлористый метил
Диоксид серы	Хлорнитробензол
Гексаметилен диизоцианат	Хлористый цинк
Иприты (сернистый, азотистый)	Хром
Карбонил никеля	Формальдегид
Минеральные и органические кислоты (в форме паров и аэрозолей)	Фосфин

Загрязняющие вещества, попадающие в организм человека, поступают с кровотоком в печень, где и происходит их превращение в неопасные продукты, выводимые затем из организма через выделительную систему.

Печень, по существу, представляет собой сформировавшуюся в ходе эволюции «лабораторию» в организме, где благодаря сложным биохимическим реакциям с участием многих ферментных систем происходит превращение этих веществ в неопасные метаболиты. Однако печень не может метаболизировать ксенобиотики, так как ферментные системы, которые участвуют в трансформации, эволюционно не были сформированы и отсутствуют. Другие вещества, хотя и трансформируются в ходе метаболизма, могут превращаться в промежуточные продукты еще более опасные и токсичные, чем первоначально поступившие в организм. Так, например, значительная часть известных химических канцерогенов становится таковыми только после активации их в организме ферментами - монооксигеназами. К ним относятся полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), некоторые амины и амиды (например, нитрозамин), смолистые продукты табачного дыма и т.д. Известно уже более 250 химических веществ, метаболиты которых, изменяя структуру ДНК, вызывают мутации и приводят к злокачественному росту.

Химические вещества и их метаболиты могут вызывать аллергические заболевания как сами, непосредственно, так и вследствие взаимодействий с белками организма. Совсем недавно, четверть века назад, аллергические заболевания считали проявлением индивидуальных особенностей иммунологической чувствительности организма. Изучение химических аллергенов в корне изменило эти представления. Оказалось, что сенсибилизирующее действие аллергенов (как и любых других воздействий на организм) зависит от дозы и времени воздействия. Индивидуальные особенности, несомненно, имеют место, но они определяют лишь время проявления эффектов аллергенов и их интенсивность.

Все большую озабоченность общества вызывают влияния загрязняющих веществ на детородную функцию и здоровье потомства. Отрицательные эффекты на здоровье матери и младенца оказывают такие загрязняющие вещества различной химической природы, как ПАУ, тяжелые металлы, хлорорганические соединения и пестициды. Известный в экологии закон трофических цепей действует и здесь. Загрязнения, присутствующие в пищевых продуктах, попадают в организм матери и накапливаются в молоке, что становится опасным уже для младенца.

Тем не менее, связь между воздействиями различных экологических факторов и развитием болезни не всегда четко прослеживается. Более или менее четким доказательством является выделение действующего экологического фактора, в частности, какого-либо вида загрязнения с помощью статистических подходов. Сравнение однородных групп населения, которые подвержены и не подвержены воздействию данного фактора, позволяет с известной определенностью судить о его эффектах.

У человека обнаружена высокая индивидуальная вариабельность активности ферментов, метаболизирующих ксенобиотики. Это тоже существенно затрудняет оценку экологических воздействий и их роли в развитии заболеваний.

3.2 ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТОКСИКОКИНЕТИКИ

3.2.1 ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ЯДОВ В ОРГАНИЗМ

Резорбция в ротовой полости. Многие токсиканты достаточно быстро всасываются уже в ротовой полости. Эпителий полости рта не представляет собой значительной преграды на пути ксенобиотиков. В резорбции участвуют все отделы ротовой полости. Хотя площадь поверхности не велика, однако слизистая здесь хорошо снабжается кровью. Поскольку рН слюны лежит в диапазоне 6,6...6,9, то есть незначительно отличается от рН крови, эта характеристика мало сказывается на процессе резорбции ксенобиотиков - слабых электролитов (кислот и оснований). Проникать через слизистые могут лишь вещества, находящиеся в полости рта в молекулярной форме. Поэтому растворы лучше резорбируются, чем взвеси. Раствор обволакивает всю поверхность ротовой полости, покрывая слизистую пленкой. Взвеси плохо растворимых веществ, во-первых, имеют меньшую площадь контакта с поверхностью слизистой, во-вторых, большая часть вещества находится в агрегатном состоянии, препятствующем резорбции. Оттекающая от слизистой полости рта кровь поступает в верхнюю полую вену и, потому всосавшееся вещество попадает непосредственно в сердце, малый круг кровообращения, а затем и общий кровоток. В отличие от других способов проникновения через слизистые желудочно-кишечного тракта, при резорбции в ротовой полости, всосавшиеся токсиканты распределяются в организме, минуя печень, что сказывается на биологической активности быстро метаболизирующих соединений.

Энтеральный (пероральный) путь - внутрижелудочный способ попадания веществ в организм. В данном случае всасывание наиболее интенсивно происходит в кишечнике, так как слизистая оболочка желудка имеет большую толщину, малую поверхность, покрыта слизью. Особенности этого способа поступления веществ:

- необходимым условием резорбции вещества в желудке является его растворимость в желудочном соке. Потому практически не растворимые в воде вещества, даже в случае высокой растворимости в жирах, здесь не всасываются;

- вещества могут разрушаться соляной кислотой желудочного сока;

- если токсикант поступает в желудок с пищей, то возможно взаимодействие с её компонентами: растворение в жирах и воде, абсорбция белками и т.д.;

- химические вещества могут образовывать комплексные, нерастворимые и не всасывающиеся соединения со слизью, желчью, компонентами пищи;

- из пустого желудка вещества всасываются лучше, чем из наполненного;

- эпителий кишечника более тонкий, имеет гораздо большую всасывающую поверхность;

- отравления при данном способе поступления веществ имеют, как правило, случайный или суицидальный характер.

Парентеральные пути (т.е. через покровы) - вещества попадают в организм при подкожном, внутримышечном, внутривенном введении путем инъекций.

Особенности этого способа поступления веществ:

- эффект наступает в несколько раз быстрее, чем при внутрижелудочном поступлении вещества;
- доза, вызывающая токсический эффект, гораздо ниже, чем при внутрижелудочном введении, так как вещество непосредственно поступает в кровоток, минуя печень;

- как правило, парентеральные пути поступления веществ в организм (и отравления) имеют место при назначении лекарств, злоупотреблениях наркосодержащими препаратами или с суицидальной целью, а также при укусах ядовитых змей и насекомых.

Ингаляционный путь - поступление веществ через дыхательные пути в легкие, где происходит их всасывание через капиллярные стенки альвеол. Таким способом в организм могут попадать летучие органические жидкости (хлороформ, диэтиловый эфир, ацетон, дихлорэтан и т.д.), различные газы, а также высокодисперсные порошкообразные вещества. Для этого способа поступления веществ характерно достаточно быстрое развитие биологического эффекта, так как легкие имеют большую площадь поверхности (150...200 м²).

Накожный путь. Путем всасывания через кожные покровы в организм могут попадать только высоколипофильные вещества, способные растворяться в липидах биологических мембран (ароматические и алифатические углеводороды, некоторые спирты, диметилсульфоксид и т.д.). На скорость резорбции влияют многочисленные факторы, среди которых важнейшие: площадь и локализация резорбирующей поверхности; интенсивность кровоснабжения кожи; свойства токсиканта.

Повреждение рогового слоя эпидермиса и жировой смазки кожи (кератолитическими средствами, органическими растворителями) приводит к усилению резорбции токсикантов. Механическое повреждение кожи с образованием дефектов, особенно обширных, лишает её барьерных свойств. Увлажненная кожа лучше всасывает токсиканты, чем сухая.

Необходимо отметить, что ингаляционный и накожный пути поступления веществ в организм являются наиболее вероятными при отравлениях в условиях химического производства, в чрезвычайных аварийных ситуациях, так как не требуют каких-то дополнительных манипуляций со стороны человека (употребления внутрь или инъекции).

3.2.2 ВСАСЫВАНИЕ ВЕЩЕСТВ

Всасывание - преодоление веществами липопротеиновой клеточной мембраны.

Различают следующие виды всасывания:

- пассивная диффузия - движение молекул вещества через клеточную мембрану по градиенту концентрации (из зоны с большей концентрацией в зону с меньшей концентрацией);

- простая диффузия - путем растворения в липидном бислое клеточной мембраны. Необходимо отметить, что пассивной и простой диффузией через клеточную мембрану переносится большинство чужеродных веществ;

- фильтрация через поры клеточной мембраны - происходит с током воды и зависит от размеров молекул вещества. Только очень небольшие молекулы подвергаются фильтрации (глюкоза, мочевины, тиомочевина, цианиды и т.д.);

- активный транспорт - перенос против градиента концентрации, при участии «белков - переносчиков» и с затратой энергии клетки. В основном активным транспортом в клетку переносятся эндобиотики - естественные вещества организма, необходимые для нормального функционирования клетки (гормоны, йод);

- пиноцитоз - характерен для переноса очень крупных молекул и осуществляется путем инвагинации (вдавливания) клеточной мембраны с образованием вакуоли (пузырька) вокруг молекулы вещества. Эта вакуоль мигрирует внутрь клетки (полипептиды, витамин В₁₂, эритромицин и т.д.).

3.2.3 БАРЬЕРЫ ДЛЯ ЧУЖЕРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Из крови вещества поступают в организм, преодолевая гистогематические барьеры - барьеры разделяющие кровь (haema) и ткань (hystos).

Капиллярная стенка. Капилляры являются мельчайшими кровеносными сосудами, пронизывающими все ткани организма, капилляры легко проницаемы как для липофильных, так и для гидрофильных веществ. Стенка капилляра представляет собой пористую мембрану. Её толщина в различных тканях колеблется от 0,1 до 1,0 мкм. Для капилляров большинства тканей человека характерны поры диаметром, в среднем, около 2 нм. Площадь поверхности, занимаемая порами, составляет около 0,1% общей площади капиллярного русла. Поры представляют собой промежутки между эндотелиальными клетками. Наличие пор делает мембрану капилляра проницаемой для водорастворимых веществ. Стенки капилляров мышц млекопитающих имеют поры диаметром 3...4 нм, поэтому они не проницаемы для гемоглобина ($r = 3,2$ нм) и сывороточных альбуминов ($r = 3,5$ нм), но проницаемы для таких веществ, как инулин ($r = 1,5$ нм) и миоглобин ($r = 2$ нм). В этой связи проникновение очень многих ксенобиотиков в кровь вполне возможно при их введении в мышцы.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) - разделяет кровь и головной мозг. Через ГЭБ путем простой диффузии проникают только высоколипофильные вещества. При воспалительном процессе (например, при клещевом энцефалите) проницаемость ГЭБ для ксенобиотиков резко возрастает.

Гематоэнцефалический барьер формируется благодаря уникальным особенностям анатомических структур головного мозга. Во-первых, эндотелий капиллярного русла головного мозга отличается от эндотелия других органов чрезвычайно тесным контактом клеток друг с другом. Эффективный радиус пор капилляров мозга значительно меньше, чем в других тканях и составляет, например, у кролика 0,7...0,9 нм. Крупные молекулы не в состоянии проникать через эндотелиальный барьер. Водорастворимые и заряженные молекулы могут проходить непосредственно через биомембраны и цитоплазму эндотелиальных клеток только в том случае, если имеют малые размеры (СН). В норме эндотелиальные клетки мозга лишены способности к пиноцитозу. Лишь при некоторых патологических состояниях (гипоксия) в ЦНС в эндотелии образуются пиноцитарные вакуоли, при этом возрастает проницаемость гематоэнцефалического барьера, увеличивается уязвимость мозга для действия токсикантов.

Плацентарный барьер - разделяет кровообращение матери и плода. К плоду поступают только несвязанные с белками липидорастворимые вещества с небольшим молекулярным объемом. Высокомолекулярные вещества не проникают через плацентарный барьер.

Гематофтальмический барьер - разделяет кровь капилляров и внутриглазную жидкость в камерах глаза. Через гематофтальмический барьер проникают только высоколипофильные вещества.

3.2.4 ДЕПОНИРОВАНИЕ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Под *депонированием* понимают особый вид распределения ксенобиотиков в организме, проявляющийся накоплением, а затем относительным постоянством их содержания в определенном органе или ткани, в течение нескольких суток - многих лет.

Деponирование имеет три основные причины: активный захват клетками ксенобиотика с последующим его удержанием; высокое химическое сродство вещества к определенным биомолекулам; значительная растворимость ксенобиотика в липидах.

В крови вещества транспортируются в форме комплексов (депо) с белками крови. Плазма крови человека содержит около 75 мг/мл белка. Основная масса представлена альбуминами: 35...55 мг/мл, выполняющими, главным образом, транспортные функции. К числу других групп относятся белки свертывающей системы крови, иммуноглобулины, белки системы комплемента, ингибиторы протеолиза, липо- и гликопротеины. Взаимодействие этих белков с ксенобиотиками приводит к понижению концентрации свободно циркулирующих в плазме веществ, вследствие чего

понижается фракция токсиканта, способного к диффузии в ткани. Липофильные вещества, взаимодействуют в основном с липопротеинами. Водорастворимые токсиканты прежде всего связываются с альбуминами и кислыми а-гликопротеидами. Концентрация последних в плазме крови составляет около 0,9 мг/мл. Слабые кислоты связываются с альбуминами, слабые основания связываются с кислыми а-гликопротеинами. Взаимодействие с белками носит в основном обратимый характер, т.е. не приводит к образованию ковалентных связей) и происходит в основном за счет ван-дер-ваальсовых, ионных, дипольных сил, водородных связей. В ряде случаев образуются реактивные электрофильные метаболиты веществ, которые взаимодействуют с белками крови по свободнорадикальному механизму с образованием ковалентных связей.

Депонированные в комплексе с белками вещества не оказывают биологического действия. Поэтому при дефиците белков крови (голодание, заболевания печени, паразитии, несбалансированное питание, ожоги) возрастает доля свободной (несвязанной с белками крови) фракции вещества с усилением его биологической активности (токсичности).

Кроме того, связывание веществ с белками зависит:

- от возраста - у детей и у пожилых людей синтез альбуминов крови снижен;

- пола - у женщин и самок млекопитающих женские половые гормоны (эстрогены) могут вытеснять ряд веществ из связи с альбуминами крови. К концу беременности у женщин, свиней и обезьян снижается синтез альбуминов, что приводит к снижению связывания веществ с белками крови.

Различные вещества могут образовывать комплексы и депонироваться не только с белками. Вещества с высокой липофильностью депонируются в жировой ткани. Таким образом, в организме в течение многих лет сохраняются полигалогенированные ароматические углеводороды (ПАУ), некоторые хлорорганические инсектициды (ДДТ и т.д.). Из жировых депо они способны вновь поступать в кровь и различные ткани и оказывать свое действие в течение продолжительного времени.

Кроме того, различные токсиканты могут образовывать с биологическими молекулами ковалентные связи и таким образом накапливаться в тканях. Типичными примерами являются алкилирующие агенты типа ипритов, взаимодействующие с нуклеиновыми кислотами, многие металлы, образующие ковалентные связи с белками и другими лигандами и т.д. Мышьяк вследствие высокого сродства к кератину депонируется в ногтях и волосах. Свинец депонируется в костной ткани. Чрезмерное поступление железа в организм приводит к развитию гемосидероза, который может сохраняться на протяжении всей жизни. Некоторые вещества способны избирательно накапливаться в отдельных органах (например, сердечные гликозиды создают в сердце концентрацию в 4...10 раз большую, чем в крови). Тетрациклин избирательно накапливается в костной ткани.

3.2.5 ЭЛИМИНАЦИЯ ВЕЩЕСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Элиминация (от лат. *eliminatum* - выносить за порог, удалять) - удаление чужеродных веществ (ксенобиотиков) из организма в результате биотрансформации и с естественными отправлениями (экскреции).

При математическом моделировании процессов распределения и выведения лекарств и токсинов организм обычно условно представляют в виде двухкамерной модели:

- центральная камера (кровь и органы, интенсивно омываемые кровью);
- периферическая камера (мышцы, кожа, жировые депо).

Окончательно элиминация происходит только из центральной камеры.

Вещества, находящиеся в периферической камере, предварительно транспортируются с током крови в центральную камеру, а затем подвергаются элиминации.

Процессы элиминации описывают рядом параметров:

- **константа скорости элиминации** - часть от концентрации вещества в крови, удаляемая за единицу времени (в %).

- **период полувыведения** - время, за которое концентрация вещества в крови уменьшается в 2 раза ($T_{1/2}$).

- **общий клиренс** (от англ. *clearance* - очищение) - объем жидких сред организма, освобождающихся от вещества в результате биотрансформации, выведения с желчью и мочой (в мл/мин* кг). Различают почечный и печеночный клиренс. Клиренс зависит от состояния ферментных систем и интенсивности кровотока.

Основным этапом элиминации веществ из организма является биотрансформация.

Биотрансформация - метаболическое превращение чужеродных веществ, в результате которого они приобретают полярные группы. Это приводит к снижению их растворимости в липидах, увеличивается их водорастворимость. Вещества, как правило, теряют биологическую активность и быстро выводятся из организма.

Биотрансформация в организме чужеродных веществ является двухфазным процессом:

- I фаза - окисление, гидролиз, восстановление и т.д. Ферменты I фазы биотрансформации представлены семейством окислительных ферментов - цитохромов P-450, которые катализируют процессы окисления чужеродных веществ за счет активации молекулярного кислорода. В основном процессы окисления ксенобиотиков протекают в печени;

- II фаза - конъюгация (или истинная детоксикация) осуществляется ферментами конъюгации (УДФ-глюкуронил, глутатион-SH-трансферазы, сульфатазы, метилазы и пр.), которые внедряют в окисленную молекулу вещества остаток глюкуроновой, серной, уксусной кислоты, металлическую группу или остаток глутатиона.

3.3 ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТОКСИКОДИНАМИКИ

3.3.1 РЕЦЕПТОРЫ

Токсикодинамика - раздел токсикологии, изучающий механизмы и локализацию действия ядовитых веществ в организме.

При характеристике токсикодинамики веществ различают первичную и вторичную реакции на действие БАВ (в том числе и ядов).

Первичная реакция - представляет собой взаимодействие молекул вещества с циторекцепторами или их аналогами. В результате развивается **вторичная реакция** - в виде изменения метаболизма клеток, функций органов и тканей и всего организма в целом.

Механизмы действия почти всех биологически активных веществ (БАВ) основаны на взаимодействии с рецепторами. Не обнаружено рецепторов для наркотических веществ - хлороформа, диэтилового эфира (в том числе и для ацетона и дихлорэтана), плазмозаменителей, комплексообразователей.

Рецепторы делятся на специфические (циторецепторы) и неспецифические (случайные).

Циторекцепторы (от лат. *kytos* - клетка, *recipere* - получать) - биомакромолекулы, генетически детерминированные для взаимодействия с эндогенными биологически активными веществами организма (эндобиотиками): гормоны, нейромедиаторы, факторы роста и т.д. Рецепторную функцию могут выполнять ферменты, транспортные белки. Таким образом, циторекцепторы являются своеобразными хемоанализаторами состава внешней и внутренней среды клетки. Специфические циторекцепторы могут быть локализованы внутриклеточно (например, быть связанными с ДНК), определенные участки ДНК сами могут исполнять роль рецепторов. Кроме того, ряд циторекцепторов может располагаться в синапсах на пре- и постсинаптических мембранах (например, рецепторы ацетилхолина, норадреналина, дофамина, опиатные рецепторы), на внешних мембранах клетки и т.д. Роль неспецифических рецепторов могут выполнять любые белковые или липопротеиновые молекулы (например, альбумины сыворотки крови, молекулы гемоглобина и т.д.), а также транспортные белки и ферменты ионных каналов.

В структуре циторекцепторов присутствуют **регуляторный домен** (необходим для связывания с лигандами), и **эффektorный домен** (его конформация способна изменяться в результате взаимодействия с лигандом, что приводит к передаче информации в клетку).

Молекулы БАВ устанавливают с рецепторами непрочные физико-химические связи по принципу комплементарности (ключ - замок). Активные центры в молекулах БАВ взаимодействуют с активными центрами рецепторов. Необратимые, ковалентные связи с рецепторами устанавливают лишь некоторые вещества, например, необратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ОВ - зарин, зоман).

По отношению к циторецепторам молекулы БАВ обладают аффинитетом и внутренней активностью.

Аффинитет (сродство) определяется способностью молекулы вещества образовывать лиганд-рецепторный комплекс. Аффинитет обусловлен пространственной трехмерной конформацией молекулы вещества и соответствием ее связывающим фрагментам рецептора.

Внутренняя активность - выражается в способности вещества изменять конформацию рецептора, т.е. создавать его активную конформацию, приводящую к передаче сигнала на исполнительные структуры и возникновению клеточного ответа, реакции. Внутренняя активность обусловлена физико-химическими свойствами молекул вещества.

Молекулы чужеродных веществ способны взаимодействовать с различными циторецепторами, так как могут иметь сходные с молекулами эндобиотиков конформации и физико-химические свойства, соответственно проявлять аффинитет и внутреннюю активность по отношению к циторецепторам, а в ряде случаев и вытеснять эндогенные лиганды из связи с рецепторами (например, морфин и эндогенные опиаты).

В зависимости от уровня аффинитета и внутренней активности БАВ делятся на 2 группы:

- **агонисты** (греч. agonistes - соперник), или **миметики** (греч. mimeomai - подражать) - вещества с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью. Полные агонисты вызывают максимальный клеточный ответ, частичные агонисты вызывают более слабый клеточный ответ;

- **антагонисты** (antagonisma - борьба), или блокаторы - вещества с высоким аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Они экранируют циторецепторы от действия эндогенных лигандов и препятствуют развитию клеточного ответа.

3.3.2 ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ОРГАНИЗМ

Химические вещества могут оказывать местное и резорбтивное действие.

Местное действие - изменения, вызываемые БАВ на месте применения (например, боль, покраснение, отек под действием раздражающих веществ).

Резорбтивное действие - эффекты, вызываемые БАВ, после их резорбции (всасывания) в кровь и проникновения через гистогематические барьеры к рецепторам (например, наркотическое опьянение и сон после введения морфина).

Действие БАВ может быть **прямым и косвенным**.

Прямое действие (или первичное) - изменения функций органов в результате действия БАВ непосредственно на клетки этих органов. Например,

сердечные гликозиды увеличивают силу сердечных сокращений в результате действия на клетки сердечной мышцы.

Косвенное действие - изменения функций органов в результате действия БАВ на другие органы, функционально связанные с первыми (сердечные гликозиды оказывают мочегонное действие, не оказывая прямого влияния на клетки почек, что обусловлено усилением кровотока в почках и повышением фильтрации и образования мочи).

Частным случаем косвенного действия является **рефлекторное действие** - изменения функции органов в результате прямого действия БАВ на чувствительные нервные окончания. Возбуждение нервных окончаний сопровождается возникновением нервного импульса, который по рефлекторным дугам при участии центральной нервной системы передается на исполнительные органы (например, отхаркивающее, рвотное действие, спазм дыхательных путей при вдыхании раздражающих веществ).

Кроме того, различают **обратимое и необратимое** действие БАВ.

Обратимое действие обусловлено установлением молекулами БАВ непрочных физико-химических (нековалентных) связей с рецепторами, с последующей диссоциацией этого комплекса и элиминацией БАВ и исчезновением эффекта.

Необратимое действие возникает в результате образования молекулами БАВ ковалентных связей с рецепторами. Как правило, это характерно для веществ, при окислительном метаболизме которых образуются свободные радикалы (производные гидразина, алифатические галогенуглеводороды). Кроме того, это может быть результатом воздействия ионизирующей радиации.

Ряд БАВ обладает **избирательным действием**, они влияют только на функции определенных органов или тканей, что обусловлено избирательным связыванием с рецепторами или избирательным накоплением.

3.3.3 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ В ОРГАНИЗМЕ

Вещества могут вызывать в организме как **функциональные, так и органические** изменения.

Функциональные изменения - изменения функций органа (например, учащение дыхания).

К функциональным изменениям, которые могут вызывать БАВ в организме, относятся:

- **возбуждение** - повышение функции органа выше нормы (например, повышение работоспособности или частоты сердечных сокращений под влиянием кофеина, учащение дыхания при вдыхании паров аммиака);

- **успокоение** - возврат повышенной функции к норме (снижение повышенной при лихорадке температуры тела под влиянием жаропонижающих средств);

- **угнетение** - снижение функции органа ниже нормы (торможение дыхательного центра головного мозга и урежение ритма дыхания при вдыхании высоких концентраций ацетона, хлороформа, дихлорэтана);

- **тонизирование** - возврат угнетенной, сниженной функции к норме (восстановление нормальной работы сердца после применения сердечно-сосудистых средств);

- **паралич** - прекращение функции органа (полная остановка сердца при вдыхании высоких концентраций синильной кислоты);

- **органические изменения** - изменения структуры, повреждение органов и тканей (воспалительный процесс, некроз тканей при химических ожогах).

3.3.4 ЭФФЕКТЫ ПРИ ПОВТОРНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ

В условиях химического производства, работы с токсичными веществами (ракетное топливо, анестезиология), в экологически неблагоприятных районах и т.д., как правило, имеет место неоднократное (повторное) воздействие БАВ (вредных веществ) на организм. Повторное поступление и воздействие БАВ на организм сопровождается рядом эффектов.

Кумуляция (лат. *simulatio*) - накопление. Различают два вида кумуляции.

Материальная кумуляция - накопление в организме молекул БАВ, обладающих низким печеночным или почечным клиренсом и длительным периодом полувыведения. Способностью к материальной кумуляции обладают различные вещества: лекарства - барбитураты, сердечные гликозиды; пестициды типа ДДТ, полихлорированные углеводороды и т.д. Материальная кумуляция возможна при заболеваниях печени, почек, при недостаточности ферментных систем у детей и пожилых людей.

Функциональная кумуляция может проявляться в виде функциональных и органических изменений уже после элиминации вещества из организма (хронический алкоголизм, нарушения дыхания и функций сосудов при отравлении свинцом).

Отрицательное значение кумуляции обусловлено опасностью интоксикации в результате суммирования дозы повторно поступившего вещества с его количеством, сохранившимся в организме от предыдущего поступления.

Кроме того, повторное поступление и воздействие БАВ на организм может сопровождаться развитием **привыкания**.

Привыкание (толерантность) - уменьшение биологических (в том числе и токсических) эффектов, вызываемых веществом, в организме при его повторном поступлении и воздействии на организм. Привыкание может быть **врожденным и приобретенным**.

В основе **врожденного привыкания** лежат генетические факторы. **Приобретенное привыкание** может быть связано с токсикокинетическими и токсикодинамическими механизмами.

Токсикокинетические механизмы привыкания - это:

- нарушение (снижение скорости и полноты) всасывания, например, мышьяковистый ангидрид всасывается из кишечника только в условиях щелочной среды. При повторном введении этот яд вызывает воспалительный процесс в кишечнике (энтерит), что создает, кислую среду. В итоге собаки, в течение двух лет получавшие его в малых дозах, без труда переносят дозу 2,5 г, но при внутривенном введении гибнут от дозы 2 мг;

- изменение (повышение) активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков; например, снотворное лекарство фенобарбитал, некоторые полихлорированные дифенилы, ДДТ ускоряют собственный метаболизм при повторных введениях.

Токсикодинамические механизмы привыкания - это:

- десенситизация - снижение чувствительности рецепторов;
- даун-регуляция - снижение количества рецепторов;
- нарушения метаболизма в эффекторных (ответственных за эффект) клетках;

- снижение возбудимости нервных окончаний;
- тахифилаксия (лат. tachys - быстрый, phylaxis - защита) - быстрое привыкание (в течение нескольких часов). Чаще всего связано с истощением клеточных ресурсов (например, для эфедрина, действующего за счет стимуляции выброса норадреналина в синапсах, тахифилаксия обусловлена быстрым истощением запасов норадреналина);

пристрастие характеризуется изменением поведения, когда нормальная жизнедеятельность невозможна без приема новых доз БАВ. Это характерно для веществ с психотропным действием, вызывающих эйфорию (греч. ей - хорошо, рhеgо - переношу), наркотическое опьянение: опиатные наркотики, гашиш, некоторые летучие органические вещества (ацетон, дихлорэтан).

3.3.5 ЭФФЕКТЫ ПРИ СОВМЕСТНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ

Как правило, в условиях химического производства, при лечении болезней и т.д. организм подвергается воздействию не одного, а одновременному воздействию сразу нескольких БАВ. При этом большинство соединений (действуя в достаточной дозе) таким образом изменяют состояние организма, что последующий контакт с другими ксенобиотиками приводит к формированию эффектов качественно и количественно отличающихся, от вызываемых ими у интактных организмов, т.е. вызывают аллобиотические состояния.

Одновременно поступающие в организм вещества могут вызывать эффекты синергизма и антагонизма.

Синергизм (греч. Synergos - вместе) - усиление действия одного вещества другим. Различают суммированный и потенцированный виды синергизма.

Суммированный синергизм, или аддиция, (лат. отенцир - добавление), - арифметическое суммирование эффектов отдельных веществ. Характерно для веществ, близких по химической структуре и физико-химическим свойствам, вызывающих биологический эффект по одному и тому же механизму, действующих на одни и те же рецепторы, клетки, органы (например, метанол и этанол как вещества, вызывающие опьянение; хлороформ и четыреххлористый углерод как печеночные яды).

Потенцированный синергизм, или супераддиция, - действие комбинации веществ превышает арифметическую сумму эффектов отдельных веществ. В основе этого явления лежат токсикокинетические и токсикодинамические механизмы:

- изменение (усиление) всасывания (этиловый алкоголь усиливает всасывание фосфорорганических соединений и многих других веществ, многие липофильные вещества быстрее и в большем объеме всасываются на фоне приема жирной пищи). Соответственно это приводит и к усилению токсичности веществ;

- вытеснение одного вещества другим из связи с белками крови (эстрогены способны вытеснять другие вещества из связи с альбуминами крови, что приводит к усилению токсичности последних);

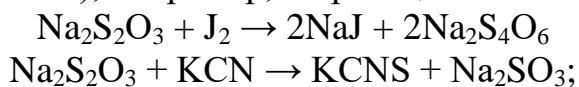
- повышение проницаемости мембран;

- ингибирование (замедление) метаболизма - фосфорорганические соединения блокируют ферментгидролизующий ацетилхолин, что приводит к накоплению ацетилхолина в нервных окончаниях и усилению его действия (судороги), ингибитор фермента альдегидцеогидрогеназы «Тетурам» усиливает токсичность уксусного альдегида;

Антагонизм - ослабление действия одного вещества другим. Различают следующие виды антагонизма:

- физический антагонизм - уменьшение всасывания и резорбтивного действия в результате адсорбции (активированный уголь, белая глина, ионообменная смола, пища);

- химический антагонизм - уменьшение всасывания и резорбтивного действия в результате химического взаимодействия в желудочно-кишечном тракте или крови с образованием неактивных продуктов (например, натрия тиосульфат превращает высокотоксичный молекулярный йод в нетоксичные йодиды, цианистый калий в безопасный роданид калия, углеводы пищи взаимодействуют с цианидами с образованием невсасывающихся комплексных соединений), например, по реакции



- физиологический (функциональный) антагонизм - когда два вещества оказывают разнонаправленное (возбуждение-угнетение) действие на функцию клеток и органов.

3.3.6 ЗАВИСИМОСТЬ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ОТ ДОЗЫ

Для большинства химических веществ характерно действие по «**пороговому принципу**» - причинно-следственная связь между фактом действия вещества и развитием процесса носит безусловный характер: при действии веществ в дозах ниже определенных уровней токсический процесс не развивается; при достижении определенной дозы процесс развивается непременно. Зависимость «доза-эффект» прослеживается на уровне каждого отдельного организма, при этом чем больше доза, тем значительнее проявления токсического процесса. К этой группе относятся: интоксикации, транзиторные токсические реакции, некоторые аллобиотические состояния.

Доза – определенное количество вещества, поступившее в организм. Как правило, дозы выражаются в мг на кг веса (мг/кг).

В токсикологии различают **токсические и летальные** дозы веществ. Токсические дозы бывают следующих видов:

- **минимальная токсическая доза** – доза, вызывающая слабовыраженные симптомы отравления в 10 % случаев;

- **средняя токсическая доза** – доза, вызывающая отравление средней тяжести в 50 % случаев;

- **максимальная токсическая доза** – доза, вызывающая отравление в 100 % случаев.

Виды летальных (смертельных) доз:

- **минимальная летальная доза (ЛД₁₀)** – доза, вызывающая гибель в 10 % случаев;

- **средняя летальная доза (ЛД₅₀)** – доза, вызывающая гибель в 50 % случаев;

- **максимальная летальная доза (ЛД₁₀₀)** – доза, вызывающая гибель в 100 % случаев.

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

ЛК₅₀ – летальная концентрация вещества, вызывающая при вдыхании при 20 °С гибель 50 % животных (время инкубации в камере для мышей – 2 часа, для крыс – 4 часа), выражается в мг/м³.

При характеристике сильнодействующих ядовитых веществ (СДЯВ) или аварийных химически опасных веществ (АХОВ) используются нижеприведенные виды доз.

Токсодоза – количественная характеристика токсичности вещества (отравляющего или СДЯВ), соответствующая определенному уровню поражения при его воздействии на живой организм. Определяется для ингаляционных и кожно-резорбтивных поражений.

Ингаляционная токсодоза – произведение средней концентрации вещества, воздействующего через органы дыхания и времени пребывания человека в зараженном воздухе. Измеряются в г х мин/м³.

Средняя смертельная токсодоза – LC_{tx} – ингаляционная доза, вызывающая смертельный исход у X % пораженных (X=50 или 100). L – летальный, C – концентрация, t – время экспозиции.

Средняя выводящая из строя токсодоза – I_{ctx} – ингаляционная токсодоза, обеспечивающая выход из строя X % пораженных (50 или 100). I от англ. – Incapability (небоеспособный), C – концентрация, t – время экспозиции.

Средняя пороговая токсодоза – PC_{tx} – ингаляционная токсодоза вызывающая начальные симптомы поражения у X % пораженных (50 или 100). P – от англ. Primary (начальный), C – концентрация, t – время экспозиции.

Кожно-резорбтивная токсодоза – количество вещества, воздействующего на человека через кожу и слизистые оболочки или при заглатывании.

3.4 ВИДЫ ТОКСИЧНОСТИ

3.4.1 ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Острая токсичность – воздействие, вызывающее тяжелое отравление и гибель при однократном введении. Параметрами острой токсичности является ЛД₅₀ или ЛК₅₀ (летальная концентрация), т.е. дозы или концентрации вещества, вызывающие гибель 50 % животных наблюдаемой группы. Наблюдения за животными ведутся в течение двух недель с момента введения. Главным критерием острой токсичности является гибель животных. Необходимо отметить, что при указании величины острой токсичности одновременно указывается способ введения вещества, который зависит от его физико-химических свойств, а также способа использования или распространения в окружающей среде (внутрижелудочно, парентерально, через дыхательные пути, накожно и т.д.), вид животного (мыши, крысы, кролики, птицы и т.д.), а также пол и возраст животных. Исследования острой токсичности, как правило, проводятся на беспородных белых мышах массой 18...24 г и белых крысах массой 180...240 г. Однородность животных (по признаку пола, возраста) в экспериментальных группах - одно из обязательных условий получения достоверных результатов. Для правильной статистической обработки в испытываемой группе должно быть не менее 6 животных на каждую исследуемую концентрацию или дозу. Летальные дозы определяются при введении животным химических соединений или их растворов, эмульсий, суспензий (в качестве растворителей могут быть использованы вода, растительное масло, полиэтиленгликоль и др.). Введение веществ в желудок производится через 1...3 ч после приема пищи с помощью зонда.

Максимальная одномоментно вводимая доза не должна превышать 10 г/кг, причем мышам вводится не более 1 мл, а крысам - 5 мл. Дальнейшее наблюдение за животными проводится в том же порядке, что и при определении летальных концентраций.

Пороги токсического действия устанавливаются по неспецифическим и специфическим показателям. Исследование местного раздражающего действия и всасывания химических соединений через неповрежденную кожу (кожнорезорбтивное действие) проводится на мышах, крысах и кроликах. Кумулятивная способность веществ определяется по коэффициенту кумуляции, выявляемому на смертельном или остром пороговом уровнях. В зависимости от пути попадания в организм вещество может дозироваться на единицу массы (мг/кг), на единицу поверхности тела (мг/см²) и т.д. С понятием острой токсичности неразрывно связано понятие **острого отравления** - заболевания, возникающие после однократного воздействия на организм. Может возникать в результате воздействия самых различных веществ в высоких дозах и концентрациях: лекарств, промышленных химикатов, при пищевых отравлениях. Высокие концентрации паров бензина, аммиака, сероводорода, сернистого ангидрида вызывают паралич дыхательного центра и гибель. Таким образом, для ряда веществ острое отравление развивается немедленно. В то же время для некоторых веществ картина острого отравления наблюдается только через несколько часов (бромистый метил), т.е. имеет место скрытый период отравления. Наличие такого же скрытого периода характерно и для пищевого токсина - ботулотоксина. Кроме того, скорость развития признаков отравления может зависеть от условий поступления яда в организм (наличие пищи в желудке, возраст, температура тела и т.д.).

Хроническая токсичность - воздействие, вызывающее патологические изменения в результате длительного поступления вещества в организм. Различают хроническую и субхроническую токсичность. При исследовании хронической и субхронической токсичности экспериментальные животные подвергаются длительному (субхроническая токсичность - до 1 месяца; хроническая токсичность - до 1 года) воздействию пороговых доз исследуемого вещества - внутрижелудочно, накожно или ингаляционно (в специальных камерах - в этом случае затравка животных ведется по 4 ч в день 5 раз в неделю). Как правило, используются белые беспородные половозрелые крысы - самцы. Изучаемые концентрации могут быть рассчитаны по основным физико-химическим свойствам, а еще лучше - по токсикометрическим параметрам, полученным в краткосрочных опытах. Обычно испытывается не менее 2...3 концентраций, обязательно устанавливается пороговая и недействующая.

Соответственно **хронические отравления** - отравления, которые развиваются после систематического и длительного воздействия пороговых доз.

В условиях химического производства или проживания в экологически неблагоприятных районах наблюдаются именно хронические отравления. Это

обусловлено тем, что концентрации, вызывающие острое отравление, практически недостижимы (благодаря соблюдению техники безопасности, профилактическим мероприятиям). Кроме того, вещество, способное вызывать острое отравление в больших дозах, в малых дозах интенсивно расщепляется или инактивируется в организме (Fe^{2+} является ядом паралитического действия, но в организме быстро окисляется до Fe^{3+} и не действует). На начальном этапе воздействия симптомы хронического отравления малозаметны (это могут быть вялость, утомляемость, нарушения работы желудка и кишечника, бронхиты), которые потом усиливаются в результате материальной и функциональной кумуляции.

Пороговые дозы (или концентрации) – дозы, вызывающие минимальные (но достоверные) изменения. Порогом воздействия называют величину дозы или концентрации, которая вызывает переход из одного состояния биологического объекта в другое. Пороговая доза не вызывает гибели животных.

Через определенные промежутки времени производится отбор и анализ проб крови, мочи, оцениваются поведенческие реакции, работа сердца (ЭКГ), динамика массы тела. По окончании эксперимента животные умерщвляются, и производится патологоанатомическое исследование внутренних органов животных. На основании полученных данных делаются выводы:

- вызывают ли вводимые пороговые дозы исследуемого вещества патологические изменения в организме при хроническом воздействии; выявляются потенциальные органы мишени, т.е. органы, которые наиболее подвергаются вредному влиянию исследуемого вещества, и поражение которых может служить причиной гибели животных;

- определяются возможные механизмы токсического влияния вещества (гепатотоксическое, нефротоксическое действие, угнетение кроветворения и т.д.).

3.4.2 СПЕЦИАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

К специальным формам токсического процесса относят иммунотоксичность, химический мутагенез, химический канцерогенез, репродуктивную токсичность.

Иммунотоксичность - свойство ксенобиотиков вызывать нарушения функций организма, проявляющиеся неадекватными иммунными реакциями. Иммунотоксичность может проявляться в двух аспектах: как собственно повреждающее действие веществ на иммунную систему и как участие иммунной системы в реализации механизмов токсического действия ксенобиотиков. Неадекватными могут быть реакции на антигены, сам токсикант, его метаболиты и на комплексные антигены, образующиеся в организме при интоксикациях. В основе нарушений могут лежать разнообразные эффекты, от грубого повреждения стволовых клеток костного мозга до нарушения процессов жизнедеятельности в иммунокомпетентных

клетках.

Следствиями иммунотоксического действия ксенобиотиков являются:

- угнетение иммунного ответа (иммуносупрессия) - подавление иммунного ответа организма на антигены;

- формирование гиперчувствительности к антигенам (аллергизация);

- инициация аутоиммунных процессов - распознавание «чужеродного» и формирование биологической реакции на него - основная функция иммунной системы. Для того, чтобы реагировать на чужое, иммунная система должна распознавать и «свое». Поломки в механизмах, позволяющих иммунокомпетентным структурам отличать «свое» от «чужого», лежат в основе аутоиммунных процессов. Количество болезней и синдромов, в основе которых лежат аутоиммунные процессы, неуклонно возрастает.

Химический мутагенез - возникновение наследуемых изменений генетической информации, хранящейся в ДНК клеток (мутаций) под действием химических веществ. Различные факторы химической и физической природы способны вызывать мутации. Наиболее изученными являются последствия действия ионизирующей радиации и таких веществ, как сернистый и азотистый иприты, эпоксиды, этиленмин, метилсульфонат и т.д. Химические вещества, способные вызывать мутации, называются мутагенами.

Далеко не всякая модификация молекулы ДНК (мутация) является опасной для организма. Более того, эволюция была бы невозможна без мутаций, поскольку именно она лежит в основе изменчивости. Опасность представляет случайный, ненаправленный мутагенез, как правило, несущий для организма негативные последствия. Неблагоприятные эффекты мутагенеза определяются тем, в клетках какого типа он реализуется: половых или соматических, стволовых и делящихся или созревающих и зрелых. Результатом грубых мутаций половых клеток и делящихся клеток развивающегося плода являются: стерильность особи, врожденная патология у потомства, тератогенез, гибель плода. Мутации стволовых и делящихся соматических клеток сопровождаются структурно-функциональными нарушениями тканей с непрерывной физиологической регенерацией (система крови, иммунная система, эпителиальные ткани) и канцерогенезом. Повреждение токсикантом ДНК зрелой соматической клетки не приводит к пагубным последствиям для организма.

Основными видами мутаций, вызываемых химическими веществами, являются: 1) точечная мутация, связанная с модификацией одного нуклеотида в структуре ДНК, (замещение нуклеотида, выпадение нуклеотида из цепи, включение дополнительного нуклеотида в цепь); 2) хромосомные aberrации, т.е. изменение структуры хромосом (разрывы молекул ДНК, транслокации фрагментов ДНК) или числа хромосом в клетке.

Химический канцерогенез. Канцерогенами называются химические вещества, воздействие которых достоверно увеличивает частоту возникновения опухолей или сокращает период их развития у человека или животных.

Следует различать понятия «канцерогенная активность» («канцерогенность») и «канцерогенная опасность» вещества. Канцерогенная активность свидетельствует о способности вещества индуцировать развитие злокачественных новообразований, позволяет осуществлять сравнение веществ по этому признаку при непосредственном воздействии их на биологический объект. Канцерогенная опасность включает в себя дополнительные условия: распространенность вещества, возможность контакта с ним, его стабильность в окружающей среде или в местах потенциальных контактов и др.

В настоящее время около 20 веществ, достаточно широко используемых в промышленности, отнесены к числу канцерогенов для человека (однако этот список постоянно увеличивается). Кроме того, убедительно доказано, что работа на целом ряде производств сопряжена с риском канцерогенеза, хотя конкретные причины (вещества), провоцирующие процесс не установлены. Это производства по синтезу аминов (рак мочевого пузыря), обработка изделий из хрома (рак лёгких), кадмия (рак простаты), никеля (рак слизистой полости носа и лёгких), резины (рак легких), гематитовые шахты (рак лёгких).

Первым, кто осознал возможность химической этиологии рака, был Percival Pott. В 1775 году им описан рак мошонки у ряда пациентов. Все они били трубочистами, что и натолкнуло доктора Pott на мысль, что длительный контакт кожи с сажей может приводить к развитию рака. 100 лет спустя высокая частота рака кожи была выявлена у немецких рабочих, имевших длительный контакт с каменноугольной смолой - основным ингредиентом сажи. Позже было установлено, что веществами, содержащимися в смолах и обладающими канцерогенной активностью, являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ).

Природные канцерогены - это вещества, содержание которых в среде не зависит от деятельности человека. Их вклад в онкозаболеваемость считается незначительным. Так, установлено, что ежедневно на поверхность Земли оседает около 170 т метеоритной пыли, в составе которой обнаруживаются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). На планете в настоящее время действует около 520 вулканов, их ежегодный выброс составляет 3...6 млрд. т химических веществ (аэрозоли, пепел, лава, газы). С пеплом в атмосферу может поступить до 12...24 т только одного бенз(а)пирена, не считая других ПАУ. Обнаружены и описаны природные источники таких канцерогенов, как мышьяк, асбест, афлатоксины, радионуклиды и др. Так, значительное число злокачественных новообразований кожи наблюдается на юго-западном побережье острова Тайвань, где население потребляет воду с высоким содержанием мышьяка - до 1,8 мг/л (ПДК в Казахстане - 0,05 мг/дм³). Иногда канцерогены естественного происхождения могут накапливаться в организмах живых существ и растениях и по пищевым цепям попадать в организм человека (токсины сине-зеленых водорослей, афлатоксины).

Канцерогены антропогенного происхождения появились тогда, когда люди научились пользоваться огнем (около 500 тыс. лет назад). По-видимому, первыми искусственными канцерогенами были продукты пиролиза белков. Накопление канцерогенов в биосфере возрастало параллельно интенсификации промышленного производства. Процесс ускорился в последние десятилетия XX века. Например, производство бензола, вызывающего у людей лейкозы, составляет ежегодно 12 млн. т. Полихлорированных бифенилов произведено к настоящему времени 1,2 млн. т. Несмотря на запрещение выпуска и использования ПХБ, их концентрация во всех средах биосферы и биообъектах не снижается. Суммарное поступление этих токсикантов в окружающую среду достигает 35 % от произведенной массы. Из этого количества лишь 4 % подвергается естественной деградации.

Репродуктивная токсичность. Репродуктивная функция осуществляется как сложноорганизованная последовательность физиологических процессов, протекающих в организме отца, матери, плода. Токсиканты могут оказывать неблагоприятное воздействие на любом этапе реализации функции. Сложность репродуктивной функции делает ее весьма уязвимой для ксенобиотиков. Нарушение репродукции может быть следствием даже острого токсического действия на различные органы и системы одного из «участников» процесса в различные временные периоды, а проявляться лишь спустя многие месяцы, а иногда и годы, дефектами зачатия, вынашивания, развития плода и несостоятельностью растущего организма. В этом состоит основная сложность прогнозирования возможного токсического влияния на репродуктивную функцию.

Точно выявить механизм, лежащий в основе репродуктивных нарушений, порой практически невозможно, так как ксенобиотик мог подействовать либо на обоих родителей, либо только на одного из них, либо на мать и плод. Неблагоприятное действие токсикантов (и их метаболитов) на мужские и женские органы репродуктивной системы может быть обусловлено либо нарушением механизмов физиологической регуляции их функций, либо прямыми цитотоксическими эффектами. Так, нарушение гормональной регуляции функций яичников может быть следствием конкуренции ксенобиотиков с половыми гормонами (андрогены, контрацептивные средства), действия на рецепторы эстрогенов (хлорорганические и фосфорорганические соединения), изменения скорости продукции половых гормонов, их метаболизма и выведения (ДДТ, ПХДД, ПХБ, хлордан). Например, полигалогенированные бифенилы нарушают метаболизм половых гормонов. При введении новорожденным крысам эти вещества существенно изменяют функции печени, значительно изменяя уровень циркулирующих в крови половых гормонов. В последующем это приводит к нарушению оплодотворяемости животных. Цитотоксичность, как правило, лежит в основе поражения половых клеток отца или матери и клеток эмбриона.

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

Тератогенным называется действие химического вещества на организм матери, отца или плода, сопровождающееся существенным увеличением вероятности появления структурно-функциональных нарушений у потомства. Вещества, обладающие тератогенной активностью, называются тератогенами.

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

Тератогенный эффект развивается при действии токсиканта в определенной дозе на чувствительный орган в определенный период его формирования. Выявлено множество механизмов, посредством которых ксенобиотики оказывают неблагоприятное воздействие.

Генерация мутаций (мутагенез) - явление модификации токсикантом последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК (см. выше). Установлено, что около 20...30 % нарушений развития плода обусловлено мутациями половых клеток родителей, причем мутаций наследуемых. Мутации соматических клеток плода на ранних стадиях его формирования также чрезвычайно опасны, поскольку изменяют достаточное количество делящихся клеток для инициации структурных и функциональных дефектов развития. Изменение наследственного кода сопровождается синтезом дефектных белков (ферментов, структурных протеинов), что в свою очередь приводит к функциональным нарушениям, часто не совместимым с жизнью.

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

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

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

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

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

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

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

Таким образом, в основе тератогенеза могут лежать практически все известные механизмы токсического действия ксенобиотиков.

3.4.3 ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Раздражающее действие - избирательное действие химических веществ на нервные окончания, разветвляющиеся в покровных тканях, сопровождающееся рядом местных и общих рефлекторных реакций и субъективно воспринимаемое, как неприятное чувство покалывания, жжения, рези, боли и т.д.

Наиболее чувствительными к раздражению являются покровные ткани, в которых плотность нервных окончаний выше, где они более доступны действию химических веществ. Это, прежде всего, конъюнктива глаз, слизистая дыхательных путей. Покровные ткани этих органов имеют особенности строения, иннервации и поэтому неодинаково чувствительны к

различным веществам. Отдельные токсиканты вызывают преимущественное раздражение органа зрения и условно обозначаются как слезоточивые (лакриматоры), другие - слизистой дыхательных путей (стерниты).

Раздражающее действие присуще огромному количеству веществ. К числу наиболее известных относятся галогены, альдегиды, кетоны, пары кислот, ангидриды кислот и др. Выраженность эффекта в каждом конкретном случае определяется строением токсиканта, его концентрацией и местом аппликации. К веществам с избирательным раздражающим действием можно отнести лишь те, для которых концентрация местного (раздражающего) действия в тысячи раз меньше среднесмертельной. Классическими представителями группы являются боевые и полицейские отравляющие вещества раздражающего действия. Вещества, обладающие раздражающим действием, как правило, плохо растворимы в воде, но хорошо в органических растворителях. Они могут быть газообразными, жидкими и твердыми. К числу веществ с высокой раздражающей активностью, прежде всего, относятся: алифатические и ароматические галогенированные кетоны; производные нитрилов; ароматические мышьякорганические соединения; эфиры форбола и дитерпеновые эфиры; другие ароматические и гетероциклические соединения.

Для уменьшения явлений раздражения необходимо промыть глаза и полость рта чистой водой или 2 % раствором гидрокарбоната натрия. При стойком болевом синдроме целесообразно использование местных анестетиков (1 % раствор дикаина или 2 % раствор новокаина - в конъюнктивальный мешок; смазывание слизистой носоглотки 1 % раствором новокаина). Стойкий болевой синдром иногда удается устранить лишь с помощью наркотических анальгетиков. Лица, подвергшиеся воздействию раздражающих веществ в очень высоких концентрациях, нуждаются в мероприятиях по предупреждению токсического отека легких.

Дерматотоксичность - это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать повреждение кожных покровов. Воздействие ксенобиотиков осуществляется двумя способами: путем прямого контакта кожных покровов с парообразными, жидкими, твердыми веществами (формальдегид, фенолы, амины, кислоты, щелочи, кантаридин, этиленоксид, металлы и т.д.) и резорбтивного действия, вследствие проникновения веществ во внутреннюю среду организма с развитием системных эффектов (полигалогенированные диоксины, дибензофураны, никель, бериллий и т.д.). Кожа - самый объемный орган тела человека, составляющий около 15 % от массы тела и с площадью поверхности около 2 м² (у взрослого). С учетом большой поверхности и ранимости кожа очень часто страдает при действии токсикантов.

Кожа состоит из двух основных слоев: дермы и эпидермиса. Толщина эпидермиса на разных участках тела не одинакова, но в среднем - около 100 - 200 мкм. Большая часть эпидермиса формируется в сквамозных, активных в метаболическом отношении, клетках, синтезирующих структурные протеины, которые составляют основу наружного, рогового, слоя эпидермиса. Роговой

слой формирует барьер на пути токсикантов, действующих из окружающей среды. Элементы рогового слоя, обладая высокой липофильностью, не позволяют проникнуть в организм водорастворимым соединениям. Буферная активность молочной кислоты, амфотерных аминов, слабых оснований, находящихся в ороговевших клетках, обеспечивают известную защиту от кислот и оснований. Базальный слой эпидермиса, представленный постоянно делящимися клетками с высокой митотической активностью, является ростковым слоем. Остальная часть осязаемой на ощупь толщины кожи образована волокнистой соединительной тканью дермального слоя (основные белки: коллаген, эластин, ретикулан) и межклеточным веществом.

Токсический процесс может носить характер острого и хронического воспаления, функциональных нарушений кожи и её придатков (волосяных фолликулов, потовых и сальных желез), неопластических изменений. Токсический процесс, развивающийся в результате местного действия токсикантов и сопровождающийся воспалительной реакцией, называется химическим дерматитом. Патологические процессы в коже, формирующиеся вследствие резорбтивного действия токсикантов, называются токсидермиями.

После местного действия раздражающих и прижигающих веществ развивается каскад патологических процессов, включая трансудацию плазмы в эпидермис, образование везикул и пузырей, некроз ткани. Воспалительные изменения, связанные с раздражением кожи, формируются вследствие реакции организма на первичные изменения, происходящие в покровной ткани.

Денатурация белков, разрушение клеточных и внутриклеточных мембран, активация лизосомальных энзимов, нарушение клеточного деления в базальном слое кожи инициируют патологический процесс, активируют высвобождение медиаторов воспаления. Это приводит к дополнительной гибели клеток и деструкции тканей, с последующей локализацией очага поражения и инициации процессов репарации.

Пульмонотоксичность - это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структурно-функциональные нарушения со стороны органов дыхания.

Обладая огромной площадью поверхности, лёгкие находятся в состоянии постоянного воздействия ксенобиотиков, содержащихся во вдыхаемом воздухе.

В подавляющем большинстве случаев, когда концентрации веществ малы, такие воздействия никак не проявляют себя. Если же уровень воздействия достаточно высок, формируется токсический процесс, тяжесть которого колеблется в широких пределах от незначительных явлений раздражения (транзиторная токсическая реакция) до тяжелейших расстройств со стороны многих органов и систем (интоксикация). Пульмонотоксичность может проявляться как при местном, так и при резорбтивном действии токсикантов. Более того, не все вещества, действующие ингаляционно, обладают пульмонотоксичностью. Для

многих токсикантов легкие лишь входные ворота, которые они проходят, не вызывая повреждений (монооксид углерода, мышьяковистый водород, стибин, ТЭС и т.д.). Вместе с тем, к некоторым соединениям, проникающим в организм и другими путями (например, через желудочно-кишечный тракт) ткань легких чрезвычайно чувствительна.

В основном пульмонотоксичность проявляется при ингаляционном способе воздействия ксенобиотиков в форме газов, паров и аэрозолей. Перечень веществ, действующих на организм ингаляционно, очень велик и включает загрязнители атмосферного воздуха и воздуха рабочей зоны, гербициды, пестициды, сильнодействующие и ядовитые вещества (СДЯВ - при нештатных ситуациях на производствах), отравляющие вещества (ОВ - в ходе военных конфликтов) и т.д. Некоторые вещества вызывают поражение уже вследствие однократного воздействия, другие провоцируют патологию только при длительной экспозиции или повторных воздействиях.

К основным формам патологии дыхательной системы химической этиологии относятся острые ингаляционные поражения и хронические патологические процессы химической природы. В основе острых ингаляционных поражений лежат либо гиперактивация физиологических защитных реакций организма на действие чужеродных веществ, либо альтерация легочной ткани. Это может проявляться нижеприведенными реакциями.

Немедленные реакции организма на действие токсикантов - прежде всего, это кашель, секреция слизи, бронхоспазм, умеренный отек дыхательных путей - защитные реакции на вредные воздействия. При интенсивных воздействиях такие транзиторные токсические реакции перерастают и тяжелые патологические состояния.

Бронхоспазм - также нормальная реакция на раздражающее действие, обеспечивающая защиту паренхимы легких от воздействия. Ряд веществ вызывают бронхоспазм в концентрациях значительно меньших, чем вызывающие альтерацию легочной ткани (ФОС, карбаматы, диоксид серы). Другие (озон, аммиак) вызывают бронхоспазм в альтерирующих концентрациях, третьи (фосген) поражают паренхиму легких практически не провоцируя бронхоспазм.

Умеренный отек ткани воздухоносных путей следствие повреждения эпителия ингалируемыми веществами. Однако этот эффект вызывается и стимуляцией аксонального рефлекса, через афферентные нервы дыхательных путей, причем, порой при действии ксенобиотиков в очень незначительных концентрациях. При этом нервные окончания высвобождают низкомолекулярные биологически активные пептиды, так называемые тахикинины. Эти вещества вызывают вазодилатацию и усиление проницаемости сосудов (в воздухоносных путях - подслизистого слоя).

Повреждение слизистой дыхательных путей - развивается при ингаляции токсикантов в достаточно высоких концентрациях. Повреждение

эпителиальных клеток и их гибель запускают целый ряд процессов, пагубным образом сказывающихся на респираторном статусе пострадавших.

Отек легких - характерная форма поражения легких токсикантами. Суть патологического состояния - выход плазмы крови в стенку альвеол, а затем в просвет альвеолы и дыхательных путей. Отечная жидкость заполняет легкие - развивается состояние, обозначавшееся ранее как «утопление на суше».

Гематотоксичность - свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путём, избирательно нарушать функции клеток крови или её клеточный состав (как в сторону уменьшения, так и увеличения числа форменных элементов).

Важнейшими функциями клеток крови являются: кислородтранспортная, гемостатическая, обеспечение иммунитета. Нарушение числа форменных элементов может явиться следствием прямого разрушения клеток в кровяном русле, повреждения процессов клеточного деления и созревания в кроветворных органах, поступления зрелых элементов в кровь. Наиболее частыми проявлениями гематотоксичности являются: нарушение свойств гемоглобина (метгемоглобинемия, карбоксигемоглобинемия), анемии (в том числе гемолитические), тромбоцитопении, лейкопении, лейкемии.

Одна из важнейших функций крови - транспорт кислорода от легких к тканям. Транспорт кислорода осуществляется двумя способами: в форме соединения (гемоглобином) и в форме раствора (плазмой). В процессе жизнедеятельности железо гемоглобина постоянно окисляется, превращаясь из двухвалентной в трёхвалентную форму. Гемоглобин, железо которого трёхвалентно, называется метгемоглобином. Метгемоглобин не участвует в транспорте кислорода, поэтому в нормальных эритроцитах постоянно идёт процесс восстановления образующегося метгемоглобина в гемоглобин. Эритроциты, содержащие метгемоглобин, склонны к гемолизу. Физиологический уровень метгемоглобина в крови - менее 1%. Высокое содержание метгемоглобина, развивающееся, как правило, в результате действия некоторых токсикантов, приводит к нарушению кислородтранспортной функции крови, а спустя некоторое время и гемолизу, что сопровождается снижением парциального давления кислорода в тканях, развитию тяжёлой гипоксии. Метгемоглобинемией называется состояние, при котором в крови определяется более 1% метгемоглобина. Метгемоглобинемия бывает врождённой и приобретённой. Приобретенная метгемоглобинемия развивается в результате действия на организм некоторых лекарств, промышленных и экотоксикантов, которые либо непосредственно окисляют железо, входящее в структуру гемоглобина, либо метаболизируют в организме с образованием реактивных продуктов, обладающих этим свойством (альфа нафтиламин, аммония нитрат, бензол, динитрофенол, оксиды азота, нитриты, нитраты, анилин).

В таблице 3.5 приведен перечень основных метгемоглобинообразователей.

Таблица 3.5 - Перечень основных метгемоглобинообразователей

Наименование вещества	Наименование вещества	Наименование вещества
Аллоксон	лидокаин	сульфонамиды
Альфа нафтиламин	метиленовый синий	дапсон
Аминофенол и его производные	нафтиламин	пронтозил
Аммония нитрат	нитриты,	пульфаниламидаы
Анилин и его производные	нитраты, в том числе органические	пульфатаiazол
Антипирин	нитропрурид натрия	пульфоны
Арсин	нитрофураны	тетралин
Наименование вещества	Наименование вещества	Наименование вещества
Ацетанилид	нитроглицерин-нитрофенол	тринитротуол
Бензол и его производные, в том числе нитропроизводные	озон	трионал
Бензокаин	оксиды азота	фенацетин
Диаминодифенилсульфон	пара-аминопропиофенол	фенолы
Диметиламин	пара-толуидин	фенилендиамин
Динитрофенол	перекись водорода	фенилгидразин
Динитротолуол	плазмохин	хлораты
Гидразин	пиридин	хлоранилин
Гидрохинон	пирогаллол	хлорбензол
Гидроксиламин	сульфанол	хлорнитробензол

Нейротоксичность - свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать нарушение структуры и/или функций нервной системы.

В основе развивающегося токсического процесса может лежать повреждение любого структурного элемента нервной системы путем модификации пластического, энергетического обменов, нарушения генерации, проведения нервного импульса по возбудимым мембранам, передачи сигнала в синапсах. Нейротоксичность может быть проявлением прямого, и опосредованного повреждением других органов и систем, действия токсикантов на нервную систему. Нейротоксичность присуща большинству известных веществ. Все образования ЦНС и ПНС представляют собой потенциальную мишень для действия токсикантов. Поэтому практически любая острая интоксикация в той или иной степени сопровождается нарушениями функций нервной системы.

Нервная система - это сложная система, обеспечивающая межклеточное взаимодействие и контролирующая большинство функций организма. Движение, мышление, зрение, слух, деятельность сердца, дыхание и другие физиологические процессы контролируются сложноорганизованной системой нервных клеток, нервных волокон, воспринимающих раздражение структур, синаптических контактов, нейрогормонов, нейромедиаторов. Нервная система представлена двумя отделами - центральным (центральная нервная система - ЦНС) и периферическим (периферическая нервная система - ПНС). Анатомические структуры, входящие в ЦНС - это головной мозг, оптические нервы, спинной мозг. ПНС представлена структурами автономной и соматической нервной системы.

Нейротоксиканты, как и другие ксенобиотики, попадают в организм ингаляционно, через рот или кожу. Ряд веществ могут действовать несколькими путями. Важнейшим условием прямого действия нейротоксиканта на ЦНС является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Вещества, не проникающие через ГЭБ, могут вызывать токсические эффекты на периферии, главным образом в области синаптических контактов нервных волокон с иннервируемыми клетками органов, вегетативных и чувствительных ганглиев.

Нейротоксический процесс проявляется в форме нарушений моторных, сенсорных функций, эмоционального статуса, интегративных функций мозга, таких как память, обучение. Часто нарушается зрение, слух, тактильная и болевая чувствительность и т.д. Сенсомоторные нарушения приводят к появлению мышечной слабости, парезов и параличей. Повреждение механизмов регуляции функций жизненно важных органов и систем (дыхательной, сердечно-сосудистой) порой заканчивается гибелью отравленных.

Острые нейротоксические процессы в ЦНС проявляются либо **гиперактивацией нервных структур** (возбуждение, судорожный синдром), либо их угнетением (заторможенность, оглушенность, утрата сознания), либо дезорганизацией высшей нервной деятельности с развитием транзиторного **психодислептического состояния** (неадекватные эмоции, иллюзии, галлюцинации, бред и т.д.). При острой интоксикации любым центральным нейротоксикантом, в зависимости от действующей дозы, можно наблюдать отдельные признаки каждого из упомянутых эффектов.

Хронически протекающие нейротоксические процессы обусловлены длительным или, реже, однократным действием токсикантов, преимущественно нарушающих пластический (свинец, тетраэтилсвинец, триметилолово, таллий, ртуть, ТОКФ и др.) или энергетический (оксид углерода) обмен. Их развитие часто сопряжено с альтерацией структурных элементов нервной системы: нейронов, их дендритов и аксонов, миелина, миелинообразующих клеток, эндотелиальных клеток.

Центральные хронические нейротоксические процессы, как правило, мало специфичны. Однако при интоксикациях некоторыми веществами

(тетраэтилсвинец) периоду развития хронических эффектов предшествует достаточно специфичная клиника острого нарушения функций мозга.

Периферические нейротоксические эффекты проявляются стойкими нейропатиями. Вследствие того, что репаративные возможности нервной системы относительно малы, даже острые интоксикации могут сопровождаться развитием вялых, длительно текущих расстройств.

В таблице 3.6 дан перечень токсикантов, избирательно действующих на отдельные структурные элементы нервной системы, а в таблице 3.7 показаны проявления нейротоксического действия ксенобиотиков.

Таблица 3.6 – Токсиканты, избирательно действующие на отдельные структурные элементы нервной системы

Элементы нервной системы	Наименование вещества
Тела нервных клеток и дендриты	соединения ртути, марганец, алюминий, глутамат, цианиды, таллий
Аксоны	тетродотоксин, сакситоксин, вератрин, н-гексан, сероуглерод, колхицин, акриламид, перитроиды, триортокрезилфосфат
Синапсы	фосфорорганические соединения, карбаматы, хинуклединилбензилаты, бициклофосфаты, норборнан, пикртоксинин, диэтиламин лизергиновой кислоты, канабинол, фенамин, ботулотоксин, тетанотоксин
Миелиновая оболочка	Гексахлорфенол, триэтилово, теллур

Таблица 3.7 - Некоторые проявления нейротоксического действия ксенобиотиков

Биологические эффекты	Нейротоксическое действие
Общие эффекты	утомление, потеря аппетита, ступор, наркоз, кома
Двигательные нарушения	слабость, тремор, подергивания отдельных групп мышц, нарушение координации движений, нарушение рефлексов, параличи, судороги

Биологические эффекты	Нейротоксическое действие
Сенсорные нарушения	ощущение раздражения глаз, слизистых, кожи, парестезии, тактильные нарушения, болевой синдром, нарушения зрения, нарушения слуха
Нарушение когнитивных функций	нарушение памяти, нарушение речи, нарушение обучения
Нарушение сознания и эмоций	нарушение сна, раздражительность, беспокойство, депрессия, спутанность сознания, напряженность, иллюзии, галлюцинации, бред

Гепатотоксичность - свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структурно-функциональные нарушения печени.

Известен широкий круг веществ, обладающих гепатотоксичностью. К их числу относятся природные соединения, продуцируемые растениями, грибами, микроорганизмами, минералы, продукты химической и фармацевтической промышленности, отходы этих видов производственной деятельности.

Высокая чувствительность печени к химическим соединениям определяется несколькими обстоятельствами. Во-первых, вещества, проникающие в организм через желудочно-кишечный тракт, прежде всего, поступают именно в печень; таким образом, это первый орган, стоящий на пути ксенобиотика, резорбировавшегося во внутренние среды организма. Во-вторых, печень - основной орган, ответственный за метаболизм чужеродных веществ. Поскольку это нередко сопряжено с образованием высоко реакционноспособных промежуточных продуктов и инициацией свободно-радикальных процессов.

Патологические состояния печени химической этиологии можно отнести к одному из двух классов: цитотоксические и холестатические. Независимо от действующего фактора формируется ограниченное количество патологических реакций, среди которых важнейшие: стеатоз, некроз, холестаза, фиброз (цирроз), канцерогенез. Цитотоксические повреждения печени проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом. Холестатические - нарушением секреции желчи, развитием желтухи. Как правило, токсические гепатопатии носят смешанный характер.

Стеатоз, или жировое перерождение печени, - это состояние, характеризующееся избыточным накоплением жира в гепатоцитах. Одновременно отмечается снижение содержания в плазме крови липидов и липопротеидов. Стеатоз часто является самым ранним проявлением токсического повреждения органа.

Некроз - это дегенеративный процесс, приводящий к клеточной гибели. Некротические изменения, развивающиеся под действием токсикантов, могут

затрагивать лишь отдельные участки печени (фокальный некроз), либо всю массу органа (тотальный некроз).

Наиболее изученными токсикантами, выбывающими стеатоз и некроз гепатоцитов, являются четырёххлористый углерод, хлороформ, бромбензол, фосфор, афлатоксины, диметилнитрозамин, пурамицин, алкалоиды пирролизидинового ряда, бериллий.

Холестаз проявляется нарушением процесса желчевыведения, усилением проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункцией микроворсинок эпителия жёлчных ходов, обеспечивающих ток желчи. Воспаление или закупорка желчных ходов также приводят к задержке желчи в печени, что в свою очередь сопровождается развитием желтухи.

Фиброз - конечный результат хронически протекающих патологических процессов, развивающихся в печени при воздействии токсикантов. В поврежденном органе появляются коллагеновые тяжи, разрушающие нормальную структуру органа, нарушающие внутрипеченочный кровоток, желчеотделение. Клинически это проявляется синдромом портальной гипертензии. Механизм явления не ясен. Наиболее часто цирроз развивается при алкоголизме и хронической интоксикации галогенированными углеводородами (CCl₄, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан и др.).

Канцерогенез наблюдается при действии целого ряда природных и промышленных токсикантов. Для большинства веществ механизм канцерогенного действия не установлен. Многие гепатотоксиканты выступают в роли инициаторов опухолевого роста, вызывая структурные повреждения молекул ДНК.

В таблице 3.8 приведены вещества, обладающие гепатоксичностью.

Таблица 3.8 - Вещества, обладающие гепатоксичностью

Группа	Наименование вещества
Производственные токсиканты	
Алифатические углеводороды	Гептан
Алкоголи	Алиловый спирт, этиловый спирт, этиленхлоргидрин, гептиловый спирт, этиленгликоль и его производные.
Эфиры и эпоксисоединения	Диоксан, эпихлоргидрин, этиленоксид, тиоловый эфир
Ацетаты	Метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопропил-ацетат, бутил-ацетат, амилацетат, этилсалициллат
Алифатические галогенированные углеводороды	Четырёххлористый углерод, хлороформ, дибромхлорпропан, дихлорэтан, дибромэтан, этилендибромид, этилендихлорид, метилбромид, метилхлорид, пропиленхлорид, те

Группа	Наименование вещества
	трахлорэтан, тетрахлорэтилен, трихлорэтан, винилхлорид
Карбоновые кислоты и их ангидриды	Фталиевый ангидрид
Алифатические амины	Этаноламин, этилендиамин
Цианиды и нитрилы	Ацетонитрил, акрилонитрил
Ароматические углеводороды	Бензол, дифенил, нафтаден, стирол, толуол, ксилол
Фенол и его производные	Фенол, крезол
Группа	Наименование вещества
Ароматические галогенированные углеводороды	Бензилхлорид, хлорированные дифенилы, хлорированный бензол, хлорированные нафталины, полихлорированные бифенилы, полибромированные бифенилы
Ароматические амины	2-ацетиламинофлюоран, 3,3-дихлорбензидин, 4-диметиламиноазобензол, 4,4-метиленбис (2-хлоранилин)
Нитросоединения	Динитробензол, динитротолуол, динитрофенол, нитробензол, нитропарафины, нитрофенол, пикриновая кислота, нитрометан, тринитротолуол, 2-нитропропан
Другие нитросоединения	Диметилнитрозамин, диметилформаид, этилендиамин, гидразин и его производные, пиридин, диметилацетиамид
Различные органические соединения	Р-пропиолактон, сероуглерод, диметил сульфат, меркаптаны, тетраметилтиурам дисульфид
Галогены	Бром
Элементы и их соединения	Мышьяк, бериллий, висмут, бор, кадмий, хром, медь, германий, железо, никель, фосфин, фосфор, пирогаллол, селен, таллий, олово
Пестициды	Дипиридины (паракват, дикват), ДДТ
Природные соединения	
Растительного происхождения	Альбитоцин, циказин, иктерогенин, сафрол, танниновая кислота
Микотоксины	Афлатоксины, охратоксины, рубратоксины, стеригматоксины, аманидин, фаллоидин и др.
Бактериальные токсины	Экзотоксины группы клостридиум, гемолитического стрептококка, этионины

Группа	Наименование вещества
Медикаментозные средства	
Антибиотики	Хлорамфеникол, рифампицин, тетрациклин, нитрофураны, сульфониламидные препараты и др.
Фунгициды	Гризеофульвин, амфотерицин, 5-флюороцитозин и др.
Протозооциды	Эметин, метронидазол и др.
Противотуберкулезные средства	Циклосерин, изониазид, рифампицин, р- аминosalлициловая кислота
Противовирусные средства	Циторабин, видарабин
Группа	Наименование вещества
Эндокринные препараты	Антитиреоидные средства, стероидные препараты
Анестетики	Галотан, метоксифлюран, эфиры, хлороформ, циклопропан
Психотропные препараты	Фенотиазины, тиоксантены, бутирофеноны, бензодиазепины, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты
Антиконвульсанты	Фенитоин, фенобарбитал, метадион
Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	Ацетаминофен, салицилаты, индометацин, фенилбутазон, ибупрофен, фенилбутазон
Сердечно-сосудистые средства	Антикоагулянты, хинидин, прокаинамид, веропамил, нифедипин, метилдофа, каптоприл, диуретики, антиангинальные средства и др.
Противоопухолевые препараты	
Разные	Колхицин, аллопуринол, циметидин, дисульфирам, витамин А, БАЛ, пеницилламин и др.

Нефротоксичность - свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структурно-функциональные нарушения почек.

Нефротоксичность может проявляться, как вследствие прямого взаимодействия химических веществ (или их метаболитов) с паренхимой почек, так и опосредованного действия, главным образом через изменения гемодинамики, кислотно-основного равновесия внутренней среды, массивное образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, подлежащих выведению через почки (гемолиз, рабдомиолиз). Перечень известных веществ, оказывающих опосредованное токсическое действие на почки значительно шире и включает

более 300 наименований (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, трихлорэтилен, хлороформ, толуол, стирол, этиленгликоль, диэтиленгликоль, мышьяк, висмут, кадмий, медь, золото, свинец, литий, ртуть и др.)

Высокая чувствительность почек к действию токсикантов определяется:

- высокой интенсивностью почечного кровотока и чувствительностью органа к гипоксии;
- способностью концентрировать ксенобиотики в процессе образования мочи;
- обратной резорбцией части экскретируемых ксенобиотиков в клетки эпителия почечных канальцев;
- биотрансформацией ксенобиотиков, сопровождающейся в ряде случаев образованием высокотоксичных промежуточных продуктов.

Механизмы нефротоксичности имеют биохимическую, иммунологическую и гемодинамическую природу. Поражение органа многими токсикантами носит смешанный характер.

Основными проявлениями поражения почек токсикантами являются:

- появление крови в моче (гематурия) вследствие повреждения стенки капилляров клубочков;
- появление белка в моче более 0,5 г в суточной пробе (протеинурия);
- уменьшение количества отделяемой мочи - менее 600 мл в сутки (олигурия);
- повышение в плазме крови содержания азотсодержащих низкомолекулярных веществ, таких как мочевины, креатинин, β_2 -микроглобулины и т.д. (азотемия);
- общий отёк, что в отсутствие сердечной недостаточности или цирроза печени указывает на резкое снижение содержания белка в крови (гипоальбуминемия);
- гипертензия, развивающаяся вследствие гломерулосклероза.

Эти проявления комбинируются в определенные синдромы. Основными синдромами, развивающимися в результате острых или хронических интоксикаций являются:

- острая почечная недостаточность, характеризующаяся острым угнетением функций почек с азотемией и, часто, олигурией;
- хроническая почечная недостаточность - перманентное нарушение функций почек с азотемией, ацидозом, анемией, гипертензией и рядом других нарушений;
- быстро прогрессирующий гломерулонефрит, проявляющийся гематурией и олигурией, приводящий к почечной недостаточности в течение нескольких недель.

3.5 ВЛИЯНИЕ ДИОКСИНОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

3.5.1 ТОКСИЧНОСТЬ ДИОКСИНОВ

В ходе любого химического процесса, в котором хлор вступает в контакт с каким-либо органическим соединением при небольшом нагреве, образуются яды, вещества диоксинового ряда. Эти вещества вызывают множество тяжелых заболеваний: поражают нервную систему и внутренние органы, являясь сильнейшими канцерогенами. Многие гербициды и пестициды, используемые в сельском хозяйстве, а также некоторые виды химического оружия относятся к диоксиновой группе. К тому же эти вещества обладают удивительной живучестью - для их полного разложения требуются столетия.

Не известен ни один многоклеточный организм, способный перерабатывать или оперативно выводить эти чужеродные вещества. Живые организмы накапливают диоксины, причем поглощение или накопление даже очень малого их количества приводит к заболеваниям или смерти. По официальному мнению ученых Агентства по охране окружающей среды США (USA EPA), безопасной концентрации диоксинов не существует. Только их полное отсутствие может обеспечить безопасность для жизни. Диоксины и диоксиноподобные вещества - это чужеродные живым организмам соединения, выбрасываемые с продукцией или отходами целого ряда технологий. Они непрерывно и во все возрастающих масштабах генерируются человечеством в последние полвека, выбрасываются в природную среду и накапливаются в ней. Этот процесс не знает ни пределов насыщения, ни национальных границ. Диоксины никогда не были целевой продукцией человеческой деятельности, а лишь сопутствовали ей в виде микропримесей.

Микропримеси диоксинов в различных продуктах, используемых человеком, могут стать одной из причин долговременного заражения биосферы. Эта опасность несравненно более серьезна, чем загрязнение окружающей среды другими высокотоксичными веществами, например, хлорорганическими пестицидами. В настоящее время ситуация такова, что концентрация диоксинов в гидросфере и литосфере может достичь критических значений, при которых все человечество окажется под угрозой вымирания.

В большую группу диоксиновых соединений входят полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД), полихлорированные дибензофураны (ПХДФ), полихлорированные ароматические соединения, такие, как полихлорированные бифенилы (ПХБ), полихлорированные нафталины и другие вещества.

«Полихлорированные дифенилы» означают ароматические соединения, образованные таким образом, что атомы водорода в молекуле дифенила (два бензольных кольца, соединенных вместе одной углерод-углеродной связью) могут быть замещены атомами хлора, число которых доходит до десяти.

«Полихлорированные дибензо-*n*-диоксины» и «полихлорированные дибензофураны» представляют собой трехъядерные ароматические соединения, образованные двумя

бензольными кольцами, соединенными двумя атомами кислорода в случае полихлорированных дибензо-*n*-диоксинов и одним атомом кислорода и одной углерод-углеродной связью в случае полихлорированных дибензофуранов, и атомы водорода которых могут быть заменены атомами хлора, число которых доходит до восьми.

Диоксины являются универсальным клеточным ядом и поражают все виды животных и большинство растений. Особая опасность этих ядов заключается в том, что они чрезвычайно устойчивы к химическому и биологическому разложению, сохраняются в окружающей среде в течение десятков лет и беспрепятственно переносятся по пищевым цепям (водоросли - планктон - рыба - человек; почва - растения - травоядные животные - человек).

ПХДД, ПХДФ и ПХБ можно обнаружить практически везде. Они найдены в воздухе, воде, почве, донных отложениях, рыбе, мясе, молоке, овощах и т.д. Наиболее высокие концентрации диоксинов обнаруживаются в почве, донных отложениях и биоте, в воде и воздухе они обычно более низкие, так как в твердом состоянии они тяжелее воды, нерастворимы и нелетучи. Эти вещества выделены в особую группу «суперэкоксикантов». Они избирательно и очень прочно блокируют так называемый Ah-рецептор - ключевую точку в иммунно-ферментной системе всех теплокровных и, если говорить более обще, аэробных (дышащих воздухом) живых организмов.

Источниками диоксинов могут являться промышленные предприятия практически всех отраслей промышленности. Главные из них - химическая, нефтехимическая, цветная металлургия, целлюлозно-бумажная промышленность. Однако главное правило, которое нельзя забывать: диоксины появляются только там, где используется хлор.

Многие агенты из группы диоксинов являются высокотоксичными соединениями. ПХДД по своей токсичности превосходит такие известные яды, как стрихнин, кураре, синильная кислота, уступая лишь ботулиническому, столбнячному и дифтерийному токсинам.

Расчетная средняя смертельная доза диоксина для человека при однократном поступлении в организм составляет 70 мкг/кг массы тела (около 0,5 мг на среднего человека весом в 70 кг), а минимально действующая ориентировочно 1 мкг/кг, что существенно меньше соответствующей дозы известных синтетических ядов. Порог хронического общетоксического действия диоксина для человека находится на уровне 75 пг/кг/день. Принимая во внимание, что расчетные величины токсичных для человека доз обычно прогнозируются с запасом, предполагается, что безопасная доза (наибольшая, не вызывающая вредных последствий при ежедневном поступлении в течение всей жизни) может составлять 0,1...10 пг/кг/день. Собственно, эти цифры и соответствуют указанной выше средней смертельной дозе.

В лабораторных экспериментах на млекопитающих было показано, что ПХДД поражает различные органы и их системы. У крыс, мышей и кроликов повреждается преимущественно печень, у морских свинок вилочковая железа (тимус) и лимфатические ткани, у нечеловекообразных обезьян кожа. Вообще

действие диоксинов разнообразно и они способны вызывать патологические изменения в эпителиальных тканях. Специальными исследованиями установлено, что у различных видов животных ПХДД вызывает резко выраженный синдром истощения, который проявляется в потере массы тела. У всех видов животных, на которых испытывалось воздействие диоксинов, эффект ПХДД даже в сублетальных дозах проявляется в гепатотоксичности (т.е. в морфологических и функциональных изменениях клеток печени), иммунотоксичности (атрофии тимуса и лимфопролиферативных органов и угнетении клеточного и гуморального иммунитета, нарушении дифференциации тимоцитов в иммунокомпетентные Т-лимфоциты), миелотоксичности (подавлении функции кроветворения в костном мозге). Очень важный аспект действия диоксинов влияние на ферментные системы. Было показано, что у различных видов лабораторных животных ПХДД в зависимости от дозы способен оказывать индуцирующее или ингибирующее влияние на ферменты метаболизма и биотрансформации. Кроме того, как результат гепатотоксичности, наблюдаются изменения активности ряда ключевых ферментов печени.

Воздействие диоксинов ведет к повышению активности особого фермента - синтетазы аминолевулиновой кислоты, что вызывает нарушения порфиринового обмена (повышенная фоточувствительность кожи) в следствии накопления в печени (а при длительных воздействиях в почках и в селезенке) и увеличение их экскреции. Диоксины снижают уровни накопления в печени необходимого для дифференциации тканей [витамина А](#).

К тяжелым и трудно предсказуемым последствиям ведет и нарушение обмена холестерина, вызванное диоксиновыми интоксикациями. Именно холестерин является основой формирования кортикостероидов, мужских и женских половых гормонов, т.е. тех эндокринных факторов, которые в значительной степени определяют обменные процессы, рост организма, его половое и общее развитие, возможность адаптации, и в конечном итоге возможность жить [10].

В последние годы ряд зарубежных специалистов склоняется к мнению о том, что диоксины вызывают ускоренное старение организма. Основание тому сокращение средней продолжительности жизни у лиц, имеющих длительный контакт с этими веществами. Если принять во внимание то, что диоксины и диоксинподобные соединения оказывают отмеченные выше расстройства жизнедеятельности в концентрациях, значительно более низких, чем истинные гормоны, то нельзя не согласиться с авторами, определяющими эти соединения как «гормоны дезадаптации», «гормоны преждевременного старения», «энвайронментальные гормоны», «эндокринные дизрупторы» [11]. Причем речь может идти не только об индивидууме, но и о популяции в целом. В итоге возникает отставание в развитии (если речь идет о ребенке), преждевременное старение с появлением у молодых людей широкого спектра заболеваний, свойственных старческому возрасту. Перечислим перечень

общих признаков и симптомов, которые развиваются у людей вследствие контакта с диоксинами:

- кожные проявления;
- системные эффекты;
- неврологические эффекты;
- нарушения репродуктивной функции.

Учитывая широкий спектр заболеваний, причинно связанных с воздействием диоксинов и диоксиноподобных соединений, в настоящем разделе целесообразно привести их сокращенный список (табл. 3.9).

Таблица 3.9 - Влияния диоксинов и диоксиноподобных соединений на здоровье человека [12]

Биологический эффект	Влияние
Злокачественные новообразования	Саркомы мягких тканей; рак легкого, молочной железы, желудка, печени; неходжкинская лимфома
Репродуктивная токсичность (мужчины)	Снижение количества сперматозоидов; атрофия семенников; аномальное развитие мужских половых желез; изменение уровня мужских гормонов (снижение тестостерона и андрогена); снижение либидо (полового влечения); феминизация
Репродуктивная токсичность (женщины)	Гормональные изменения; снижение фертильности; нарушение хода и неблагоприятный исход беременности (самопроизвольные выкидыши, неспособность поддержания беременности); дисфункция яичников (ановуляция, нарушения менструального цикла); эндометриоз
Влияние на плод	Врожденные дефекты (волчья пасть), гидронефроз; нарушения развития половых органов; структурные изменения в строении женских половых органов; задержка полового созревания; неврологические нарушения; замедление и нарушение развития
Кожные заболевания	Хлоракне; гиперпигментация; гирсутизм (избыточное оволосение); старческий кератоз; болезнь Пейронье (уплотнение белочной оболочки и перегородки полового члена, что приводит к его деформации при эрекции)
Метаболические и гормональные нарушения	Изменение толерантности к глюкозе и снижение уровня инсулина, что приводит к увеличению риска возникновения диабета; изменение липидного метаболизма и повышение

Биологический эффект	Влияние
	содержания липидов, холестерина и триглицеридов в крови; изменение метаболизма порфиринов; потеря веса, истощение; изменения содержания гормонов щитовидной железы
Повреждения центральной и периферической нервной систем	Повышенная раздражительность и нервозность; снижение кожной чувствительности; нарушение неврологического развития с последующим снижением способности к обучению
Повреждения печени	Цирроз; увеличение размеров печени; повышение уровня ферментов
Нарушения иммунной системы	Уменьшение размеров вилочковой железы; увеличение Т4-субпопуляции Т-лимфоцитов, увеличение соотношения тироксина и ТСГ - клеток; повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям; увеличение риска развития рака
Нарушения в системе органов дыхания	Повышенная чувствительность к раздражающим агентам; снижение функции легких; трахеобронхит.
Другие нарушения	Потеря аппетита; тошнота; нарушения кровообращения и болезни сердца

В комментариях к этой таблице следует указать, что список перечисленных заболеваний неполон.

Основные заболевания, вызываемые диоксиновым отравлением, - хлоракне и расстройство печени. Первый признак отравления диоксинами - заболевание хлоракне, тяжелая форма угрей, уродующих кожу. Хлоракне характеризуется комедонами в виде черных точек, которые появляются на 10-14 день, а часто и много позже. Заболевание может длиться годами, и практически не поддается медикаментозному лечению. В конечном итоге рубцевание кожи и образование заметных шрамов приводит к обезображиванию внешности больных. Частыми сопутствующими заболеваниями являются тяжелые изменения во внутренних органах (в особенности, в печени, почках, поджелудочной железе, нервной системе), слабость в ногах, сильная боль в мышцах и суставах, [головые боли](#), ярко выраженная утомляемость и раздражительность, которые могут, длиться годами.

Экспериментально доказано, что диоксины способны попадать в организм детей с молоком матери. В регионах, где производят или широко используют диоксиносодержащие вещества, отмечен высокий уровень содержания диоксинов в грудном молоке. Это приводит к тому, что огромное количество детей уже в раннем возрасте оказываются либо

заболевшими хлоракне или болезнью Юшо, либо подвергаются риску пострадать от этих заболеваний в будущем. Кроме того, воздействие диоксинов на человека приводит к таким врожденным дефектам, как анэнцефалия (отсутствие мозга), «заячья губа» и некоторые другие.

Высокое содержание диоксинов в грудном молоке вызывает так называемое «заболевание крови новорожденных». Из результатов исследований датских ученых стало очевидно, что именно диоксины приводят к уменьшению содержания в крови [витамина К](#), необходимого для свертываемости крови.

3.5.2 ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ДИОКСИНОВ В ОРГАНИЗМ И ТРОФИЧЕСКИЕ ЦЕПИ

Непреднамеренное образование и выброс дибензо-*n*-диоксинов и дибензофуранов, гексахлорбензола и полихлорированных дифенилов происходят при осуществлении термических процессов в присутствии органического вещества и хлора в результате неполного сгорания или прохождения химических реакций. В приводимые ниже категории включены промышленные источники, способные привести к сравнительно высокому уровню образования таких химических веществ и их выбросам в окружающую среду:

- установки для сжигания отходов, включая установки для совместного сжигания бытовых, опасных или медицинских отходов или осадка сточных вод;
- цементные печи для сжигания опасных отходов;
- производство целлюлозы с использованием элементарного хлора или образующих элементарный хлор химических веществ для отбеливания;
- термические процессы в металлургической промышленности - вторичное производство меди; агломерационные установки на предприятиях чугуна и сталелитейной промышленности; вторичное производство алюминия; вторичное производство цинка.

Непреднамеренное производство и выброс дибензо-*n*-диоксинов и дибензофуранов, гексахлорбензола и полихлорированных дифенилов также могут иметь место в случае источников, подпадающих под следующие категории:

- открытое сжигание отходов, включая сжигание мусора на полигонах ТБО;
- термические процессы на предприятиях металлургической промышленности, не упомянутые выше;
- источники, связанные с процессами сжигания в домашних хозяйствах;
- сжигание ископаемых видов топлива в котлах коммунальной системы и в промышленных котлах;

– установки для сжигания древесины и других видов топлива из биомассы;

– конкретные процессы производства химических веществ, сопряженные с выбросом непреднамеренно образующихся стойких органических загрязнителей, прежде всего производство хлорфенолов и хлоранила;

– крематории;

– транспортные средства, прежде всего работающие на этилированном бензине;

– пункты уничтожения туш животных;

– крашение (с использованием хлоранила) и отделка (при помощи экстрагирования щелочью) в текстильной и кожевенной промышленности;

– установки для переработки отслуживших свой срок автомобилей;

– обработка медных кабелей тлеющим огнем;

– предприятия по переработке отработанных масел.

Сочетание химической и биологической стабильности веществ типа диоксина с высокой липофильностью приводит к широкому их распространению в объектах окружающей среды. Вследствие низкой летучести, высокой сорбционной способности, низкой растворимости в воде транспортировка этих веществ в окружающей среде осуществляется главным образом посредством твердых частиц, сорбирующих яды на своей поверхности (атмосферная пыль, почва, донные отложения, суспендирование в воде и пр.). Учитывая основной путь перемещения диоксинов в природе: источник → воздушная среда → вода → почва → растения → молочный скот → молочные продукты → человек → грудное молоко кормящей матери → новорожденный ребенок, - именно последний оказывается основным «потребителем» этих супертоксикантов, поскольку на каждом этапе пищевой цепи происходит многократное нарастание концентрации токсикантов (биомагнизация).

Через почву, с загрязнениями воды и воздуха диоксины поглощаются растениями, водными и почвенными организмами, которые служат пищей птицам, рыбам и млекопитающим, и, в конце концов, поступают в рацион человека.

Таким образом, поступление диоксинов в организм человека осуществляется через потребление загрязненных ими пищевых продуктов, с вдыхаемым воздухом, питьевой водой и через кожные покровы. При этом количество попадающего в организм токсиканта в процентном соотношении составляет 94,77; 5,0; 0,2; 0,03 соответственно. Отсюда понятно, что главным путем поступления диоксинов в организм человека является алиментарный, т.е. через продукты питания, с которыми население получает основное (примерно 95 %) количество диоксина. Особо сильно загрязнены диоксинами морепродукты, в частности рыба; попав в водную среду, эти токсиканты накапливаются в тканях гидробионтов, где их концентрация в десятки и сотни тысяч раз превышает содержание в

гидросфере. Считается, что жители Швеции и Финляндии 63 % собственно диоксинов и 42 % фуранов получают через рыбные продукты. Концентрированные молочные продукты (масло, сыр) и мясо крупного рогатого скота, яйца и мясо птиц, также могут содержать большое количество диоксинов. Кроме того, эти токсиканты могут попадать в организм из воздуха и с пылью. Питательная же вода существенного вклада в общее количество диоксинов, поступающих в организм, не вносит.

Известный немецкий специалист в определении диоксинов, поступающих из окружающей среды, П. Фюрст, указывает еще на один путь попадания этих токсикантов в организм человека - табачный дым [13].