

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НИЖЕГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. Р.Е. АЛЕКСЕЕВА»

ТОКСИКОЛОГИЯ: промышленные и экологические аспекты

*Рекомендовано Учёным советом Нижегородского государственного
технического университета им. Р.Е. Алексеева
в качестве учебного пособия для студентов технических вузов
всех направлений подготовки и форм обучения*

Нижегород 2019

УДК 615.9
ББК 20.1+ 54.194
Т 517

АВТОРЫ:

В.М. Смирнова, А.В. Борисов, Г.Н. Борисова, Е.Г. Ивашкин

Рецензент

доктор биологических наук, профессор *Е. Б. Романова*

Т 517 **Токсикология: промышленные и экологические аспекты:** учеб. пособие / В.М. Смирнова [и др.]; Нижегород. гос. техн. ун-т им. Р.Е. Алексеева. – Нижний Новгород, 2019. – 240 с.

ISBN 978 – 5 – 502 – 01168 – 6

Дана краткая история токсикологии как науки, представлена ее современная структура. Специальные главы учебного пособия посвящены основным понятиям и классификациям, используемым в токсикологии, современным представлениям действия вредных веществ (ядов) на организм. Рассмотрен патогенез интоксикаций в зависимости от разных факторов. Изложены основные параметры токсикометрии и закономерности токсикокинетики вредных веществ, биотрансформация соединений и особенности воздействия на отдельные органы и системы человека. В главах токсикологической химии приведены зависимости качественных и количественных характеристик развивающегося токсического процесса от строения действующего вещества. Отдельные главы учебного пособия посвящены проблемам профилактической, промышленной и экологической токсикологии.

Проанализированы зависимости развития отравлений от факторов производственной среды, рассмотрены вопросы санитарно-гигиенического нормирования содержания вредных веществ в различных средах. Представлены основные типы экотоксикантов, их источники и обусловленные ими стрессы, рассмотрены современные подходы к оценке риска. Материал учебного пособия содержит контрольные тесты и практические задания.

Предназначено для студентов всех направлений подготовки и форм обучения, для выполнения разделов выпускных квалификационных работ «Безопасность жизнедеятельности», «Безопасность и экологичность производства».

Рис. 42. Табл. 39. Библиогр.: 57 назв.

УДК 615.9
ББК 20.1 + 54.194

ISBN 978 – 5 – 502 – 01168 – 6

© Нижегородский государственный
технический университет
им. Р.Е. Алексеева, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений	6
Предисловие	7
1. Токсикология как наука	9
1.1. Предмет науки токсикологии. Краткая история токсикологии. Цель и задачи токсикологии.....	9
1.2. Классификация токсикантов, ядов и их воздействий.....	16
1.3. Краткая характеристика отдельных групп токсикантов.....	25
1.3.1. Неорганические соединения естественного происхождения.....	25
1.3.2. Органические соединения естественного происхождения.....	26
1.3.3. Синтетические токсиканты.....	27
1.3.4. Токсиканты биологического происхождения. Бактериальные токсины.....	30
2. Характеристика действия вредных веществ	34
2.1. Общие положения. Токсические эффекты и действия.....	34
2.2. Формы проявления токсического процесса на разных уровнях организации жизни	36
2.3. Интоксикация. Виды и классификация отравлений. Фазы и периоды отравлений	38
2.4. Виды возможного действия промышленных ядов.....	46
3. Факторы, определяющие развитие отравлений	49
3.1. Связь характера взаимодействия токсичного вещества с организмом от различных факторов.....	49
3.2. Влияние биологических особенностей организма	52
3.3. Зависимость развития отравлений от факторов внешней среды. Влияние факторов производственной среды.....	55
3.4. Комбинированное и комплексное действие токсичных веществ. Формы воздействия	58
4. Токсикометрия. Параметры и основные закономерности	62
4.1. Экспериментальные параметры токсикометрии	62
4.2. Производные параметры токсикометрии.....	63
4.3. Классификация вредных веществ с учетом показателей токсикометрии.....	66
4.4. Токсодоза. Зависимость «доза-эффект».....	66
4.5. Фактор времени и токсический эффект. Интермиттирующие воздействия вредных веществ.....	70
4.6. Способность к кумуляции и адаптации (привыкание) к ядам.....	72

4.7. Санитарно-гигиеническое нормирование. Принципы гигиенического нормирования.....	75
5. Токсикодинамика. Поступление токсикантов в биосистемы....	81
5.1. Теория рецепторов токсичности.....	81
5.1.1. Термодинамика биосистем. Термодинамические аспекты токсичности.....	82
5.1.2. Фундаментальные свойства живых систем.....	83
5.1.3. Теория рецепторов токсичности.....	84
5.2. Пути проникновения токсикантов в живые системы.....	94
5.3. Типы и механизмы воздействия токсикантов на организм	99
6. Токсикокинетика. Закономерности взаимодействия организма с ксенобиотиками.....	103
6.1. Проникновение и транспорт веществ через биологические барьеры.....	104
6.2. Резорбция ксенобиотиков.....	111
6.3. Распределение ксенобиотиков в организме.....	113
6.4. Связывание с белками крови.....	115
6.5. Проникновение ксенобиотиков в печень.....	116
6.6. Депонирование.....	117
6.7. Метаболизм ксенобиотиков.....	118
6.8. Выделение ксенобиотиков из организма (экскреция).....	122
7. Зависимость токсичности химических веществ от строения их молекул.....	126
7.1. Связь токсичности химических веществ с их молекулярной массой и размерами молекул.....	126
7.2. Связь токсичности химических веществ с их строением.....	128
7.3. Зависимость токсичности органических веществ от входящих в состав вещества химических группировок и атомов....	129
7.4. Стереохимическая специфичность биологически активных соединений.....	131
8. Ядовитые вещества как предмет изучения токсикологической химии.....	133
8.1. Токсикология органических соединений.....	133
8.1.1. Органические растворители.....	133
8.1.2. Полиароматические углеводороды и диоксины.....	144
8.2. Токсикология тяжелых металлов и их соединений.....	151
8.2.1. Свинец.....	153
8.2.2. Кадмий.....	154
8.2.3. Ртуть.....	155
8.2.4. Мышьяк.....	158
8.2.5. Медь.....	159
8.3. Токсикология веществ прижигающего действия.....	160

8.3.1. Отравления уксусной кислотой.....	160
8.3.2. Отравление неорганическими кислотами.....	161
8.3.3. Отравление щелочами.....	162
8.3.4. Отравления окислителями.....	163
8.4. Токсикология веществ раздражающего действия.....	163
9. Экологические аспекты токсикологии	168
10. Токсичность и риск ксенобиотиков для человека	178
11. Особенности воздействия ионизирующих излучений на организм человека.....	185
12. Методология оказания первой неотложной помощи при отравлениях	192
13. Контрольные тесты и практические задания.....	194
Глоссарий.....	219
Список литературы.....	230
Дополнительный список литературы. Нормативные документы..	233
Приложения.....	236

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

- ДОК** – допустимое остаточное количество
ВДК – временно допустимая концентрация
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГН – гигиенические нормы
КВИО – коэффициент возможности ингаляционного отравления
ЛК₅₀ – среднесмертельная концентрация вещества
НДВ – норматив допустимого воздействия
НДС – норматив допустимого сброса
ОБУВ – ориентировочный безопасный уровень воздействия загрязняющих веществ
ОДК – ориентировочно допустимые концентрации
ОДУ – ориентировочно допустимый уровень
ОЛТ – относительная летальная токсичность
ПАУ – полициклические ароматические углеводороды
ПДК – предельно-допустимая концентрация
ПДУ – предельно-допустимый уровень
ПДК_{р,з} – предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны
ПДК_{СС} – среднесуточная концентрация вредного вещества в воздухе населенных мест
ПДК_{м,р} – максимальная разовая концентрация вредного вещества в воздухе населенных мест
ПДС – предельно допустимый сброс
ПХБ – полихлорбифенилы
ПХДД – полихлордибензодиоксины
ПХДФ – полихлордibenзофураны
РД – рекомендуемая доза
СН – санитарные нормы
ССБТ – система стандартов безопасности труда
ТУ – технические условия
ТХДД – 2,3,7,8-тетрахлордibenзодиоксин
ФАО – продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН
ЭД – экспозиционная доза
CL₅₀ – концентрация средняя смертельная
DL₅₀ – доза средняя смертельная
DL₀(CL₀) – доза (концентрация) максимально переносимая
DL₁₀₀(CL₁₀₀) – доза (концентрация) абсолютно смертельная
Lim_{acint} – порог острого интегрального действия
Lim_{acsp} – порог острого избирательного (специфического) действия
Lim_{chint} – порог общетоксического хронического действия
Lim_{chsp} – порог отдаленных эффектов
Lim_{ac} – порог острого действия
Lim_{ch} – порог хронического действия
Lim_{sp} – порог специфического действия
Z_{ac} – зона острого действия
Z_{ch} – зона хронического действия
Z_{biol} – зона биологического действия

ПРЕДИСЛОВИЕ

Токсикология является фундаментальной наукой, которая решает широкий круг задач с привлечением знаний и методов исследования многих смежных естественных наук, особенно общей и органической химии, биохимии, физиологии, иммунологии, генетики и др. Интеграция междисциплинарных научных знаний имеет важнейшее значение для изучения механизмов токсикологического воздействия химических веществ, особенностей характера их действия, определения степени их опасности, разработки профилактических и терапевтических мер по нейтрализации токсических эффектов и защиты от токсического воздействия в окружающей человека среде.

В настоящее время опубликовано много материалов и исследований по вопросу действия веществ на живые организмы, выпущены фундаментальные издания, посвященные как общим, так и частным вопросам токсикологии, ее направлениям на стыке различных научных дисциплин. Стратегия мониторинга токсического загрязнения окружающей среды основана на современных научных достижениях, из которых необходимо особо выделить два главных направления: экотоксикологический подход к анализу антропогенного воздействия на окружающую среду и использование концепции риска (анализа, оценки и управления риском). Эти современные научные направления токсикологии стоят в авангарде мировых тенденций развития методологии оценки и контроля качества природной среды, обеспечения химической и экологической безопасности.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов всех направлений подготовки технического университетского образования по всем формам обучения, для выполнения разделов выпускных квалификационных работ «Безопасность жизнедеятельности», «Безопасность и экологичность производств».

Авторы учебного пособия стремились к представлению материала на основе анализа характера воздействия веществ на организм человека в зависимости от физико-химических свойств соединений, их строения, стереохимической специфичности, количества, а также от времени воздействия, путей поступления в организм и прочих факторов. В пособии рассмотрена токсикокинетика действующих веществ, описаны токсические эффекты и механизмы их возникновения, а также особенности воздействия на отдельные органы и системы человека. Представлены современные воззрения на проблемы химического мутагенеза, канцерогенеза и тератогенеза, влияние на иммунную систему человека.

Учитывая важность профилактики вредных химических воздействий и минимизации токсических эффектов, в пособии изложены основные понятия и принципы профилактической токсикологии, концепции анализа,

оценки и управления риском при антропогенном воздействии на окружающую среду.

Для закрепления теоретических знаний и самоконтроля в учебном пособии представлены тесты и практические задания с описанием методик расчетов. Это поможет изучению принципов гигиенического нормирования вредных веществ, позволит получить навыки по определению класса опасности вредных веществ, по оценке санитарно-гигиенических условий и обеспечению требований безопасности производственной и окружающей среды. В учебном пособии представлены справочные материалы, необходимые для расчетов временно допустимых концентраций (ВДК) вредных веществ и нормы предельно допустимых концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны (ПДК_{рз}).

Глоссарий призван облегчить читателю толкование узкоспециализированных терминов, которые являются неизбежными атрибутами науки токсикологии как междисциплинарной научной отрасли знаний.

Материалы, изложенные в пособии, прошли апробацию в процессе чтения лекций, проведения семинарских и практических занятий для специалистов и бакалавров института физико-химических технологий и материаловедения Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева. Авторы надеются, что неизбежно существующие в книге пробелы, взыскательный читатель может восполнить, обратившись к первоисточникам, которые, представлены в списке рекомендованной литературы.

Авторы выражают особую благодарность рецензенту Е.Б. Романовой – доктору биологических наук, профессору кафедры экологии Института биологии и биомедицины Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского за ценные замечания и рекомендации, которые во многом способствовали улучшению учебного пособия.

Авторский коллектив надеется, что предлагаемое учебное пособие представит интерес и принесет большую пользу студентам, обучающимся по разным направлениям подготовки, специалистам, работающим в областях, связанных с проблемами химической, экологической и техносферной безопасности.

1. ТОКСИКОЛОГИЯ КАК НАУКА

1.1. Предмет науки токсикологии. Краткая история токсикологии.

Цель и задачи токсикологии

ТОКСИКОЛОГИЯ (от греч. *toxicon* – яд и *logos* – учение) – это наука, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда.

Многие авторы, по сути, повторяют именно это определение, уточняя и оттеняя важные, как им кажется, характеристики предмета. К числу таковых, несомненно, относятся реакции биологических объектов (организма) на действие химического вещества, механизмы их развития и т.д.

Так, в энциклопедическом словаре медицинских терминов читаем: «Токсикология – область медицины, изучающая физические, химические свойства ядов (вредных и отравляющих веществ), механизмы их действия на организм человека и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравлений».

В качестве примеров можно привести и другие определения:

«Токсикология – наука, изучающая ядовитые вещества и их влияние на растительный и животный организм» (Баженов С.В., 1964).

«Токсикология – наука, изучающая закономерности развития и течения патологического процесса (отравления), вызванного воздействием на организм человека или животного ядовитых веществ» (Голиков С.Н., 1972).

«Токсикология – это область медицины, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда» (Лужников Е.А., 1994).

В основе цитированных понятий лежит представление о токсикологии, как о науке, изучающей (так или иначе) особую группу веществ, именуемую ядами, ядовитыми, вредными, отравляющими веществами и т.д.

Одно и то же химическое вещество может быть ядом, лекарством и необходимым для жизни средством в зависимости от ряда условий, при которых оно встречается и взаимодействует с организмом.

В роли яда может оказаться практически любое химическое соединение, попавшее в организм и способное вызвать нарушение жизненно важных функций, создать опасность для жизни. В зависимости от того, в каком количестве действует то или иное вещество, оно может являться или индифферентным для организма, или лекарством, или ядом. В этом смысле понятно изречение основоположника ятрохимии Парацельса (1493-1541 гг.): «Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным».

Многие важные задачи, стоящие перед токсикологией, связанные с установлением причины отравления и выбором эффективных методов детоксикации, решаются с помощью методов химико-токсикологического анализа. Накопление знаний в области медицины, токсикологии создало

основу для выделения судебной (токсикологической) химии в самостоятельную научную дисциплину и дальнейшего ее развития.

Первые исследования судебно-химического характера проводились в России в XV веке. Химических лабораторий по анализу ядов в то время не было, анализы имели эпизодический характер и выполнялись часто в аптеках.

Термин «**токсикология**», определяющий самостоятельное научное направление, введен в 1969 г., когда при Международном научном комитете по проблемам окружающей среды была организована специальная комиссия по токсикологии, определившая основные направления работ по токсикологии.

В 1978 г. было принято определение токсикологии в качестве «междисциплинарного научного направления, связанного с токсическими эффектами химических веществ на живые организмы, преимущественно на популяции организмов и биоценозы, входящие в состав экосистем. Она изучает источники поступления вредных веществ в окружающую среду, их распространение в этой среде, действие на живые организмы. Человек, несомненно, является наивысшей ступенью в ряду биологических мишеней».

Упоминание человека в качестве «биологической мишени» требует комментариев. Первоначально, сфера техногенного загрязнения включала лишь ограниченные пространства бытовой и производственной деятельности человека. Вопросы воздействия разнообразных токсичных веществ на человека или млекопитающих длительное время оставались предметом изучения ряда научных дисциплин медико-биологического направления: общей и частной токсикологии, промышленной и коммунальной гигиены, гигиены питания и др.

Направленность токсикологических исследований на человека оправдана еще и потому, что ему в условиях промышленного производства и в быту в первую очередь приходится сталкиваться с повышенными уровнями токсичных веществ. Однако в последнее время становится очевидным, что человек как биологический вид и человечество как социальное явление, в конечном итоге, страдают не только от непосредственного влияния токсических факторов, но и от вызываемых ими существенных, иногда необратимых, нарушений состояния отдельных экосистем и биосферы в целом.

Эти аспекты, связанные с изменением качества окружающей природной среды как среды обитания человека в результате ее токсического загрязнения, и являются содержанием токсикологии. Таким образом, токсикология изучает функционирование и устойчивость биологических систем надорганизменного уровня в условиях их токсического загрязнения. Последнее обстоятельство представляется нам принципиальным.

Токсикология является фундаментальной наукой, которая решает

широкий круг задач с привлечением знаний и методов исследования многих смежных естественных наук, особенно общей органической химии, биохимии, физиологии, иммунологии, генетики. Основным ее методическим приемом является эксперимент на животных, тщательно спланированный и технически хорошо оснащенный, для выявления наиболее тонких механизмов действия ядов на организменном, системном, органном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях.

В настоящее время в токсикологии определяются три основных направления: теоретическое (экспериментальное), профилактическое (гигиеническое) и клиническое (рис. 1.1 [20]). **Теоретическая токсикология** решает проблемы выявления основных законов взаимодействия организма и ядов и включает в себя: токсикометрию, токсикокинетику, токсикодинамику.

Результаты **токсикометрических** исследований используют:

- для разработки нормативных и правовых актов, обеспечивающих химическую безопасность населения;
- оценки риска действия ксенобиотиков;
- оценки эффективности средств и методов обеспечения химической безопасности населения и т.д.

Знания **токсикокинетики** токсикантов необходимы:

- для разработки надежной системы профилактики токсических воздействий;
- диагностики интоксикаций,
- выявления профессиональной патологии,
- проведения судебно-медицинской экспертизы
- создания новых противоядий;
- совершенствования методов форсированной детоксикации организма и т.д.

Результаты **токсикодинамических** исследований необходимы:

- для разработки медикаментозных средств профилактики и терапии интоксикаций;
- средств и методов предупреждения и минимизации последствий развития токсического процесса;
- совершенствования методов диагностики интоксикаций.

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

Клиническая токсикология исследует заболевания химической этиологии, т.е. болезни человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений окружающей его среды.

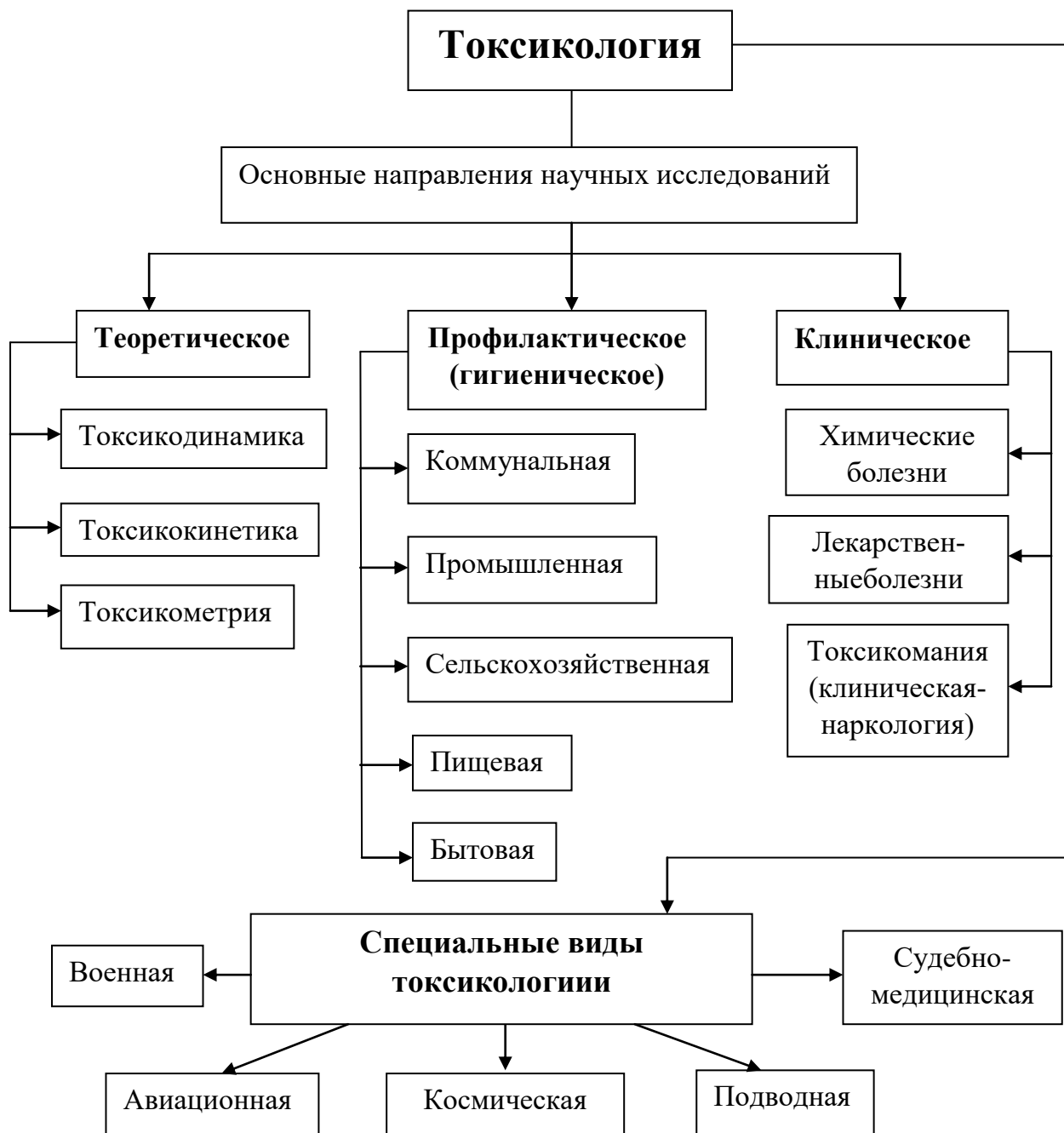


Рис. 1.1. Основные направления и разделы токсикологии

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

промышленной токсикологии, изучающей действие на человека вредных веществ, встречающихся в производственных условиях, с целью разработки санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на создание наиболее благоприятных условий труда. Промышленная токсикология получила особое развитие в связи с работами Московской (Н. С. Правдин) и Ленинградской (Н. В. Лазарев) школ токсикологов. Достижения в этой области связаны также с работами выдающихся деятелей отечественной токсикологии: А.П. Нелюбина, Е.В. Пеликана, И.М. Сорокина, Н.П. Кравкова, Г.В. Хлопина, В.И. Глинчикова, С.В. Аничкова, В.М. Карасика, А.И. Черкеса, С.Н. Голикова, Л.А. Тиунова, Ф.П. Тринус, Ю.С. Кагана, Г.А. Степанского, Б.М. Штабского, А.Г. Красовского, С.П. Черкинского и многих др.

Новым направлением современной токсикологии является *экотоксикология*.

Самостоятельность любого научного направления определяется наличием трех непреходящих его компонентов: специфического предмета исследования; совокупности применяемых методов и поставленных задач.

Предмет токсикологии – биологические системы надорганизменного уровня, подверженные токсическому загрязнению. Естественно, что теоретической основой токсикологии служат фундаментальные закономерности структуры и функционирования природных систем популяционного и биоценотического ранга, активно разрабатываемые современной теоретической экологией. Важнейшее значение имеет общая концепция устойчивости и стабильности экологических систем. Своеобразие применяемых *методических подходов и методик* определяется сочетанием методологий токсикологической науки и экологии. При этом физиологические, функциональные, биохимические и другие нарушения, вызванные действием загрязнителя на растительные и животные организмы, рассматриваются в качестве первичных токсических эффектов, вызывающих нарушение популяционных и биоценологических механизмов. Выявление значимости этих показателей для состояния изучаемых биологических систем и прогноза их будущего требует:

- разработки специальных методических подходов исследования;
- проведения экспериментов и наблюдений в природных биоценозах, исследований загрязненных территорий;
- применения методов математического моделирования и экстраполяции. Эти и другие подходы отражают своеобразие методологии токсикологии как самостоятельного научного направления.

Всякое научное направление базируется на основополагающих достижениях смежных наук. Имеются в виду, прежде всего, фундаментальные закономерности, установленные в общей экологии и токсикологии. Отечественные исследования в области экологии, охраны природы, ток-

сикологии и гигиены еще в 30–40-е годы прошлого столетия были не просто на уровне мировых, но в значительной мере определяли его. Достаточно упомянуть основополагающие работы С.С. Четверикова по генетике популяций, Г.Ф. Гаузе по экологии популяций, В.Н. Сукачёва и его концепцию биогеоценоза, а также ведущего российского токсиколога и гигиениста Н. В. Лазарева.

Важнейшая цель токсикологии, имеющая огромное прикладное значение, – разработка теоретических основ и основополагающих концепций взаимодействия природных экосистем и производительной деятельности человека.

Цель достигается путем решения фундаментальных и прикладных токсикологических задач:

1. Оценка токсичности веществ – установление количественных характеристик связей воздействия химических веществ и развитием токсического процесса. Раздел токсикологии, в рамках которого осуществляется оценка токсичности химических веществ, называется токсикометрия. Результаты токсикометрических исследований используют для разработки нормативных и правовых актов, обеспечивающих химическую безопасность населения; оценки риска действия ксенобиотиков; сравнительной оценки эффективности средств и методов обеспечения химической безопасности населения и т.д.

2. Изучение токсикодинамических характеристик веществ – механизмов, лежащих в основе токсического действия химических веществ, закономерностей формирования токсического процесса. Результаты токсикодинамических исследований необходимы для разработки медикаментозных средств профилактики и терапии интоксикаций, средств и методов предупреждения и минимизации последствий развития токсического процесса; совершенствования методов диагностики интоксикаций (раздел «Токсикодинамика»).

3. Изучение закономерностей токсикокинетики ксенобиотиков – выяснение механизмов проникновения токсикантов в организм, закономерностей их распределения, метаболизма и выведения (раздел «Токсикокинетика»).

Знания токсикокинетики ксенобиотиков необходимы для разработки надежной системы профилактики токсических воздействий; диагностики интоксикаций, выявления профессиональной патологии, проведения судебно-медицинской экспертизы, создания новых противоядий; совершенствования методов форсированной детоксикации организма и т.д.

4. Установление факторов, влияющих на токсичность вещества – свойств токсикантов, особенностей биологических объектов, условий их взаимодействия, состояния окружающей среды и т.д.

Все упомянутые задачи решаются:

- в ходе экспериментальных исследований на животных,

- в процессе лечения острых и хронических отравлений человека в условиях клиники,
- эпидемиологических исследований среди профессиональных групп и населения, подвергшихся действию токсикантов.

Было бы неправильно ограничивать задачи токсикологии только изучением потоков техногенных веществ. Научно обоснованное предвидение судьбы биоценозов, подверженных влиянию токсического загрязнения, позволяет обоснованно говорить о рациональной эксплуатации природных экосистем, основываясь на допустимых уровнях воздействия.

Особенностью токсикологии является то, что при изучении токсических эффектов на популяционном и биоценотическом уровнях возрастает значение окружающей среды как активного фактора, влияющего на поведение экотоксикантов в отдельных компонентах биоты, на их фиксацию и деструкцию в природных системах и, как следствие этого, определяющего уровни поступления их в живые организмы.

Последнее обстоятельство особо важно, поскольку условия существования и функционирования природных популяций и биоценозов могут выступать в качестве модифицирующего фактора, усиливающего или ослабляющего прямое токсическое влияние. Проблема оценки прямого токсического воздействия и эффектов косвенных, опосредованных средой обитания, – одна из центральных в современной токсикологической науке. Практическая невозможность проведения токсикологических экспериментов в природных условиях остро ставит необходимость экстраполяции данных лабораторных и виварных экспериментов на условия существования природных биосистем. Отметим, что именно соотношение прямых и опосредованных эффектов загрязнения природной среды делает экологическое нормирование процедурой, строго приуроченной к конкретным условиям того района, для которого регламентируется токсическая нагрузка.

Под влиянием токсических факторов в экологических системах проявляются неблагоприятные эффекты на различных уровнях организации: от молекулярно-генетического до биоценотического. Наблюдаются эффекты увеличения хромосомных нарушений и мутаций, изменение ферментативной активности отдельных систем организма, снижение репродуктивных возможностей и продолжительности жизни организмов, изменение половой и возрастной структур популяций, видового состава сообществ, смены доминирующих видов, продуктивности биоценозов в целом.

Изучение такого широкого спектра токсических проявлений возможно лишь при комплексном подходе с участием широкого круга специалистов.

К основным задачам и направлениям токсикологии относятся следующие:

- исследование источников поступления экотоксикантов, их распространения и превращения в почве, воде, атмосфере, растениях, жи-

вотных, по трофическим цепям в целом, оканчивающимся человеком; изучение химических изменений экотоксикантов с образованием новых соединений с модифицированными токсическими свойствами;

- изучение воздействия токсического вещества на разные виды организмов, прогнозирование опасности загрязнения окружающей среды для людей, животных, растений и экосистем в целом;
- выяснение ответных реакций организма на действие вредного вещества на уровне клетки, организма, популяции, сообщества; исследование механизмов токсичности и разработка критериев оценки вредного действия экотоксикантов;
- исследование механизмов токсического действия и токсических эффектов химических веществ, жизненно необходимых организмам, но поступающих в избыточных количествах, или полностью чужеродных, позволяющее понять реакцию растений и животных на внедрение в экосистему ксенобиотиков;
- разработка гигиенических основ регламентации поступления экотоксикантов в окружающую среду;
- разработка методов анализа экотоксикантов в объектах окружающей среды, методов диагностики, лечения и профилактики поражений.

К важным задачам токсикологии относятся прогнозирование опасности для живых организмов загрязнения отдельных районов экотоксикантами и разработка мероприятий по профилактике поражений, лечению пострадавших и ликвидации последствий заражений. Эти задачи решаются в комплексных программах контроля загрязнения окружающей среды, биологического и санитарно-гигиенического мониторинга. Их успешное решение зависит от совершенствования системы контроля количественного содержания экотоксикантов в окружающей среде, глубокого знания характера и механизма острого и хронического действия экотоксикантов на живые организмы в условиях их обитания, физико-химических свойств экотоксикантов для прогнозирования их распространения в окружающей среде, по трофическим цепям, биотрансформации.

Успешное решение задач науки токсикология осуществляется совместными усилиями токсикологов, экологов, химиков, физиков и других специалистов.

1.2. Классификация токсикантов, ядов и их воздействий

Еще в начале XIX века основоположник научной токсикологии Матео Жозе Бонавентура Орфила (1814) писал: «Яд – вещество, которое в малом количестве, будучи приведенным в соприкосновение с живым организмом, разрушает здоровье или уничтожает жизнь». Также определял

«яд», спустя практически сто лет, и один из пионеров отечественной токсикологии профессор Российской военно-медицинской академии Д.П. Корсотов (1907): «Ядами называются вещества, которые, будучи введены в организм в малых количествах, в силу своих химических свойств, могут причинить расстройство здоровья или самую смерть».

В этих определениях подчеркивается одна важная, по мнению авторов, характеристика ядов: малое количество, необходимое для провокации отравления. Однако, что считать малым количеством? Ответ на этот вопрос носит весьма субъективный характер. В настоящее время науке известны вещества, вызывающие смерть экспериментального животного, при введении в дозах равных нескольким нанограммам (ботулотоксин). Вместе с тем, самым распространенным «ядом» современности является спирт и его суррогаты, вызывающие отравление при поступлении в организм в количестве десятков и сотен грамм. Вот почему существуют определения, в которых «малое количество» как свойство «ядов» упускают вовсе. Один из основоположников отечественной промышленной токсикологии, выдающийся ученый и педагог Н.В. Лазарев пишет (1936): «Яды – суть вещества, вызывающие повреждение организма немеханическим путем».

«Можно определить яд как меру (единство количества и качества) действия химического вещества, в результате которого при определенных условиях возникает отравление» (Н.В. Саватеев, 1978). Из этих определений вытекает, что при тех или иных условиях любое вещество может стать ядом. В настоящее время человечеству известно около 10 миллионов химических соединений. Из них более 60 тысяч широко используются в быту, медицине, на производстве и в сельском хозяйстве. Это количество веществ продолжает из года в год увеличиваться (по некоторым данным примерно на 1000 наименований ежегодно). И большая их часть при определенных обстоятельствах может причинить «серьезный вред здоровью».

Подобное обстоятельство ставит под сомнение саму возможность выделить из всей совокупности химических веществ окружающего мира, естественных и синтезированных человеком, некую группу, обозначаемую как яд.

Накопленные человечеством знания давно привели к осознанию того факта, что практически любое химическое вещество, в зависимости от действующего количества, может быть безразличным, полезным, вредным для организма (т.е. выступать в качестве яда).

Впервые на это указал еще в XV веке выдающийся врач, химик, основоположник ятрохимии Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс). В своей оправдательной речи, сказанной им по поводу обвинения в отравлении больных ядами (солями металлов, которые он применял в качестве

лекарств), Парацельс произнес: «Все есть яд. Ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства».

Исключая понятие «яд» из определения науки токсикологии, это не означает, что этот термин не следует использовать в практической деятельности. Необходимо лишь признать, что ядом становится любое химическое вещество, если при взаимодействии с организмом оно вызвало заболевание или гибель (интоксикацию, отравление и т.д.).

Помимо термина «яд», в токсикологии используют и другие термины, характеризующие химические вещества, как потенциальную или реализовавшуюся причину повреждения биологических систем.

Токсикант – более широкое понятие, употребляющееся не только для обозначения веществ вызвавших интоксикацию, но провоцирующих и другие формы токсического процесса, и не только организма, но и биологических систем иных уровней организации: клеток (цитотоксикант), популяций (экотоксикант).

Нередко в токсикологической литературе используют термин «**ксенобиотик**», подчеркивая тем самым, что некое химическое вещество рассматривается без учета последствий его действия на организм. Ксенобиотик – это чужеродное (не участвующее в пластическом или энергетическом обмене) вещество, попавшее во внутренние среды организма.

В качестве токсикантов (ядов) могут выступать практически любые соединения различного строения, если, действуя на биологические системы не механическим путем, они вызывают их повреждение или гибель.

В настоящее время известны тысячи химических веществ, используемых человеком в быту, медицине, на производстве, в сельском хозяйстве и по сути, любое из химических веществ при тех или иных условиях может вызвать токсический процесс. Количество химических соединений, используемых в настоящее время, настолько велико, а характер их биологического действия настолько разнообразен, что приходится применять несколько видов классификаций.

Существует следующая классификация токсикантов [25]:

1. По происхождению:

1.1. Токсиканты естественного происхождения.

1.1.1. Биологического происхождения: бактериальные токсины, растительные яды, яды животного происхождения.

1.1.2. Неорганические соединения.

1.1.3. Органические соединения небиологического происхождения.

1.2. Синтетические токсиканты.

2. По способу использования человеком:

2.1. Ингредиенты химического синтеза и специальных видов производств.

2.2. Пестициды.

- 2.3. Лекарства и косметика.
- 2.4. Пищевые добавки.
- 2.5. Топлива и масла.
- 2.6. Растворители, красители, клеи.
- 2.7. Побочные продукты химического синтеза, примеси и отходы.

3. По условиям воздействия:

- 3.1. Загрязнители окружающей среды (воздуха, воды, почвы, продовольствия).
- 3.2. Профессиональные (производственные) токсиканты.
- 3.3. Бытовые токсиканты.
- 3.4. Вредные привычки и пристрастия (табак, алкоголь, наркотические средства, лекарства и т.д.).
- 3.5. Поражающие факторы при специальных условиях воздействия.
 - 3.5.1. Аварийного и катастрофального происхождения.
 - 3.5.2. Боевые отравляющие вещества и диверсионные агенты.

Характеристика общих классификаций токсикантов (ядов) показана в табл. 1.1 [20], а основные принципы классификаций отражены на рис. 1.2 [25].



Рис. 1.2. Основные принципы классификации ядов

Для клинической токсикологии наибольшее значение имеет разделение химических веществ по характеру их токсического действия на организм. Это позволяет поставить первичный клинический диагноз, разработать принципы профилактики и лечения токсического поражения и определить механизм его развития (табл. 1.2) [41].

Общая классификация ядов

Название классификации	Принцип классификации	Группы ядов	Представители ядов
1	2	3	4
Химическая	Природа яда	Органические, неорганические, элементарно-органические	Мышьяк – представитель неорганических ядов
Практическая	Цель применения яда	Промышленные яды	Органические растворители (дихлорэтан), топливо (метан, пропан, бутан), красители (анилин), хладагенты (фреон), химические реагенты (метанол), пластификаторы
		Ядохимикаты	Инсектициды, уничтожающие насекомых; аскарициды, уничтожающие клещей; зооциды, уничтожающие грызунов; фунгициды, уничтожающие грибковые микроорганизмы; бактерициды, уничтожающие бактерии; гербициды, губительно действующие на бактерии; к ним относятся также дефолианты (для удаления листьев растений) и десиканты (для высушивания); репелленты, отпугивающие насекомых и т.д.
		Лекарственные средства	В соответствии с фармакологической классификацией
		Бытовые химикалии	Пищевые добавки (уксусная кислота); средства санитарии, личной гигиены и косметики; средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилем и т.д.
		Биологические растительные и животные яды	Яды, которые содержатся в различных растениях и грибах (аконит, цикута и др.); животных и насекомых (змеи, пчелы, скорпионы и др.)
		Боевые отравляющие вещества	Зарин, иприт, фосген и др.

1	2	3	4
Гигиеническая	Количественная оценка токсической опасности химических веществ, согласно экспериментальным данным, по определению их CL_{50} и LD_{50} и ПДК	Чрезвычайно токсичные вещества	Боевые отравляющие вещества, некоторые наиболее опасные промышленные яды и инсектициды, многие производные синильной кислоты, мышьяковистый ангидрид, мышьяковистый водород, органические и неорганические соединения ртути, стрихнин, бруцин, цинхонин и др.
		Высоко токсичные вещества	Многие промышленные и сельскохозяйственные яды – метанол, четыреххлористый углерод, гексахлорбутадиен, дихлорэтан и др.
		Умеренно токсичные вещества	Промышленные яды – бензол, фенол; инсектициды – хлорофос, карбофос, метилнитрофос, севин; гербициды – производные 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и др.
		Мало токсичные вещества	Многие углеводороды ряда метана, некоторые простые эфиры (диэтиловый эфир); фосфорорганические пестициды, гербициды – производные мочевины и др.

Таблица 1.2

Токсикологическая классификация ядов

Общий характер токсического действия	Характерные представители токсичных веществ
Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи)	Фосфорорганические инсектициды (хлорофос, карбофос), никотин, анабазин, БОВ (зарин и пр.)
Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими резорбтивными явлениями)	Дихлорэтан, гексахлоран, БОВ (иприт, люизит), уксусная эссенция, мышьяк и его соединения, ртуть (сулема)
Общетоксическое действие (гипоксические судороги, кома, отек мозга, параличи)	Синильная кислота и ее производные, угарный газ, алкоголь и его суррогаты, БОВ (хлорциан)
Удушающее действие (токсический отек легких)	Оксиды азота, БОВ (фосген, дифосген)
Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение наружных слизистых оболочек)	Хлорпикрин, БОВ (адамсит), пары крепких кислот и щелочей
Психотическое действие (нарушение психической активности – сознания)	Наркотики (кокаин, опий), атропин, БОВ (ЛСД, диэтиламид)

Однако токсикологическая классификация ядов имеет общий характер и обычно детализируется за счет дополнительной информации об их избирательной токсичности (табл. 1.3) [41].

Таблица 1.3

Классификация ядов по избирательной токсичности

Характер избирательной токсичности	Характерные представители токсичных веществ
Сердечные яды (кардиотоксическое действие – нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда)	Сердечные гликозиды (дигиталис, дигоксин); трициклические антидепрессанты (имипрамин, amitриптилин); растительные яды (аконит, чемерица, заманиха); животные яды (тетрадоксин); соли бария, калия
Нервные яды (нейротоксическое действие – нарушение психической активности, токсическая кома, токсические гиперкинезы и параличи)	Психофармакологические средства (наркотики, транквилизаторы, снотворные); фосфорорганические соединения; угарный газ, производные изониазида (тубазид, фтивазид); алкоголь и его суррогаты
Печеночные яды (гепатотоксическое действие – токсическая гепатопатия)	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан); ядовитые грибы; фенолы и альдегиды
Почечные яды (нефротоксическое действие – токсическая нефропатия)	Соединения тяжелых металлов; этиленгликоль, щавелевая кислота
Кровяные яды (гематотоксическое действие – гемолиз, метгемоглобинемия)	Анилин и его производные; нитриты; мышьяковистый водород
Желудочно-кишечные яды (гастроэнтеротоксическое действие – токсический гастроэнтерит)	Крепкие кислоты и щелочи; соединения тяжелых металлов и мышьяка

Вредные вещества. Классификация промышленных ядов

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

Определение вредного вещества дается в ГОСТ 12.1.007-76* Система стандартов безопасности труда (ССБТ) «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

Вредное вещество – вещество, которое при контакте с организмом человека в случае нарушения требований безопасности, может вызывать производственные травмы, профессиональные заболевания или отклоне-

ния в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами как в процессе работы, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

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

По характеру воздействия на организм, согласно ГОСТ 12.1.007-76* Система стандартов безопасности труда (ССБТ) «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», вещества подразделяются:

- на **общетоксические** – вызывающие отравление всего организма или поражающие отдельные системы (центральную нервную систему, систему кроветворения), а также вызывающие патологические изменения печени и почек. К их числу можно отнести ароматические углеводороды и их амино- и нитропроизводные (бензол, толуол, ксилол, нитробензол, анилин и др.). Большую токсичность имеют ртутьорганические соединения, тетраэтилсвинец, фосфорорганические вещества, хлорированные углеводороды (четырёххлористый углерод, дихлорэтан и др.).
- **раздражающие** – вызывающие раздражение слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, легких, кожных покровов (хлор, аммиак, оксиды серы и азота, озон);
- **сенсibiliзирующие** – действующие как аллергены (формальдегид, ртуть, растворители, нитролаки);
- **мутагенные** – приводящие к нарушению генетического кода, изменению наследственной информации. Воздействие мутагенных веществ может сказаться на потомстве (не всегда первого, а, возможно, второго и третьего поколений) (этиленамин, уретан, органические перекиси, иприт, оксид этилена, формальдегид, гидроксилламин, свинец, марганец, радиоактивные изотопы);
- **канцерогенные** – вызывающие злокачественные новообразования (полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, хром, никель, асбест);
- **влияющие на репродуктивную функцию** – воспроизводства потомства (бензол и его производные, сероуглерод, хлоропрен, свинец, сурьма, марганец, ядохимикаты, никотин, этиленамин, соединения ртути и др.).

Три последних вида воздействия вредных веществ – мутагенное, канцерогенное, влияние на репродуктивную функцию, а также ускорение старения – относят к отдаленным последствиям влияния химических со-

единений на организм. Это специфическое действие, которое проявляется спустя годы и даже десятилетия.

Эта классификация не учитывает агрегатного состояния веществ, тогда как для большой группы аэрозолей, не обладающих выраженной токсичностью, следует выделить **фиброгенный** эффект действия на организм. К ним относятся аэрозоли дезинтеграции угля, аэрозоли кокса, алмазов, пыли животного и растительного происхождения, силикатосодержащие пыли, алюмосиликаты, аэрозоли дезинтеграции и конденсации металлов. Попадая в органы дыхания, вещества этой группы вызывают атрофию или гипертрофию слизистой верхних дыхательных путей, а задерживаясь в легких, приводят к развитию соединительной ткани в воздухообменной зоне и рубцеванию (фиброзу) легких. Наличие фиброгенного эффекта не исключает общетоксического воздействия аэрозолей.

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

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

- 1-й класс – чрезвычайно опасные вещества (бенз(а)пирен, тетраэтилсвинец, ртуть, озон, фосген и др.);
- 2-й класс – высокоопасные вещества (бензол, сероводород, оксиды азота, марганец, медь, хлор и др.);
- 3-й класс – умеренно опасные вещества (нефть, метанол, ацетон, сернистый ангидрид и др.);
- 4-й класс – малоопасные вещества (бензин, керосин, метан, этанол и др.).

Класс опасности вредных веществ устанавливают в зависимости от целого ряда показателей. Показатели, по которым вещество относят к тому или иному классу опасности, будут рассмотрены ниже.

Одним из главных показателей является предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Согласно ГОСТ 12.1.005-88. «Основные санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны», ПДК – это концентрации, которые при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ч или при другой продолжительности, но не более 40 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не могут вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений. Так, норма ПДК для веществ 1-го класса опасности - менее $0,1 \text{ мг/м}^3$, для 2-го – $0,1-1,0 \text{ мг/м}^3$, для 3-го – $1,1-10,0 \text{ мг/м}^3$ и для 4-го класса – более $10,0 \text{ мг/м}^3$.

1.3. Краткая характеристика отдельных групп токсикантов

1.3.1. Неорганические соединения естественного происхождения

Среди многочисленных неорганических соединений естественного происхождения наибольшее токсикологическое значение имеют металлы и их соединения, а также газообразные вещества-поллютанты атмосферного воздуха и воздуха производственных помещений.

В естественных условиях металлы встречаются в форме руд и минералов. Они определяются в воздухе, почве и воде. Выплавка металлов из руд и использование в самых разнообразных отраслях человеческой деятельности привели к существенному увеличению их содержания в окружающей среде. Наибольшее токсикологическое значение имеют ртуть, кадмий, хром, мышьяк, свинец, бериллий, цинк, медь, таллий и др. Бериллий широко используется в металлургической промышленности. Кадмий воздействует на человека при проведении сварочных работ и в ходе других производственных процессов. В настоящее время кадмий рассматривается как один из опаснейших экотоксикантов. Ртуть нашла применение в электронной промышленности и производстве фунгицидов.

Еще одним важным, с точки зрения токсикологии, металлом является свинец. Широчайшее использование свинца в хозяйственной деятельности приводит к постепенному накоплению металла в окружающей среде.

Большую опасность представляют некоторые органические соединения металлов (ртути, свинца, олова, мышьяка).

В группу газообразных поллютантов входят вещества, находящиеся в газообразном состоянии при нормальной температуре и атмосферном давлении, а также пары летучих жидкостей. Среди веществ, представляющих наибольшую опасность: монооксид и диоксид углерода (CO , CO_2), сероводород (H_2S), оксиды азота (N_xO_y), озон (O_3), оксиды серы (S_xO_y) и др. Обмен многих поллютантов в атмосфере проходит естественным путем. Так, в процессе вулканической активности в атмосферу выбрасываются оксиды серы, галогены, сероводород. В ходе лесных пожаров выделяется огромное количество CO , оксидов азота, сажи. Основным источником газообразных веществ в атмосфере являются растения. Источниками газообразных загрязнителей антропогенного происхождения являются:

1. Продукты сгорания топлива.
2. Отходы эксплуатации транспортных средств.
3. Промышленные производства.
4. Добывающая и горнорудная промышленность.

Результатом горения топлива является образование большого количества оксидов углерода, азота, серы. Эксплуатация транспортных средств приводит к выбросу в атмосферу свинца, CO , NO , углеводородов. Производства - основной источник кислот, растворителей, хлора, аммиака.

Газообразные вещества в бытовых условиях образуются при приготовлении пищи, курении, эксплуатации бытовой техники.

Основные источники и эффекты, вызываемые некоторыми неорганическими соединениями, представлены в табл. 1.4 [25].

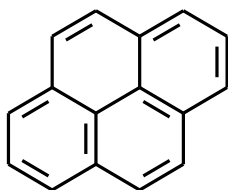
Таблица 1.4

Источники и эффекты некоторых неорганических соединений - загрязнителей воздуха

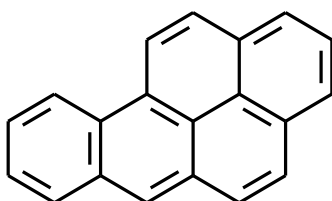
Поллютанты	Источники	Эффекты
Оксиды серы	Продукты горения угля и нефти	Основные компоненты кислотных дождей; поражение легких
Оксиды азота	Автомобильный транспорт; теплоэлектростанции	Фотохимические процессы в атмосфере; кислотные дожди; поражение легких
Монооксид углерода	Автомобильный транспорт; продукт горения	Нарушение кислородтранспортных свойств крови
Озон	Автомобильный транспорт;	Фотохимические процессы в атмосфере; поражение легких
Асбест	Добыча; производство изделий	Асбестоз; рак легких
Мышьяк	Промышленность	Острые и хронические интоксикации; канцерогенез

1.3.2. Органические соединения естественного происхождения

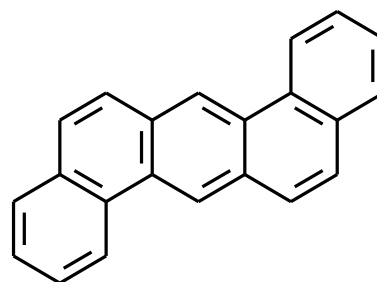
Основными природными источниками органических соединений являются залежи угля, нефти, вулканическая деятельность. Помимо предельных и непредельных алифатических углеводородов, большое токсикологическое значение среди представителей группы имеют полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Эти вещества также выделяются при неполном сгорании органических материалов и обнаруживаются в дыме при горении древесины, угля, нефти, табака, а также в каменноугольной смоле и жареной пище. Химическая структура некоторых ПАУ представлена на рис. 1.3.



Пирен



Бензо(а)пирен



Дибенз(а,h)антрацен



Рис.1.3. Структура отдельных представителей полициклических ароматических углеводородов

Поскольку отдельные ПАУ являются канцерогенами, их рассматривают как опасные экотоксиканты.

1.3.3. Синтетические токсиканты

Подавляющее большинство известных химических соединений получены синтетическим путем. Нет такой области деятельности, в ходе которой современный человек не контактировал бы с химическими веществами. Некоторые группы веществ, не смотря на их широчайшее использование, в силу высокой биологической активности, требуют особого внимания со стороны токсикологов. Это прежде всего пестициды, органические растворители, лекарства, токсичные компоненты различных производств, побочные продукты химического синтеза и т.д.

Пестициды

Пестициды – вещества, предназначенные для борьбы с животными и растениями-вредителями с целью повышения урожайности и сохранения материальных ценностей, созданных человеком. В отличие от других поллютантов пестицидами умышленно обрабатывают окружающую среду для того, чтобы уничтожить некоторые виды живых организмов. Наиболее желательным свойством пестицидов, в этой связи, является избирательность их действия в отношении организмов-мишеней. Однако селективность действия подавляющего большинства пестицидов не является абсолютной, поэтому многие вещества представляют большую или меньшую опасность для человека. Основной риск, связанный с использованием пестицидов, обусловлен их накоплением в окружающей среде и биоте, перемещением по пищевым цепям, вплоть до человека. Достаточно часты случаи острого отравления пестицидами. Не изжиты хронические интоксикации у рабочих, занятых в производстве и использовании пестицидов. Поскольку организмы «вредителей» адаптируются к действию химиче-

ских веществ, во всем мире постоянно синтезируются и внедряются в практику десятки и сотни новых соединений.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

По *степени тератогенности* пестициды делят на две группы:

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

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

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

Органические растворители

Органические растворители используют повсеместно: на производствах, в сельском хозяйстве, в быту. К числу растворителей относятся вещества, с близкими физико-химическими свойствами. Это жидкости, плохо растворяющиеся в воде и хорошо в жирах, не диссоциирующие в водных растворах с образованием ионов. Последнее свойство послужило поводом для объединения их в группу под общим названием «неэлектролиты».

Обычные органические растворители принадлежат к одной из следующих химических групп:

1. Алифатические углеводороды (пентан, гексан, октан и др.).
2. Галогенированные алифатические углеводороды (хлороформ: CHCl_3 ; четыреххлористый углерод: CCl_4 ; метиленхлорид: CH_2Cl_2 ; трихлорэтилен: $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$; винилхлорид: $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ и т.д.).
3. Алифатические спирты (этанол, метанол и т.д.).
4. Гликоли и эфиры гликолей (этиленгликоль, пропиленгликоль, диоксан и т.д.).
5. Ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол).

Структура некоторых растворителей ароматического ряда представлена на рис. 1.4.

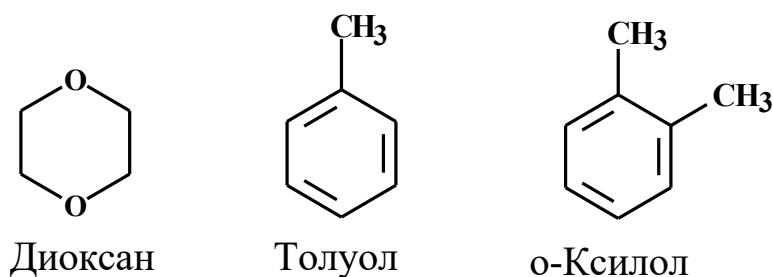


Рис. 1.4. Структура некоторых органических растворителей ароматического ряда

Для всех органических растворителей характерна близость токсикологических свойств: они угнетают функции центральной нервной системы (наркотическое действие).

Коммерческие растворители, как правило, представляют собой смесь соединений и включают азот- и сераорганические соединения, а также бензин и некоторые масла. Растворители используют для производства красителей, лаков, клеев и т.д. Поэтому отравления этими продуктами нередко обусловлены действием именно растворителей.

1.3.4. Токсиканты биологического происхождения. Бактериальные токсины

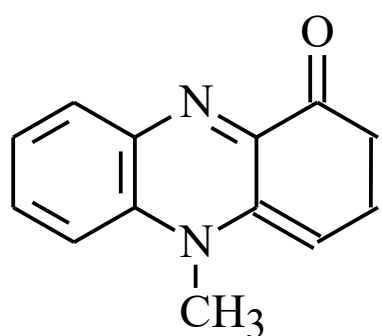
По большей части бактериальные токсины представляют собой высокомолекулярные соединения, как правило, белковой, полипептидной или липополисахаридной природы, обладающие антигенными свойствами. В настоящее время выделены и изучены более 150 токсинов (табл. 1.5) [25].

Многие бактериальные токсины относятся к числу самых ядовитых из известных веществ. Это прежде всего ботулотоксин, холерные токсины, тетанотоксин, стафилококковые токсины, дифтерийные токсины и т.д. Бактериальные токсины действуют на разные органы и системы млекопитающих и, в частности, человека, однако преимущественно страдают нервная и сердечно-сосудистая системы, реже слизистые оболочки.

Бактериальные токсины белковой и полипептидной природы

Общее число	Более 150
Продуцируемые:	
Грамм-положительными организмами	Около 66%
Грамм-отрицательными организмами	Около 33%
Экстрацеллюлярные	70%
Интрацеллюлярные	30%
Энтеротоксины	20 (13%)
Цитолитические токсины	40 (26%)
Известна ферментативная активность	16 (10%)

Бактерии могут продуцировать и токсические вещества относительно простого строения. Среди них формальдегид, ацетальдегид, бутанол. К числу таких веществ относится также и пиоцианин, выделяемый псевдомонадами (рис. 1.5).



Пиоцианин

Рис. 1.5. Низкомолекулярный токсикант, выделяемый бактериями

Микотоксины

Химическое строение и биологическая активность микотоксинов чрезвычайно разнообразны. Они не представляют собой некую единую в химическом отношении группу. С практической точки зрения наибольший интерес представляют вещества, продуцируемые микроскопическими грибами, способные заражать пищевые продукты человека и животных. К таковым относятся, в частности, некоторые эрготоксины, продуцируемые грибами группы *Claviceps* (спорынья, маточные рожки), афлатоксины (B_1 , B_2 , G_1 , G_2) и близкие им соединения, выделяемые грибами группы *Aspergillus*, трихотеценовые микотоксины (более 40 наименований), продуцируемые несколькими родами грибов, преимущественно *Fusarium*, ократоксины (B , C), патулин и др. Структура некоторых токсинов представлена на рис. 1.6.



Рис. 1.6. Структура некоторых микотоксинов

Аналоги эрготамина действуют на центральную нервную систему, вызывают спазм кровеносных сосудов и сокращение мускулатуры матки. Отравление зерном, зараженным спорыньей, в старые времена не редко носило характер эпидемий. В настоящее время подобные эпидемии среди населения практически не отмечаются, однако возможно поражение рогатого скота.

Аналоги эрготамина – производные эрготина. Одним из известнейших производных эрготина является галлюциноген диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК).

Наиболее активными продуцентами афлатоксинов являются грибки *Aspergillus flavus* (отсюда и название токсинов), нередко поражающие зерновые: пшеницу, кукурузу и т.д. Помимо высокой острой токсичности, афлатоксины в опытах на животных проявляют свойства канцерогенов.

Трихотеценовые токсины также обладают высокой токсичностью. Вещества проявляют бактерицидную, фунгицидную, инсектицидную активность. Отравление человека сопровождается рвотой, явлениями атаксии.

Многие высшие грибы также продуцируют токсические вещества различного строения с широким спектром физиологической активности. Наиболее опасными являются аманитины, аманины и фаллоидины, содержащиеся в бледной поганке и при случайном использовании в пищу гриба вызывающие поражение печени и почек. Другими известными токсикантами являются мускарин, гиомитрин, иботеновая кислота и др. Вещества, синтезирующиеся отдельными видами грибов, обладают выраженной галлюциногенной активностью, например, псилоцин, псилоцибин и др.

Контрольные вопросы

1. Предмет токсикологии, основные задачи и направления науки токсикологии.
2. Назовите основные направления научных исследований токсикологии и ее основные разделы.
3. Какие проблемы решает теоретическая токсикология?

4. Задачи токсикометрии, токсикокинетики, токсикодинамики – разделов теоретической токсикологии.
5. Задачи профилактической (гигиенической) и клинической токсикологии.
6. Понятие «яд», «токсикант». Общая токсикологическая классификация ядов и классификация ядов по избирательной токсичности.
7. Дайте определение «вредное вещество».
8. Назовите классы опасности вредных веществ по степени воздействия их на организм человека.
9. Какой основной показатель определяет класс опасности вредных веществ?
10. Как делятся промышленные яды по характеру воздействия на организм человека и путям проникновения?
11. Назовите основные неорганические соединения и органические соединения естественного происхождения, имеющие наибольшее токсикологическое значение.
12. Какие группы веществ в силу высокой биологической активности требуют особого внимания со стороны токсикологов?

2. ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ

2.1. Общие положения. Токсические эффекты и действия

Вредные химические вещества обладают неким свойством, в силу которого их контакт с биологическими системами может иметь пагубные последствия для последних. Это свойство – токсичность.

Токсичность – основное понятие современной токсикологии. В общей форме можно определить токсичность, как свойство (способность) химических веществ, действуя на биологические системы немеханическим путем, вызывать их повреждение или гибель, или, применительно к организму человека, – способность вызывать нарушение работоспособности, заболевание или гибель.

Вещества существенно различаются по токсичности. Чем в меньшем количестве вещество способно вызывать повреждение организма, тем оно токсичнее.

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

Токсичность проявляется и может быть изучена только в процессе взаимодействия химического вещества и биологических систем (клетки, изолированного органа, организма, популяции).

Действие веществ, приводящее к нарушению функций биологических систем, называется **токсическим действием**. В основе токсического действия лежит взаимодействие вещества с биологическим объектом на молекулярном уровне. Химизм взаимодействия токсиканта и биологического объекта на молекулярном уровне называется механизмом токсического действия.

Следствием токсического действия веществ на биологические системы является развитие **токсического процесса**.

Важнейшим элементом любого токсикологического исследования является изучение характеристики, закономерностей формирования токсического процесса. Поэтому токсикология – это наука о токсическом процессе.

Механизмы формирования и развития токсического процесса, его качественные и количественные характеристики, прежде всего, определяются строением вещества и его действующей дозой (рис. 2.1) [25].

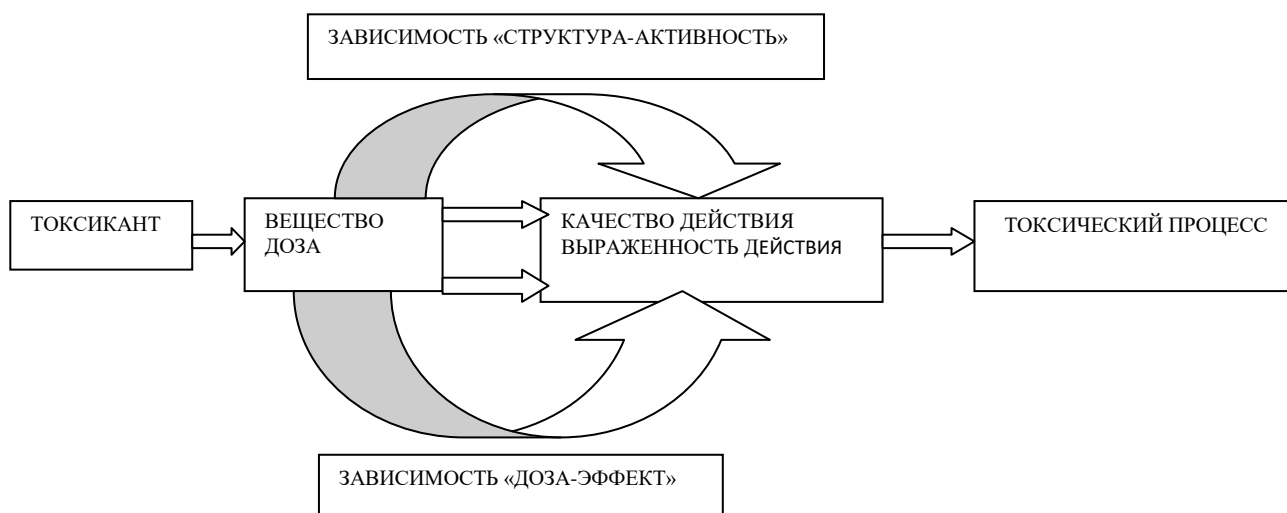


Рис. 2.1. Основные характеристики токсического действия

Однако формы, в которых токсический процесс проявляется, несомненно, зависят:

- от количества и свойств яда;
- индивидуальных особенностей организма, с которым взаимодействует яд (путей всасывания и особенностей распределения, обезвреживания и выделения яда из организма; возраста, пола, состояния питания, особенностей индивидуальной реакции организма);
- состояния среды, в которой происходит взаимодействие яда и организма (температура, влажность, атмосферное давление и др.).

Токсическое действие вредных веществ многообразно, однако установлен ряд закономерностей в отношении поступления их в организм, распределения и превращения их в организме, выделения, характера действия вредных веществ в связи с их химической структурой и физическими свойствами.

Необходимым для организма считают вещество, при недостатке которого в организме возникают функциональные нарушения, устраняемые путем введения в организм этого вещества. При высоких концентрациях большинство веществ становятся токсичными, причиняют вред организму, иногда необратимый, что ведет к функциональным нарушениям, деформациям или смерти.

На рис. 2.2 [33] дано представление о биологическом ответе тканей организма на увеличение концентрации вещества, поступающего в достаточном количестве, например, с пищей.

Сплошная кривая указывает на немедленный положительный ответ с увеличением концентрации, начиная с нулевой отметки (предполагается, что поступающее необходимое вещество насыщает места своего связывания и не вступает ни в какие иные взаимодействия, которые на самом деле вполне возможны).

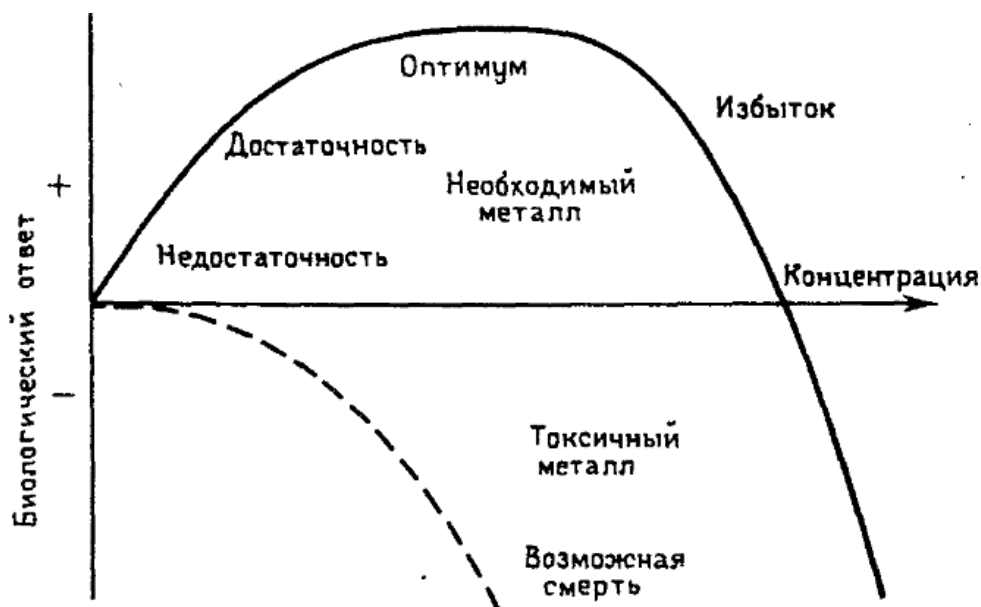


Рис. 2.2. Биологический эффект в зависимости от концентрации необходимого (сплошная линия) и опасного (штриховая линия) вещества: взаимное расположение двух кривых относительно шкалы концентраций условно

Эта сплошная кривая описывает оптимальный уровень, охватывающий широкий интервал концентраций для многих ионов металлов. Положительный эффект увеличения концентраций иона металла проходит через максимум и начинает падать до отрицательных величин: биологический ответ организма становится негативным, а металл переходит в разряд токсичных веществ.

Штриховая кривая на рис. 2.2 демонстрирует биологический ответ организма на совершенно вредное вещество, не проявляющее эффектов необходимого или стимулирующего вещества. Эта кривая идет с некоторым запаздыванием, которое свидетельствует о том, что живой организм способен «мириться» с небольшими количествами токсичного вещества (пороговая концентрация) до тех пор, пока не станет преобладать его токсическое действие. На рис. 2.2 представлена некая обобщающая картина; каждое вещество имеет свою собственную специфическую кривую в координатах биологический ответ – концентрация.

2.2. Формы проявления токсического процесса на разных уровнях организации жизни

Внешние, регистрируемые признаки токсического процесса называются его проявлениями. В ряде определений науки токсикологии просматривается представление, согласно которому единственной формой проявления токсического процесса является **интоксикация (отравление)**.

Интоксикация действительно основная и наиболее изученная, однако далеко не единственная форма.

Проявления токсического процесса определяются уровнем организации биологического объекта, на котором токсичность вещества изучается:

- 1) клеточном;
- 2) органном;
- 3) организменном;
- 4) популяционном.

Если токсический эффект изучают на уровне клетки (как правило, в опытах *in vitro*), то судят прежде всего о цитотоксичности вещества. Цитотоксичность выявляется при непосредственном действии соединения на структурные элементы клетки. На практике к изучению цитотоксичности прибегают:

- при использовании культур клеток для оценки токсичности новых веществ в опытах *in vitro*;
- при исследовании механизмов токсического действия веществ;
- при проведении процедуры биотестирования (выявления токсикантов) объектов окружающей среды и т.д.

Если в процессе изучения токсических свойств веществ исследуют их повреждающее действие на отдельные органы и системы, выносят суждение об органной токсичности соединений: нейротоксичности, гепатотоксичности, гематотоксичности, нефро-токсичности и т.д.

Органотоксичность оценивают и исследуют:

- в процессе изучения свойств (биологической активности, вредного действия) новых химических веществ;
- в процессе диагностики заболеваний, вызванных химическими веществами.

Токсический процесс со стороны органа или системы проявляется:

- функциональными реакциями (спазм гортани, кратковременное падение артериального давления, учащение дыхания, усиление диуреза, лейкоцитоз и т.д.);
- заболеваниями органа;
- неопластическими процессами.

Токсический процесс на уровне целостного организма проявляется:

- болезнями химической этиологии (интоксикации, отравления);
- транзиторными токсическими реакциями – быстро и самопроизвольно проходящими состояниями, сопровождающимися кратковременной утратой дееспособности (явление раздражение глаз, дыхательных путей; седативно-гипнотические состояния; психодислептические состояния и т.д.);

- аллобиозом – стойкими изменениями реактивности организма на воздействие физических, химических, биологических факторов окружающей среды, а также психические и физические нагрузки (аллергия, иммуносупрессия, повышенная утомляемость и т.д.);
- специальными токсическими процессами – развивающимися лишь у части популяции, как правило, в особых условиях (действие дополнительных веществ; в определенный период жизнедеятельности организма и т.д.) и характеризующимися продолжительным скрытым периодом (канцерогенез, эмбриотоксичность, нарушение репродуктивных функций и т.д.).

Токсическое действие веществ, регистрируемое на популяционном и биогеоэкологическом уровне, может быть обозначено как экотоксическое.

Экотоксический процесс на уровне популяции проявляется:

- ростом заболеваемости, смертности, числа врожденных дефектов развития, уменьшением рождаемости;
- нарушением демографических характеристик популяции (соотношение возрастов, полов и т.д.);
- падением средней продолжительности жизни членов популяции, их культурной деградацией.

Глубокое понимание множественности форм проявлений токсического процесса современным врачом, экологом, специалистом в области управления совершенно необходимо:

- для правильной организации изучения токсичности новых химических веществ и интерпретации получаемых результатов;
- выявления отрицательных последствий действия токсикантов на человека и окружающую природу;
- планирования и проведения мероприятия по санации выявленных очагов химической опасности для отдельного человека, коллективов и населения в целом.

2.3. Интоксикация. Виды и классификация отравлений. Фазы и периоды отравлений

Из всех форм проявления токсического процесса наиболее изученной является интоксикация. Механизмы формирования и особенности течения интоксикаций зависят от их доз, строения ядов, условий взаимодействия с организмом и пр. (см. главы 3, 4, 6, 7).

При неправильной с гигиенической точки зрения организации труда и отсутствии специальных мер профилактики промышленные яды могут вызвать профессиональные отравления (интоксикации).

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

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

Общей называется интоксикация, при которой в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма, в том числе удаленные от места аппликации токсиканта. Причинами общей интоксикации, как правило, являются: резорбция токсиканта во внутренние среды, резорбция продуктов распада пораженных покровных тканей, рефлекторные механизмы.

Если какой-либо орган или система имеют низкий порог чувствительности к токсиканту, в сравнении с другими органами, то при определенных дозовых воздействиях возможно избирательное поражение этого органа или системы. Вещества, к которым порог чувствительности того или иного органа или системы значительно ниже, чем других органов, иногда обозначают как избирательно действующие. В связи с этим используют такие термины, как нейротоксиканты (например, психотомиметики), нефротоксиканты (например, соли ртути), гепатотоксиканты (например, четыреххлористый углерод), гематотоксиканты (например, мышьяковистый водород), пульмонотоксиканты (например, фосген) и т.д. Такое действие развивается крайне редко, как правило, при интоксикациях чрезвычайно токсичными веществами (например, ботулотоксином, тетродотоксином, аманитином).

Чаще общее действие ксенобиотика сопровождается развитием патологических процессов со стороны нескольких органов и систем (например, хроническое отравление мышьяком – поражение периферической нервной системы, кожи, легких, системы крови).

В большинстве случаев интоксикация носит смешанный, как местный, так и общий характер.

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

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

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

Легкая интоксикация заканчивается полным выздоровлением в течение нескольких суток.

Отравления различаются согласно конкретным условиям их возникновения.

Производственные (профессиональные) отравления развиваются вследствие воздействия промышленных ядов, непосредственно используемых на данном предприятии или в лаборатории при авариях или грубом нарушении техники безопасности при работе с вредными веществами

Бытовые отравления, которые представляют наиболее многочисленную группу этой патологии, связаны с повседневной жизнью современного человека и встречаются в быту при неправильном использовании или хранении многочисленных лекарственных средств, домашних химикатов, а также при неумеренном употреблении алкоголя и его суррогатов. Существует еще один вид отравлений, который часто называют медицинским, так как он отмечается в медицинских учреждениях при ошибке медицинского персонала в дозировке, виде или способе введения лекарственных средств.

Широко используется классификация отравлений в соответствии с путем поступления токсического вещества в организм, поскольку это во многом определяет меры первой помощи. Среди бытовых отравлений широко распространены *пероральные*, которые связаны с поступлением ядов через рот. К этой категории относится большая группа *пищевых* отравлений, когда яд попадает в организм вместе с пищей. Напротив, среди производственных отравлений преобладают *ингаляционные*, наступающие при вдыхании токсичных веществ, находящихся в воздухе рабочей зоны. Кроме того, часто отмечаются *перкутанные (накожные)* отравления при проникновении токсичных веществ через незащищенные кожные покровы.

Инъекционные отравления возникают при парентеральном введении яда, например, при укусах змей и насекомых, а *полостные* – при попадании яда в различные полости организма (прямую кишку, влагалище, наружный слуховой проход).

Отравления лекарствами получили наименование соответственно *лекарственных* (медикаментозных), промышленными ядами – *промышленных*, алкоголем – *алкогольных* и т. д.

В зависимости от продолжительности взаимодействия химического вещества и организма отравления (интоксикации) могут быть **острыми, подострыми и хроническими**.

Острой называется интоксикация, развивающаяся в результате однократного или повторного действия веществ в течение ограниченного периода времени (как правило, до нескольких суток). Острые отравления чаще бывают групповыми и возникают в случае аварий. Они характеризуются:

1) кратковременностью действия яда – не более чем в течение одной смены;

2) поступлением в организм ядов в относительно больших количествах при высоких концентрациях в воздухе, ошибочном приеме внутрь, сильном загрязнении кожных покровов;

3) яркими клиническими проявлениями непосредственно в момент действия ядов или через относительно небольшой – обычно несколько часов – скрытый (латентный) период.

Например, чрезвычайно быстрое отравление может наступить при воздействии паров бензина, сероводорода высоких концентраций и закончиться гибелью в результате паралича дыхательного центра. Оксиды азота вследствие общетоксического действия в тяжелых случаях могут вызвать развитие комы, судороги, резкое падение артериального давления.

В развитии острого отравления, как правило, имеются две фазы: первая – неспецифические проявления (головная боль, слабость, тошнота и др.); вторая – специфические (например, отек легких при отравлении оксидами азота).

Хронической называется интоксикация, развивающаяся в результате продолжительного (иногда годы) действия токсиканта. Хронические отравления возникают постепенно, при длительном действии ядов, проникающих в организм, в относительно небольших количествах.

Отравления развиваются вследствие накопления вредного вещества в организме (материальная кумуляция) или вызываемых ими нарушений в организме (функциональная кумуляция).

Хроническое отравление органов дыхания может быть следствием перенесенной однократной или нескольких острых интоксикаций.

К ядам, вызывающим хронические отравления в результате только функциональной кумуляции, относятся хлорированные углеводороды, бензол, бензины.

При хроническом и остром отравлении одним и тем же вредным веществом могут быть поражены разные органы и системы организма. Например, при остром отравлении бензолом в основном страдает нервная система и наблюдается наркотическое действие, при хроническом же – поражается система кроветворения.

Преобладающее большинство производственных токсикантов может обусловить обе фазы интоксикации – острую и хроническую (бензин, оксид углерода, бензол). Однако некоторые из них обычно приводят только

к хронической, (характерно для свинца и марганца), или преимущественно острой интоксикации (синильная кислота). Необходимо также отметить, что одно и то же токсическое вещество может по-разному действовать на организм в зависимости от пути проникновения, агрегатного состояния, дозы или концентрации. Так, пары ртути при ингаляционном проникновении вызывают выраженное проявление ртутной интоксикации, а однократное введение ее внутрь в жидком состоянии вообще может остаться без серьезных последствий.

Промежуточное место между острыми и хроническими отравлениями занимают *подострые*, которые хотя и сходны по условиям возникновения и проявлениям (симптоматике) с острыми отравлениями, но развиваются медленнее и имеют более затяжное течение.

Подострой называется интоксикация, развивающаяся в результате непрерывного или прерываемого во времени (интермитирующего) действия токсиканта продолжительностью до 90 суток.

Развитие отравления и его исход в определенной мере зависят от физиологического состояния организма. Так, мышечное напряжение, вызывая сдвиги в обмене веществ и увеличивая потребность в кислороде, может неблагоприятно отразиться на течении интоксикации, особенно ядами, вызывающими гипоксию. Если токсическому действию предшествовало переутомление и перенапряжение нервной системы, это может повысить чувствительность к вредным веществам, обладающим наркотическим влиянием.

Ослабление сопротивляемости ко многим ядам отмечается у людей, страдающих заболеваниями печени и почек. Не вызывает также сомнений повышенная восприимчивость к воздействию специфических ингредиентов при поражениях кроветворного аппарата, органов дыхания, расстройствах обмена веществ и целом ряде других патологических состояний.

Производственные яды помимо острого или хронического отравления могут оказывать так называемое общее, неспецифическое действие – понижение общей неспецифической сопротивляемости вредным воздействиям, в частности инфекциям. Они могут снижать иммунологическую сопротивляемость организма, способствовать развитию таких заболеваний, как катар верхних дыхательных путей, заболевания почек, сердечно-сосудистой системы.

При повторном воздействии возможен *эффект сенсбилизации* – состояние организма, при котором повторное действие вещества вызывает больший эффект, чем предыдущее. Эффект сенсбиизации связан с образованием в крови и других внутренних средах измененных и ставших чужеродными для организма белковых молекул, индуцирующих формирование антител. Повторное, даже более слабое токсическое воздействие с последующей реакцией яда с антителами вызывает неадекватный ответ

организма в виде явлений сенсibilизации. Более того, в случае предварительной сенсibilизации возможно развитие аллергических реакций, выраженность которых зависит не столько от дозы воздействующего вещества, сколько от состояния самого организма.

Аллергизация значительно осложняет течение острых и хронических интоксикаций, нередко приводя к ограничению трудоспособности. К веществам, вызывающим сенсibilизацию, относятся бериллий и его соединения, карбонилы никеля, железа, кобальта, соединения ванадия и т.д.

Некоторые яды влияют на генеративную функцию (поражают гонады), оказывают эмбриотоксическое действие, вызывают развитие уродств (тератогенный эффект). Среди ядов имеются и способствующие развитию опухолей – так называемые канцерогены, к которым относятся ароматические амины, полициклические углеводороды, в частности бенз(а)пирен.

Характеристика основных видов отравлений дана в табл. 2.1, а принципы их классификации представлены на рис. 2.3 [20].

Таблица 2.1

Классификация отравлений

Виды классификации	Названия принципов классификации	Характеристика принципов классификации	Примеры отравлений
1. Отравления как заболевания химической этиологии	Клинический	Учет особенностей их клинического течения	Острые отравления развиваются при одномоментном поступлении в организм токсической дозы вещества и характеризуются острым началом и выраженными специфическими симптомами. Хронические отравления обусловлены длительным, часто прерывистым поступлением ядов в малых (субтоксических) дозах. Подострые отравления наблюдаются, когда при однократном введении яда в организм клиническое развитие отравления очень замедленно и вызывает продолжительное расстройство организма
	Нозологический	Названия отдельных химических препаратов или группы веществ	Отравления метанолом, угарным газом, мышьяком или отравления группами веществ (например, барбитуратами, кислотами, щелочами и др.)
2. Путь поступления яда	Эндогенные	Способ поступления яда: из окружающей среды – экзогенные , из внутренней среды – эндогенные интоксикации	Эндогенные интоксикации токсичными метаболитами, которые могут образоваться и накапливаться в организме при различных заболеваниях, чаще связанных с нарушением функции выделительных органов (почки, печень и др.)
	Экзогенные: пероральный, ингаляционный, перкутанный		Отравления лекарственными средствами, промышленными ядами, алкоголем и т. д.

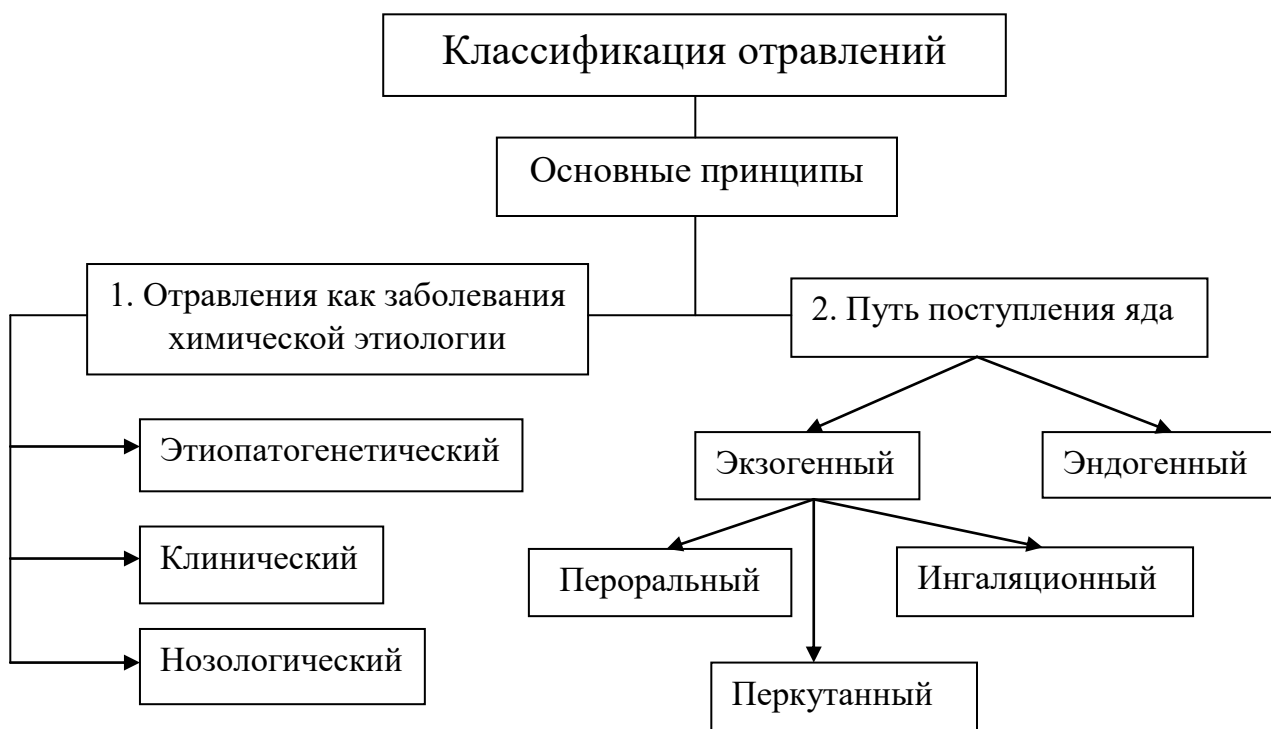


Рис. 2.3. Основные принципы классификации отравлений

Фазы и периоды отравлений. Не следует путать понятие острой, подострой, хронической интоксикации с острым, подострым, хроническим течением заболевания, развившегося в результате контакта с веществом. Острая интоксикация некоторыми веществами (иприты, люизит, диоксины, галогенированные бензофураны и др.) может сопровождаться развитием длительно текущего (хронического) патологического процесса.

Как правило, в течение любой интоксикации можно выделить четыре основных периода: период контакта с веществом, скрытый период, период разгара заболевания, период выздоровления. Иногда особо выделяют период осложнений. Выраженность и продолжительность каждого из периодов зависит от вида и свойств вещества, вызвавшего интоксикацию, его дозы и условий взаимодействия с организмом.

Острые отравления целесообразно рассматривать как *химическую травму*, развивающуюся вследствие внедрения в организм токсической дозы чужеродного химического вещества. Последствия, связанные со специфическим воздействием на организм токсичного вещества, относятся к токсикогенному эффекту химической травмы (рис. 2.4). Он носит характер патогенной реакции и наиболее ярко проявляется в ранней стадии острых отравлений – токсикогенной, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной оказывать специфическое действие. Одновременно могут включаться патологические процессы, лишённые «химической» специфичности. Ядовитое вещество играет роль пускового фактора. Примерами являются гипофизарно-адреналовая реакция (стресс-реакция), централизация кровообращения и другие сдвиги, которые отно-

сятся к соматогенному эффекту химической травмы и носят вначале характер защитных реакций. Они наиболее ярко проявляются в соматогенной стадии острых отравлений, наступающей после удаления или разрушения токсического агента в виде поражения структуры и функции различных органов и систем организма.

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

В токсикогенной фазе отравлений выделяют два основных периода: период *резорбции* (см. п. 6.2), продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсичного вещества в крови, и период *элиминации* (см. п. 6.8), от этого момента до полного очищения крови от яда (рис. 2.4) [38].

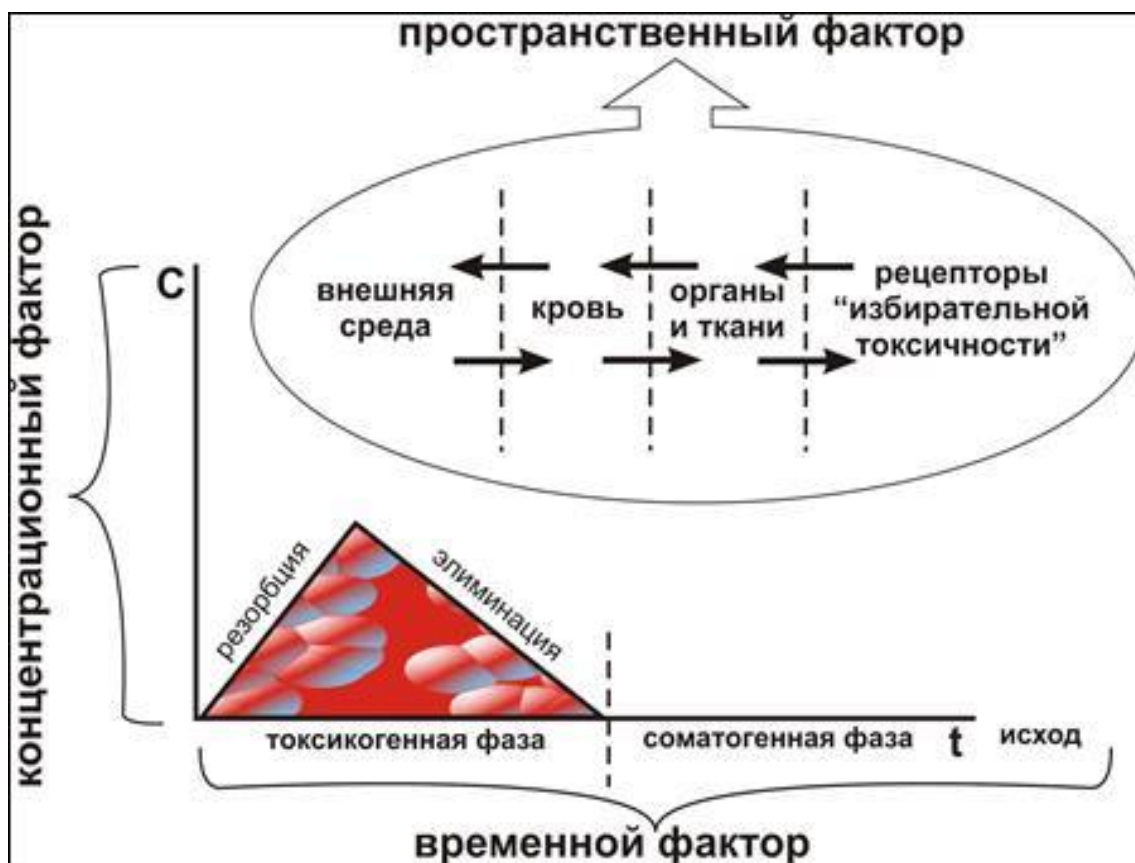


Рис. 2.4. Фазы и периоды отравлений

С точки зрения токсикодинамики, специфическая симптоматика отравлений, отражающая избирательную токсичность ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в период резорбции.

Для последнего характерно формирование тяжело протекающих патологических синдромов острых отравлений, таких как экзотоксический шок, токсическая кома, асфиксия и др. В соматогенной фазе обычно развиваются патологические синдромы, лишенные выраженной токсиколо-

гической специфичности, они трактуются как осложнения острых отравлений – это пневмония, острая почечная недостаточность, сепсис и пр.

2.4. Виды возможного действия промышленных ядов

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

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

Различают ожоги четырех степеней. Ожоги *первой* степени характеризуются покраснением, припухлостью кожи и болезненностью. При ожогах *второй* степени появляются пузыри и возможно нагноение. При ожогах *третьей* степени, вследствие глубоких повреждений, возникают участки омертвления (некрозы) тканей. При ожогах *четвертой* степени поражаются не только вся толща кожи, но и глуболежащие ткани.

Соляная, азотная, серная и другие кислоты, хромовый ангидрид, а также концентрированные растворы щелочей (NaOH, KOH, NH₄OH), попадая на кожу, вызывают химические ожоги, причем щелочные ожоги дают большую глубину поражения, что объясняется омыливанием щелочью жирового слоя кожи и растворением белковых веществ. Особенно опасно попадание кусочков твердой щелочи в глаза и на волосы; ожог глаз аммиаком и пероксидом водорода может привести к слепоте.

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

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

Поражения *центральной нервной и периферической системы* проявляются нейротоксикациями и нейротоксикозами, что выражается совокупностью психических и соматовегетативных синдромов.

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

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

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

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

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

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

Поражение *гепатобилиарной системы* возникает в результате воздействия веществ, которые можно выделить в группу так называемых гепатотропных ядов (метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод). При действии гепатотропных ядов характерно развитие токсического гепатита.

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

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

Решению проблем токсикологии во многом способствует установление протяженности периода прямого воздействия вещества на организм, а также выявление различных форм и сроков обнаружения последствий первичных токсических эффектов. Взаимосвязь этих важных критериев химической опасности представлена на рис. 2.5.

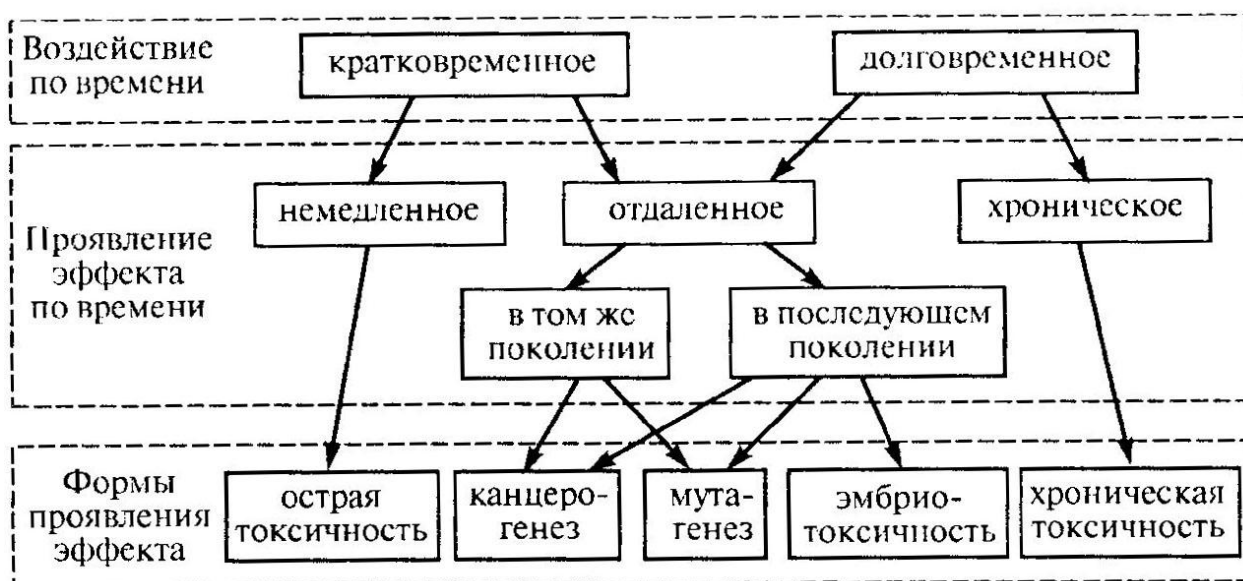


Рис. 2.5. Классификация токсичных веществ по времени воздействия на биологические объекты и по форме проявления эффекта

Контрольные вопросы

1. Назовите свойство вредных веществ, в силу которого при их воздействии может происходить нарушение функций биологических систем.
2. Основные характеристики токсического действия, формирования и развития токсического процесса.
3. Какие возможны биологические эффекты в зависимости от концентрации необходимого и опасного вещества?
4. Определите характеры и виды интоксикаций в зависимости от локализации патологического процесса.
5. Охарактеризуйте острые, подострые и хронические отравления.
6. Назовите периоды и фазы острых отравлений.
7. Виды возможного действия промышленных ядов.
8. В чем проявляется экотоксический процесс?

3. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

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

3.1. Связь характера взаимодействия токсичного вещества с организмом от различных факторов

Характер взаимодействия токсичного вещества с организмом связан со многими факторами, относящимися как к самому яду, так и к пострадавшему организму, и зависящими от конкретно сложившейся «токсической ситуации»: например, от различных путей поступления яда в организм, совместного действия с другими ядами и др. (рис. 3.1) [20].

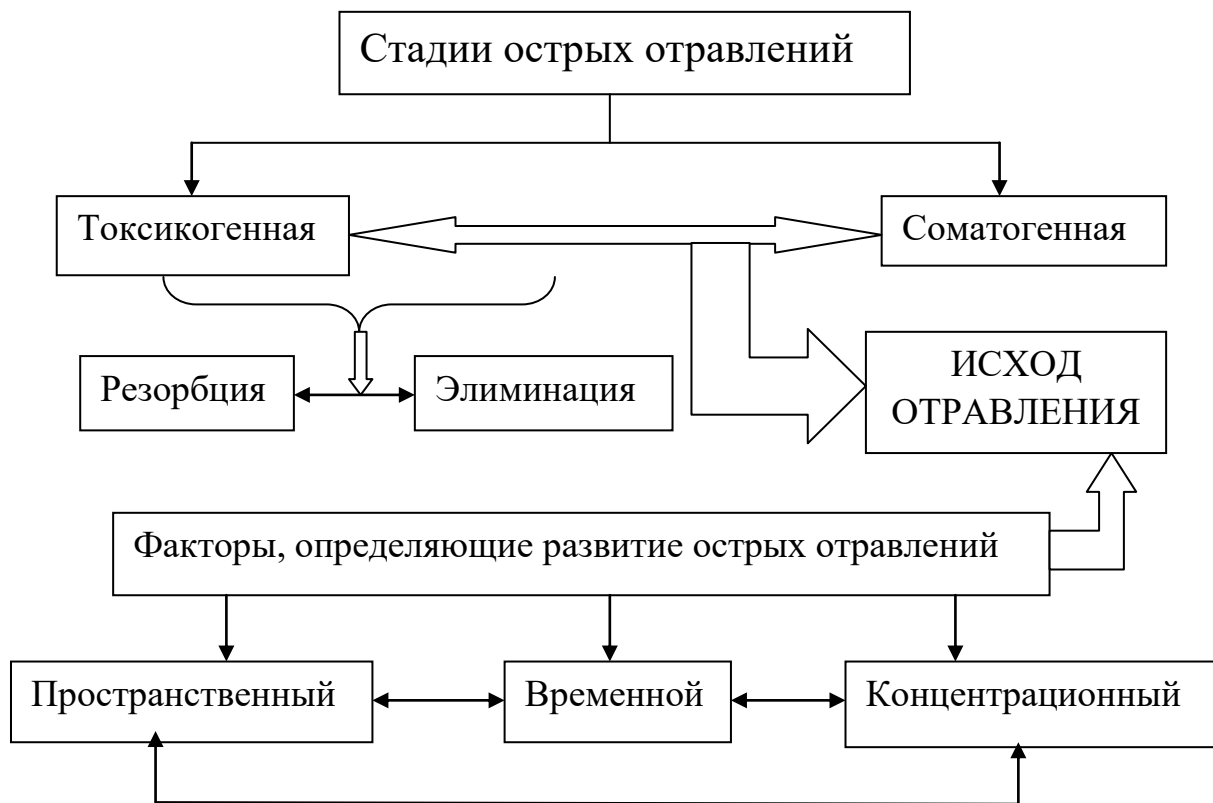


Рис. 3.1. Стадии острых отравлений и факторы, определяющие их развитие

Характер взаимодействия токсичного вещества с организмом во многом зависит от (табл. 3.1) двух основных групп факторов [20]: а) внутренние, присущие пострадавшему организму; б) внешние, влияющие на формирование ответной реакции на химическую травму.

Таблица 3.1

Классификация факторов, определяющих развитие отравлений

Принцип классификации	Название группы факторов	Примеры факторов	Примечание
I. Основные факторы, относящиеся к ядам	Внутренние факторы, присущие пострадавшему	Физико-химические свойства; токсическая доза и концентрация в биосредах; характер связи с рецепторами токсичности; особенности распределения в биосредах; степень химической чистоты и наличие примесей; устойчивость и характер изменений при хранении	Основными факторами следует считать качества ядов и особенности пострадавшего организма, дополнительными – прочие факторы окружающей среды и конкретно сложившейся «токсической ситуации». Решающего
II. Дополнительные факторы, относящиеся к ядам		Способ, вид и скорость поступления в организм; возможность к кумуляции и привыкания к ядам; совместное действие с другими токсичными и лекарственными веществами	влияния на характер и выраженность отравления эти факторы не оказывают, разделение их на основные (внутренние) и дополнительные
III. Основные факторы, характеризующие пострадавшего		Видовая чувствительность; масса тела, питание и характер физической нагрузки; пол; возрастные особенности; индивидуальная вариабельность и наследственность; влияние биоритмов; возможность развития аллергии и токсикомании	(внешние) является чисто условным, но – необходимым. Влияние дополнительных факторов редко может существенно изменить физико-химические свойства ядов и их токсичность, но, безусловно,
IV. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавшего	Внешние факторы, влияющие на формирование ответной реакции на химическую травму	Температура и влажность окружающего воздуха; барометрическое давление; шум и вибрация	сказывается на клинической картине отравления, его тяжести и последствиях

Ведущим для проявления токсического действия считается *концентрационный фактор*, который коррелирует с появлением клинических синдромов при токсической концентрации ядов в крови и с ее дальнейшим развитием вплоть до возможного летального исхода – при смертельной концентрации.

Временной фактор определяет время пребывания токсической дозы яда в организме, скорость его поступления и выведения, т.е. отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом. Определение динамики концентрационного и временного факторов позволяет различать токсикогенную и соматогенную фазы интоксикации, а также период резорбции в элиминации яда в токсикогенной фазе.

Пространственный фактор определяет пути поступления, выведения и пространство распределения яда, которое во многом связано с кровоснабжением органов и тканей. Небольшое количество яда в единицу времени поступает обычно в легкие, почки, печень, сердце и мозг – это так называемое динамическое распределение. Кроме того, наблюдается статическое распределение яда, связанное со степенью его адсорбции и чувствительности к рецептору токсичности.

Влияние концентрационного, временного и пространственного факторов, определяющих развитие отравлений, представлены в табл. 3.2 [20].

Таблица 3.2

Характеристика факторов, определяющих развитие острых отравлений

Название фактора	Характеристика фактора	Примечание	Пример
1	2	3	4
Пространственный	Определяет пути наружного поступления и распространения яда. Это распространение во многом связано с кровоснабжением органов и тканей, поскольку количество яда, поступающее к данному органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы тканей. Наибольшее количество яда в единицу времени поступает обычно в легкие, печень, почки, сердце, мозг	Токсический процесс определяется степенью чувствительности к яду рецепторов «избирательной токсичности». Особенно опасны в этом отношении токсичные вещества, вызывающие необратимые поражения клеточных структур (например, при химических ожогах тканей кислотами или щелочами). Менее опасны обратимые поражения (например, при наркозе), вызывающие только функциональные расстройства	При ингаляционных отравлениях основная часть яда поступает в почки, а при пероральных – в печень, так как соотношение удельного кровотока печень/почки составляет примерно 1:2

1	2	3	4
Временной	Скорость поступления яда в организм и скорость его выделения из организма	Он отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом	Чем меньше времени прошло с момента отравления, тем эффективнее меры помощи пострадавшему
Концентрационный	Концентрация яда в биологических средах, в частности в крови	Определение этого фактора позволяет различать токсикогенную и соматогенную фазы отравления и оценить эффективность дезинтаксионной терапии	Исследование динамики концентрационного фактора помогает обнаружить в токсикогенной фазе отравлений два основных периода: период резорбции, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсичного вещества в крови, и период элиминации, от этого момента до полного очищения крови от яда

3.2. Влияние биологических особенностей организма

Давно известен факт различной видовой чувствительности к ядам. Особое значение это имеет для токсикологов, изучающих токсичность в опытах на животных. Перенесение полученных данных на человека возможно только в том случае, если есть достоверные сведения о качественных и количественных особенностях чувствительности различных видов

животных к исследуемым ядам, а также об индивидуальных особенностях восприимчивости к ядам отдельных лиц с учетом их половых, возрастных и иных различий.

Видовые различия во многом зависят от особенностей обмена веществ. При этом особо важное значение имеет не столько количественная сторона, сколько качественная: отличия реакций различных биологических структур на воздействие ядов. Например, в ответ на ингаляционное воздействие бензола активность каталазы печени крыс и белых мышей (имеющая примерно одинаковое количественное выражение) у первых значительно снижается, у вторых не изменяется.

Ряд других факторов также имеет значение. К ним относятся: уровень эволюционной сложности ЦНС, развитие и тренированность регуляторных механизмов физиологических функций, размеры и масса тела, продолжительность жизни и пр. Установлено, например, что для многих токсичных веществ связь параметров токсичности с массой тела является линейной, это так называемое определяющее правило массы тела. Снижение массы тела обычно вызывает повышение токсичности большинства вредных веществ.

Наряду с видовыми различиями чувствительности, определенную роль играют индивидуальные особенности. Хорошо известна роль питания, качественный или количественный дефицит которого неблагоприятно сказывается на течении отравлений. Голодание ведет к нарушению многих звеньев естественной детоксикации, в частности синтеза глюкуроновых кислот, имеющих основное значение в реализации процесса конъюгации.

Лица пониженного питания имеют пониженную сопротивляемость к хроническому действию многих промышленных ядов. Избыточное питание с большим содержанием липидов ведет к повышению токсичности многих гидрофобных жирорастворимых веществ (например, хлорированных углеводов) в связи с возможностью их депонирования в жировой ткани и более длительным присутствием в организме.

Определенное отношение к рассматриваемой проблеме имеет совместное действие вредных веществ и физической нагрузки, которая, оказывая сильное влияние на многие органы и системы организма, не может не отразиться на течении отравления. Однако конечный итог этого влияния зависит от многих условий: характера и интенсивности нагрузки, степени утомления, пути поступления яда и пр. Во всяком случае интенсификация окислительных процессов и возрастающая при тяжелой физической нагрузке потребность тканей в кислороде могут значительно увеличить токсическую опасность ядов, вызывающих явления транспортной (гемической) и тканевой гипоксии (оксид углерода, нитриты, цианиды) или подверженных в организме «летальному синтезу» (метиловый спирт, эти-

ленгликоль). Для других ядов, биотрансформация которых связана с их окислением, усиление ферментативных процессов может способствовать их более быстрому обезвреживанию (это известно, например, в отношении этилового алкоголя). Известно усиление патогенного действия ядов при ингаляционных отравлениях вследствие увеличения легочной вентиляции и поступления их в организм в больших количествах за более короткое время (оксид углерода, четыреххлористый углерод, сероуглерод). Установлено также, что физически тренированные люди более устойчивы к действию многих вредных веществ.

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

Не вызывает сомнений повышенная опасность ядов во время беременности.

Влияние возраста на чувствительность организма человека к ядам тоже различно: одни яды оказываются более токсичными для молодых людей, другие – для старых, а токсический эффект третьих вообще не зависит от возраста. Распространено мнение, что молодые и пожилые чаще оказываются более чувствительными к токсичным веществам, чем люди среднего возраста, особенно при острых отравлениях. Однако это не всегда подтверждается при исследовании возрастной чувствительности к воздействию конкретного яда. Кроме того, в явное противоречие с этим мнением вступают данные общей больничной летальности при острых отравлениях у взрослых (около 8 %) и детей (около 0,5 %). Хорошо известна большая устойчивость детского организма (до 5 лет) к гипоксии и выраженная чувствительность к ней подростков и юношей, а также пожилых людей.

При отравлении токсичными веществами, вызывающими явления гипоксии, эти различия особенно заметны. Все указанные факторы проявляются на фоне индивидуальных отличий чувствительности к ядам. Очевидно, что в основе последней лежит «биохимическая индивидуальность», причины и механизм которой до настоящего времени изучены мало.

Кроме того, видовая, половая, возрастная и индивидуальная чувствительность подвержена неизбежному влиянию еще одного важного фактора, связанного с индивидуальными биоритмами. Колебания различных функциональных показателей организма имеют прямое отношение к интенсивности реакций детоксикации. Например, в период с 15 до 3 ч в пе-

чени происходит накопление гликогена, а в период с 3 до 15 ч гликоген выделяется. Максимальное содержание сахара в крови наблюдается к 9 ч утра, а минимальное – к 18 ч. Внутренняя среда организма в первой половине суток (с 3 до 15 ч) имеет преимущественно кислую реакцию, а во второй половине – щелочную. Содержание гемоглобина в крови максимально в 11 - 13 ч, а минимально в 16 - 18 ч.

Рассматривая токсический эффект как взаимодействие яда, организма и внешней среды, нельзя не учитывать различий в уровнях показателей физиологического состояния организма, обусловленных внутренними биоритмами. При действии гепатотоксических ядов наиболее выраженный эффект, вероятно, следует ожидать в вечернее время (18-20 ч), когда содержание гликогена в клетках и сахара в крови минимально. Увеличение токсичности «кровяных ядов», вызывающих явления гемической гипоксии, также следует ожидать в указанное время.

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

При длительном воздействии лекарственных и других химических соединений в субтоксической дозе возможно развитие явлений сенсibilизации и аллергии, а также состояния зависимости (токсикомания). Большое влияние на реализацию токсичности имеет общее состояние здоровья. Известно, что больные или перенесшие тяжелое заболевание, ослабленные люди значительно тяжелее переносят любое отравление. У лиц, страдающих нервными, сердечно-сосудистыми и желудочно-кишечными заболеваниями, отравления значительно чаще заканчиваются смертью. Это особенно заметно при таких неблагоприятных ситуациях у людей, страдающих заболеваниями выделительных органов, когда небольшая доза может стать смертельной. Подобное повышение токсичности химических соединений на фоне острых или хронических заболеваний, соответствующих им по избирательной токсичности органов или систем организма, называют *ситуационной токсичностью*.

3.3. Зависимость развития отравлений от факторов внешней среды. Влияние факторов производственной среды

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

Замечено, что одновременное воздействие вредных веществ и повышенной или пониженной температуры, как правило, усиливает или ускоряет развитие токсического эффекта. Вероятно, это связано в первую очередь с изменением функционального состояния организма, а именно с нарушением терморегуляции, в частности при высокой температуре, с потерей жидкости и соответствующим уменьшением общего объема распределения гидрофильных ядов, ускорением кровообращения и, следовательно, процессов транспортировки ядов, повышением уровня обмена веществ и пр. При низкой температуре снижается скорость биохимических процессов, особенно ферментативных, имеющих особое значение для биотрансформации ядов, которая соответственно замедляется.

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

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

Изменения барометрического давления (гипо- и гипербария), способные вызвать резкие сдвиги многих физиологических функций организма, также приводят к усилению токсического эффекта ядов, т. е. развитию «синдрома взаимного отягощения». Например, в условиях высокого давления заметно усиливается токсичность многих пестицидов, а также оксида углерода, алкоголя и других наркотических веществ. При повышенном давлении возрастание токсического действия происходит, во-первых, вследствие усиленного поступления яда, обусловленного ростом парциального давления газов и паров в альвеолярном воздухе и ускоренным переходом их в кровь; во-вторых, вследствие изменения физиологических функций. При пониженном давлении первая причина отсутствует, но усиливается значение второй. Дальнейшая разработка этой проблемы важна в связи с широкой программой океанографических исследований под водой и освоением космического пространства.

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

О сочетанном действии ядов и лучистой энергии имеющиеся сведения не столь определены. Наиболее распространенным фактором служит ультрафиолетовое излучение, которое является элементом естественного окружения человека. Некоторое усиление окислительных процессов, свойственное воздействию умеренной УФ-радиации, снижает токсичность многих ядов, например, этилового алкоголя, вследствие их ускоренного разложения. Однако, если данное токсичное вещество подвержено в организме «летальному синтезу», то токсичность его будет возрастать (например, метилового спирта, этиленгликоля и пр.). Отрицательное действие большой дозы УФ-облучения очевидно и обычно усиливается сопутствующей высокой температурой окружающего воздуха.

В связи с развитием атомной энергетики привлекает внимание совместное воздействие вредных веществ и ионизирующей радиации. Установлено, что острые отравления ядами, вызывающими быстрое развитие гипоксического состояния (наркотики, цианиды, оксид углерода), ослабляют одновременное и последовательное воздействие ионизирующей радиации, и, напротив, тиоловые яды (соединения тяжелых металлов и мышьяка), блокирующие сульфгидрильные группы белков, усиливают указанное выше воздействие, т.е. проявляют радиосенсибилизирующие свойства.

На производстве, как правило, не бывает постоянных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны в течение всего рабочего дня. В этом случае говорят об интермиттирующем (перемежающемся, прерывистом) действии яда (см. гл. 4). Из физиологии известно, что максимальный эффект наблюдается в начале и в конце действия раздражителя. Переход от одного состояния к другому требует приспособления, а поэтому частые и резкие колебания раздражителя ведут к более сильному воздействию его на организм. Главную роль в интермиттирующем действии ядов играет сам факт колебаний концентраций в крови, а не накопление веществ. В конечном итоге колебания интенсивности химического фактора как на высоком уровне, так и на низком, ведут к нарушению процессов адаптации.

Таким образом, любое отравление всегда является результатом очень сложного взаимодействия между организмом, ядом и многим и условиями внешней среды, в которых это взаимодействие осуществляется. Сам по себе каждый из указанных основных и дополнительных факторов чрезвычайно сложен и изменчив как в количественном и качественном отношении, так и во времени. Понятно, что результат взаимодействия таких сложных переменных не может быть однозначным и постоянным, поэтому его всегда следует рассматривать с вероятностной точки зрения.

3.4. Комбинированное и комплексное действие токсичных веществ. Формы воздействия

В производственной и окружающей среде часто происходит комбинированное действие на организм двух или более ядов одновременно. Очень часты комбинации оксида углерода и диоксида серы при взрывных работах; паров бензола, нитробензола и оксидов азота в производстве нитробензола; паров бензола, толуола, ксилола, сероуглерода в коксохимическом производстве, а также постоянное применение лекарственных препаратов являются дополнительными факторами, которые могут оказывать влияние на токсикодинамику (см. гл. 5) и токсикокинетику (см. гл. 6) различных промышленных химических соединений в организме людей, подвергающихся их воздействию.

Наличие двух или нескольких чужеродных веществ в организме может приводить к изменениям в абсорбции, транспорте, распределении, кумуляции, обмене веществ и выделении каждого из веществ. Поэтому во всех случаях, когда проводится оценка воздействия химических соединений на рабочих, необходимо учитывать комбинированное воздействие и принимать во внимание его последствия. К настоящему времени установлено, что при совместном воздействии токсиканты взаимно влияют на эффекты друг друга. Такое взаимовлияние, как правило, обусловлено химическим взаимодействием соединений между собой, вследствие чего организм подвергается дополнительному влиянию продуктов химической реакции.

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

Взаимовлияние может проявляться в различных формах, терминологически известных как *суммация* (аддитивное действие), *антагонизм*, *синергизм*, *сенсбилизация*. Для понимания изложенного приводим табл. 3.3, в которой представлены формы воздействия токсичных веществ в двухкомпонентной системе.

Таблица 3.3

Формы воздействия токсичных веществ в двухкомпонентной системе

Форма воздействия	Эффект
Аддитивное действие	Эффект суммы равен сумме эффектов действующих компонентов
Антагонизм	Эффект суммы меньше отдельных эффектов
Синергизм	Эффект суммы больше отдельных эффектов, но меньше суммы эффектов
Сенсбилизация	Эффект суммы больше суммы отдельных эффектов

Если комбинированный эффект равен сумме эффектов изолированных веществ (А и В), его следует считать аддитивным:

$$\mathcal{E}(A + B) = \mathcal{E}A + \mathcal{E}B. \quad (3.1)$$

Аддитивность характерна для веществ однонаправленного действия, когда компоненты смеси оказывают влияние на одни и те же системы организма, причем при количественно одинаковой замене компонентов друг другом токсичность смеси не меняется. Если в воздухе присутствуют пары двух раздражающих веществ, для которых установлена ПДК = 10 мг/м³ для каждого, то это значит, что в комбинации они окажут такое же действие, как концентрация 20 мг/м³ какого-либо одного из этих веществ.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев производственные яды в сочетании действуют по типу суммации. В этом случае преобладает эффект наиболее токсичного вещества.

Для гигиенической оценки воздушной среды при условии аддитивного действия токсикантов используется уравнение:

$$\sum_{i=1}^n \frac{C_i}{\text{ПДК}_i} \leq 1, \quad (3.2)$$

где C_i – фактическая концентрация i -го вещества, мг/м³; ПДК_i – предельно допустимая концентрация этого вещества, мг/м³.

Антагонизм воздействия – случаи взаимного влияния нескольких воздействий, когда они действуют в противоположном направлении и ослабляют суммарное воздействие. Компоненты смеси действуют так, что одно вещество ослабляет действие другого, эффект – менее аддитивного.

Иными словами, при антагонизме эффект суммы меньше отдельных эффектов:

$$\begin{aligned} \mathcal{E}(A + B) &< \mathcal{E}A, \\ \mathcal{E}(A + B) &< \mathcal{E}B. \end{aligned} \quad (3.3)$$

Примером антагонизма может служить антидотное взаимодействие, например, между эзерином и атропином.

Синергетическое действие, синергизм – взаимодействие факторов, при котором эффект оказывается большим, чем сумма влияний от действия отдельных факторов; увеличение силы воздействия одного фактора при наличии в среде других однонаправленных факторов. Синергизм действия ксенобиотиков – одновременное действие нескольких токсичных веществ (одного направления) на организм.

При синергизме ксенобиотики оказывают более губительное действие, чем арифметическая сумма последовательных эффектов каждого токсиканта в отдельности:

$$\begin{aligned} \text{Э} (A + B) &> \text{Э}A, \\ \text{Э} (A + B) &> \text{Э}B, \\ \text{Э} (A + B) &> \text{Э}A + \text{Э}B. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Эффект комбинированного действия при синергизме больше аддитивного, и это учитывается при анализе гигиенической ситуации в конкретных производственных условиях.

В случае присутствия в производственной и окружающей среде двух и более веществ 1-го и 2-го классов опасности, характеризующихся однонаправленным механизмом токсического действия, в том числе канцерогенных, сумма отношений концентраций каждого из них к соответствующим ПДК не должна превышать единицу. Таким образом, при гигиеническом нормировании должно выполняться условие:

$$\frac{C_1}{\text{ПДК}_1} + \frac{C_2}{\text{ПДК}_2} + \dots + \frac{C_n}{\text{ПДК}_n} \leq 1 \quad (3.5)$$

где $C_1 - C_n$ – концентрации n - веществ, обнаруживаемых в производственной и окружающей среде; $\text{ПДК}_1 - \text{ПДК}_n$ – ПДК тех же веществ.

Явление потенцирования возможно только в случае острого отравления. Так действуют, например, многие токсичные вещества (пестициды, тяжелые металлы).

Экспериментально было установлено, что для некоторых беспозвоночных цинк и медь в мягкой воде проявляли аддитивный эффект, а цинк и никель, цинк и медь – синергичный. Английскими исследователями было установлено, что смесь аммония и фенола более токсична для радужной форели, чем каждый из ингредиентов, поскольку концентрация этих веществ в смеси обычно меньше в сравнении с соответствующими пороговыми концентрациями аммония (0,6 мг/л) и фенола (4,4 мг/л). Следовательно, фенолы могут оказывать токсическое действие в присутствии других ядов даже при таких концентрациях, которые в чистом виде неэффективны.

При **сенсibilизации** эффект суммы больше суммы отдельных эффектов:

$$\text{Э}(A + B) > \text{Э}A + \text{Э}B. \quad (3.6)$$

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

Для выражения суммарного действия нескольких токсичных веществ, находящихся в смеси, предложен ИТС (индекс токсичности смеси):

$$\text{ИТС} = 1 - \log C / \log n, \quad (3.7)$$

где C – сумма концентраций отдельных веществ; n – число веществ в смеси.

По значению ИТС можно оценить действие веществ в смеси:

- Если $\text{ИТС} < 0$, то это антагонизм;
- $\text{ИТС} = 0$ – независимое действие;
- $\text{ИТС} = 1$ – аддитивное действие;
- $\text{ИТС} > 1$ – сверхаддитивное действие.

Таким образом, любая интоксикация всегда является результатом очень сложного взаимодействия между организмом, токсикантом и многими условиями внешней среды, в которых это взаимодействие осуществляется. Сам по себе каждый из указанных основных и дополнительных факторов достаточно сложен и изменчив как в количественном и качественном отношении, так и во времени. Поскольку результат взаимодействия таких сложных переменных не может быть однозначным и постоянным, в экологической токсикологии всегда следует рассматривать как вероятность реализации самого неблагоприятного действия, что в наибольшей степени соответствует требованию принципа экологической безопасности населения.

Контрольные вопросы

1. Факторы, определяющие развитие острых отравлений.
2. Дайте характеристику пространственного, временного и концентрационного фактора, определяющих развитие отравлений.
3. Какой фактор действия считается ведущим для проявления токсического эффекта?
4. Как влияют на развитие отравлений биологические особенности организма?
5. Как сказываются на течении интоксикаций факторы производственной среды?
6. Назовите виды комбинированного действия вредных веществ. Какой из них представляет наибольшую опасность?
7. Приведите примеры производств, где возможно усиление действия вредных веществ за счет присутствия физических вредных факторов.

4. ТОКСИКОМЕТРИЯ. ПАРАМЕТРЫ И ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

4.1. Экспериментальные параметры токсикометрии

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

Токсикометрия – совокупность методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов. Опасность вещества – это вероятность возникновения неблагоприятных для здоровья эффектов в реальных условиях производства или применения химических соединений.

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

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

CL₅₀ – концентрация средняя смертельная – вызывает гибель 50% подопытных животных (мыши, крысы) при ингаляционном воздействии в течение соответственно 2 и 4 ч и последующем 14-дневном сроке наблюдения (мг/м³, мг/л).

DL₅₀ – доза средняя смертельная – вызывает гибель 50 % подопытных животных при однократном введении в желудок, брюшную полость с последующим 14-дневным сроком наблюдения (мг/кг).

DL₀ (CL₀) – доза (концентрация) максимально переносимая – наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибели животных.

DL₁₀₀ (CL₁₀₀) – доза (концентрация) абсолютно смертельная – наименьшее количество вредного вещества, вызывающее гибель 100% подопытных животных.

Lim_{acint} – порог острого интегрального действия – минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических показателей на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

Lim_{acsp} – порог острого избирательного (специфического) действия – минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

Lim_{chint} – порог общетоксического хронического действия – минимальная доза (концентрация) вещества, при воздействии которой в течение 4 ч по пять раз в неделю на протяжении не менее 4 месяцев возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология.

Lim_{chsp} – порог отдаленных эффектов – минимальная доза (концентрация) вещества, вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций в условиях хронического воздействия.

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

Наиболее статистически значимы в характеристике токсичности ядов по смертельному эффекту **CL₅₀** и **DL₅₀**.

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

Одним из ведущих факторов, обуславливающих развитие хронического отравления, является процесс кумуляции. Количественная оценка кумулятивных свойств вредных веществ в промышленной токсикологии осуществляется по величине коэффициента кумуляции.

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

$$C_{cum} = DL_{50(n)} / DL_{50}, \quad (4.1)$$

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

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

4.2. Производные параметры токсикометрии

Полученные в острых опытах параметры токсичности (**CL₅₀**, **Lim_{acint}**, **Lim_{acsp}**), позволяют рассчитывать зоны острого, хронического и специфического действия, которые дают возможность оценить опасность вещества.

Опасность оценивается двумя группами количественных показателей:

- критерии потенциальной опасности;
- критерии реальной опасности.

К потенциальным показателям относится коэффициент возможности ингаляционного отравления (**КВИО**):

$$\text{КВИО} = C_{20} / \text{CL}_{50}, \quad (4.2)$$

где C_{20} – насыщенная концентрация вредных веществ в воздухе (летучесть) при температуре 20°C, мг/м³.

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

Это одна из основных закономерностей токсикометрии. Анализ оценки опасности различных промышленных ядов по величине КВИО показывает, что в ряде случаев малотоксичное, но высоколетучее вещество в условиях производства может оказаться более опасным в плане развития острого отравления, чем высокотоксичное, но мало летучее соединение.

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

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

$$Z_{ac} = \text{CL}_{50} / \text{Lim}_{ac}. \quad (4.3)$$

Она является интегральным показателем компенсаторных свойств организма, его способности к обезвреживанию и выведению из организма ядов и компенсации поврежденных функций.

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

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

$$Z_{ch} = \text{Lim}_{ac} / \text{Lim}_{ch}. \quad (4.4)$$

Величина Z_{ch} используется для характеристики опасности яда при хроническом воздействии. Зона хронического действия является показателем компенсаторных свойств организма на низкомолекулярном уровне.

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

$$Z_{biol} = \text{CL}_{50} / \text{Lim}_{ch}. \quad (4.5)$$

После определения параметров токсикометрии проводят обоснование *коэффициента запаса*. Величина его зависит от особенностей действия яда, адекватности и чувствительности показателей при определении Lim_{ch} и пр.

В обычных условиях коэффициент принимается в интервалах от 3 до 20. Величина коэффициента запаса возрастает при следующих обстоятельствах:

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

Межвидовые различия в чувствительности подопытных животных (не менее четырех видов грызунов – мышей, морских свинок, крыс, кроликов) оцениваются по отношению DL_{50} для наиболее устойчивого вида животных к DL_{50} для наиболее чувствительного при одном и том же пути введения в организм. Наконец, имея коэффициент запаса, рассчитывают предельно допустимую концентрацию (ПДК) вредного вещества

$$\text{ПДК} = \text{Lim}_{\text{ch}} / K_s, \quad (4.6)$$

где K_s – коэффициент запаса.

Соотношение между основными (первичными) и производными (вторичными) параметрами токсикометрии представлено на рис. 4.1 [13].

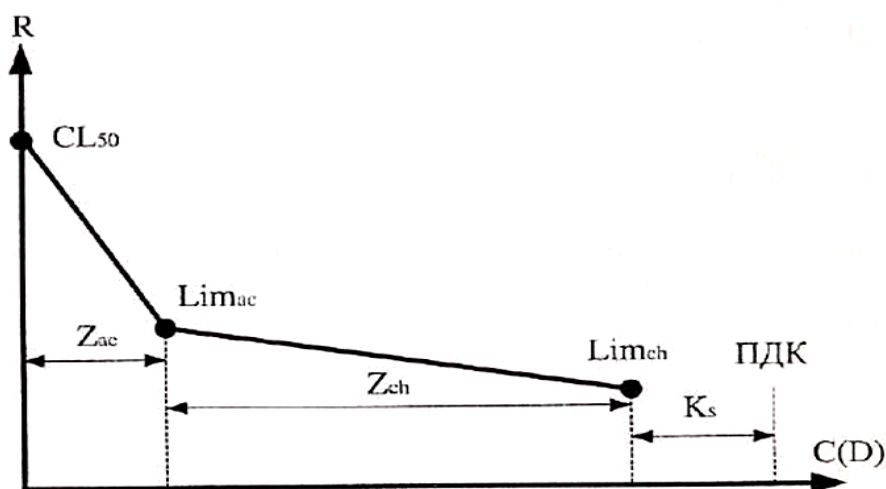


Рис. 4.1. Зависимость интенсивности вредного воздействия от параметров токсикометрии: координаты: R – интенсивность вредного воздействия; $C(D)$ – концентрация (доза) токсиканта

Чем меньше Z_{ac} , тем больше опасность развития острого отравления. Опасность хронического отравления прямо пропорциональна величине Z_{ch} .

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

4.3. Классификация вредных веществ с учетом показателей токсикометрии

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

Принадлежность химических веществ к соответствующему классу опасности определяется величинами семи показателей токсикометрии (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Классификация вредных веществ по степени опасности по ГОСТ 12.1.07-76

Показатель	Класс опасности			
	1	2	3	4
ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	менее 0,1	0,1–1,0	1,0–10	более 10
Средняя смертельная доза при введении в желудок, DL ₅₀ ^ж , мг/кг	менее 15	15–150	151–5000	более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, DL ₅₀ ^к , мг/кг	менее 100	100– 500	501–2500	более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, CL ₅₀ , мг/м ³	менее 500	500–5000	5001–50000	более 50000
Зона острого действия, Z _{ac}	менее 6	6–18	18,1–54	более 54
Зона хронического действия, Z _{ch}	более 10	10–5	4,9–2,5	менее 2,5
КВИО	более 300	300–30	29–3	менее 0,5

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

4.4. Токсодоза. Зависимость «доза-эффект»

Зависимость «доза-эффект» может быть прослежена на всех уровнях организации живой материи: от молекулярного до популяционного. При этом в подавляющем большинстве случаев будет регистрироваться общая закономерность: с увеличением дозы – увеличивается степень поврежде-

ния системы; в процесс вовлекается все большее число составляющих её элементов.

В зависимости от действующей дозы практически всякое вещество в определенных условиях может оказаться вредным для организма. Это справедливо для токсикантов, действующих как местно (табл. 4.2), так и после резорбции во внутренние среды (табл. 4.3).

Таблица 4.2

Зависимость между концентрацией формальдегида во вдыхаемом воздухе и выраженностью токсического процесса*

Концентрация (см ³ /м ³ - ppm)	Клинические проявления
0,01 - 0,05	Раздражение глаз
0,05 - 1,00	Непереносимый запах
0,05 - 3,00	Раздражение верхних дыхательных путей
3,00 - 10,00	Сильное раздражение слизистой дыхательных путей
10,00 - 30,00	Раздражение глубоких дыхательных путей
50,00 - 100,00	Воспалительный процесс в легких; токсический отек

Примечание: *(P.M. Misiak, J.N. Miceli, 1986).

Таблица 4.3

Зависимость между концентрацией этанола в крови и выраженностью токсического процесса

Концентрация мг/100 мл	Клинические проявления
20 - 99	Изменение настроения; прогрессирующее нарушение координации движений, сенсорных функций; изменение поведения
100 - 199	Выраженные нарушения мышления; увеличение времени реакции на внешние раздражители; атаксия
200 - 299	Тошнота; рвота; выраженная атаксия
300 - 399	Гипотермия; дизартрия; амнезия; I стадия анестезии
400 - 700	Кома; угнетение дыхания; смерть

Примечание: (T.G. Tong, D. Pharm, 1982).

Биологическими системами, в отношении которых в токсикологии изучается зависимость «доза-эффект», являются ткани, органы, целостный организм. Чувствительность различных органов и систем организма к токсиканту не одинакова. Поэтому исследования на этих объектах занимают важное место в токсикологии.

В общем виде можно предположить, что кривая «доза-эффект» агониста в полулогарифмических координатах (логарифм дозы – выраженность эффекта) принимает S-образную форму не зависимо от целого ряда

качественных и количественных особенностей оцениваемой функции. Получаемую при этом зависимость можно представить в виде кумулятивной кривой частот распределения, где реакция на токсикант является функцией дозы (рис. 4.2) [25].

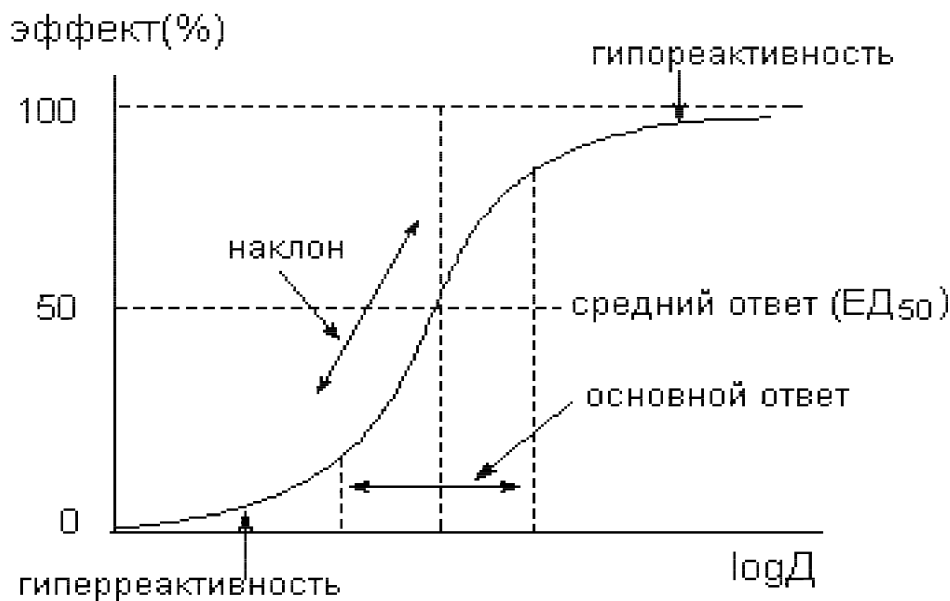


Рис. 4.2. Типичная кривая «доза – эффект» для группы животных, симметричная относительно средней точки (50% ответ). Основные значения ответа группы на токсикант сосредоточены вокруг среднего значения

Все дозы или концентрации веществ, вызывающие тот или иной эффект при воздействии на различные биообъекты, условно делят на две зоны: зону смертельных величин (DL, CL,) и зону величин несмертельных (эффективных, действующих – ED, EC).

Основным параметром зависимости «доза-эффект» для определенного токсиканта и биологического объекта является величина **среднеэффективной дозы (ED₅₀)**, т.е. такая доза вещества, при действии которой на объект развивается эффект, равный 50% от максимально возможного. При исследованиях на изолированных органах обычно используют величину **EC₅₀ (среднеэффективная концентрация вещества в пробе)**.

Эффективные дозы обычно измеряют в единицах массы токсиканта на единицу массы биологического объекта (например, мг/кг); эффективные концентрации – в единицах массы токсиканта на единицу объема используемой среды (например, г/литр; М/литр). Вместо величины ED₅₀ иногда используют её отрицательный логарифм: $-\log ED_{50}$.

В большинстве случаев график представляет собой S-образную кривую log-нормального распределения, симметричную относительно средней точки.

Можно выделить ряд важных характеристик этой кривой, которые целесообразно учитывать при интерпретации получаемых результатов.

1. Центральная точка кривой (значение 50% ответа) или средняя эффективная доза (ED_{50}) – удобный способ характеристики токсичности вещества. Если оцениваемый эффект – летальность животных в группе, эта точка обозначается, как среднесмертельная доза.

2. Чувствительность большинства животных в популяции близка среднему значению. Интервал доз, включающий основную часть кривой вокруг центральной точки, иногда обозначается как «потенция» препарата.

3. Небольшая часть популяции в левой части кривой «доза-эффект» реагирует на малые дозы токсиканта – сверхчувствительных или гиперреактивных особей. Другая часть популяции в правой части кривой реагирует лишь на очень большие дозы токсиканта – малочувствительные, гипореактивные или резистентные особи. **Резистентность** (лат. *resistentia* – сопротивление, противодействие; син. сопротивляемость) – устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов.

4. Наклон кривой «доза-эффект», особенно вблизи среднего значения, характеризует разброс доз, вызывающих эффект. Эта величина указывает, как велико будет изменение реакции популяции на действие токсиканта с изменением действующей дозы. Крутой наклон указывает на то, что большая часть популяции будет реагировать на токсикант примерно одинаково в узком диапазоне доз, в то время как пологий наклон свидетельствует о существенных различиях в чувствительности особей к токсиканту. Форма кривой и её экстремальные точки зависят от целого ряда внешних и внутренних факторов.

Кривая «доза-эффект» часто преобразуется в линейную зависимость путем её построения в координатах \log – пробит (доза токсиканта представляется в логарифмах, выраженность ответной реакции – в пробитах). Это преобразование позволяет исследователю подвергнуть результаты математическому анализу (например, рассчитать доверительный интервал, крутизну наклона кривой и т.д.) (рис. 4.3) [25].

Для приблизительной оценки токсичности ингаляционно действующих веществ, одновременно учитывающей концентрацию токсиканта и время его экспозиции, принято использовать величину «токсодоза», рассчитываемую по формуле, предложенной Габером:

$$W = C t, \quad (4.7)$$

где W – токсодоза (мг мин/м^3); C – концентрация токсиканта (мг/м^3); t – время экспозиции (мин).

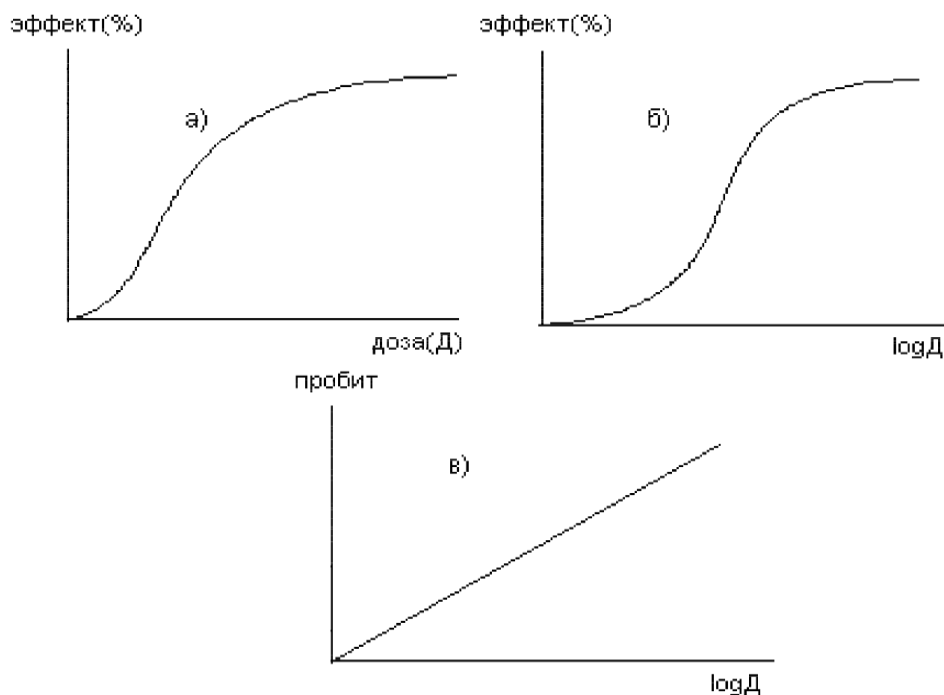


Рис. 4.3. Преобразование экспериментальных данных определения зависимости «доза – эффект»:

а – зависимость «эффект – доза»; *б* – зависимость «эффект – log дозы»;
в – зависимость «пробит эффекта – log дозы»

Для ингаляционного воздействия экспозиционная доза выражается как количество тестируемого вещества, присутствующего в единице объема воздуха: мг/м^3 или части на миллион (ppm – parts per million). При этом способе воздействия очень важно учитывать время экспозиции. Чем продолжительней воздействие, тем выше экспозиционная доза и выше потенциал неблагоприятного действия. Получаемая информация о зависимости «доза-эффект» для различных концентраций вещества во вдыхаемом воздухе должна быть получена при одинаковом времени экспозиции.

4.5. Фактор времени и токсический эффект.

Интермиттирующие воздействия вредных веществ

Токсический эффект зависит не только от дозы (концентрации) вещества, но также от времени (продолжительности) и периодичности воздействия токсиканта.

Для некоторых токсикантов, например, таких раздражающих веществ, как фосген, сероводород, сернистый газ, токсический эффект существенно зависит от фактора времени. Это так называемые *хроноконцентрационные яды* (лат. *Chronic* – длительный, *concentration* – концентрация). К ним относятся также многие яды, нарушающие обмен веществ – блокирующие ферментные системы, а также вещества, которые медленно насыщают организм, например, ароматические углеводороды.

Другую группу составляют так называемые *концентрационные яды* – вещества, при воздействии которых токсический эффект от времени почти не зависит (например, цианистый водород (синильная кислота), многие летучие наркотики и др.) и определяется, главным образом, концентрацией вещества.

При ингаляционном поступлении токсикантов в организм концентрации их в воздухе нередко колеблются и иногда могут падать до нуля. На производстве основной причиной этого является наличие стадийности технологии производства – заполнение емкостей исходными продуктами, подогрев, подъем давления в аппаратах, перекачивание промежуточных соединений на последующие этапы и т. п., при которых, естественно, изменяются и условия выделения токсикантов, и их количества.

Поэтому различают несколько видов воздействия токсикантов на организм человека: *непрерывное*, когда концентрация токсиканта в воздухе практически постоянна, *интермиттирующее* (лат. *Intermittent* – периодический, перемещающийся, прерывистый), когда концентрация токсиканта в воздухе во время его воздействия волнообразно колеблется. Частным случаем интермиттирующего действия является *прерывистое действие*, когда периоды вдыхания токсиканта чередуются с интервалами вдыхания чистого воздуха.

Как установлено в отношении многих токсикантов (окислы азота, окись углерода, углеводороды), интермиттирующее действие дает более выраженный токсический эффект, чем непрерывное, что, по-видимому, обусловлено нарушением быстрого привыкания при колебании содержания токсиканта в артериальной крови.

Хронические интоксикации имеют своей причиной поступление в организм незначительного количества токсических веществ, которые могут вызывать развитие патологических явлений только при условии длительного воздействия, иногда продолжающегося несколько лет.

Нехарактерная симптоматика, вялое, постепенное развитие часто затрудняют своевременное распознавание этих патологических состояний без тщательно собранного профессионального анамнеза больного и подробного клинического и лабораторного обследования.

В общем случае вероятность токсического эффекта (P) является сложной функцией дозы (D) или концентрации (K) и времени (t):

$$P = f(D, t). \quad (4.8)$$

Если зафиксировать один из параметров (D или t), то получим две другие функции:

$$P = f(D), \text{ при } t = \text{const}, \quad (4.9)$$

$$P = f(t), \text{ при } D = \text{const}. \quad (4.10)$$

Важнейшей характеристикой опасности вещества является *время наступления смерти* после воздействия токсиканта. Так, вещества с одинаковым значением DL_{50} , но разным временем наступления смерти могут представлять различную опасность. Быстро действующие вещества часто рассматриваются как более опасные. Однако вещества «замедленного действия» с очень продолжительным скрытым периодом часто склонны к кумуляции в организме и в силу этого также чрезвычайно опасны. К числу быстро действующих токсикантов относятся боевые отравляющие вещества (синильная кислота, вещества раздражающего действия и т.д.). Вещества замедленного действия – это полигалогенированные полициклические углеводороды (галогенированные диоксины, дибензофураны и т.д.), некоторые металлы (кадмий, талий, ртуть и т.д.) и многие другие.

На практике данные о зависимости «доза-эффект» и значения величин DL_{50} часто используют в следующих ситуациях:

1. Для характеристики острой токсичности веществ в ходе рутинных токсикологических исследований и сравнения токсичности нескольких химических соединений. На основе полученных характеристик ксенобиотик может быть отнесен к одному из четырех классов токсичности.

2. Для определения уровней безопасного воздействия токсиканта. Для большинства веществ можно определить дозы, при уменьшении которых, вещества утрачивают способность инициировать токсический процесс. Доза, ниже которой современными методами исследования не выявляется действие химического вещества на биологический объект (организм), называется «пороговой дозой». Концепция пороговости полезна тем, что на её основе с помощью специальных методов определяют, а затем оценивают и юридически утверждают дозы веществ, признаваемые безопасными для человека в условиях повседневной жизни, производства, специальных ситуаций (аварии) – ПДК, ОБУВ, ОДК и т.д.

3. Для первичной характеристики эффективности специфических противоядий.

4.6. Способность к кумуляции и адаптации (привыкание) к ядам

Токсические вещества, вызывающие хронические отравления, обладают способностью к кумуляции, которая проявляется либо в постепенном накапливании в организме самих токсических веществ (прямая, или *материальная кумуляция*), либо в суммировании их вредного влияния (*функциональная кумуляция*).

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

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

Установлено, что привыкание в определенной мере и на определенный срок при соответствующих условиях возникает к любому вредному веществу, хотя все еще остается неясным вопрос о ядах, обладающих тератогенным, мутагенным и канцерогенным действиями. К условиям, определяющим привыкание, относится концентрация (доза) токсичного вещества. Она должна быть достаточной для того, чтобы вызвать приспособительную реакцию организма, но не чрезмерной, опасной для его жизнедеятельности.

В реакции организма на хроническое воздействие подобного химического фактора можно выделить три фазы: первичной реакции, развития привыкания и «срыва» привыкания. Последняя фаза не является обязательной.

В реакции организма на действие токсических веществ имеется определенная **стадийность**: стадия первичных реакций сменяется периодом неспецифически повышенной сопротивляемости, затем периодом компенсации и декомпенсации.

Принято различать состояние *истинной адаптации* к токсикантам, когда усиливаются процессы обезвреживания и выведения яда, но нет перенапряжения принимающих участия в этом процессе биохимических и физиологических систем; и *состояние компенсации*, при котором отклонения от нормы имеются, но не носят явного характера и могут быть обнаружены при проведении различных нагрузок (биохимических, иммунологических, физиологических и др.).

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

Во *второй* фазе состояние организма внешне наиболее благополучное, однако, как правило, оно прерывается периодами проявления симптомов отравления, что связано с ослаблением компенсаторно-защитных

механизмов либо вследствие их перенапряжения, либо в связи с действием дополнительных факторов (другое заболевание, утомление и прочее). С течением времени периоды обострения могут проявляться все чаще, быть все длиннее и завершиться переходом в *третью* фазу выраженной симптоматики хронического отравления.

При оценке влияния явлений привыкания того или иного вещества следует учитывать давно известное в клинической практике развитие повышенной резистентности к одним агентам после повторного воздействия других, например, при закаливании с помощью дозированного действия низкой температурой и пр. Оно отмечается и после приема некоторых лекарственных средств, получивших название адаптогенов (витамины, женьшень), которые способны уменьшать реакцию стрессорные воздействия. Более того, сами стрессорные воздействия в определенной мере могут увеличивать устойчивость организма ко многим факторам окружающей среды, в том числе химическим. На основании этих фактов известный канадский ученый Селье разработал учение об общем *адаптационном синдроме*, в основе которого лежат изменения функции гипофизарно-адреналиновой системы, имеющие приспособительный характер и требующие значительного напряжения компенсаторно-защитных механизмов. В токсикологии повышенная резистентность развивается при повторных и хронических воздействиях химических факторов, по интенсивности не являющихся стрессорными. Развившееся состояние названо «состоянием неспецифически повышенной сопротивляемости». Характерными отличиями последнего являются его большая продолжительность (до нескольких лет) и отсутствие повышения активности гипофизарно-адреналиновой системы.

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

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

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

4.7. Санитарно-гигиеническое нормирование. Принципы гигиенического нормирования

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

Предельно допустимый уровень (ПДУ) или предельно допустимая концентрация (ПДК) – это максимальное значение фактора, которое, воздействуя на человека (изолированно или в сочетании с другими факторами), не вызывает у него и его потомства биологических изменений, даже скрытых и временно компенсированных, в том числе изменений реактивности, адаптационно-компенсационных возможностей, иммунологических реакций, нарушений физиологических циклов, а также психологических нарушений (снижение интеллектуальных и эмоциональных способностей, умственной работоспособности).

ПДК и ПДУ устанавливаются для производственной и окружающей среды. При их принятии руководствуются следующими принципами:

- гарантийности – гигиенические нормативы должны гарантировать заданный уровень нормы организма как в настоящее время, так и в будущем;
- дифференцированности – гигиеническое нормирование и гигиенические нормативы имеют определенное социальное предназначение. Для одного и того же фактора могут устанавливаться несколько количественных значений или уровней, а именно: оптимальный, допустимый, предельно допустимый, предельно переносимый и уровень выживания. Желательно, чтобы гигиенические нормативы во всех случаях гарантировали максимальный уровень организма или максимум здоровья. Однако, социальная практика показывает, что общество не всегда способно выполнить это требование;
- домплексности – гигиенические нормативы должны предусматривать возможность одновременного действия нескольких факторов среды как положительных, так и отрицательных;
- динамичности – гигиеническое нормирование должно предусматривать периодический пересмотр нормативов с целью их уточнения и повышению способности к обеспечению заданного уровня здоровья;
- социально-биологической сбалансированности – гигиеническое нормирование должно быть таким, чтобы польза для здоровья от соблюдения норматива (*a*) и польза от продукта производства, к которому норматив относится (*b*), в своей сумме максимально превыша-

ли сумму ущерба здоровью (d), связанного с затратами на соблюдение норматива, уменьшающими возможность удовлетворения других потребностей общества:

$$(a + b) - (c + d) = \max. \quad (4.11)$$

При разработке гигиенических нормативов исходят из пороговости действия неблагоприятных факторов (в том числе химических соединений с мутагенным или гетерогенным эффектом действия, ионизирующего излучения).

При утверждении нормативов должен соблюдаться приоритет медицинских и биологических показаний к установлению санитарных регламентов перед прочими подходами (технической достижимостью, экономическими требованиями).

Разработка и внедрение профилактических мероприятий должны опережать появление опасного или вредного фактора.

Нормирование содержания вредных веществ

Для ограничения воздействия вредных веществ применяют гигиеническое нормирование их содержания в различных средах. При установлении ПДК в воздухе рабочей зоны или воздушном бассейне населенных пунктов ориентируются на токсикологический показатель или рефлекторную реакцию организма.

В связи с тем, что требование полного отсутствия промышленных ядов в зоне дыхания работающих часто невыполнимо, особую значимость приобретает гигиеническая регламентация содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны (ГОСТ 12.1.005-88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1)», СН 2.2.4/2.1.8.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений»). Такая регламентация осуществляется в три этапа:

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

Ориентировочно безопасный уровень воздействия устанавливается временно, на период, предшествующий проектированию производства. Значение ОБУВ определяется путем расчета по физико-химическим свойствам или путем интерполяций и экстраполяций в гомологических рядах

соединений либо по показателям острой токсичности. ОБУВ должны пересматриваться через два года после их утверждения.

ОБУВ не устанавливаются:

- для веществ, опасных в плане развития отдаленных и необратимых эффектов;
- веществ, подлежащих широкому внедрению в практику.

Для санитарной оценки воздушной среды используются следующие показатели:

ПДК_{рз} – предельно-допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны, мг/м³. Эта концентрация не должна вызывать у работающих при ежедневном вдыхании в пределах 8 часов в течение всего рабочего стажа заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований непосредственно в процессе работы или в отдаленные сроки. Рабочей зоной считается пространство, высотой до 2 м над уровнем пола или площадки, на которой находятся места постоянного или временного пребывания рабочих.

До недавнего времени ПДК химических веществ оценивали, как максимально разовые. Превышение их даже в течение короткого времени запрещалось. В последнее время для веществ, обладающих кумулятивными свойствами, введена вторая величина – среднесменная концентрация. Это средняя концентрация, полученная путем непрерывного и прерывистого отбора проб воздуха при суммарном времени не менее 75% продолжительности рабочей смены, или средневзвешенная концентрация в течение смены в зоне дыхания работающих на местах постоянного или временного их пребывания.

Значения ПДК_{рз} приведены в ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны».

Для веществ, обладающих кожно-резорбтивным действием, обосновывается предельно допустимый уровень загрязнения кожи (мг/см²) в соответствии с ГН 2.2.5.2893-11 «Предельно допустимые уровни (ПДУ) загрязнения кожных покровов вредными веществами».

Содержание вредных веществ в атмосферном воздухе населенных пунктов также регламентируется ПДК, при этом нормируется среднесуточная и максимально разовая величина. Эти концентрации определены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 декабря 2017 года N 165 «Об утверждении гигиенических нормативов ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений».

Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе населенных мест – это максимальные концентрации, отнесенные к определенному периоду осреднения (30 мин, 24 ч, 1 месяц, 1 год) и не оказы-

вающие при регламентированной вероятности их проявления ни прямого, ни косвенного воздействия на организм человека, включая отдаленные последствия для настоящего и последующих поколений, не снижающие работоспособности человека и не ухудшающие его самочувствия.

ПДК для атмосферного воздуха ниже, чем для рабочей зоны. Это объясняется тем, что на предприятии в течение рабочего дня работают практически здоровые люди, а в населенных пунктах круглосуточно находятся не только взрослые, но и дети, пожилые и больные люди, беременные и кормящие женщины.

Максимальная (разовая) концентрация ПДК_{мр} – наиболее высокая из числа 30-минутных концентраций, зарегистрированных в данной точке за определенный период времени.

В основу установления ПДК_{мр} положен принцип предотвращения рефлекторных реакций у человека.

Среднесуточная концентрация ПДК_{сс} – средняя из числа концентраций, выявленных в течение суток и отбираемая непрерывно в течение 24 ч. В основу определения среднесуточной концентрации положен принцип предотвращения общетоксического действия на организм человека.

Если порог токсического действия для вещества становится менее чувствительным, то решающим в обосновании ПДК является порог рефлекторного действия как наиболее чувствительный. В подобных случаях ПДК_{мр} > ПДК_{сс}. Если же порог рефлекторного действия менее чувствителен, чем порог токсического действия, то принимают ПДК_{мр} = ПДК_{сс}. Для веществ, у которых порог рефлекторного действия отсутствует, устанавливается только ПДК_{сс}.

Нормирование качества воды рек, озер и водохранилищ проводят в соответствии с СанПиН 2.1.5.980-00 «Гигиенические требования к охране поверхностных вод».

При этом рассматриваются водоемы двух категорий:

- 1 – хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения;
- 2 – рыбохозяйственного назначения.

При нормировании качества воды ПДК устанавливается по лимитирующему признаку вредности ЛПВ. ЛПВ – признак вредного действия вещества, который характеризуется наименьшей пороговой концентрацией.

Для водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения используют ЛПВ трех видов: санитарно-токсикологический, общесанитарный и органолептический; для водоемов рыбохозяйственного назначения используют еще два вида ЛПВ: токсикологический и рыбохозяйственный.

Санитарное состояние водоема отвечает требованиям норм при выполнении следующего соотношения:

$$\sum_{i=1}^{5(3)} C_m^i / \text{ПДК}_i \leq 1, \quad (4.11)$$

где C_m^i – концентрация вещества ЛПВ в расчетном створе водоема; ПДК_i – предельно допустимая концентрация i -го вещества.

Для водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения проверяют выполнение трех, а для водоемов рыбохозяйственного назначения – пяти неравенств. При этом каждое вещество можно учитывать только в одном неравенстве.

Гигиенические требования к качеству питьевой воды централизованных систем питьевого водоснабжения указаны в санитарных правилах и нормах СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения» и СанПиН 2.1.4.1175-02 «Гигиенические требования к качеству воды нецентрализованного водоснабжения. Санитарная охрана источников».

Нормирование химического загрязнения почв осуществляется по предельно допустимым концентрациям ($\text{ПДК}_п$).

$\text{ПДК}_п$ – концентрация вещества (мг/кг) в пахотном слое почвы, которая не должна вызывать прямого или косвенного отрицательного влияния на соприкасающиеся с почвой среды и здоровье человека, а также на самоочищающую способность почвы.

По своей величине $\text{ПДК}_п$ значительно отличается от принятых допустимых концентраций для воды и воздуха. Это отличие объясняется тем, что поступление вредных веществ в организм человека непосредственно из почвы происходит в исключительных случаях в незначительных количествах, в основном через контактирующие с почвой среды (воздух, воду, растения).

Различают четыре разновидности $\text{ПДК}_п$ в зависимости от пути миграции химических веществ в сопредельные среды: ТВ – транслокационный показатель, характеризующий переход химического вещества из почвы через корневую систему в зеленую массу и плоды растений; МА – миграционный воздушный показатель, характеризующий переход химического вещества из почвы в атмосферу; МВ – миграционный водный показатель, характеризующий переход химического вещества из почвы в подземные грунтовые воды и водные источники; ОС – общесанитарный показатель, характеризующий влияние химического вещества на самоочищающую способность почвы и микробиоценоз.

ПДК химических веществ в почве приведены ГН 2.1.7.2041-06. «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в почве».

В случае применения новых химических соединений, для которых отсутствуют ПДК_п, рассчитывают временно допустимые концентрации:

$$\text{ПДК}_п = 1,23 + 0,48 \lg \text{ПДК}_пр, \quad (4.12)$$

где ПДК_{пр} – предельно-допустимая концентрация для продуктов питания (овощных и плодовых культур) мг/кг.

Контрольные вопросы

1. Назовите экспериментальные параметры токсикометрии.
2. Что такое КВИО? На что указывает этот параметр?
3. Какие параметры служат показателями реальной опасности развития острого и хронического отравления?
4. В каких случаях увеличивают коэффициент запаса при установлении ПДК?
5. Как классифицируются вредные вещества по степени опасности согласно параметрам токсикометрии?
6. Какой показатель является определяющим при установлении класса опасности вещества?
7. Как влияет увеличение дозы токсиканта на степень повреждения биологических систем?
8. Как рассчитывается токсодоза (формула Габера) для оценки токсичности ингаляционно действующих веществ?
9. Классификация токсикантов от фактора времени.
10. В чем различие материальной и функциональной кумуляции токсических веществ?
11. Каким параметром осуществляется количественная оценка кумулятивных свойств вредных веществ в промышленной токсикологии?
12. В чем суть истинной адаптации к токсикантам и состояния компенсации организма?
13. Сформулируйте принципы гигиенического нормирования.
14. Нормирование содержания вредных веществ в различных средах. Нормы ПДК: определение и виды.

5. ТОКСИКОДИНАМИКА. ПОСТУПЛЕНИЕ ТОКСИКАНТОВ В БИОСИСТЕМЫ

5.1. Теория рецепторов токсичности

Жизнь – высшая форма существования материи. Обычно выделяют следующие уровни её организации: молекулярный, молекулярных систем, субклеточный, клеточный, органный, целостный организм.

Молекулярная организация живого чрезвычайно сложна. В состав организма входят молекулы различного строения. Это и простые вещества (кислород, азот, диоксид углерода, оксид азота, ионы натрия, кали, кальция, железа, магния, меди и т.д.), и соединения сложного состава (аминокислоты, олигосахариды, жирные кислоты, биологически активные гетероциклические соединения), и, наконец, чрезвычайно сложные (молекулы белков, нуклеиновых кислот, липидов, полисахаридов) с молекулярной массой несколько сотен тысяч дальтон. Теоретически любая молекула организма может стать мишенью для воздействия тех или иных токсикантов. Однако поскольку значение разных классов и видов молекул для поддержания гомеостаза организма не одинаково, последствия этого воздействия различны.

Молекулярные системы состоят из нескольких молекул, изменяющих в процессе интеграции свои свойства и только в такой интегрированной форме выполняющих определенные функции в организме. Так, ни гем (небелковая часть гемоглобина), ни глобин (белковая часть сложного белка гемоглобина) не в состоянии связывать и переносить кислород от легких к тканям. Именно гемоглобин как молекулярная система обладает этим свойством. Многие белковые молекулы проявляют ферментативную активность лишь в комплексе с более простыми молекулами, коферментами. При токсическом повреждении элемента страдает функция молекулярной системы в целом.

В процессе ассоциации отдельных молекул и молекулярных систем образуются функциональные комплексы, цепи, сети. Характерными примерами такого рода организации являются цепи ферментов гликолиза, системы синтеза жирных кислот, биологического окисления и т.д. В свою очередь, эти системы участвуют в формировании более сложных субклеточных комплексов: митохондрий, эндоплазматического ретикулума, ядра клетки и др. Действие токсикантов на молекулярные системы может сопровождаться избирательным повреждением отдельных субклеточных комплексов.

Особо сложной формой организации материи является клетка. Она представляет собой в известной степени самостоятельную единицу жизни,

т.е. обладает всеми свойствами живого организма. Токсический процесс, развивающийся в многоклеточном организме, непременно связан со структурно-функциональными нарушениями клеток хотя бы одного типа.

Клетки, объединенные в органы и ткани, приобретают способность к определенной корпоративной активности, основанной на специализации, протекающих в них процессов. В этой специализации причина избирательной чувствительности различных органов к отдельным токсикантам. Токсическое повреждение органа сказывается на функциональном состоянии всей системы. Функционирование целостного организма невозможно при повреждении образующих его органов (легких, печени, почек, сердца и т.д.) и систем.

5.1.1. Термодинамика биосистем. Термодинамические аспекты токсичности

Материя существует в различных состояниях. С позиций классической термодинамики существование материи в форме живых организмов и даже единичных клеток маловероятно. Как известно, для частиц, являющихся элементами системы, находящейся в неравновесном состоянии, свойственно стремление распространяться и перераспределяться в соответствии с законом вероятности к достижению равновесного состояния. При таком перераспределении энтропия (мера неупорядоченности) системы (S) возрастает, т. е. $dS/dt > 0$.

Клетки или, тем более, многоклеточные организмы являются высокоорганизованными структурами, в сравнении с окружающей их средой, то есть представляют собой элемент системы с низкой энтропией. Поддержание структуры и функции живых существ, регенерация, рост, репродукция - все это процессы, проходящие с уменьшением энтропии. Таким образом, в живых системах имеет место иная тенденция: $dS_b/dt < 0$.

Это возможно лишь при условии открытости биологической системы, т.е. интенсивного обмена с окружающей средой веществом и энергией и, в частности, активного потребления элементов окружающей среды с низкой энтропией (углеводов, белков, жиров, других клеток и организмов). Эти элементы расщепляются на продукты с более высокой энтропией, и за счет высвобождающейся энергии организм в форме сопряженного процесса понижает свою собственную энтропию. При этом суммарная энтропия системы организм - окружающая среда увеличивается:

$$dS/dt = dS_b/dt + dS_m/dt > 0,$$

где dS_m - изменение энтропии потребленных веществ.

Таким образом, развитие высокоорганизованных биологических структур есть процесс, в ходе которого понижается энтропия структуры за

счет существенного её увеличения в сопряженных системах. Существование клеток и макроорганизмов связано с постоянным обменом материей и энергией с окружающей средой. Прекращение обмена означает смерть организма, гибель системы. Любой токсикант, так или иначе, нарушает обменные процессы, делает организм (систему) более уязвимым с термодинамических позиций.

5.1.2. Фундаментальные свойства живых систем

Для всех уровней организации живых систем характерны свойства, отличающие живую материю от неживой. К числу основных, фундаментальных свойств живого относятся:

1. Потребление из окружающей среды и превращение питательных веществ с низкой энтропией (метаболизм). Это необходимо для поддержания структурной целостности биосистемы, её роста и размножения.

2. Обмен веществом и энергией с окружающей средой. Таким путем обеспечивается приток необходимых для жизнедеятельности структурных элементов живого, их превращение, утилизация, выделение продуктов с высокой энтропией и тепловой энергии.

3. Регуляция. Поддержание структурно-функциональной организации биологической системы требует упорядоченности течения обменных процессов. Для этого у высокоорганизованных организмов формируются специальные механизмы регуляции, модулирующие активность отдельных органов и систем, интенсивность протекающих в них процессов. Механизмы регуляции обеспечивают адаптацию системы к изменяющимся условиям среды.

4. Раздражимость и реактивность. Различные химические и физические факторы окружающей среды являются своеобразными сигналами или источниками информации, на которые живой организм реагирует в той или иной форме. Структуры, предназначенные для восприятия и переработки соответствующей информации, используют поступающее раздражение, что позволяет организму адекватно на него реагировать.

5. Репродукция – это свойство, обеспечивающее поддержание или увеличение численности биологических объектов всех видов и типов. В основе репродукции лежит процесс клеточного деления. В ходе клеточного деления осуществляется перенос ДНК (генетического материала) материнских клеток к дочерним клеткам и за счет этого обеспечивается в последующем репродукция и всех остальных компонентов живого. Сохранение информации о свойствах предшествующих поколений, зашифрованных в молекулах ДНК (генах), передающихся из поколения в поколение – суть наследственности.

6. Изменчивость. В основе изменчивости лежит трансформация, преобразование генетического материала (генотипа), что проявляется изменением структурно-функциональных особенностей организма (фенотипа). В основе изменчивости лежат два явления: половое размножение и мутации. Половое размножение – это объединение генетического материала половых клеток родителей и образование оплодотворенной яйцеклетки, содержащей двойной набор хромосом. Соотношение генетического материала обоих родителей в дочерней клетке формируется случайным образом. Фенотипические особенности нового организма в связи с этим не будут полностью повторять свойства отцовского или материнского организмов, то есть возникает новая, не существовавшая ранее биологическая конструкция.

Под мутацией понимают некое спонтанное или вызванное внешним воздействием изменение генетического материала, которое передается в ходе репродукции дочерним клеткам. Эти модификации фенотипически могут проявляться в различной степени: от практически незаметных изменений признаков, до очевидных, и иметь различные последствия для адаптивных свойств организма.

Фундаментальные свойства живого – тесно связанные, неотделимые друг от друга феномены. Тем не менее, первичные эффекты высокотоксичных соединений порой связаны с избирательным нарушением отдельных фундаментальных свойств живого – метаболизма, пластического обмена, энергетического обмена, регуляции, раздражимости, репродукции. Чем более токсично соединение, тем более выражена эта избирательность.

5.1.3. Теория рецепторов токсичности

Токсичность разных веществ не одинакова. Поскольку она проявляется во взаимодействии ксенобиотика с биологической системой, её величина зависит от свойств как токсиканта, так и биосистемы и в конечном итоге определяется:

- способностью вещества достичь структуры-мишени, взаимодействие с которой инициирует токсический процесс;
- характером и прочностью связи, образующейся между токсикантом и структурой-мишенью;
- значением структуры-мишени для поддержания гомеостаза (динамического равновесия) в организме.

Понятие «рецептор» весьма емкое. Наиболее часто в биологии его используют в следующих смыслах:

1. Общее понятие. Рецепторы – это участки относительно специфического связывания на биосубстрате ксенобиотиков (или эндогенных моле-

кул), при условии, что процесс связывания подчиняется закону действующих масс. В качестве рецепторов могут выступать целые молекулы белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, липидов или их фрагменты. В отношении фрагмента биомолекулы, которая непосредственно участвует в образовании комплекса с химическим веществом, часто используют термин – «рецепторная область». Например, рецептором оксида углерода в организме является молекула гемоглобина, а рецепторной областью – ион двухвалентного железа, заключенный в порфириновое кольцо гема.

2. Селективные рецепторы. По мере эволюционного усложнения организмов формируются специальные молекулярные комплексы – элементы биологических систем, обладающие высоким сродством к отдельным химическим веществам, выполняющим функции биорегуляторов (гормоны, нейромедиаторы и т.д.). Участки биологических систем, обладающие наивысшим сродством к отдельным специальным биорегуляторам, получили название «селективные рецепторы». Вещества, взаимодействующие с селективными рецепторами в соответствии с законом действующих масс, называются лигандами селективных рецепторов. Многие селективные рецепторы состоят из нескольких субъединиц, из которых лишь часть имеет участки связывания лигандов. Нередко термин «рецептор» используют для обозначения только таких лиганд-связывающих субъединиц.

3. Постоянные рецепторы – это селективные рецепторы, строение и свойства которых кодируется с помощью специальных генов или постоянных генных комплексов. На уровне фенотипа изменение рецептора путем генной рекомбинации развивается чрезвычайно редко.

К числу постоянных рецепторов относятся:

- *рецепторы нейромедиаторов и гормонов*. Как и другие селективные рецепторы, эти рецепторы способны избирательно взаимодействовать и с некоторыми ксенобиотиками (лекарствами, токсикантами). Ксенобиотики могут при этом выступать как в качестве агонистов, так и антагонистов эндогенных лигандов. В итоге активируется или подавляется некая биологическая функция, находящаяся под контролем данного рецепторного аппарата;

- *энзимы* – ферментные белковые структуры, селективно взаимодействующие с субстратами, превращение которых они катализируют. Энзимы также могут взаимодействовать с чужеродными веществами.

- *транспортные протеины* – избирательно связывают эндогенные лиганды определенного строения, осуществляя их депонирование или перенос через различные биологические барьеры. Токсиканты, взаимодействующие с транспортными протеинами, также выступают либо в качестве их ингибиторов, либо регуляторов.

4. Рецепторы с изменяющейся структурой – в основном это антитела и антигенсвязывающие рецепторы Т-лимфоцитов.

Таким образом, термин «рецептор» используется для обозначения структур, принимающих непосредственное участие в восприятии и передаче биологических сигналов, и способных избирательно связывать помимо эндогенных лигандов (нейромедиаторов, гормонов, субстратов) некоторые чужеродные соединения.

Особое место в изучении патогенеза интоксикации занимает представление о рецепторе токсичности как месте конкретного приложения и реализации действия яда.

Сам термин «рецептор» в токсикологическом понимании был предложен в начале XX века немецким ученым Эрлихом. Термин получил научное обоснование после количественных исследований А. Кларка (1937), показавшего, что между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, по-видимому, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим ферментом.

Ферменты – биологические катализаторы, присутствующие во всех живых клетках и осуществляющие превращения веществ в организме, тем самым направляя и регулируя его обмен веществ. Ни один процесс в организме не обходится без участия ферментов:

- внутриклеточное дыхание регулируется оксидазами;
- в усвоении белков участвуют протеназы;
- в усвоении жиров – липазы;
- в усвоении углеводов – киназы и фосфотазы и т. д.

Всего в организме человека содержится до 1000 различных ферментных систем, катализирующих различные процессы. В тоже время абсолютное количество каждого фермента в клетках организма крайне мало, поэтому выведение ферментов из строя достигается небольшими количествами токсичных соединений. Оказалось, что во многих случаях рецепторами действительно являются ферменты.

Кроме ферментов, рецепторами первичного действия ядов являются аминокислоты, нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, витамины.

Рецепторами часто бывают наиболее реакционноспособные функциональные группы органических соединений, такие, как сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амин- и фосфорсодержащие, которые играют жизненно важную роль в метаболизме клетки. Наконец, в роли рецепторов токсичности выступают различные медиаторы и гормоны.

Спектр энергетических характеристик рецептор-лигандного взаимодействия необыкновенно широк: от формирования слабых, легко разрушающихся связей, до образования необратимых комплексов. Характер взаимодействия и структура сформировавшегося комплекса зависят не только от строения токсиканта, конформации рецептора, но и от свойств

среды: рН, ионной силы и т.д. В соответствии с законом действующих масс, количество образовавшихся комплексов вещество-рецептор определяется энергией взаимодействия (сродством) и содержанием обоих компонентов реакции (вещества и рецептора к нему) в биологической системе.

Рецепторы могут быть «немыми» и активными.

«Немой» рецептор – структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с веществом *не приводит к формированию ответной реакции* (например, связывание мышьяка белками, входящими в состав волос, ногтей).

Активный рецептор – структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с токсикантом *инициирует токсический процесс*. Для того, чтобы избежать терминологических трудностей, для обозначения структурных элементов, взаимодействуя с которыми токсикант инициирует токсический процесс, вместо термина «рецептор» часто используют термин «*структура-мишень*».

Принимаются постулаты:

- токсическое действие вещества выражено тем сильнее, чем большее количество активных рецепторов (структур-мишеней) вступило во взаимодействие с токсикантом;
- токсичность вещества тем выше, чем меньшее его количество связывается с «немыми» рецепторами, чем эффективнее оно действует на активный рецептор (структуру-мишень), чем большее значение имеет рецептор и повреждаемая биологическая система для поддержания гомеостаза целостного организма.

Любая клетка, ткань, орган содержат огромное количество потенциальных рецепторов различных типов («запускающих» различные биологические реакции), с которыми могут вступить во взаимодействие лиганды. С учетом вышесказанного, связывание лиганда (как эндогенного вещества, так и ксенобиотика) на рецепторе данного типа является избирательным лишь в определенном диапазоне концентраций. Увеличение концентрации лиганда в биосистеме приводит к расширению спектра типов рецепторов, с которыми он вступает во взаимодействие, а, следовательно, изменению его биологической активности. Это также одно из фундаментальных положений токсикологии, доказанное многочисленными наблюдениями.

Мишенями (рецепторами) для токсического воздействия могут быть структурные элементы:

- межклеточного пространства;
- клеток организма;
- систем регуляции клеточной активности.

Действие токсиканта на элементы межклеточного пространства

Каждая клетка организма окружена водной средой – интерстициальной или межклеточной жидкостью. Для клеток крови межклеточной жидкостью является плазма крови. Основные свойства межклеточной жидкости: её электролитный состав и определенное осмотическое давление. Электролитный состав определяется главным образом содержанием ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- и др.; осмотическое давление – присутствием белков, других анионов и катионов. Межклеточная жидкость содержит многочисленные субстраты для клеточного обмена, продукты метаболизма клеток, молекулы-регуляторы клеточной активности.

Попав в межклеточную жидкость, токсикант может изменять её физико-химические свойства, вступать в химическое взаимодействие с её структурными элементами. Изменение свойств межклеточной жидкости немедленно приводит к реакции со стороны клеток.

Возможны следующие механизмы токсического действия, обусловленные взаимодействием токсиканта с компонентами межклеточной жидкости:

1. Электролитные эффекты. Нарушение электролитного состава наблюдается при отравлении веществами, способными связывать ионы. Так, при интоксикациях фторидами (F^-), некоторыми комплексообразователями ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, ДТПА и др.), другими токсикантами (этиленгликолем, метаболизирующим с образованием щавелевой кислоты), происходит связывание ионов кальция в крови и межклеточной жидкости, развивается острая гипокальциемия, сопровождающаяся нарушениями нервной деятельности, мышечного тонуса, свертывающей системы крови и т.д. Нарушение ионного баланса, в ряде случаев, может быть устранено введением в организм растворов электролитов.

2. pH-эффекты. Интоксикация рядом веществ, не смотря на высокую буферную емкость межклеточной жидкости, может сопровождаться существенным нарушением кислотно-основных свойств внутренней среды организма. Так, например, отравление метанолом приводит к накоплению в организме муравьиной кислоты, вызывающей тяжелой ацидоз (смещение кислотно - щелочного баланса в сторону увеличения кислотности, уменьшения pH).

3. Связывание и инактивация структурных элементов межклеточной жидкости и плазмы крови. В плазме крови содержатся структурные элементы, обладающие высокой биологической активностью, способные стать мишенью действия токсикантов. К их числу относятся, например, факторы свертывающей системы крови, гидролитические ферменты (эстеразы), разрушающие ксенобиотики и т.д.

4. Нарушение осмотического давления. Существенные нарушения осмотического давления крови и интерстициальной жидкости при интоксикациях, как правило, носят вторичный характер (нарушение функций печени, почек, токсический отек легких). Развивающийся эффект пагубным образом сказывается на функциональном состоянии клеток, органов и тканей всего организма.

Действие токсикантов на структурные элементы клеток

1. Взаимодействие токсикантов с белками. Основные функции белков: транспортная, структурная, энзиматическая (ферментативная каталитическая) функция (белки – биологические катализаторы). Токсический эффект может развиваться при нарушении каждой из этих функций.

Нарушение свойств белков химическим веществом возможно различными способами, зависящими как от структуры токсиканта, так и от строения и функций белка. Возможны: денатурация белка, блокада его активных центров, связывание активаторов и молекул, стабилизирующих протеин, и т.д.

К числу веществ, денатурирующих белки, относятся крепкие щелочи, кислоты, окислители, ионы тяжелых металлов. В основе денатурации лежит повреждение внутрибелковых связей, поддерживающих вторичную, третичную структуру протеина. При этом наиболее часто токсиканты взаимодействуют с COOH- , NH- , OH- , SH- группами аминокислот, образующих белки. Многочисленные токсиканты, связывающиеся с SH- группами, называются тиоловыми ядами. К числу тиоловых ядов прежде всего следует отнести тяжелые металлы, такие как ртуть, мышьяк, сурьма, таллий, органические соединения этих металлов (метилртуть, люизит и т.д.). Другие металлы более активно взаимодействуют с карбоксильными группами (свинец, кадмий, никель, медь, марганец, кобальт).

2. Взаимодействие токсикантов с нуклеиновыми кислотами. Дезоксирибонуклеиновые кислоты – основной компонент хромосомного аппарата клеток. Рибонуклеиновые кислоты представлены информационной, транспортной, рибосомальной РНК. Их функция – участие в синтезе белка. Многие ксенобиотики вступают во взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, изменяя их свойства.

К числу веществ, вступающих в химическое взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, относятся нитриты, сернистый, азотистый, кислородный иприты, этиленоксид, этиленимин, гидразин и его производные, гидроксилламин, нитрозамины, полициклические углеводороды, метаболиты афлатоксинов, соединения мышьяка и многие другие вещества.

Эти токсиканты образуют ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в структуру нуклеиновых кислот (рис. 5.1). Измененные таким образом молекулы ДНК могут подвергаться дальнейшей ферментативной и неферментативной трансформации вплоть до разрушения под воздействием фермента эндонуклеаз.

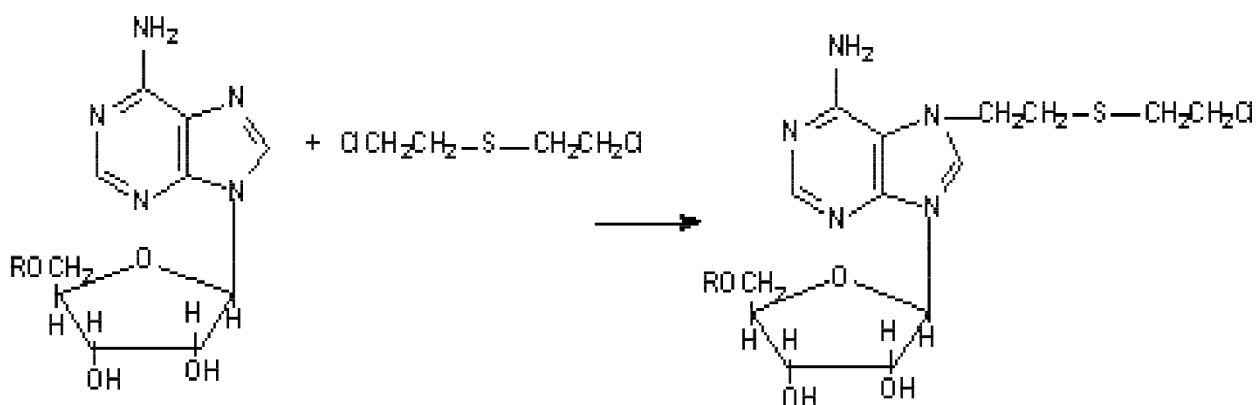


Рис. 5.1. Взаимодействие аденозина с ипритом

Вещества с бифункциональными активными группами (иприты) могут образовывать с двунитевой молекулой ДНК перекрестные связи, при этом становится невозможным расхождение нитей «двойной спирали», необходимое для обеспечения синтеза белков, клеточного деления.

Токсиканты способны вступать во взаимодействие не только с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, но и с углеводно-фосфатной основой молекулы нуклеиновой кислоты. При этом происходит её денатурация. Полагают, что таким образом может взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами в частности формальдегид.

3. Взаимодействие токсикантов с липидами. Важнейшая функция липидов - формирование биологических мембран. Вещества, разрушающие, изменяющие структуру липидов, нарушающие взаимодействие между молекулами липидов (гидрофобные связи) повреждают биологические мембраны и поэтому называются мембранотоксикантами.

К числу таких относятся многие спирты, предельные и галогенированные углеводороды («неэлектролиты»), детергенты (поверхностно-активные вещества), а также яды, обладающие фосфолипазной активностью (яды змей и т.д). Ряд токсикантов оказывает опосредованное мембранотоксическое действие, повышая уровень внутриклеточного Ca^{2+} , активируя эндогенные фосфолипазы, свободнорадикальные процессы в клетках.

Современная теория рецепторов токсичности рассматривает комплекс «яд + рецептор» с точки зрения их взаимодействия. Типы возможных связей «вещество-рецептор» представлены в табл. 5.1 [25].

Типы связей «вещество – рецептор»

Электронная связь (ион-ион)	$R_1-\overset{+}{N}H_3 \cdot \overset{-}{O}=\overset{-}{C}-R_2$	Водородная связь	$R_1-OH \cdots O=\overset{-}{C}-R_2$
Ковалентная связь	$R_1-\overset{O}{\parallel}C-O-R_2$	Связь за счет сил Ван-дер-Ваальса	
Ион-дипольная связь	$R_1=\overset{+}{N}H_3 \cdots \overset{-}{O}=\overset{+}{C}-R_2$		

Считают, что ковалентные связи ядов с рецепторами прочны и трудно обратимы, но количество токсичных веществ, способных образовывать ковалентные связи, невелико. К ним относятся, например, препараты мышьяка, ртути и сурьмы. Большинство известных в настоящее время токсичных веществ и лекарственных средств взаимодействует с рецептором за счет более лабильных, легко разрушающихся связей – ионных, водородных, ван-дер-ваальсовых, что дает возможность их успешного удаления из организма.

Для клинической токсикологии большое значение имеет вопрос обратимости связи яда с рецептором: необходимо знать, можно ли конкретные токсичные вещества удалить с рецепторов. Большинство токсичных веществ, по-видимому, непрочно связывается с рецепторами и их можно удалить.

В табл. 5.2 отражены характеристики различных вариантов связи яда с рецептором [20].

Плодотворной оказалась идея Эрлиха о существовании высокой специфичности первичной реакции взаимодействия яда и клетки, когда яд вмешивается в процессы обмена веществ благодаря своему структурному сходству с тем или иным метаболитом, медиатором, гормоном и т. д.

Именно в этих случаях можно вести речь о взаимодействии между ядом и рецептором как об отношении, напоминающем «ключ к замку» по Эрлиху. Эта идея послужила толчком к развитию химиотерапии, основанной на подборе лекарств по их избирательной токсичности для определенных структур организма, отличающихся специфическими, цитологическими и биохимическими признаками.

Однако в токсическом действии многих веществ отсутствует строгая

избирательность. Их вмешательство в жизненные процессы основано не на специфических химических воздействиях с определенными клеточными рецепторами, а на взаимодействии со всей клеткой в целом. Этот принцип, вероятно, лежит в основе наркотического действия разнообразных органических и неорганических веществ, общим свойством которых является то, что они неэлектролиты.

Таблица 5.2

Характеристика связи яда с рецептором

Виды связей	Свойства связей	Примеры	Примечание
Ковалентные	Прочные и труднообратимые	Препараты мышьяка, ртути и сурьмы; азотистые иприты и фосфорорганические антихолинэстеразные препараты	Снижение энергии связи «яд + рецептор» прямо пропорционально уменьшению специфических проявлений в ответной реакции организма и делает ее более обратимой
Ионные	Более лабильные, легко разрушающиеся связи	Лекарственные средства	Современные методы детоксикации базируются на возможности разрушения комплекса «яд + рецептор». Для этого применяются вещества, препятствующие иммобилизации яда в тканях, в сочетании с активными методами очищения организма
Водородные			
Ван-дер-ваальсовые			

Для обозначения всех эффектов, которые прямо определяются физико-химическими свойствами вещества, предложен термин «неэлектролитное действие» (наркотическое, раздражающее, прижигающее, гемолитическое и др.). Такое действие иногда называют «физической» токсичностью.

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

Механизмы цитотоксического действия ксенобиотиков на организм путем формирования глубоких структурных и функциональных изменений в клетках

В основе токсического действия веществ лежит повреждение клеток, сопровождающееся их функциональными, либо структурно-функциональными изменениями. Разнообразие формирующихся при этом эффектов со стороны целостного организма обусловлено сложностью организации

клеток, многообразием клеточных форм, составляющих организм. Сформировавшиеся в процессе эволюции особенности структуры и функции отдельных клеточных типов, формирующих различные органы и ткани, настолько существенны, что чувствительность различных клеток к токсикантам может отличаться в тысячи раз. Тем не менее, живое объединено общностью фундаментальных свойств, а это позволяет выделить и некоторые общие механизмы, лежащие в основе цитотоксического действия ксенобиотиков. К числу важнейших можно отнести следующие:

- нарушение энергетического обмена;
- нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция;
- активация свободно-радикальных процессов в клетке;
- нарушение процессов синтеза белка и клеточного деления;
- повреждение клеточных мембран.

Необходимо отметить, что все эти механизмы тесно связаны друг с другом. Порой один из них является пусковым, но в дальнейшем особую значимость для судьбы поврежденной клетки приобретают другие. Очень часто два или несколько из упомянутых механизмов связаны между собой по типу «порочного круга».

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

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

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

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

Немаловажной является скорость образования комплексов ядов с рецепторами, их устойчивость и способность к обратной диссоциации, что нередко играет более важную роль, чем степень насыщения рецепторов ядом.

5.2. Пути проникновения токсикантов в живые системы

В условиях реального образа жизни человека основными путями поступления токсикантов в организм являются ингаляционный (через органы дыхания), энтеральный (через желудочно-кишечный тракт) и перкутанный (через кожу). Кроме того, в экспериментальных условиях для создания специализированных моделей интоксикации исследователями используются внутривенный, внутрибрюшинный и другие способы введения испытуемых веществ в организм подопытных животных.

При ингаляционном поступлении огромная поверхность легочных альвеол (около 120 - 150 м²) обеспечивает интенсивное всасывание и быстрое развитие токсического эффекта при действии присутствующих во вдыхаемом воздухе вредных веществ в аэрозольном, газообразном и парообразном состояниях.

При проникновении в организм через желудочно-кишечный тракт некоторые токсиканты начинают диффундировать в кровь уже в полости рта, другие – всасываются в желудке и верхнем отделе тонкой кишки. Кожа как место резорбции токсических соединений также играет важную роль, причем этот процесс в силу особенностей ее строения достаточно сложен и осуществляется через эпидермис, через волосяные фолликулы и выводные протоки сальных желез. Однако независимо от путей внедрения в организм, прежде чем поступить к месту своего действия, токсикант должен преодолеть ряд внутренних клеточных и мембранных барьеров, важнейшими среди которых являются гематоэнцефалический и плацентарный – биологические структуры, расположенные на границе кровеносного русла с одной стороны, центральной нервной системой (ЦНС) и материнским плодом – с другой. В связи с этим результат действия токсикантов и лекарственных средств во многом зависит от того, насколько выражена их способность проникать через эти барьеры.

Наибольшее количество экотоксикантов поступает в организм человека *ингаляционным путем*, где они через капиллярную сеть легочных альвеол быстро проникают в русло малого круга кровообращения и затем, *минуя печень*, через сердце достигают кровеносных сосудов большого круга (рис. 5.2).

Всасывание летучих соединений начинается уже в верхних дыхательных путях и трахее, но наиболее полно оно осуществляется в легких и происходит по закону диффузии в соответствии с градиентом концентрации. Подобным образом в организм поступают углеводороды, спирты, эфиры и т. д. Скорость проникновения веществ определяется их физико-химическими свойствами и, в меньшей степени, состоянием организма

(интенсивность дыхания и кровообращения в легких). Большое значение также имеет коэффициент растворимости токсического вещества в воде (коэффициент Оствальда – $X = \text{вода/воздух}$). Чем выше его значение, тем больше вещества из воздуха проникает в кровь и тем длительнее процесс достижения конечной равновесной концентрации между кровью и воздухом. Многие летучие неэлектролиты не только быстро растворяются в жидкой части крови, но и связываются с белками плазмы и эритроцитами, в результате чего коэффициенты их распределения между артериальной кровью и альвеолярным воздухом (K) могут быть несколько выше их коэффициента растворимости в воде (A).

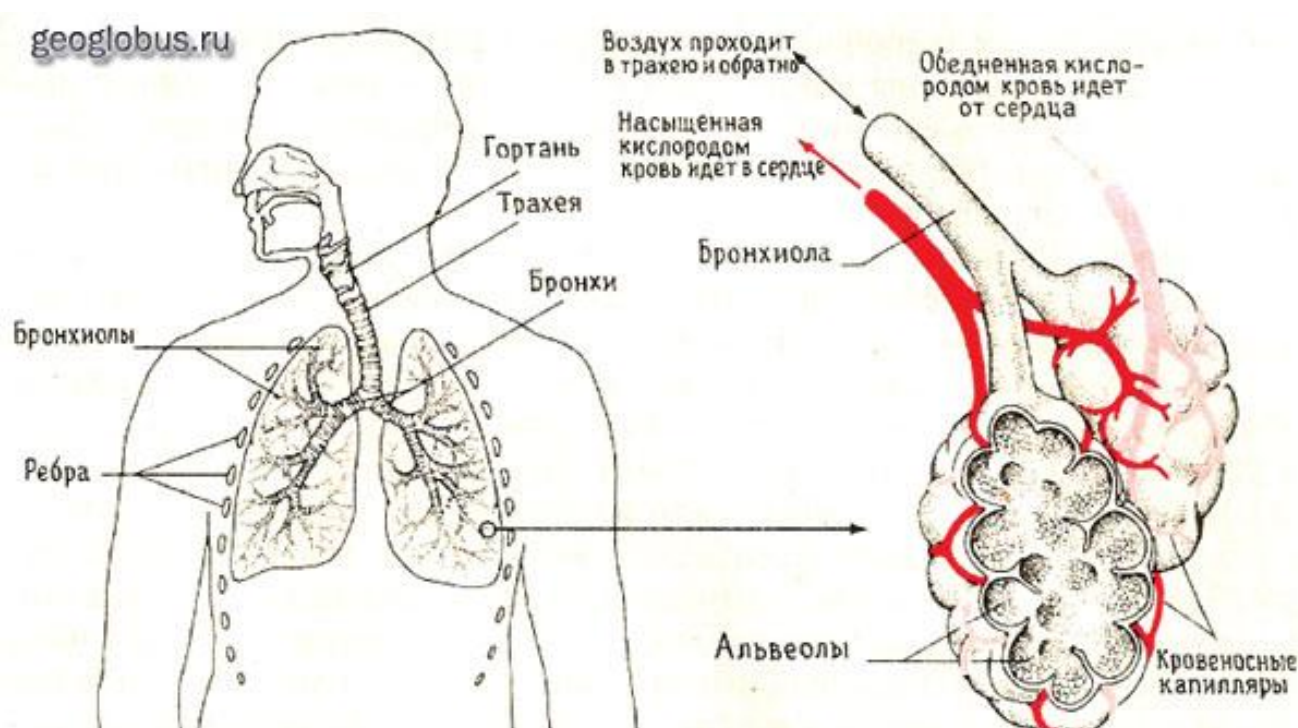


Рис. 5.2. Проникновение токсикантов через легочные пути

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

При некоторых метеоклиматических условиях и производственных циклах образуются аэрозоли (пыль, туман, дым), представляющие собой смесь частиц в виде минеральной пыли, окислов металлов, органических соединений и пр. При их поступлении в дыхательные пути там происходит два процесса: задержка и выделение поступивших частиц. На процесс

задержки влияет агрегатное состояние аэрозолей и их физико-химические свойства (размер частиц, форма, гигроскопичность, заряд и т.д.). В верхних дыхательных путях задерживается 80-90% частиц величиной до 10 мкм, в альвеолярную область поступает 70-90% частиц размером 1-2 мкм и менее. В процессе самоочищения дыхательных путей частицы вместе с мокротой удаляются из организма. Тем не менее, частицы токсических веществ могут быстро проникать в ток крови или лимфы путем диффузии или транспорта в форме коллоидов, белковых комплексов и т.д. В случае поступления водорастворимых и токсичных аэрозолей их резорбция может происходить по всей поверхности дыхательных путей, причем заметная часть со слюной попадает в желудок.

Весьма распространенным способом поступления токсических соединений в организм является *пероральный путь*, при котором немалое количество жирорастворимых соединений (фенолы, некоторые соли, особенно цианиды) резорбируются и проникают в кровяное русло уже в полости рта. При этом исключается влияние желудочно-кишечных соков и задерживается метаболизирование вредного вещества в печени, что в ряде случаев может увеличить его токсичность.

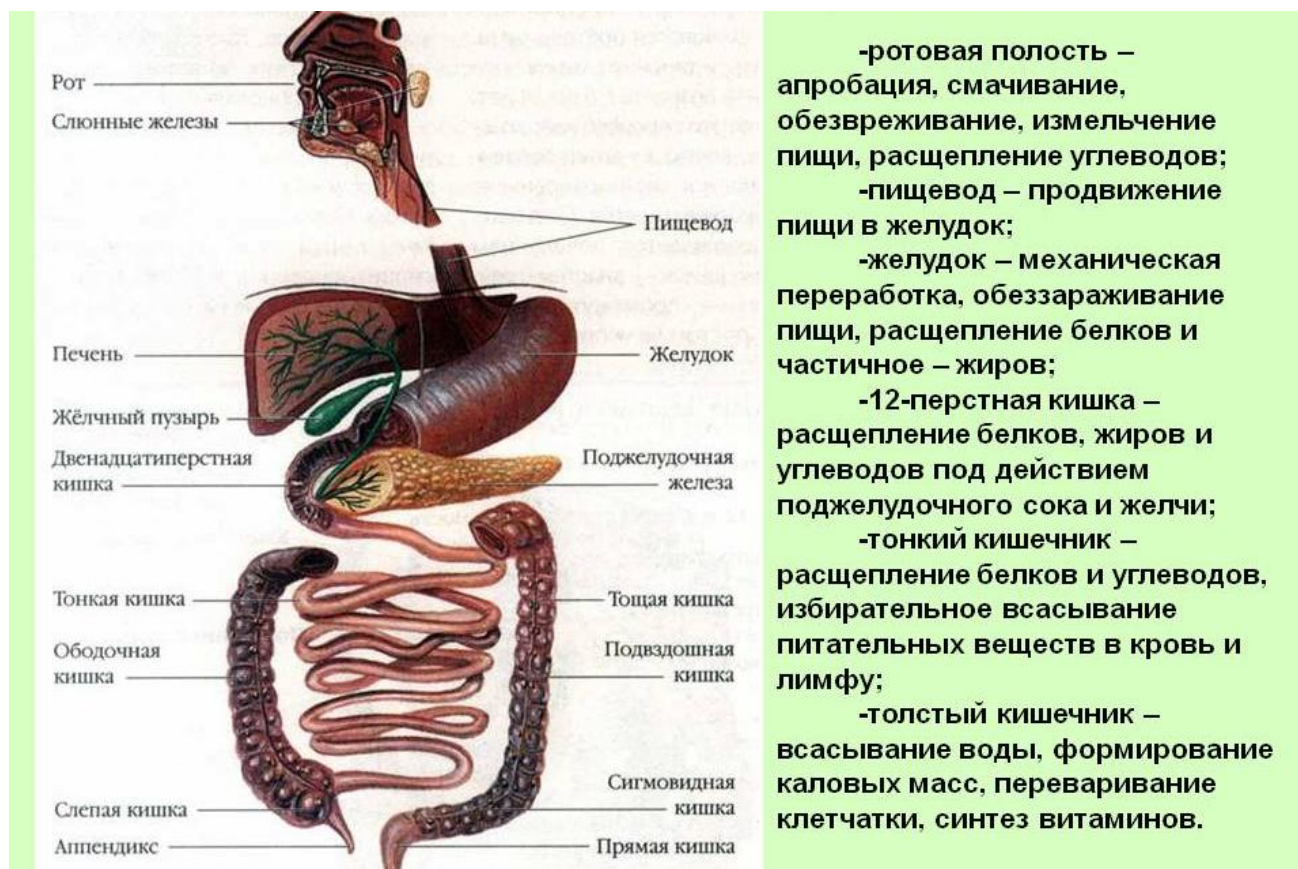


Рис. 5.3. Поглощение веществ в желудочно-кишечном тракте

На протяжении желудочно-кишечного тракта существуют значительные перепады в значениях рН, что определяет различную скорость всасывания токсических веществ (рис. 5.3). Кислотность желудочного сока близка к единице, вследствие чего все кислоты здесь находятся в неионизированном состоянии и легко всасываются. Напротив, неионизированные основания поступают из крови в желудок и отсюда в ионизированной форме движутся далее в кишечник. Токсиканты в желудке могут разбавляться и сорбироваться пищевыми массами, в результате чего снижается степень их контакта со слизистой оболочкой. Кроме того, на скорость резорбции влияют интенсивность кровообращения в слизистой оболочке желудка, перистальтика, количество слизи и др. В основном всасывание вредных веществ происходит в тонком кишечнике, секрет которого имеет рН 7,5-8,0. В общей форме барьер кишечная среда/кровь представляется следующим образом: эпителий, мембрана эпителия со стороны капилляра, базальная мембрана капилляра. На резорбцию токсикантов в желудочно-кишечном тракте существенное влияние оказывают колебания рН кишечной среды, наличие ферментов, присутствие большого количества соединений, образующихся в процессе пищеварения и т.д.

При энтеральном поступлении смесей токсикантов нередко наблюдается фазность развития интоксикации, что связано с тем, что одни ингредиенты всасываются в желудке, а другие – в кишечнике, т. е. последние поступают в кровь несколько позднее первых. Вещества, близкие по химическому строению к природным соединениям, поглощаются путем пиноцитоза (захвата клеточной поверхностью жидкости с содержащимися в ней веществами, поглощения и внутриклеточного разрушения макромолекулы), проявляющегося наиболее активно в области микроворсинок тонкого кишечника.

Трудно всасываются прочные комплексы токсических веществ с белками, что свойственно, например, редкоземельным металлам. Замедление регионарного кровотока и депонирование венозной крови в области кишечника при острых экзотоксических поражениях приводят к уравниванию локальных концентраций токсикантов в крови и содержимом кишечника, что составляет патогенетическую основу замедленного всасывания и увеличения местного токсического или ульцерогенного (способного вызывать появление язв) эффекта.

Проникновение токсических веществ в организм *перкутанным путем* также имеет большое значение, преимущественно в производственных условиях. Как уже было отмечено, существует, по крайней мере, три способа такого поступления: *через эпидермис, волосяные фолликулы и выводные протоки сальных желез* (рис. 5.4).

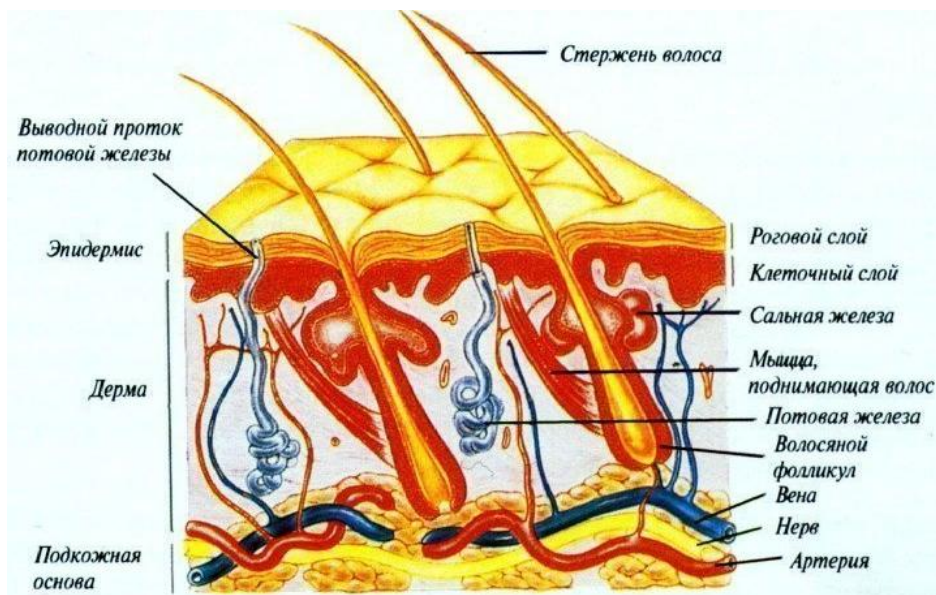


Рис. 5.4. Строение кожного покрова

Эпидермис можно рассматривать как липопротеиновый барьер, через который могут диффундировать органические соединения в количествах, пропорциональных их коэффициентам распределения в системе липиды/вода, составляя первую фазу проникновения токсикантов (эпидермальность проникновения). Вторая стадия представляет собой переход проникших соединений из дермы в кровеносное русло (рис. 5.5) [38].

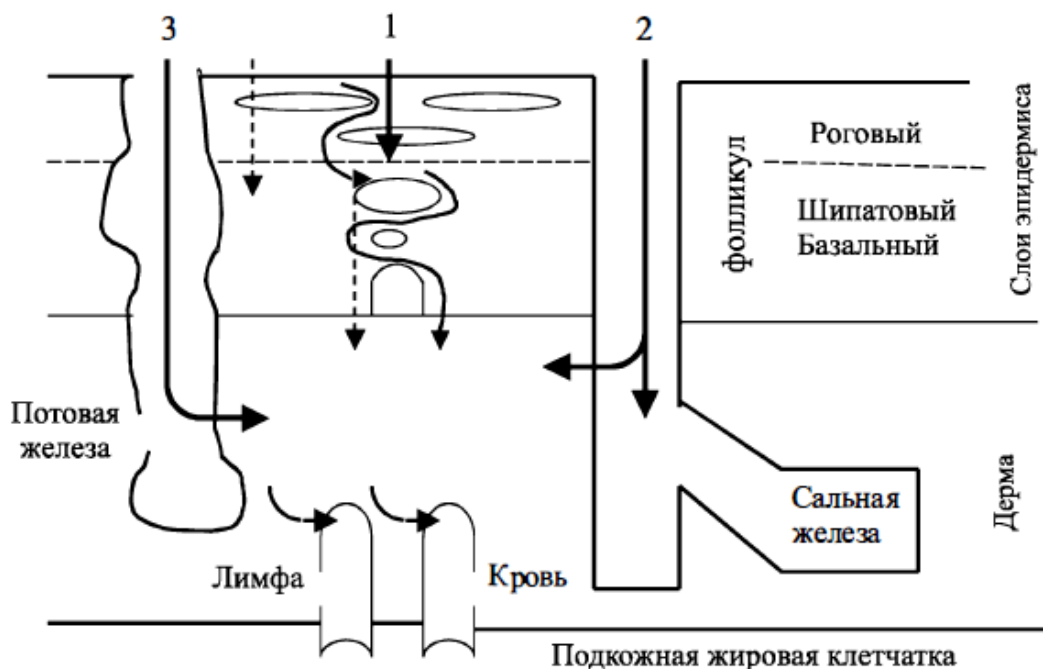


Рис. 5.5. Схема поступления ядовитых веществ через кожу

Таким образом, потенциальную опасность при таком проникновении представляют вещества, обладающие не только липотропностью (жирорастворимые), но и значительной растворимостью в водной составляющей

крови. Если же указанные физико-химические свойства эффективно сбалансированы и сочетаются с высокой токсичностью, то опасность интоксикации через кожу значительно возрастает. Среди органических контактантов, создающих токсический эффект при перкутанном проникновении в организм, на первом месте находятся ароматические нитро- и аминосоединения, фосфорорганические инсектициды, некоторые хлорированные углеводороды и металлоорганические комплексы.

Вероятность проникновения электролитов трансэпидермальным путем, за малым исключением, достаточно спорна. Основным барьером для их поглощения считаются разные слои эпидермиса. Имеются данные, что соли металлов (свинца, олова, меди, мышьяка, висмута, сурьмы и ртути), соединяясь с жирными кислотами и кожным салом на поверхности или внутри рогового слоя, могут превращаться в жирорастворимые соединения и проникать через барьерный слой эпидермиса. Шестивалентный хром, проникая через кожу и ее придатки, восстанавливается в трехвалентную форму, с чем и связывают его аллергизирующие свойства.

Для многих веществ установлен факт проницаемости кожи не только в направлении «снаружи-вовнутрь», но и наоборот – «изнутри-наружу». Механические повреждения кожи (ссадины, царапины, раны и т.д.), ее термические и химические ожоги способствуют проникновению токсических веществ в организм.

В общих чертах поведение ксенобиотиков, поступивших тем или иным путем в организм, может быть представлено следующим образом (рис. 5.6).

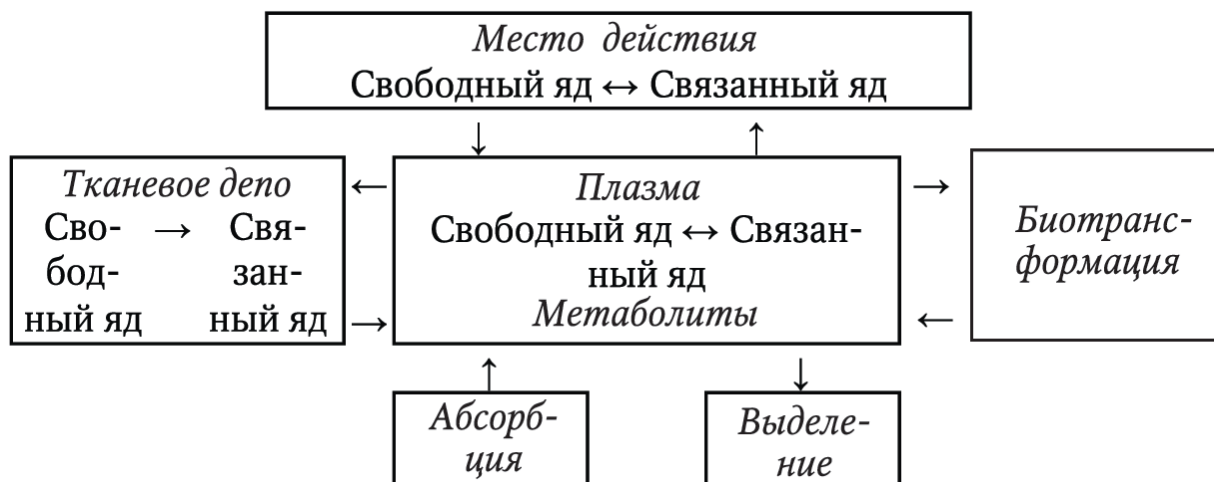


Рис. 5.6. Маршрут прохождения токсических веществ через организм

5.3. Типы и механизмы воздействия токсикантов на организм

Различают три основных типа преимущественного действия токсических веществ – *местное*, *рефлекторное*, *резорбтивное*. Такое деление достаточно условно и основано на преобладании тех или иных реакций.

Примером *местного* действия может служить влияние раздражающих и прижигающих веществ на слизистую оболочку дыхательных путей, полости рта, желудка, кишок и на кожу. На месте соприкосновения кислот, щелочей, раздражающих газов и жидкостей с тканями возникают ожог, воспалительная реакция, некроз тканей. При местном действии возникает множество рефлекторных реакций, может происходить всасывание ядов и токсичных веществ, образующихся в результате деструкции тканей.

Рефлекторное действие веществ проявляется в результате влияния на окончания центростремительных нервов слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также кожи. Это действие бывает настолько сильным, что способно привести к спазму голосовой щели, отеку слизистой оболочки гортани и развитию механической асфиксии. Таким влиянием обладают некоторые газы (хлор, фосген, хлорпикрин, аммиак и т.п.).

Основные патологические изменения возникают в организме в результате *резорбтивного* действия веществ, их влияния на органы и ткани после всасывания в кровь. Различают яды с политропным действием, влияющие примерно в равной степени на различные органы и ткани, и яды с избирательным влиянием на отдельные системы и органы. Примером веществ с политропным действием могут служить протоплазматические яды (хинин и др.)

Наркотические, снотворные, успокаивающие вещества, аналептики, фосфорорганические вещества влияют преимущественно на нервную систему, хлорированные углеводороды – на нервную систему и паренхиматозные органы. Некоторые токсичные вещества (триортокрезилфосфат, лептофос, полихлорпинен, полихлоркамфен) обладают избирательной способностью поражать миелиновую оболочку нервных волокон, в результате чего развиваются парезы (неврологические синдромы) и параличи.

Под *механизмом токсического действия* яда понимают ту биохимическую реакцию, в которую он вступает в организме и результаты которой определяют весь развертывающийся патологический процесс отравления. Вполне очевидно, что выяснение механизма действия ядов относится к важнейшим задачам токсикологии, поскольку только на основе знания метаболических основ действия яда могут быть разработаны наиболее эффективные антидотные средства борьбы с отравлениями.

Современная токсикологическая наука располагает достаточно полными данными о механизме токсического действия ядов, относящихся к самым различным группам химических веществ. Некоторые примеры, иллюстрирующие механизм действия некоторых ядовитых веществ приведены в табл. 5.3 [20].

Таблица 5.3

Примеры действия некоторых ядовитых веществ

Названия ядов	Принцип действия	Механизм действия	Результат действия
1	2	3	4
Синильная кислота и цианиды	Способность взаимодействовать с окисленной формой железа цитохромоксидазы	Железо цитохромоксидазы теряет способность переходить в восстановленную форму, процесс активации кислорода блокируется, кислород перестает реагировать с электроположительными атомами водорода, в митохондриях клеток накапливаются протоны и свободные электроны, прекращается образование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ)	Блокада цитохромоксидазы ведет к прекращению тканевого дыхания и, несмотря на насыщенность артериальной крови кислородом, отравившийся погибает от асфиксии
Оксид углерода	Образование карбоксигемоглобина	Несмотря на то, что железо гемоглобина после присоединения к нему окиси углерода остается двухвалентным, карбоксигемоглобин лишен способности транспортировать кислород от легких к тканям. Кроме того, оксид углерода способна также реагировать с двухвалентным железом цитохромоксидазной системы. В результате этого последняя также, как при отравлении цианидами, выходит из строя	Развивается как гемическая, так и тканевая форма гипоксии
Окислители, анилин и родственные ему соединения окислов азота, метиленового синего	Образование метгемоглобина	Гемоглобин превращается в метгемоглобин, содержащий трехвалентное железо, и не способен переносить кислород от легких к тканям	В случае образования большого количества метгемоглобина развивается отравление вследствие гемической гипоксии
Ионы тяжелых металлов	Специфическая особенность избирательно соединяться с сульфгидрильными группами белков	Сульфгидрильные группы входят в состав многих ферментов, происходит их выраженная блокада	Выраженная блокада сульфгидрильных групп приводит к инактивации жизненно важных ферментов и не совместима с жизнью

1	2	3	4
Карбаматы и фосфорорганические вещества	Типичные ферментные яды	Проникая в организм, они очень быстро угнетают активность ацетилхолинэстеразы. Фермент ацетилхолинэстераза обеспечивает передачу нервных импульсов в холинергических синапсах как центральной, так и периферической нервной системы	Инактивация ацетилхолинэстеразы ведет к накоплению медиатора ацетилхолина. Последний вызывает вначале резкое возбуждение всех холинореактивных систем, которое в дальнейшем может смениться их параличом

Контрольные вопросы

1. Перечислите фундаментальные свойства живых систем.
2. Назовите тип рецептора, взаимодействие которого с токсикантом инициирует токсический процесс.
3. Что такое ферменты?
4. Какие структурные элементы могут быть мишенями (рецепторами) для токсического воздействия?
5. Перечислите пути проникновения токсикантов в организм человека. Какой из этих путей наиболее характерен для производственных условий?
6. Почему основным путем проникновения токсикантов в организм человека является ингаляционный путь?
7. С чем связана фазность развития интоксикации при энтеральном поступлении смесей токсикантов?
8. Какие органические соединения стоят на первом месте по токсическим эффектам при перкутанном проникновении их в организм?
9. Назовите три основных типа преимущественного действия токсических веществ на организм человека.
10. Почему основные патологические изменения возникают в организме в результате резорбтивного действия веществ?

6. ТОКСИКОКИНЕТИКА. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЗМА С КСЕНОБИОТИКАМИ

По существующим современным представлениям сила действия вещества на организм является функцией его концентрации в месте взаимодействия со структурой-мишенью, что в свою очередь определяется не только дозой, но и токсикокинетическими параметрами ксенобиотика. Токсикокинетика формулирует ответ на вопрос, каким образом доза и способ воздействия вещества на организм влияют на развитие токсического процесса.

Помимо теоретических, данные токсикокинетики позволяют грамотно решать и практические задачи. Например, на основе анализа содержания ксенобиотиков и их метаболитов в биосредах оценивать риск действия вещества на производстве, выявлять случаи острых, подострых, хронических интоксикаций, коррегировать терапевтические мероприятия, разрабатывать противоядия и совершенствовать методы форсированной детоксикации организма и т.д.

С позиций токсикокинетики организм представляет собой сложную гетерогенную систему, состоящую из большого числа компартментов (отделов): кровь, ткани, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое с различными свойствами, отделенных друг от друга биологическими барьерами. К числу барьеров относятся клеточные и внутриклеточные мембраны, гистогематические барьеры (барьерные структуры между кровью и органами/тканями), покровные ткани (кожа, слизистые оболочки). Кинетика веществ в организме – это, по сути, преодоление ими биологических барьеров и распределение между компартментами.

В ходе поступления, распределения, выведения вещества осуществляются процессы его перемешивания (конвекция), растворения в биосредах, диффузии, осмоса, фильтрации через биологические барьеры. Конкретные характеристики токсикокинетики определяются как свойствами самого вещества, так и структурно – функциональными особенностями организма.

Токсикокинетика – раздел токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности, а также качественные и количественные характеристики процессов (рис. 6.1) [25]:

- резорбции ксенобиотиков;
- распределения;
- биотрансформации ксенобиотиков в организме;
- элиминации (снижение концентрации веществ в крови, органах и тканях).

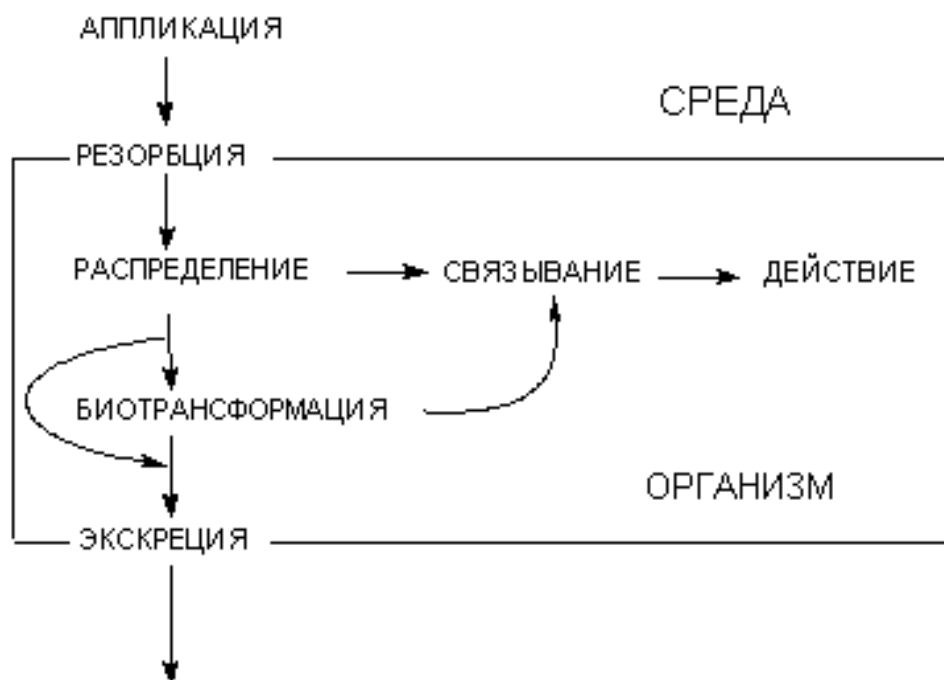


Рис. 6.1. Этапы взаимодействия организма с ксенобиотиком

6.1. Проникновение и транспорт веществ через биологические барьеры

Поступление в организм, распределение между органами и тканями, накопление, метаболизм и выделение токсических веществ требуют их проникновения через ряд биологических мембранных систем, которые имеют, в основном, одинаковое строение, но отличаются по своим функциональным свойствам. На пути вещества, диффундирующего в организме, постоянно встречаются барьеры:

- эпителиальные (эпидермисполости тела, а также слизистые оболочки внутренних органов, пищевого тракта, дыхательной системы, мочеполовые пути);
- клеточные, ядерные, митохондриальные мембраны и т.д.

Биологическая мембрана – хороший изолятор и не позволяет содержимому клетки смешиваться с окружающей средой. Биологические мембраны – плазмалемма (plasmalemma) – поверхностная структура, ограничивает клетку снаружи и обеспечивает связь со всеми веществами внутри клетки.

Плазматическая мембрана содержит системы, контролирующие вход и выход из нее различных метаболитов – промежуточных продуктов обмена веществ. Все без исключения клеточные мембраны построены по общему принципу: это тонкие липопротеидные пленки, состоящие из двойного слоя липидных молекул, в которые включены молекулы белка. В весовом отношении в зависимости от типа мембран (табл. 6.1) [25] на долю липидов

приходится 25-60%, на долю белков – 40-75%. В состав многих мембран входят углеводы, количество которых может достигать 2-10%.

Структурной основой плазматических мембран является двойной слой липидов. К липидам относится большая группа органических веществ, обладающих плохой растворимостью в воде (гидрофобность) и хорошей растворимостью в органических растворителях (липофильность). Состав липидов, входящих в мембраны клетки, очень разнообразен, но характерными представителями являются фосфолипиды (глицерофосфатиды), сфинголипиды и холестерин.

Характерной особенностью липидов мембран является разделение их молекулы на две функционально различные части: неполярные (не несущие зарядов) хвосты, состоящие из жирных кислот, и заряженные полярные головки (рис. 6.2).

Полярные головки несут на себе отрицательные заряды или могут быть нейтральными. Наличие неполярных хвостов липидов объясняет их хорошую растворимость в жирах и органических растворителях.

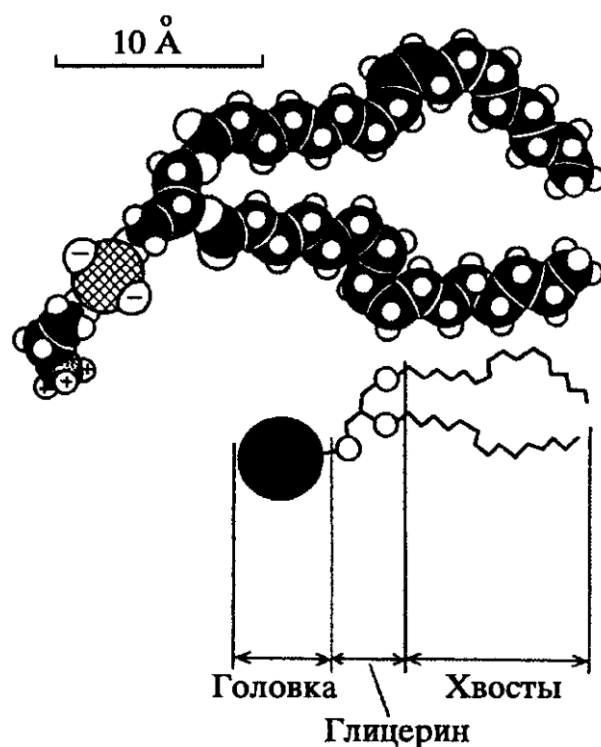


Рис. 6.2. Схема строения молекул фосфолипидов

Мембранные белки – обязательные компоненты биологических мембран. В среднем в липопротеидных мембранах белки по массе составляют 50%, но количество белков в разных мембранах может быть различным. Многие мембранные белки состоят как бы из двух частей: из участков, богатых полярными (несущими заряд) аминокислотами, и участков, обогащенных неполярными аминокислотами (глицином, аланином, валином, лейцином). Эти белки в липидных слоях мембран располагаются так,

что их неполярные участки как бы погружены в «жирную» часть мембраны, где находятся гидрофобные участки липидов. Полярная гидрофильная часть таких белков взаимодействует с головками липидов и обращена в сторону водной фазы (рис. 6.3). Поэтому эти белки мембран, связанные с липидами путем гидрофобных взаимодействий, называют *интегральными*.

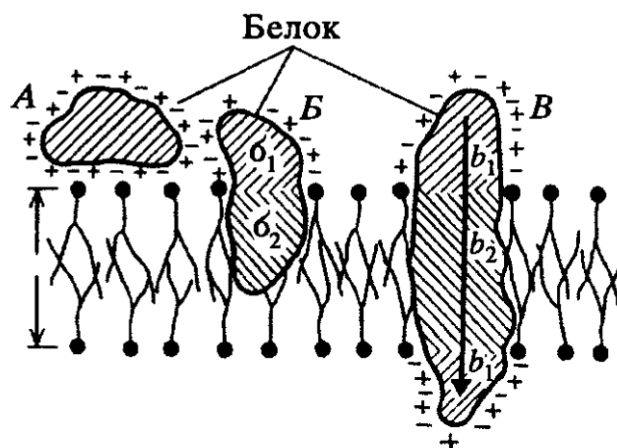


Рис. 6.3. Взаимодействие белков с липидными слоями:

A – ионные связи; *B*, *B* – гидрофильно-гидрофобные взаимодействия белков с билипидным слоем

Биохимические данные и исследования послужили основой для создания модели мембраны с мозаичной укладкой: мембрана состоит из неплотно упакованных глобулярных белков, свободное пространство между которыми заполнено липидными молекулами. При этом часть белков может быть связана только с полярными группами и находится на поверхности билипидного слоя; другие белки могут частично или даже полностью погружены из-за гидрофобных свойств своих участков в липидный слой; третьи – пронизывают мембрану насквозь. Интересно, что большая часть липидных молекул (70%) не связана с белками, так что белковые молекулы как бы плавают в «липидном озере» (рис. 6.4).

Липидные молекулы двигаются вдоль липидного слоя, могут вращаться вокруг своей оси, а также переходить из слоя в слой, что происходит редко и с помощью специальных переносчиков. Белки, плавающие в «липидном озере», также обладают латеральной, продольной подвижностью, но скорость их перемещения в десятки и сотни раз ниже.

Вопрос о прохождении веществ через мембраны достаточно сложен, поскольку при этом следует учитывать не только их собственные функциональные особенности, но также определенную роль протоплазмы и клеточных белков. По биологической роли мембранные белки можно разделить на три группы: *ферменты, рецепторные белки и структурные белки*.

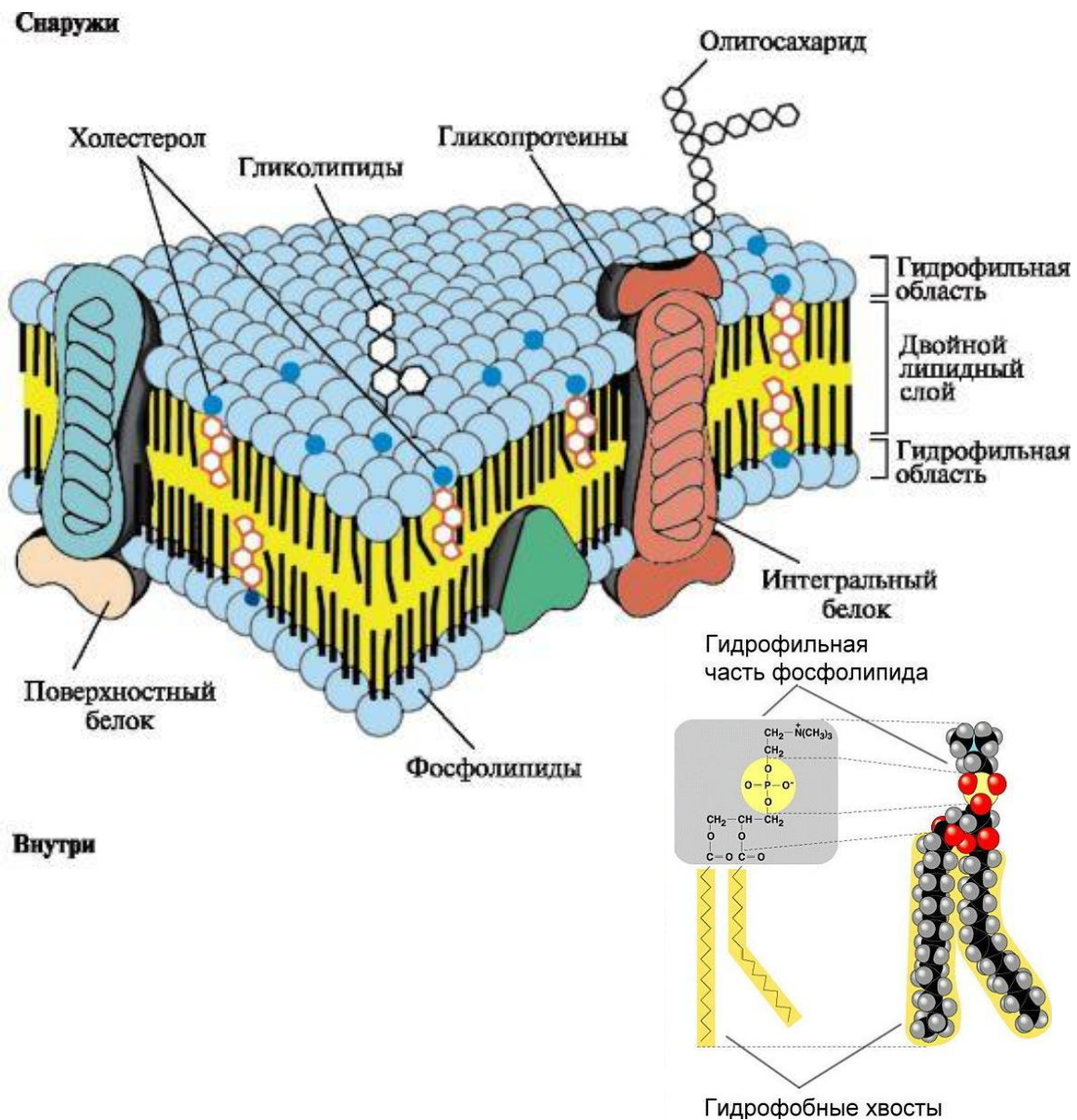


Рис. 6.4. Строение клеточной мембраны

Набор ферментов в составе мембран может быть очень велик и разнообразен. Рецепторные белки специфически связываются с теми или иными веществами и как бы их узнают. Это белки-рецепторы для гормонов, для узнавания поверхности соседних клеток, вирусов, фагов у бактерий и т.д. Со стороны цитоплазмы мембраны связаны через интегральные белки с разнообразными белковыми структурами цитоплазмы. К ним относятся в первую очередь компоненты цитоскелета. Это позволяет не только сделать мембраны более жесткими, но и обеспечивает подвижность мембран, создавая возможности для их транспортных функций.

Функции биологической мембраны (плазмалеммы):

- барьерная функция (разграничения цитоплазмы с внешней средой);
- рецепторные функции;
- функции транспорта различных веществ как внутрь клетки, так и из нее.

Рецепторные функции связаны с локализацией на плазмолемме специальных структур, участвующих в специфическом «узнавании» химических и физических факторов. Примером таких структур являются ионные каналы, регулирующие проницаемость биомембран для ионов натрия, калия, кальция, хлора. Через биологические мембраны могут проходить жирорастворимые вещества, молекулы воды и лишь некоторые низкомолекулярные гидрофильные соединения.

Упрощенно любой биологический барьер, поскольку он формируется клеточными структурами, можно представить как липидную поверхность с определенным количеством пор (каналов) разного диаметра. В качестве гидрофильных каналов в сложных биологических барьерах выступают не только поры клеточных мембран, но и промежутки между клетками, которые также называются щелевыми каналами – порами.

Сравнение площадей непрерывного липидного слоя и суммарной поверхности пор показывает, какова относительная проницаемость конкретного биологического барьера для липофильных и гидрофильных веществ. Хотя такие представления являются более чем упрощенными, они позволяют объяснить поведение токсикантов внутри организма. В табл. 6.1 представлены характеристики различных биологических барьеров организма млекопитающих.

Таблица 6.1

Характеристики различных биологических барьеров

Тип барьера	Проницаемость для веществ	Примеры
Липидная мембрана	Хорошо растворимые в жирах, неионизированные молекулы	Слизистые полости рта, эпителий почечных канальцев, эпителий кожи, гемато-энцефалический барьер
Липидная мембрана с порами малого диаметра (0,3 - 0,8 нм)	Хорошо растворимые в жирах и низкомолекулярные водорастворимые молекулы (до 200 Д)	Эпителий тонкой и толстой кишки
Липидная мембрана с порами средних размеров (0,8-4нм)	Липофильные и в меньшей степени гидрофильные молекулы	Слизистые оболочки глаз, носоглотки, мочевого пузыря
Липидная мембрана с порами диаметром более 4 - 6 нм	Липофильные и гидрофильные молекулы с молекулярной массой до 1000 Д	Легкие, стенка капилляров кожи, мышц, желчные капилляры
Липидная мембрана с порами большого диаметра	Липофильные и гидрофильные молекулы с большой молекулярной массой (до 4000 Д)	Печеночные капилляры
Пористая мембрана	Гидрофильные молекулы с молекулярной массой до 50000 Д	Гломерулярный аппарат почек

Транспорт веществ через биологические барьеры порой чрезвычайно сложный процесс. В целях упрощенного понимания этой проблемы приемлемо выделение четырех основных типов транспортировки различных соединений (рис. 6.5).

Первый тип транспортировки характерен для нейтральных молекул. При этом быстрее диффундируют молекулы веществ, обладающих высоким коэффициентом распределения масло/вода, т. е. липофильными свойствами. Это так называемый *пассивный перенос* ряда веществ – без затрат энергии (на основе градиента концентрации). Растворимые в липидах соединения могут свободно, с минимумом затраты энергии, проходить через клеточные мембраны по законам диффузии.

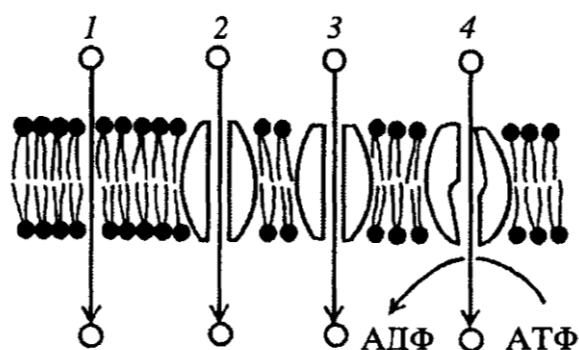


Рис. 6.5. Схема переноса ионов и молекул через плазматическую мембрану:

1 – простая диффузия; 2 – облегченная диффузия;
3 – каналобразующий белок; 4 – белок-переносчик

Диффузия представляет собой движение молекул или ионов из области более высокой концентрации или электрического заряда в область низкой концентрации или заряда («под гору»).

Скорость диффузии (СД), согласно закону Фика, определяется по уравнению

$$СД = K \frac{A(C_1 - C_2)}{d}, \quad (6.1)$$

где K – коэффициент диффузии данного соединения; A – площадь мембраны; $(C_1 - C_2)$ – градиент концентрации по обе стороны мембраны; d – толщина мембраны.

Коэффициент диффузии токсиканта зависит от его молекулярной массы, степени растворимости в липидах и ионизации, а также от пространственной конфигурации молекулы. Крупные молекулы, например молекулы белков, проникают сквозь эти мембраны через крупные щели или путем пиноцитоза. При этом мембрана образует выпячивания и как бы полностью обволакивает всю молекулу токсиканта, которая оказывается внутри клетки.

Транспорт второго типа связан с определенными структурами некоторых участков мембраны, которые обеспечивают веществам более интенсивную диффузию. Транспортируемая молекула обратимо соединяется с носителем в мембране, который свободно движется (осциллирует) между ее внутренней и наружной поверхностями. Примером является транспорт глюкозы в эритроцитах человека.

Третий тип трансмембранного транспорта связан с потреблением энергии, которая образуется в результате метаболизма (расщепления) АТФ в самой мембране (при участии ферментов-катализаторов).

При этом так называемом *активном транспорте* молекула вещества соединяется с носителем, который претерпевает определенные химические превращения. *Данный тип трансмембранного транспорта* характерен для веществ, *нерастворимых в липидах*. Так транспортируются многие органические молекулы (сахара, аминокислоты и др.). Также примерами могут служить процессы транспорта ионов калия в клетках млекопитающих, всасывание и выведение веществ в ионизированной форме почечными канальцами и пр. В качестве носителей обычно служат ферменты, например, калий- и натрийзависимая аденозинтрифосфатаза, обеспечивающая активный транспорт этих ионов.

Существует группа ксенобиотиков, названная ионофорами, способных изменять барьерную функцию мембран и переносить через них тысячи ионов в секунду. Ионофоры вырабатываются определенными микроорганизмами, использующими их в борьбе за существование с другими формами жизни.

Транспорт четвертого типа относится к виду *диффузии через поры*, в стенках которых есть положительно заряженные частицы, пропускающие только анионы. Однако существуют каналы, пропускающие неэлектролиты, о максимальной величине их можно судить по размерам самой крупной молекулы, которую они способны пропускать. Например, мембраны почечных клубочков человека в норме способны пропускать все молекулы, меньшие, чем молекулы альбумина. Таким образом, транспорт данного типа осуществляется по *принципу фильтрации*.

Существует несколько механизмов повреждения биомембран, среди которых наиболее существенными являются следующие:

- разрушение собственной фосфолипазой, активируемой ионами Ca^{2+} ;
- перекисное окисление, активируемое ионами Fe^{2+} , УФО и кислородом;
- механическое повреждение, проявляющееся, например, при изменении осмотического давления в клетке;
- разрушающее действие антител.

Три первые «болезни» мембран (кальциевая, перекисная и осмотическая) относятся как к клеточным (цитоплазматическим), так и к внутриклеточным мембранам (митохондрии, эндоплазматический ретикулум, ядерная мембрана и др.). Четвертая «болезнь», иммунологическая, относится преимущественно к клеточной мембране. При острых отравлениях наиболее распространенной причиной повреждения является перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий, липосом и т. д., в результате чего происходит увеличение проницаемости мембран для ионов, в первую очередь гидроксильных (H^+ и OH^-), затем K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . Следствием этого могут быть осмотические эффекты и разрывы мембран с выходом ферментов, в частности цитохрома С, что при дальнейшем развитии интоксикации ведет к полному разрушению мембран и гибели клетки.

В зависимости от воздействующей концентрации и химической природы мембранотоксинов они могут вызывать изменения одних биомембран в большей степени, чем других, что связано с разной устойчивостью различных биомембран к токсическим веществам.

Таким образом, повреждение мембранных структур происходит по универсальным механизмам, которые приводят к изменению их проницаемости для ионов, что, в свою очередь, обусловлено изменением поверхностного заряда на мембране и изменением степени гидрофобности липидной фазы мембран. Оба этих фактора действуют одновременно, хотя их относительный вклад в итоговое изменение проницаемости биомембран в разных случаях различен. Они же, в конечном счете, определяют неспецифическое действие на проницаемость мембран различных соединений, например таких, как стероиды (вещества животного или растительного происхождения, обладающие высокой биологической активностью, особенностью строения которых является наличие конденсированной тетрациклической системы), белки и многие другие природные соединения.

6.2. Резорбция ксенобиотиков

Термином «резорбция» обозначают процесс проникновения вещества из окружающей среды или ограниченного объема внутренней среды организма в лимфо- и кровотоки. Действие вещества, развивающееся вслед за его резорбцией, называется резорбтивным (системным). Некоторые вещества оказывают действие на месте аппликации, главным образом на барьерные ткани: кожу, слизистые оболочки, не проникая в кровоток (процесс резорбции отсутствует). Такое действие называется *местным*. Многие токсиканты способны как к местному, так и *резорбтивному* действию.

В настоящее время известно, что подавляющее большинство ве-

ществ могут проникать в организм через один или несколько тканевых барьеров: кожные покровы, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, хотя скорость резорбции при этом различна.

Путь проникновения вещества в организм во многом определяется его агрегатным состоянием, локализацией в элементах окружающей среды, площадью и свойствами «входных ворот» (табл. 6.2). Так, вещество в форме пара имеет очень высокую вероятность резорбироваться в дыхательных путях, но то же вещество, растворенное в воде, сможет попасть во внутренние среды организма преимущественно через желудочно-кишечный тракт и, с меньшей вероятностью, – через кожу.

Таблица 26

Площадь «всасывающих» поверхностей тела человека (м²)

Кожа	1,2 - 2
Полость рта	0,02
Желудок	0,1 - 0,2
Тонкий кишечник	100
Толстый кишечник	0,5 - 1,0
Прямая кишка	0,04 - 0,07
Полость носа	0,01
Легкие	70

Способность многих химических веществ переходить из одного агрегатного состояния в другое и локализоваться вследствие этого в разных средах порой затрудняет предсказание, каким будет основной способ резорбции токсиканта. Например, многие летучие вещества, способные действовать ингаляционно, вместе с тем, растворяются и в воде, и в продовольствии и, следовательно, могут действовать различными путями (металлы и их соединения и т.д.).

Скорость и характер резорбции веществ определяются рядом факторов (рис. 6.6) [25]. Их можно отнести к одной из следующих групп:

- обусловленные особенностями организма;
- обусловленные количеством и свойствами апплицируемого вещества;
- обусловленные параметрами среды.

Из-за большого количества влияющих факторов характеристики резорбции конкретного токсиканта колеблются в широких пределах. Если возникает необходимость изучить влияние на процесс какого-либо фактора, остальные необходимо строго контролировать, что порой бывает сложно выполнить при проведении исследования как на человеке, так и экспериментальных животных.



Рис. 6.6. Факторы, влияющие на процессы резорбции

6.3. Распределение ксенобиотиков в организме

После резорбции в кровь вещество в соответствии с градиентом концентрации распределяется по всем органам и тканям. Распределение – динамический процесс, его направленность во многом определяется соотношением содержания ксенобиотика во внешней среде, на месте аппликации, в крови и тканях. По большей части вещества распределяются в организме неравномерно. Неодинаково и время пребывания ксенобиотиков в различных органах и тканях. Некоторые избирательно накапливаются в том или ином органе, ткани, даже клетках определенного типа.

Токсический процесс далеко не всегда характеризуется повреждением именно тех структур, в которых вещество накапливается в наибольшем количестве. Выраженность токсического эффекта пропорциональна концентрации ксенобиотика в месте действия на биологически значимую «структуру-мишень». Для того, чтобы эффект был сильным, необходима высокая концентрация вещества в биофазе чувствительных рецепторов.

Например, чтобы вызвать отравление, в основе которого лежит нарушение деятельности сердца, буфотоксин (яд небелковой природы) должен накопиться в сердечной мышце. Его содержание в мозге, печени, поджелудочной железе практически не имеет значение для развития острого токсического процесса. Свинец, накопившийся в костях, практически не обладает биологической активностью.

Распределение токсикантов в первые минуты – часы после их поступления в организм, до достижения стационарной фазы, в значительной степени определяется характером кровоснабжения органов.

Объем крови, протекающей через различные органы в единицу времени, далеко неодинаков (рис. 6.7) [25].

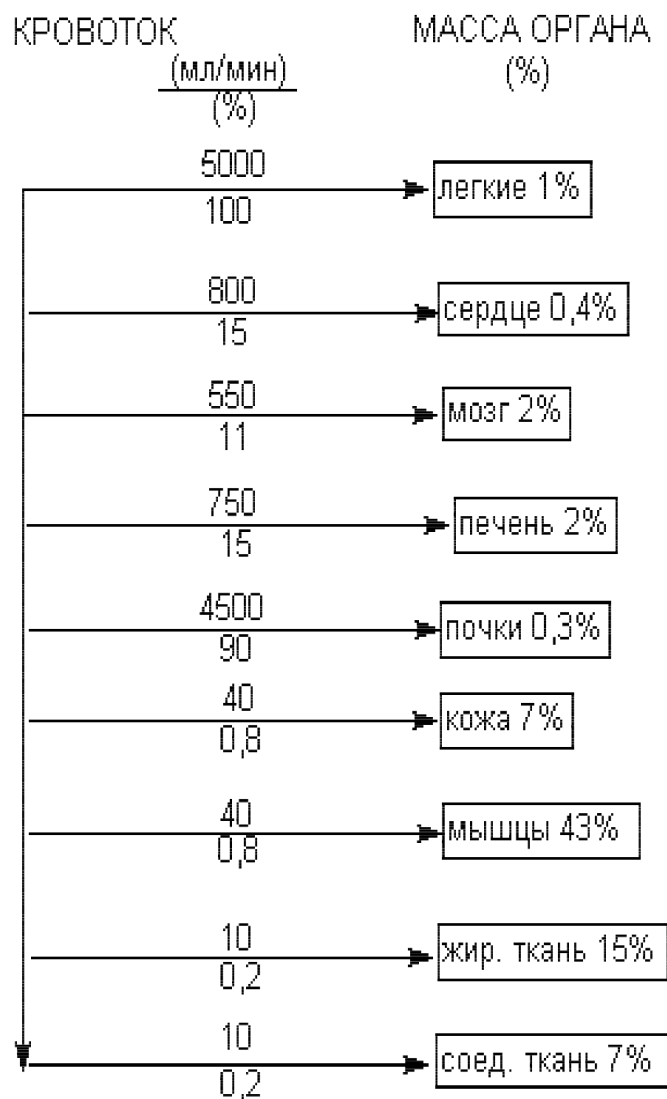


Рис. 6.7. Интенсивность кровоснабжения органов и тканей

На процесс перехода токсикантов из крови в ткани (и наоборот) влияют следующие структурно-функциональные особенности органов:

- свойства стенок их капиллярного русла;
- интенсивность кровоснабжения органов и степень васкуляризации (формирования новых кровеносных сосудов-капилляров внутри ткани);
- свойства клеток, формирующих орган, и особенно клеточных мембран;
- кислотно-основные свойства тканей;
- степень сродства молекулярных элементов тканей к токсикантам.

На характер распределения ксенобиотиков в организме, кроме того, оказывают влияние вид животного, его пол, возраст и др.

6.4. Связывание с белками крови

Токсикант, попавший в кровоток, может вступать во взаимодействие с белками и клетками крови, при этом изменяются его токсикокинетические характеристики. В практическом отношении особый интерес представляет взаимодействие ксенобиотиков с протеинами плазмы 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 гликопротеидами. Концентрация последних в плазме крови составляет около 0,9 мг/мл.

Связывание с белками – один из важных факторов, определяющих особенности токсикокинетики некоторых металлов. Ключевую роль здесь играют низкомолекулярные, содержащие SH-группы металлсвязывающие белки - металлотионеины, усиленно синтезируемые в ответ на поступление целого ряда металлов (Cd, Zn и т.д.) в организм. Эти белки активно соединяются с металлами, формируя ковалентную связь, и при острых воздействиях снижают их токсичность.

Печень и почки – органы, в которых синтез металлотионеинов проходит с наивысшей скоростью. Именно в этих органах первоначально накапливается и большая часть металла, поступившего в организм. При длительном поступлении в организм (хорошо изучено на примере кадмия) комплекс металл-металлотионеин появляется в крови. Источником циркулирующего в крови комплекса, как полагают, является печень. Интересно отметить, что накопление связанного кадмия в почках в большом количестве приводит к развитию нефропатии.

В крови токсикант может вступать во взаимодействие не только с белками плазмы, но и форменными элементами крови и прежде всего с эритроцитами. При этом возможно:

- связывание вещества клеточной мембраной эритроцитов (связывание с белками мембраны, растворение в липидах клеточной мембраны);

- проникновение соединения внутрь клетки, связывание с её содержанием, взаимодействие с гемоглобином.

6.5. Проникновение ксенобиотиков в печень

Печень (*hepar*) – самая крупная железа человека (1,5 кг), совмещающая несколько важнейших функций. В эмбриональном периоде выполняет функции кроветворения. Печень осуществляет антитоксическую функцию, заключающуюся в обезвреживании фенола, индола и других продуктов гниения в толстом кишечнике, всасывающихся в кровь. Превращает аммиак как продукт промежуточного обмена в менее ядовитую мочевины. Мочевина хорошо растворяется в воде и выделяется с мочой.

Как пищеварительная железа печень образует желчь, которая поступает в кишечник. Печень – единственный орган, способный осуществлять превращение холестерина липопротеидов в желчные кислоты. Печеночные клетки синтезируют альбумин, глобулин и протромбин. Клетки печени синтезируют фосфолипиды, входящие в состав нервной ткани. Печень является местом превращения глюкозы в гликоген. Ретикулоэндотелиальная система печени активно участвует в фагоцитозе погибших эритроцитов и других клеток, а также микроорганизмов [48].

Печень имеет клиновидную форму с двумя поверхностями: диафрагмальная и висцеральная. Диафрагмальная поверхность выпуклая, висцеральная – вогнута. В центре на висцеральной поверхности печени располагается поперечная борозда длиной 3-5 см, представляющая ворота печени. Через нее проходят печеночная артерия, воротная вена, желчные протоки и лимфатические сосуды. В передней части борозды залегает желчный пузырь, а в задней – нижняя полая вена.

Орган снабжается кровью из двух источников (рис. 6.8). Система воротной вены приносит в печень венозную кровь, оттекающую от кишечника. Аортальная кровь поступает через печеночную артерию. Из общего объема сердечного выброса крови, четверть (25%) поступает в печень по системе печеночной артерии, а 75% – по системе воротной вены (со сниженным содержанием кислорода).

Печеночная артерия, воротная вена и желчевыводящий проток образуют тесно связанный пучок, называемый портальной триадой. Кровь, поступающая по кровеносным сосудам, собирается в печеночные синусоиды, а затем в терминальную печеночную вену, располагающуюся в центре печеночной дольки. По печеночной вене, оттекающая от органа кровь, поступает в общий кровоток.

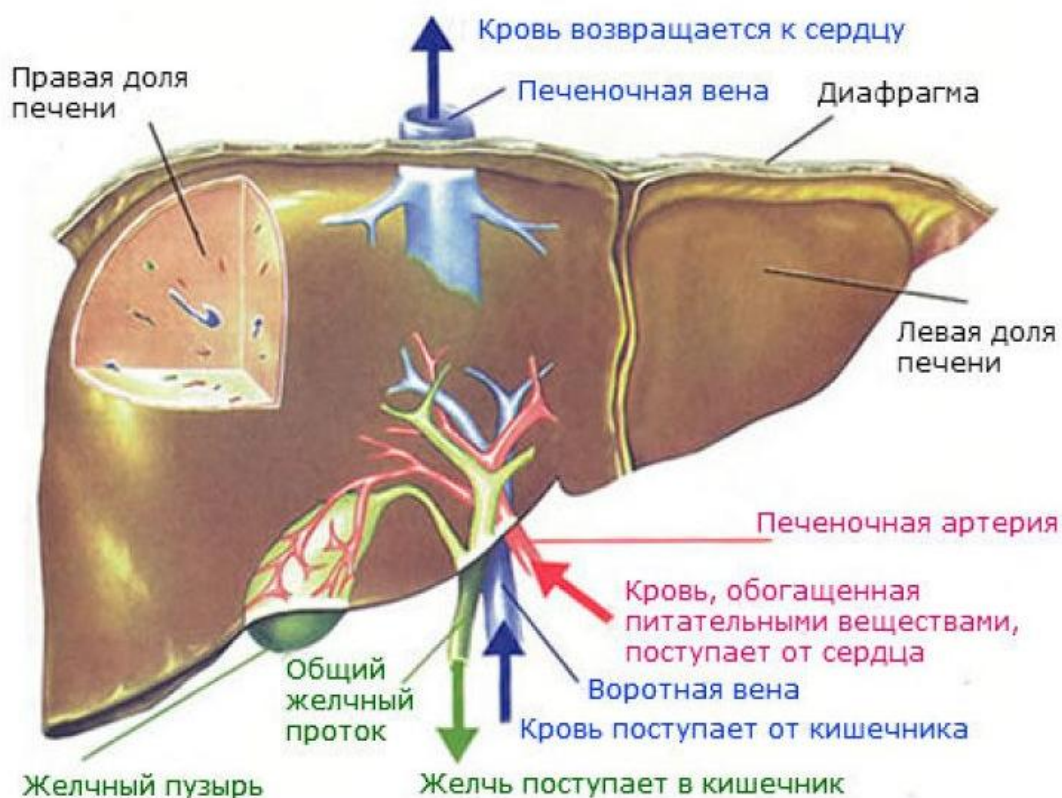


Рис. 6.8. Кровоток печени

Бесчисленное количество необходимых для организма и чужеродных соединений попадают в печень и подвергаются здесь метаболическим превращениям. Печень – основной орган метаболизма ксенобиотиков в организме человека и млекопитающих, главным образом благодаря разнообразию и высокой активности здесь ферментов биотрансформации. Кроме того, воротная система обеспечивает прохождение всех веществ, поступивших в желудочно-кишечный тракт, именно через печень, до того, как они проникнут в общий кровоток. Это также определяет функциональное предназначение органа.

6.6. Депонирование

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.

Депонирование имеет три основные причины:

1. Активный захват клетками ксенобиотика с последующим его удержанием.
2. Высокое химическое сродство вещества к определенным биомолекулам.
3. Значительная растворимость ксенобиотика в липидах.

Количественные характеристики процесса депонирования существенно зависят от условий, в которых они изучаются, и потому им присущ относительный (больше/меньше) характер.

6.7. Метаболизм ксенобиотиков

Многие ксенобиотики, попав в организм, подвергаются биотрансформации и выделяются в виде метаболитов. В основе биотрансформации по большей части лежат ферментативные преобразования молекул. Биологический смысл явления – превращение химического вещества в форму, удобную для выведения из организма, и, тем самым, сокращение времени его действия. Метаболизм ксенобиотиков проходит в две фазы (рис. 6.9) [25].

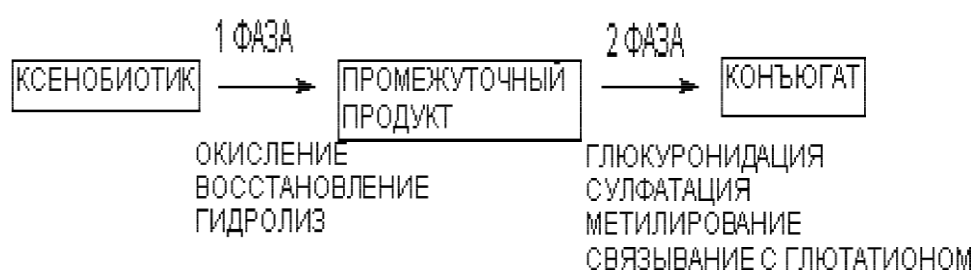


Рис. 6.9. Фазы метаболизма чужеродных соединений

В ходе первой фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает ее реакционно-способной и более растворимой в воде. Во второй фазе проходят синтетические процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами (которые вырабатываются самим организмом), в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов экскреции.

Энзимы (ферменты, являющиеся специфическими белками и ускоряющими различные реакции в организме человека) и разнообразие их каталитических свойств биотрансформации позволяет организму метаболизировать вещества самого разного строения. Вместе с тем, у животных разных видов и человека метаболизм ксенобиотиков проходит далеко не одинаково, поскольку энзимы, участвующие в превращениях чужеродных веществ, часто видоспецифичны.

Следствием химической модификации молекулы ксенобиотика могут стать:

- ослабление токсичности;
- усиление токсичности;
- изменение характера токсического действия;
- инициация токсического процесса.

Метаболизм многих ксенобиотиков сопровождается образованием продуктов существенно уступающих по токсичности исходным веществам. Так, роданиды, образующиеся в процессе биопревращения цианидов, в несколько сот раз менее токсичны, чем исходные ксенобиотики. Гидролитическое отщепление от молекул зарина, зомана, диизопропилфторфосфата иона фтора, приводит к утрате этими веществами способности угнетать активность ацетилхолинэстеразы и существенному понижению их токсичности. Процесс утраты токсикантом токсичности в результате биотрансформации называется *метаболической детоксикацией*. Печень – основной орган процесса обезвреживания токсинов, происходящего в результате биохимических реакций в клетках печени – гепатоцитах.

Однако в процессе метаболизма других веществ образуются более токсичные соединения. Примером такого рода превращений является, в частности, образование в организме фторуксусной кислоты при интоксикации фторэтанолом.

В ряде случаев в ходе биотрансформации ксенобиотиков образуются вещества, способные совершенно иначе действовать на организм, чем исходные агенты. Так, некоторые спирты (этиленгликоль), действуя целой молекулой, вызывают седативно-гипнотический эффект (опьянение, наркоз). В ходе их биопревращения образуются соответствующие альдегиды и органические кислоты (щавелевая кислота), способные повреждать паренхиматозные органы и, в частности, почки. Многие низкомолекулярные вещества, являющиеся факультативными аллергенами, подвергаются в организме метаболическим превращениям с образованием реакционноспособных промежуточных продуктов. Так, соединения, содержащие в молекуле амино- или нитрогруппу, в ходе метаболизма превращаются в гидроксиламины, активно взаимодействующие с протеинами крови и тканей, формируя полные антигены. При повторном поступлении таких веществ в организм, помимо специфического действия, развиваются аллергические реакции.

Порой сам процесс метаболизма ксенобиотика является пусковым звеном в развитии интоксикации. Например, в ходе биологического окисления ароматических углеводородов инициируются свободнорадикальные процессы в клетках, образуются ареноксиды, формирующие ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами и т.д.), активирующие перекисное окисление липидов биологических мембран (рис.6.10). В итоге инициируется мутагенное, канцерогенное, цитотоксическое действие токсикантов.

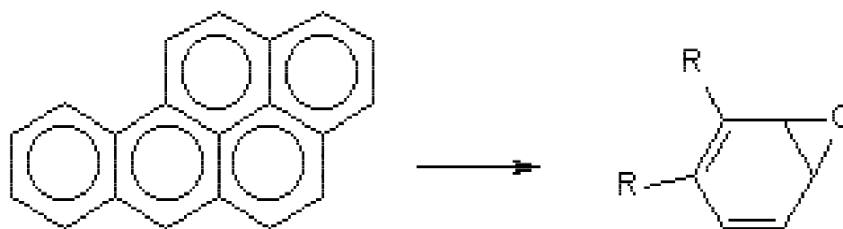


Рис. 6.10. Образование ареноксидов в процессе метаболизма ароматических полициклических углеводородов при участии оксидаз смешанных функций (ОСФ)

В широком смысле фаза I метаболизма может быть определена как этап биотрансформации, в ходе которого к молекуле токсиканта либо присоединяются полярные функциональные группы, либо осуществляется экспрессия таких групп, находящихся в субстрате в скрытой форме. Это достигается либо путем окисления или (значительно реже) восстановления молекул с помощью ферментов оксидоредуктаз, либо путем их гидролиза эстеразами и амидазами.

Фаза II – этап биологической конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, такими как глутатион, глюконовая кислота, сульфат и т.д. Специфические системы транспорта конъюгированных веществ-derivатов (производных от исходных токсикантов) обеспечивают их выведение из организма. В ходе биопревращений липофильный и, следовательно, трудновыводимый ксенобиотик становится гидрофильным продуктом, что обуславливает возможность его быстрой экскреции.

Существуют два основных способа биотрансформации различных веществ в печени. Первый из них заключается в химической модификации активного участка вещества путем окисления, восстановления, гидроксилирования, сульфоокисления, дезаминирования, деалкилирования или метилирования. В этих процессах участвуют микросомальные ферменты (монооксигеназы, связанные с цитохромом P450 и b5), цитоплазматические глутатионтрансферазы и т. д. В результате этих биохимических реакций обычно происходит инактивация вредных веществ.

Второй способ печеночной элиминации (снижение концентрации вредного вещества в крови) – это перевод жирорастворимых веществ в водорастворимые (глюкурониды, сульфаты, ацетильные, тауриновые и глициновые производные), которые затем выводятся с мочой или желчью. Наиболее часто происходит реакция конъюгации с глюконовой кислотой, катализируемая глюкуронилтрансферазами. Как правило, конъюгированные формы более водорастворимы и менее активны, чем исходные.

Классическим примером биотрансформации ксенобиотиков является метаболизм бензола в организме (рис. 6.11).

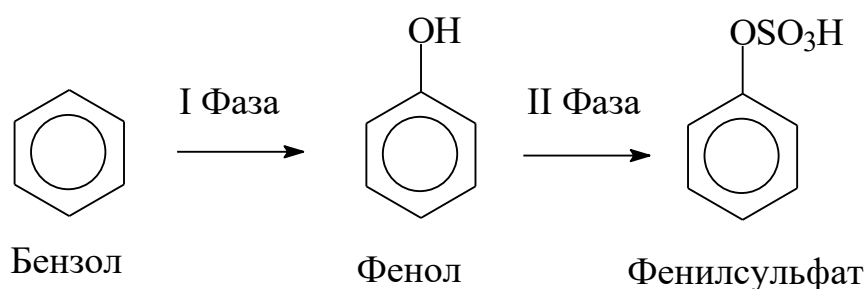


Рис. 6.11. Метаболизм бензола

В ходе фазы I метаболизма обеспечивается превращение жирорастворимого субстрата в полярный продукт путем включения в молекулу гидроксильной группы. В ходе фазы II образовавшийся фенол взаимодействует с эндогенным сульфатом, в результате полярность образующегося продукта еще более возрастает. Фенилсульфат прекрасно растворяется в воде и легко выделяется из организма.

Локализация этапов метаболических превращений ксенобиотиков в организме представлена на рис. 6.12 [25].

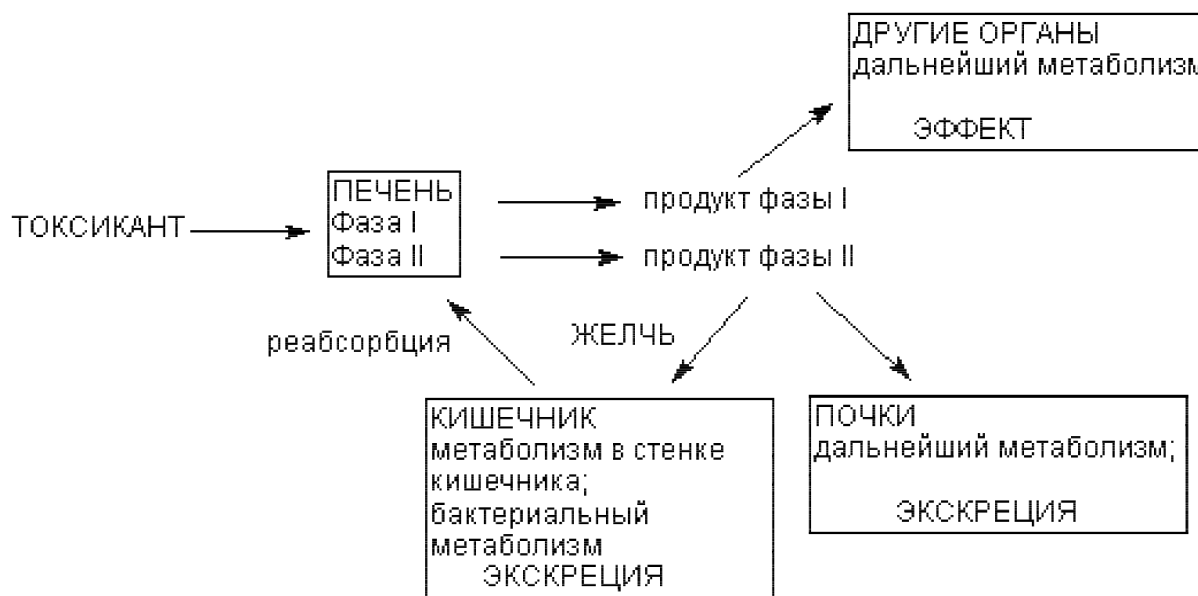


Рис. 6.12. Локализация этапов метаболических превращений ксенобиотиков в организме

Продукты фазы I метаболизма поступают в общий кровоток и могут оказывать действие на органы и системы. Печень выбрасывает в кровь и продукты фазы II метаболизма. Из крови продукты превращения могут захватываться почками, легкими, другими органами, повторно печенью для экскреции с желчью. С желчью метаболиты поступают в кишечник, где частично реабсорбируются и повторно поступают в печень (цикл печеночной рециркуляции).

Несмотря на доминирующую роль печени в метаболизме ксенобиотиков, другие органы также принимают участие в этом процессе. Почки и легкие содержат ферменты I, II и III фаз метаболизма. Особенно велика роль почек, поскольку в этом органе имеется специфическая система захвата и катаболизма продуктов конъюгации, образующихся в печени. Активность других органов, таких как кишечник, селезенка, мышечная ткань, плацента, мозг, кровь – значительно ниже, однако наличие ферментов, катализирующих процессы биотрансформации, при отравлении токсифицирующимися ксенобиотиками, имеет ключевое значение в развитии патологических процессов в этих органах. В процессе внепеченочного метаболизма могут образовываться продукты, как аналогичные продуктам печеночного происхождения, так и отличные от них. Иногда в ходе внепеченочного метаболизма может осуществляться активация метаболитов, образующихся в печени.

6.8. Выделение ксенобиотиков из организма (экскреция)

Биологические эффекты, вызываемые химическими веществами, как правило, ограничены во времени. Одной из основных причин этого является элиминация их из организма. Под **элиминацией** понимают процесс, приводящий к снижению концентрации веществ в крови, органах и тканях. Печень обеспечивает элиминацию многих экзо- и эндогенных соединений. Интенсивность элиминации того или иного соединения зависит от связывания его с белками, активности в его отношении печеночных ферментов и печеночного кровотока. Элиминация ряда веществ в значительной степени происходит уже при первом прохождении через печень крови, оттекающей от ЖКТ через воротную вену.

Элиминация осуществляется:

- путем экскреции – выведения вещества из организма в окружающую среду;
- биотрансформации – химических превращений молекул ксенобиотика, его метаболизма. Метаболиты ксенобиотика удаляются из организма путем экскреции. Биотрансформация сопровождается либо усилением, либо потерей веществом биологической активности. Если токсичность метаболита ниже токсичности исходного агента, говорят о детоксикации или инактивации вещества, если токсичность повышается – токсификации или активации токсиканта. В любом случае исходный действующий агент элиминируется.

При выделении веществ в окружающую среду организм использует те же механизмы, что и при резорбции. Поэтому общие закономерности, определяющие качественные и количественные характеристики экскреции, не отличаются от закономерностей, управляющих резорбцией и рас-

пределением токсикантов в организме. Однако ведущим процессом здесь часто является не диффузия, или активный транспорт, а *фильтрация* чужеродных веществ через биологические барьеры. Местом фильтрации ксенобиотиков, а следовательно, и основным органом выделения являются почки. Другие органы, через которые экскретируются вещества – это легкие, печень и в значительно меньшей степени – железы кишечника и кожи. В табл. 6.3 приведена характеристика процесса выведения ядовитых веществ из организма.

Пути и способы естественного выведения чужеродных соединений из организма различны. По практическому значению они располагаются следующим образом: почки – кишечник – легкие – кожа. Если включено несколько путей экскреции (почечные и внепочечные), тотальный клиренс (очищение организма) составляет их сумма.

Контрольные вопросы

1. Какие биологические барьеры существуют в организме в ходе поступления, распределения и выведения веществ?
2. Какие закономерности токсических процессов изучает раздел токсикологии – токсикокинетика?
3. Основные функции биологической мембраны (плазмолеммы).
4. Назовите четыре типа транспортировки различных соединений через биологические мембраны.
5. Что означает «пассивный перенос» веществ?
6. Для какого вида веществ характерен «активный транспорт» *трансмембранного* проникновения?
7. Какие существуют механизмы повреждения биомембран?
8. Какой процесс обозначают термином «резорбция»?
9. Какие структурно-функциональные особенности органов влияют на процесс перехода токсикантов из крови в ткани (и наоборот)?
10. Приведите примеры особенности связывания некоторых металлов с белками крови.
11. Назовите основные типы реакций биотрансформации.
12. Что означает термин «метаболическая детоксикация»?
13. Что является результатом процесса элиминации? Какими путями осуществляется элиминация?
14. Какие существуют основные пути детоксикации ядовитых веществ?
15. Назовите пути выделения (экскреции) ксенобиотиков из организма.

Выведение ядовитых веществ из организма

Орган, осуществляющий выведение яда	Суть процесса выведения яда	Примеры выводимых ядовитых веществ	Примечание
1	2	3	4
Почки	Пассивная фильтрация, активный транспорт	Направление пассивной канальцевой диффузии ионизированных органических электролитов зависит от рН мочи: если канальцевая моча более щелочная, чем плазма, в нее легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, в нее входят слабые органические основания. В почечных канальцах осуществляется активный транспорт сильных органических кислот и оснований эндогенного происхождения (например, мочевой кислоты, гистамина, холина и т.д.), а также чужеродных соединений сходной с ними структуры с участием тех же переносчиков (например, содержащих аминогруппу - диметилгидразин, бензидин и др.)	Металлы выделяются почками не только в свободном состоянии, если они циркулируют в виде ионов, но и в связанном, в виде органических комплексов (например, этилендиаминтетрауксусная кислота - ЭДТА), которые подвергаются клубочковой ультрафильтрации, а затем через канальцы проходят путем активного транспорта. Выделение токсичных веществ начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и т.д. Однако заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок

1	2	3	4
Кишечник	Часть ядовитых веществ выделяется из организма с калом, а часть повторно всасывается в кровь и выделяется с мочой. Возможен еще более сложный путь, обнаруженный, например, у морфина, ноксирона и др., когда из кишечника чужеродное вещество попадает в кровь и снова возвращается в печень (внутрипеченочная циркуляция яда)	Через кишечник выводятся многие органические яды и образующиеся в печени их метаболиты, которые с желчью поступают в него. Часть их выделяется из организма с калом, а часть повторно всасывается в кровь и выделяется с мочой	Через кишечник удаляются с калом следующие вещества: 1) не всосавшиеся в кровь при пероральном поступлении; 2) выделенные из печени с желчью; 3) поступившие в кишечник через его стенки. В последнем случае основным способом транспорта ядов служит их пассивная диффузия по градиенту концентрации
Легкие	Большинство летучих неэлектролитов выделяется из организма в неизменном виде с выдыхаемым воздухом	Летучие неэлектролиты	Подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде основных продуктов распада: воды и углекислого газа (CO_2), которые выходят с выдыхаемым воздухом. CO_2 образуется при метаболизме многих органических соединений, в том числе бензола (C_6H_6), стирола ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}_2$), метилового спирта (CH_3OH), этиленгликоля ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$), ацетона (CH_3COCH_3) и др.
Кожа	Через кожу, в частности с потом, выходят из организма многие токсичные вещества	Неэлектролиты (этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды и т.д.)	За редким исключением (к примеру, концентрация сероуглерода (CS_2) в поте в несколько раз выше, чем в моче; общее количество удаляемого таким образом токсичного вещества невелико и не играет существенной роли в его тотальном клиренсе)

7. ЗАВИСИМОСТЬ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ОТ СТРОЕНИЯ ИХ МОЛЕКУЛ

Важнейшей задачей токсикологии является установление зависимости качественных и количественных характеристик развивающегося токсического процесса от строения действующего вещества. Исследование связи между строением и токсичностью химических веществ приобретает особое значение в связи с синтезом и ежегодным внедрением в промышленность большого количества новых соединений.

Строение вещества определяет размеры молекулы, её массу, растворимость, летучесть, агрегатное состояние при нормальных условиях и химическую активность. Все эти свойства влияют на токсичность вещества, вместе с тем, ни одно из них не является единственно значимым.

7.1. Связь токсичности химических веществ с их молекулярной массой и размерами молекул

Было установлено, что сила биодействия многих принадлежащих к разным классам химических веществ связана с их молекулярной массой. При прочих равных условиях, чем больше размер молекулы вещества, тем выше его биологическая активность. Эта зависимость была определена в ряду алкалоидов. Согласно правилу Ричардсона, наркотическое действие неэлектролитов возрастает в гомологическом ряду с увеличением числа атомов углерода, т.е. с возрастанием молекулярной массы. Однако это правило имеет ряд исключений. Первые представители гомологических рядов - производные метана – оказывают более сильное общее токсическое и специфическое действие, чем последующие.

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

Если принять силу наркотического действия этилового спирта за 1, то сила действия остальных выражается следующим образом: метиловый спирт (CH_3OH) – 0,8, пропиловый спирт ($C_2H_5CH_2OH$) – 2, бутиловый спирт ($C_3H_7CH_2OH$) – 3, амиловый спирт ($C_4H_9CH_2OH$) – 4.

Однако правило Ричардсона имеет ряд исключений. Первые представители многих гомологических рядов – производные метана – обладают более сильным общим токсикологическим действием, чем последующие. Так, муравьиная кислота ($HCOOH$), формальдегид ($HCHO$),

метанол (CH_3OH) значительно токсичнее, чем соответственно уксусная кислота (CH_3COOH), ацетальдегид (CH_3CHO) и этанол ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Дальнейшее нарастание наркотического эффекта идет только для определенного ряда, а затем уменьшается, что связано с резким изменением растворимости.

Изменение токсичности происходит неравномерно. При переходе от этанола ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) к пентанолу ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$) молекулярная масса возрастает в два раза, а токсичность – в 20 раз. При переходе от пентанола ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$) к октанолу ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{OH}$) молекулярная масса увеличивается в 1,5 раза, а токсичность – в 1000 раз. Если молекулярную массу спиртов изменять посредством числа увеличения гидроксильных групп – снижается наркотическое действие спиртов. При исследовании других классов органических соединений было показано, что удлинение углеродной цепи у кетонов, альдегидов, органических кислот усиливает их раздражающее действие на слизистые оболочки и вызывает отек легких. В каждом классе органических соединений встречаются вещества с аномальными свойствами, когда правило Ричардсона не подтверждается. У органических соединений серы в гомологическом ряду меркаптанов (R-SH) токсичность вначале убывает от C_1 к C_3 , но далее при увеличении молекулярной массы до C_6 , возрастает ядовитость меркаптанов. У других веществ этого класса органических сульфидов (R-S-R) постепенный рост токсичности - при увеличении от C_1 до C_9 , а с C_{10} – свойство ослабляется. Биологическая активность и токсичность вещества не всегда зависит от увеличения молекулярной массы на всем протяжении гомологического ряда.

Понять физико-химическую сущность таких колебаний в поведении названных химических соединений в организме позволяют следующие закономерности.

1. В гомологичных рядах растворимость в воде падает быстрее, чем нарастает биологическая токсичность.
2. С другой стороны, скорость расщепления в организме органических молекул падает с увеличением молекулярной массы.
3. Необходимо знать, что с увеличением размера молекулы возникают трудности во взаимодействии молекул со специфическими рецепторами.

С увеличением размеров молекул веществ возрастает число токсиантов, имеющих одинаковую массу и близкое строение, но обладающих совершенно различной токсичностью. Например, из более чем 100 изомеров тетрахлор-пара-дибензодиоксина, высокой токсичностью обладает лишь один: 2,3,7,8-тетрахлор-пара-дибензодиоксин (рис. 7.1).

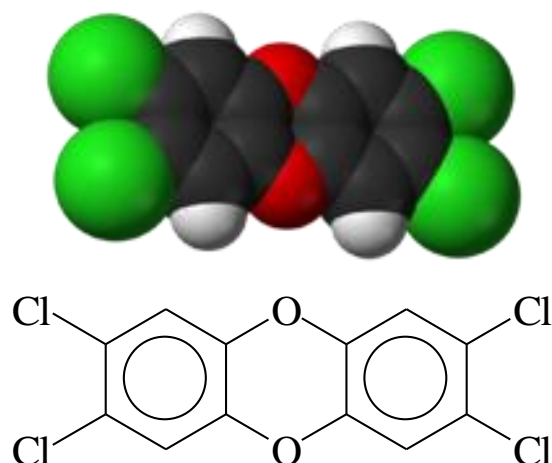


Рис.7.1. 2,3,7,8-Тетрахлор-пара-дибезодиоксин

Правило не действует также для углеводородов ароматического ряда.

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

7.2. Связь токсичности химических веществ с их строением

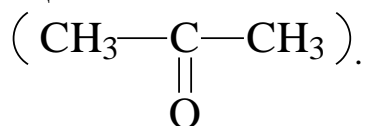
Важно так называемое правило разветвленных цепей, согласно которому наркотическое действие ослабляется с разветвлением цепи углеродных атомов. Например, наркотическое действие изопропилбензола $C_6H_5CH(CH_3)_2$ – слабее действия пропилбензола $C_6H_5CH_2CH_2CH_3$ и т.д. Установлено также, что углеводороды, имеющие одну длинную боковую цепь, оказывают большее наркотическое действие, чем их изомеры, имеющие несколько коротких боковых цепей. Замыкание цепи углеродных атомов усиливает действие вещества.

Биологическая активность вещества возрастает с увеличением кратности связей, т. е. с увеличением неопределенности соединения (правило кратных связей). Наркотическое действие этана (CH_3-CH_3) слабее, чем этилена ($CH_2=CH_2$), а действие последнего слабее, чем ацетилена ($CH\equiv CH$).

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

7.3. Зависимость токсичности органических веществ от входящих в состав вещества химических группировок и атомов

Введение в молекулу углеводорода атома кислорода усиливает наркотическое действие вещества: пропан (C_3H_8) и даже пентан (C_5H_{12}) – более слабые наркотики, чем ацетон



Резко меняется действие вещества при введении галогенов в молекулу углеводорода, в частности атома хлора. Известно, что с увеличением числа атомов хлора в гомологическом ряду возрастает наркотическое действие, например, от метана CH_4 к треххлористому метилу $CHCl_3$. Исключение составляет четыреххлористый углерод CCl_4 , который обладает меньшим наркотическим действием, чем хлороформ ($CHCl_3$).

Токсичность галогенопроизводных алканов и циклоалканов определяется в первую очередь заместителем. Из трех галогенопроизводных любого радикала RCl , RBr и RI наибольшей токсичностью обладают иодистые соединения.

Токсичность галогенопроизводных сильно и характерно меняется в зависимости от природы связанного с галогеном органического радикала. Например, высокой токсичностью обладают те галогенопроизводные алканы, у которых атом галогена не связан непосредственно с одним из атомов углерода двойной связью ($CH_2 = CH - CH_2Cl$ более токсичен, чем $CH_2 = CHCl$); в ароматических галогенопроизводных наличие галогена в боковой цепи и его положение по отношению к бензольному ядру определяет их токсичность.

Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда очень токсичны, вызывают жировое перерождение паренхиматозных органов. К паренхиматозным относятся такие органы, как головной мозг, печень, селезенка, поджелудочная железа, надпочечники, предстательная железа и другие. Такого же рода токсичностью обладают хлорзамещенные спирты, хлорзамещенные эфиры, хлорпроизводные бензола. Эти же соединения вызывают значительные поражения нервной системы и оказывают сильное раздражающее действие.

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

Характер токсического действия органических соединений сильно

меняется при введении в молекулу радикалов (метильных, этильных и др.), а также функциональных групп, таких как NH_2 , NO_2 , SO_3H и др. Например, метилбензол (толуол) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ в противоположность бензолу C_6H_6 при попадании в кровь способен увеличивать число лейкоцитов. Орто-, мета-, пара – ксилолы вызывают более глубокие изменения форменных элементов крови.

Бензолсульфокислоты (рис. 7.2) обладают высокой общей токсичностью; увеличение количества групп SO_3H резко усиливает их токсичность (сильное прижигающее действие), что обусловлено высокой растворимостью их в воде и жирах.

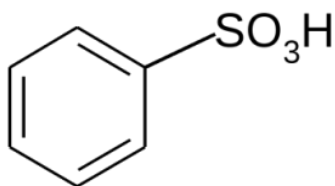


Рис. 7.2. Бензолсульфокислота

Введение в молекулу бензола или толуола нитро- или аминогрупп (NO_2 или NH_2) резко меняет характер действия указанных веществ. На первое место выдвигается не наркотическое, а специфическое действие на кровь (образование метгемоглобина), на центральную нервную систему (ЦНС), на паренхиматозные органы (дегенеративные изменения).

Увеличение в молекуле числа групп NO_2 придает веществу большую токсичность; нарастает кумулятивный эффект, возникает угнетение тканевого дыхания. Введение в нитросоединения бензола атома хлора резко увеличивает токсичность.

Положение группы NO_2 в молекуле также отражается на токсичности.

Наличие карбоксила или ацетилирование уменьшает токсичность соединения.

Низшие члены аминов R-NH_2 алифатического ряда обладают сильным раздражающим действием; у высших с увеличением длины органического радикала токсичность падает. Это связано с тем, что алифатические амины более сильные основания, чем аммиак. Раздражающее действие ароматических аминов слабо выражено, но для них характерно взаимодействие с биосубстратом крови.

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

7.4. Стереохимическая специфичность биологически активных соединений

Определенное значение имеет пространственное положение радикалов в молекуле вещества. Стерическая конфигурация определяет силу токсического действия изомера. Так, цис-изомеры более активны, чем транс-изомеры. Это связано с тем, что транс-форма более устойчива, чем цис-форма ввиду меньшего содержания энергии. Например, цис-форма малеиновой кислоты более токсична, чем транс-форма (фумаровая кислота) (рис. 7.3). Аналогично и циклогександикарбоновая кислота в цис-форме (рис. 7.4) более активна, чем в транс-форме.

Непредельные дикарбоновые кислоты

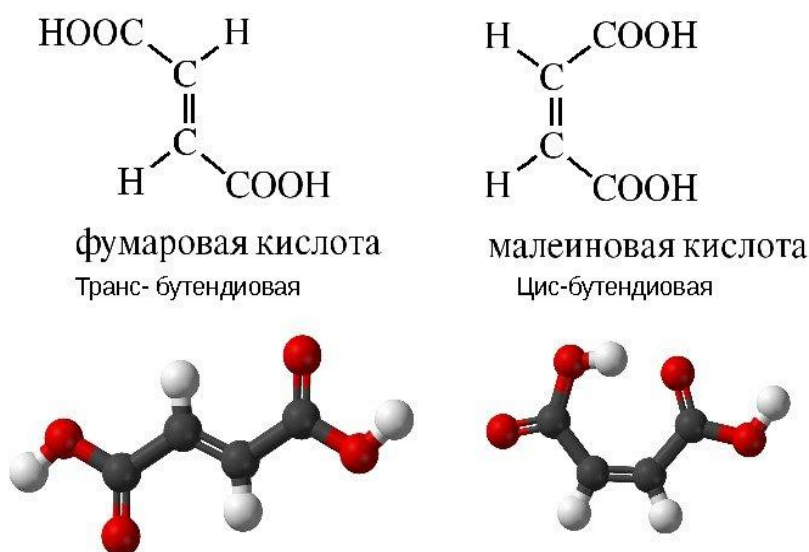


Рис. 7.3. Структура цис- и транс-форм непредельных дикарбоновых кислот

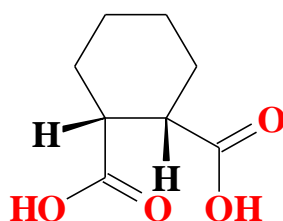


Рис. 7.4. Цис-1,2- циклогександикарбоновая кислота

Стереохимическая специфичность – это одно из важнейших свойств всех живых систем. Абсолютное большинство молекул (аминокислоты, белки, углеводы, жиры) оптически активны. Пространственная изомерия обуславливает заданные параметры фиксации и прохождения БАВ (биологически активные вещества) через мембранные структуры.

Если представить структуру биорецептора в виде стереохимически предопределенной макромолекулы, то фиксация на нем оптических изомеров произойдет только тогда, когда в этом процессе будут участвовать

соответствующие оптически активные изомеры. Органические молекулы (белки, углеводы, жиры) содержат несколько ассиметрических углеродных атомов. Строение D- или L- изомера имеет определенные пространственные параметры. Химическая активность и проявляемая ими биологическая активность или токсичность может отличать D- и L- изомеры от 40 до 100 раз и более.

Однако в терапевтической практике и в экспериментальных исследованиях используется смесь оптических антиподов – рацемат. Поэтому они обнаруживают активность, близкую к средне арифметическому своих изомеров. Например, морфин (рис. 7.5), содержащийся в естественных растительных средах, является левовращающим изомером и вызывает у человека и животных анальгезию. Анальгезия (или аналгия от лат. *analgesia, analgia* - дословно «без боли») – уменьшение болевой чувствительности. В тоже время синтезированный правовращающий изомер полностью лишен этого действия.

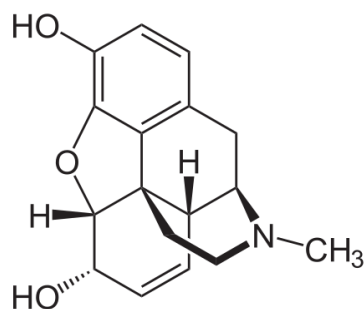


Рис. 7.5. Морфин

Прогнозирование токсического действия неорганических соединений на основании их структуры и свойств представляет огромный интерес. Однако общих правил для определения токсического действия неорганических соединений пока установить не удалось.

Контрольные вопросы

1. Какую взаимосвязь устанавливает правило Ричардсона?
2. Какие вещества подчиняются правилу Ричардсона?
3. Какие вещества не подчиняются правилу Ричардсона?
4. Какое влияние на токсичность химических веществ оказывает разветвленность цепей?
5. Какое влияние на токсичность химических веществ оказывает кратность связей в молекуле?
6. Описать влияние химических группировок и атомов, входящих в состав молекулы, на токсичность веществ.
7. Какое влияние оказывает пространственное положение радикалов в молекуле вещества на его токсичность?

8. ЯДОВИТЫЕ ВЕЩЕСТВА КАК ПРЕДМЕТ ИЗУЧЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Токсикологическая химия изучает методы исследования токсических веществ и объектов, содержащих эти вещества. Токсикологическая химия имеет и профилактическую направленность. Заключение химиков-токсикологов, гигиенистов, фармакологов и специалистов других отраслей науки о высокой токсичности отдельных фармацевтических препаратов и веществ, применяемых в народном хозяйстве, являются основанием для постановки вопроса об изъятии этих веществ из употребления или об изменении условий хранения и порядка отпуска их населению.

Пользуясь методами токсикологической химии, устанавливают и контролируют предельно допустимые концентрации (ПДК) ядовитых веществ в воде и воздухе. Указанные методы используются для нормирования остаточных количеств пестицидов и некоторых других токсических веществ в продуктах питания и т. д.

Данные о токсичности отдельных химических веществ используются для санитарно-просветительной работы среди населения, для разъяснения правил обращения с токсическими веществами и разработки мероприятий, направленных на предупреждение отравлений этими соединениями.

8.1. Токсикология органических соединений

В настоящее время большое внимание уделяется улучшению гигиены труда в промышленности. Изучается действие на организм человека большинства широко распространенных токсических веществ, исследуются связи между физико-химическими свойствами и биологическим действием вредных веществ, пути проникновения в организм вредных веществ.

8.1.1. Органические растворители

К органическим растворителям относится большая группа углеводородов ароматического и жирного ряда и их производных (бензол, бензин, спирты, эфиры и т. д.). Они широко применяются в различных отраслях промышленности: при покрасочных работах, для растворения различных органических веществ, для обезжиривания.

Применение растворителей при покрасочных работах основано на их летучести: растворитель испаряется и на поверхности окрашиваемой де-

тали остается тонкий слой краски. Таким образом, сама технология окраски уже обуславливает поступление паров растворителя в атмосферу. Чем ниже точка кипения растворителя, тем он более летуч и тем большие концентрации его паров возможны в воздухе. По точке кипения растворители делятся на три группы: низко- (до 100°C), средне- (100 - 150°C) и высококипящие (выше 150°C).

Ряд растворителей, например бензол и его гомологи, хлорированные углеводороды жирного и ароматического ряда, вызывают специфически тяжелое, часто необратимое поражение жизненно важных органов.

При остром отравлении органическими растворителями на первый план выступает их наркотическое действие. Оно характеризуется следующими симптомами: легкое опьянение, возбуждение, беспричинный смех, нарушение координации движений. В дальнейшем наступает сонливость, угнетенное состояние, появляются головные боли и головокружение, тошнота, судороги, нарушается ритм дыхания, падает кровяное давление, учащается пульс. Нередко отравление заканчивается потерей сознания. При вдыхании больших концентраций может наступить смерть от паралича дыхательного центра.

Если вещество обладает раздражающими свойствами, то к картине наркотического действия добавляются симптомы раздражения: жжение в горле, кашель, боль в груди, светобоязнь, воспаление глаз.

При длительном вдыхании небольших концентраций может развиваться хроническое отравление. Его общие признаки – плохое самочувствие, плохой аппетит, потеря в весе, быстрая утомляемость, сонливость. Нередко наблюдаются сердечно-сосудистые расстройства. Если вещество обладает специфическим действием, то в зависимости от его характера могут появиться признаки тяжелого поражения или центральной нервной системы, или сердечно-сосудистой системы, или кровеносных органов, печени и др. Возможно различное сочетание этих поражений. Специфическое действие отдельных углеводородов приведено далее.

Углеводороды ароматического ряда

Наиболее распространенными углеводородами ароматического ряда является бензол, толуол, ксилол (три изомера – о, м, п). При перегонке каменного угля на коксохимических заводах и переработке нефти получают ароматические углеводороды со следующими физическими свойствами:

Бензол (C_6H_6) – жидкость, молекулярный вес 78,11, точка кипения 80,1°C, упругость паров 75,24 мм рт. ст.

Толуол ($C_6H_5CH_3$) – жидкость, молекулярный вес 92,13, точка кипения 110,8°C, упругость паров 22,5 мм рт. ст.

Ксилол ($(CH_3)_2C_6H_4$) – жидкость молекулярный вес 106,16, точка

кипения 144°C (о-ксилол), упругость паров 10,05 мм рт. ст.

Точка кипения возрастает с увеличением числа углеродных атомов. Следовательно, при прочих равных условиях соответственно уменьшается летучесть и опасность отравления через дыхательные пути. Растворимость в воде очень мала. При больших концентрациях возможно быстрое насыщение крови и быстрое отравление. Углеводороды ароматического ряда поступают в организм через дыхательные пути и кожу, но опасность отравления, особенно бензолом, больше при поступлении через дыхательные пути вследствие большой его летучести.

Ароматические углеводороды не подчиняются правилу Ричардсона, т.е. сила наркотического действия их не возрастает с увеличением количества атомов углерода в молекуле. Толуол несколько токсичнее бензола, ксилол же менее токсичен, чем бензол.

Наиболее опасным в смысле отравлений считается бензол. Хронические отравления всеми тремя представителями углеводородов ароматического ряда протекают примерно одинаково. Наиболее ясно они выражены при отравлении парами бензола. Для легких форм хронического отравления характерны прежде всего нарушения со стороны центральной нервной системы: головные боли, головокружение, повышенная раздражительность, общая усталость, слабость, сонливость или бессонница.

При тяжелых формах хронического отравления бензолом наблюдаются кровотечения слизистых оболочек полости рта и носа, матки, многочисленные кровоизлияния под кожу.

Хронические отравления бензолом наблюдались при концентрациях 100-1000 мг/м³, толуолом – 200-2000 мг/м³, ксилолом – 400-1300 мг/м³. Ароматические углеводороды при длительном контакте с ними также вызывают поражения кожи, характеризующиеся покраснением, зудом и мелкой пузырьковой сыпью.

ПДК в воздухе рабочих помещений: для бензола – 5 мг/м³, толуола и ксилола – 50 мг/м³.

Санитарными правилами введены ограничения применения бензола в качестве растворителя или разбавителя. Запрещается использование бензола в цехах глубокой печати в типографиях, при изготовлении изоляционных материалов, электроаппаратуры, производстве кожи, пульверизационной окраске крупногабаритных изделий. Правила рекомендуют заменять бензол другими растворителями, если это возможно по технологическим соображениям, например, эфирами уксусной кислоты и др. Если замена бензола невозможна, правила требуют ограничения его применения - не более 10% от жидкой части растворителя, а также принятия мер, предупреждающих выделение его паров в воздух и устраняющих соприкосновение с ним кожи.

Углеводороды жирного ряда

К этой группе относятся бензин, хлорзамещенные углеводороды жирного ряда, спирты жирного ряда, сложные эфиры, кетоны и другие.

Бензины

Петролейный эфир, авиационный бензин, уайтспирит – вот далеко не полный перечень наиболее распространенных растворителей, которые относятся к алифатическим и ациклическим углеводородам. Бензины получают при переработке нефти. *Они представляют собой смесь углеводородов различной химической структуры.* Точка кипения отдельных фракций от 30-50°C (петролейный эфир) до 140-190°C (уайтспирит). С увеличением точки кипения летучесть бензинов при прочих равных условиях уменьшается и, соответственно, снижается опасность отравления путем вдыхания.

Растворимость бензинов в воде весьма невелика. В крови бензины растворяются лучше, но все же коэффициент распределения низок; поэтому возможно быстрое насыщение крови и быстрое отравление, а при больших концентрациях – мгновенная смерть.

Бензины химически не активны. В организме они не изменяются и выводятся через дыхательные пути. Малый коэффициент их распределения обеспечивает быстрое удаление через легкие. По той же причине невозможно отравление через кожу, так как бензин не накапливается в организме до концентрации, способной вызвать отравление.

Бензины – наркотики, подчиняющиеся правилу Ричардсона. Острое отравление протекает аналогично отравлению от наркотиков, но с некоторыми особенностями поражения нервной системы: наблюдаются мелкие подергивания мышц, дрожание вытянутых рук, языка, век, мышечные судороги, болезненность нервных стволов, иногда сокращение мышц рук и ног.

При хроническом отравлении происходит поражение центральной нервной системы: развиваются неврастения и истерия, мышечная слабость быстрая утомляемость, раздражительность, сонливость, или бессонница, теряется аппетит.

Характер хронических отравлений определяется наличием в бензине примесей – ароматических углеводородов или сернистых соединений. В первом случае хроническое отравление протекает по типу отравления бензолом, во втором – резко выражены поражения центральной нервной системы. С гигиенической точки зрения бензины как растворители вполне могут использоваться при условии отсутствия в них примесей ароматических углеводородов и сернистых соединений.

ПДК в воздухе рабочих помещений для бензина-растворителя и уайтспирита – 100 мг/м³.

Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда

В эту группу входят следующие наиболее распространенные химические вещества: производные метана (CCl_4 – четыреххлористый углерод и др.), этилена (C_2HCl_3 – трихлорэтилен, C_2Cl_4 – тетрахлорэтилен), этана ($\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ – дихлорэтан и др.). Эти вещества являются хорошими растворителями жиров, смол, целлюлозы, каучука и в то же время имеют высокую температуру воспламенения. Вследствие указанных свойств они, несмотря на высокую токсичность, широко применяются в промышленности.

Точка кипения этих веществ низкая. Следовательно, летучесть значительная, коэффициент растворимости небольшой. Насыщение крови происходит энергично, а при больших концентрациях быстро наступает отравление.

Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда отличаются сравнительно высокой реакционной способностью: обычно происходят замена хлора различными радикалами; с водой они образуют спирты, а с аммиаком – амины. Эти вещества поступают в организм через легкие и кожу. Отравления через кожу веществами со столь низкой точкой кипения не возникали вследствие того, что они не накапливаются в концентрациях, вызывающих отравления.

Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда являются наркотиками. Наркотическое действие усиливается от метановых к хлорпроизводным этанового ряда. По сравнению с углеводородами жирного ряда, они обладают большей силой наркотического действия, а также ярко выраженным специфическим влиянием. Прежде всего, следует указать, что эти вредные вещества имеют последствия, особенно выраженные у хлорпроизводных этана.

Группа хлора придает хлорзамещенным углеводородам жирного ряда особые свойства специфического действия на такие внутренние органы, как печень, селезенка, легкие и др. При остром отравлении и особенно при хроническом эти вещества проникают и поражают печень, почки, сердечную мышцу, поджелудочную железу.

Четыреххлористый углерод (CCl_4 , точка кипения $76,8^\circ\text{C}$, растворимость в воде – 1,04). Вследствие высокой токсичности применение как растворителя в России ограничено.

Острое отравление им характеризуется поражением центральной нервной системы, печени, почек. Наблюдаются следующие симптомы: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, спутанность сознания, иногда буйное состояние. К этим признакам присоединяются сильная икота и рвота, боль в животе, понос, иногда кровотечения из кишечника, кровавая рвота, желтушность, множественные кровоизлияния, увеличение и болезненность печени. Позднее присоединяются симптомы тяжелого пораже-

ния почек. Возможны случаи отравления со смертельным исходом. Смерть может наступить от остановки дыхания, острой почечной недостаточности.

При хроническом заболевании наблюдаются усталость, головокружение, головная боль, боли в разных частях тела, дрожание мышц, учащение мочеиспускания, малокровие, воспаление десен, расстройство сердечной деятельности, болезненность печени, тошнота, рвота, понос, запор.

При воздействии на кожу четыреххлористый углерод вызывает ее воспалительные заболевания.

ПДК в воздухе рабочей зоны составляет 2 мг/м^3 .

1,2-дихлорэтан ($\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$, точка кипения $83,7^\circ\text{C}$, растворимость в воде при 20°C – 26,3). Особенностью дихлорэтана является его способность сорбироваться стенами, особенно окрашенными масляной краской на натуральной олифе, тканями одежды, особенно сукном. Десорбция паров дихлорэтана происходит очень медленно.

При остром отравлении в легких случаях отмечаются головные боли, сонливость, тошнота, иногда рвота; раздражение слизистых оболочек, болезненность печени. В более тяжелых случаях печень увеличена, болезненна, кровяное давление повышено, наблюдается чередование повышенной и нормальной температуры тела, затемнено сознание. Тяжелые случаи заболевания протекают с длительной потерей сознания, наблюдаются редкий слабый пульс, понос, резко выраженная желтушность, болезненность печени. Возможен смертельный исход.

При хроническом заболевании наблюдаются головная боль, усталость, тошнота, понос, кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте, легких, плевре, раздражение дыхательных путей, поражение печени и почек. При контакте с кожей она воспаляется. Правила требуют герметичности аппаратуры и процессов, устройства, вентиляции с рекуперацией паров дихлорэтана.

ПДК в воздухе рабочей зоны – 10 мг/м^3 .

Спирты жирного ряда

Предельные спирты (метиловый (CH_3OH), мол. вес $32,03 \text{ г/моль}$, температура кипения 65°C ; этиловый ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), мол. вес – $40,05 \text{ г/моль}$, температура кипения $78,4^\circ\text{C}$; пропиловый ($\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$), мол. вес – $60,05 \text{ г/моль}$, температура кипения – $96-98^\circ\text{C}$; бутиловый ($\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2\text{OH}$), мол. вес – $74,0 \text{ г/моль}$, температура кипения 118°C ; амиловый ($\text{C}_4\text{H}_9\text{CH}_2\text{OH}$), мол. вес – $88,08 \text{ г/моль}$, температура кипения 133°C ; непредельный спирт – аллиловый ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$), мол. вес – $58,05 \text{ г/моль}$, температура кипения – $93,7^\circ\text{C}$) входят в эту группу растворителей. Температура кипения возрастает с увеличением числа атомов углерода, летучесть при этом уменьшается.

Спирты с низкой точкой кипения до пропилового включительно смешиваются с водой во всех пропорциях; растворимость в воде с высокой точкой кипения спиртов уменьшается с увеличением количества атомов углерода. Коэффициент растворимости паров спиртов в воде и крови очень велик, следовательно, насыщение паров спиртов происходит очень медленно и быстрые и острые отравления невозможны.

Благодаря наличию группы ОН спирты обладают большой и разнообразной реакционной способностью.

В производственных условиях поступление в организм спиртов возможно через легкие в виде паров; метиловый спирт может поступать и через кожу.

Спирты являются наркотиками и подчиняются правилу Ричардсона: с увеличением числа углеродных атомов сила наркотического действия возрастает. Так, например, сила наркотического действия амилового спирта в 4 раза больше, чем этилового. Токсичность спиртов в большей степени зависит от продуктов их превращения в организме. Этиловый и пропиловый спирты быстро окисляются до углекислоты и воды, метиловый спирт – до высокотоксичных формальдегида и муравьиной кислоты. Спирты оказывают сильное раздражающее действие на слизистые оболочки.

Острые отравления характерны различными стадиями наркоза, и картина отравления (опьянения) общеизвестна.

Метиловый спирт медленно накапливается в организме и еще медленнее выводится. Острое отравление чаще всего происходит при приеме внутрь. Так, 30 мл метилового спирта при приеме внутрь могут вызвать отравление со смертельным исходом, 5-10 мл – тяжелые отравления. Он проникает в организм и через неповрежденную кожу. Применять указанное вещество можно только в том производстве, где его нельзя заменить другими, менее токсическими. Такое производство должно быть полностью герметизировано. В метанол должны быть добавлены этилмеркаптан, керосин или красители. Исключение – технологические процессы, где применяется чистый метанол. Это позволит не допустить его использование не по назначению.

Хроническое отравление наступает медленно при вдыхании паров и сопровождается раздражением слизистых оболочек, головными болями, звоном в ушах, дрожанием рук, расстройством зрения вплоть до наступления слепоты вследствие атрофии зрительного нерва. Такие же расстройства зрения могут возникнуть и при остром отравлении.

В связи с особой токсичностью метилового спирта введено в действие Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 12 июля 2011 г. N 99 Об утверждении СП 2.3.3.2892-11 «Санитарно-гигиенические требования к организации и проведению работ с метано-

лом». ПДК метанола в воздухе рабочей зоны равна 5 мг/м³.

Этиловый спирт вызывает хроническое отравление организма, характеризующееся следующими изменениями: хронические катары желудка, хроническое заболевание печени, расширение сердца, уплотнение стенок артерий, болезни почек, заболевания сетчатки и зрительного нерва, психические заболевания.

ПДК этилового спирта – 1000 мг/м³.

Гидролизный спирт (получаемый путем гидролиза древесины) и спирт сульфидных щелоков (получаемый путем гидролиза отходов целлюлозы бумажного производства) представляют собой этиловый спирт и оказывают такое же действие на организм. Эти спирты содержат в небольших количествах много разнообразных примесей, в том числе и метиловый спирт – от 3 до 12,5 г/л.

По действующим нормативным документам допускается содержание в техническом гидролизном и сульфитном спиртах: альдегидов 500 мг/л, сивушных масел 0,10%, метилового спирта 0,1%, фурфурола 5 мг/л и в сульфитном спирте серы не более 10 мг/л.

ПДК пропилового спирта в воздухе рабочей зоны – 10 мг/м³, ПДК бутилового – 10 мг/м³.

Исходя из изложенного, наиболее приемлемыми растворителями являются спирты: этиловый, пропиловый, бутиловый, гидролизный, спирты сульфидных щелоков. Применение остальных спиртов требует специальных мер предупреждения отравлений.

Сложные эфиры

Наиболее распространенными растворителями являются эфиры уксусной кислоты. Их основные физические параметры приведены в табл.8.1 [45].

Эфиры уксусной кислоты действуют целой молекулой, как летучие наркотики. Они оказывают сильное раздражающее действие; гидролизуются в организме слабо и выводятся через легкие; из-за высокой растворимости паров в воде в организме накапливаются медленно и не способны вызвать быстро наступающее острое отравление. Выделение из организма тоже происходит медленно.

Метилацетат – слабый наркотик, оказывающий легкое раздражающее действие на слизистые оболочки. В организме гидролизует с выделением метилового спирта.

Известны случаи легких отравлений людей, сопровождающиеся головной болью, головокружением, давлением в груди, одышкой, сердцебиением, раздражением слизистых оболочек глаз, слезотечением. Описаны случаи снижения зрения вследствие вдыхания паров метилацетата.

Вероятнее всего, здесь проявляется действие метилового спирта, выделяющегося при гидролизе метилацетата.

ПДК в воздухе рабочей зоны – 100 мг/м³.

Этилацетат – наркотик, оказывающий умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки. Известен случай смертельного отравления в замкнутом пространстве (резервуар) краской, содержащей 80% этилацетата.

Таблица 8.1

Эфиры уксусной кислоты

Наименование	Химическая формула	Молекулярный вес, г/моль	Температура кипения, °С	Коэффициент растворимости в воде
Метилацетат	CH ₃ COOCH ₃	74,05	57,5	351,6
Этилацетат	CH ₃ COOC ₂ H ₅	86,06	77,0	225,91
Пропилацетат	CH ₃ COOC ₃ H ₇	102,08	101,5	164,4
Бутилацетат	CH ₃ COOC ₄ H ₉	116,1	125,0	102,2

Кетоны

Из группы кетонов наиболее распространен ацетон (диметилкетон) CH₃COCH₃, молекулярный вес 58,05г/моль, летучесть при комнатной температуре 711 мг/л. По действию на организм человека ацетон является наркотиком, раздражающим слизистые оболочки. Так как ацетон обладает высокой растворимостью, он медленно насыщает кровь и постепенно выводится из организма.

Острое отравление человека наступает при больших концентрациях ацетона. В этом случае отмечают головную боль, головокружение, легкое опьянение, раздражение слизистых оболочек. Накапливаясь в организме, ацетон вызывает хроническое отравление, характеризующееся возникновением острого респираторного заболевания, малокровием.

ПДК ацетона в воздухе рабочей зоны – 200 мг/м³.

Сероуглерод

Сероуглерод (CS₂) – бесцветная жидкость, мол.вес 76,14 г/моль, температура кипения 46,3°С; пары в 2,6 раза тяжелее воздуха, легко взрывается при соприкосновении с открытым огнем или предметами, нагретыми до 100°С; вещество высоко токсично.

Сероуглерод применяется, например, в вязкой промышленности, при производстве четыреххлористого углерода, оптического стекла, как растворитель ряда веществ (фосфора, жиров, масел, воска). Поступает в организм через дыхательные пути и кожу; насыщение крови происходит быстро, поэтому возможны внезапные острые отравления. В больших

концентрациях CS_2 действует как наркотик; хронические заболевания при воздействии малых концентраций сопровождается тяжелыми поражениями нервной системы.

Острое отравление характеризуется головной болью, головокружением, болью в горле, ощущением ползания мурашек по коже, полным наркозом, исчезновением всех рефлексов. От паралича дыхательного центра возможна смерть. Если же больной после наркоза приходит в сознание, то возникает бурное психическое и двигательное возбуждение. Нередко могут повторяться судороги с потерей сознания.

После тяжелых отравлений остаются нарушения психики, зрения, дрожание рук, судороги и желудочно-кишечные расстройства. Легкое хроническое отравление характеризуется психической неустойчивостью, раздражительностью, вспыльчивостью, ослаблением памяти, тяжелыми кошмарами, зрительными галлюцинациями, головной болью, судорогами в ногах, быстрой утомляемостью, потливостью.

Нередко отмечаются расстройство мочеиспускания (частые позывы), потеря аппетита, тошнота, конъюнктивит, ослабления зрения и слуха.

ПДК паров сероуглерода в воздухе рабочей зоны – 1 мг/м^3 .

Нитро- и аминопроизводные

В эту группу входит большое количество химических веществ, которые используются при производстве органических красителей и взрывчатых веществ или представляют собой взрывчатые вещества.

К ним относятся нитросоединения: бензола – нитро- и динитробензол, толуола – нитро-, динитро- и тринитротолуол, ксилола, нафталина, фенола, а также хлорзамещенные этих соединений (нитрохлорбензол, динитрохлорбензол и др.), анилин, нитро- и хлорзамещенные анилина (нитроанилин, хлоранилин и др.). Физико-химические константы ряда этих соединений приводятся в табл.8.2 [45].

Нитро- и аминопроизводные бензола и его гомологов малолетучи, плохо растворимы в воде. Они поступают в организм через дыхательные пути в виде паров и дисперсной пыли, а также через кожу, так как хорошо растворимы в жирах и малолетучи.

В организме эти вещества превращаются в другие соединения и выделяются из организма с мочой и частично в неизменном виде через легкие. Так как для продуктов превращения нитро- и аминопроизводных бензола и его гомологов внутри организма не существует барьеров, они могут, например, у кормящих женщин выделяться с молоком.

Токсичность этих веществ зависит от количества нитрогрупп в бензольном ядре, их положения и наличия атома хлора. Например, динитробензол ($C_6H_4(NO_2)_2$) и нитрохлорбензол ($C_6H_4NO_2Cl$) токсичнее нитробензола ($C_6H_5NO_2$) и т. д. Отравления нитро- и аминосоединениями бен-

зола и его гомологами сопровождаются изменением состава крови, поражением центральной нервной системы, печени и сердечно-сосудистыми явлениями.

При остром заболевании наиболее характерны изменения крови.

В легких случаях отравлений наблюдаются вялость, головокружение, потеря аппетита, тошнота, иногда рвота, отмечается посинение губ, пульс несколько учащен.

При тяжелых случаях все указанные признаки выражены более резко, особенно со стороны центральной нервной системы. Отмечаются сильная головная боль, шум и звон в ушах, головокружение, мелькание перед глазами, шатающаяся походка, судороги, расстройство речи, потеря сознания. Кожа лица приобретает серовато-синий или темно-синий цвет, особенно на деснах, губах, кончике носа, ушных раковинах. Изменяется состав крови, печень болезненна и часто увеличена, пульс резко учащен, дыхание затруднено.

Через 15-20 дней наступает почти полное выздоровление.

Хроническое отравление характеризуется следующими признаками: головной болью, плохим аппетитом и сном, вялостью, апатией, одышкой при физической работе, сердцебиением, синеватостью кожи, часто с желтушным оттенком. Изменяется состав крови, нарушается работа центральной нервной, сердечно-сосудистой системы, печени. Наблюдаются также расстройства желудочно-кишечного тракта.

Таблица 8.2

**Некоторые физико-химические константы
нитро- и аминопроизводных бензола и его гомологов**

Вещество	Химическая формула	Молекулярный вес, г/моль	Температура кипения, °С	Физическое состояние вещества
Нитробензол	$C_6H_5NO_2$	123,05	209	маслянистая жидкость
Динитробензол	$1,3-C_6H_4(NO_2)_2$	168,05	297	твердое
Нитрохлорбензол	$1,2- \text{ и } 1,4-C_6H_4ClNO_2$	157,5	249	твердое
Динитрохлорбензол	$C_6H_3(NO_2)_2Cl$	202,5	315	твердое
Тринитротолуол	$C_6H_2(NO_2)_3CH_3$	227,06	82	твердое
Анилин	$C_6H_5NH_2$	93,06	183	жидкость

Динитрохлорбензол ($C_6H_3(NO_2)_2Cl$) вследствие малой летучести почти не вызывает острых отравлений. Но он является классическим аллергеном, вызывающим заболевания кожи. С целью предотвращения заболеваний кожи поступающие на работу подвергаются проверке на чувствительность к динитрохлорбензолу методом внутрикожного введения его однопроцентного спиртового раствора.

Некоторые производные анилина (бензидин) обладают канцерогенными свойствами, вызывая рак мочевого пузыря.

ПДК в воздухе рабочей зоны для нитросоединений и динитрохлорсоединений бензола – 1 мг/м^3 , для анилина – $0,1 \text{ мг/м}^3$, для динитробензола, динитротолуола и тринитротолуола – 1 мг/м^3 .

8.1.2. Полиароматические углеводороды и диоксины

Среди множества токсичных органических веществ, образующихся при сжигании ископаемого топлива, мусора, медицинских отходов, производстве продукции химической, нефтехимической, металлургической, целлюлозно-бумажной промышленности, наиболее опасными являются полиароматические углеводороды и особенно диоксины. Полиароматические углеводороды объединяют вещества, для которых характерно наличие в химической структуре трех конденсированных бензольных колец и более.

Диоксины и диоксиноподобные вещества содержат специфическую гетероциклическую структуру с атомами хлора в качестве заместителей.

Полиароматические и хлорсодержащие углеводороды

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) широко распространены в окружающей среде. Они образуются в процессах сгорания нефтепродуктов, угля, дерева, мусора, пищи, табака. Чем ниже температура в устройстве для сжигания, тем больше образуется ПАУ. Представители этой группы соединений обнаружены в выхлопных газах двигателей, продуктах горения печей и отопительных установок, табачном и коптильном дыме. Полициклические ароматические углеводороды присутствуют в воздухе, почве и воде. Структуры некоторых ПАУ представлены на рис. 8.1.

При комнатной температуре все ПАУ – твердые кристаллические вещества. Температуры их плавления близки к 200°C . При охлаждении горячих газов ПАУ конденсируются вблизи источников выбросов, но большая их часть уносится на дальние расстояния в виде аэрозолей. Хорошим адсорбентом для ПАУ являются сажевые частицы.

Концентрация бенз(а)пирена в воздухе сельской местности – $0,1\text{--}1,0 \text{ нг/м}^3$, города – $0,2\text{--}20$, комнате, наполненной табачным дымом, – 100 нг/м^3 .

Загрязнение почвы одним из ПАУ – бенз(а)пиреном – является индикатором общего загрязнения окружающей среды вследствие возрастающего загрязнения атмосферного воздуха. Накапливаемый в почве бенз(а)пирен может переходить через корни в растения, т.е. растения загрязняются не

только осаждающейся из воздуха пылью, но и через почву. Концентрация его в почве разных стран варьирует от 0,5 до 1 000 000 мкг/кг. В воде, в зависимости от загрязнения, найдены различные концентрации бенз(а)пирена: в грунтовой – 1-10 мкг/м³, в речной и озерной – 10-25, в поверхностной – 25-100 мкг/м³.

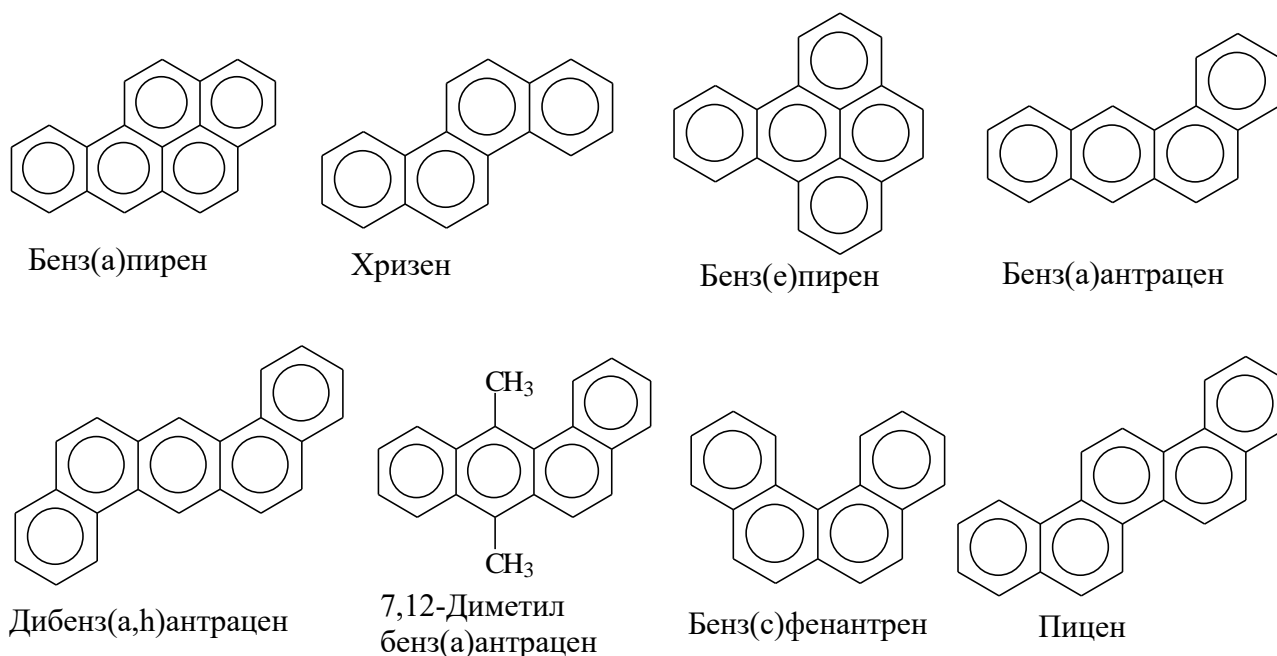


Рис. 8.1. Структуры некоторых ПАУ

ПАУ чрезвычайно устойчивы в любой среде, и при систематическом образовании существует опасность их накопления в природных объектах. В настоящее время 200 представителей канцерогенных углеводородов, включая их производные, относятся к самой большой группе известных канцерогенов, насчитывающей более 1000 соединений.

По **канцерогенности** полициклические ароматические углеводороды делят на три основные группы:

- 1) наиболее активные канцерогены – бенз(а)пирен, дибенз(а,һ)антрацен, дибенз(а,і)пирен;
- 2) умеренно активные канцерогены – бенз(һ)флуорантен;
- 3) менее активные канцерогены – бенз(е)пирен, бенз(а)антрацен, дибенз(а,с)антрацен, хризен и др. (табл. 8.3) [39].

Бенз(а)пирен попадает в организм человека не только из внешней среды, но и с такими пищевыми продуктами, в которых существование канцерогенных углеводородов до настоящего времени не предполагалось. Он обнаружен в хлебе, овощах, фруктах, растительных маслах, а также в обжаренном кофе, копченостях и мясных продуктах, поджаренных на древесном угле.

Относительная канцерогенность различных ПАУ

Соединение	Канцерогенный потенциал	Биоактивность
2-Метилнафталин	0	TP
Флуорантен	0	CC
2-Метилфлуорантен	+	C, TI
3-метилфлуорантен	?	TI
Пирен	0	CC
Бенз(а)антрацен	+	TI
Хризен	+	TI
Бенз(с)фенантрен	+++	C
3-Метилхризен	+	TI
5-Метилхризен	+++	C, TI
7,12-диметилбенз(а)антрацен	++++	C, TI
Бенз(б)флуорантен	++	C, TI
Бенз(ј)флуорантен	++	C, TI
Бенз(а)пирен	+++	C, TI
Дибенз(а,һ)антрацен	+++	C, TI
Индено(1,2,3-с,д)пирен	+	TI
Бенз(г,һ,і)перилен	0	CC
Пицен	+	TI

Примечание. 0 – неактивно; + – ++++ – активный с разной степенью активности; ? – неопределенно; TP, TI – соединения, способные вызывать опухоли разного характера; CC – соканцерогенен с бенз(а)пиреном; C – полный канцероген.

Образование канцерогенных углеводородов можно снизить правильно проведенной термической обработкой. При правильном обжаривании кофе в зернах образуется 0,3-0,5 мкг/кг бенз(а)пирена, а в суррогатах кофе – 0,9-1 мкг/кг, наряду с другими полициклическими соединениями. В подгоревшей корке хлеба содержание бенз(а)пирена повышается до 0,5 мкг/кг, а в подгоревшем бисквите – до 0,75 мкг/кг. При жарении мяса содержание бенз(а)пирена также повышается, но незначительно. Сильное загрязнение продуктов полициклическими ароматическими углеводородами наблюдается при обработке их дымом.

При сушке зерна дымовыми газами, образующимися при сгорании необработанного бурого угля, загрязнение бенз(а)пиреном в 10 раз превышает первоначальное его содержание, а при использовании брикетов из бурого угля – в два раза. При сушке зерна топочными газами, образующимися при сгорании мазута, содержание бенз(а)пирена увеличивается в 2-3 раза, при сгорании дизельного топлива – в 1,4-1,7 раза, при использовании природного газа – в 1,2 раза. Содержание бенз(а)пирена зависит не только от технологического процесса сушки зерна, но и от места его произрастания. Образцы зерна в областях, удаленных от промышленных

предприятий, содержат в среднем 0,73 мкг/кг бенз(а)пирена, а зерна в промышленных районах – 22,2 мкг/кг.

В плодах и овощах бенз(а)пирена содержится в среднем 0,2-150 мкг/кг сухого вещества. Мойка удаляет вместе с пылью до 20% полициклических ароматических углеводородов. Незначительная часть углеводородов может быть обнаружена и внутри плодов. Яблоки из непромышленных районов содержат 0,2-0,5 мкг/кг бенз(а)пирена, выращенные вблизи дорог с интенсивным движением – до 10 мкг/кг.

Основными загрязнителями наряду с бенз(а)пиреном являются фенантрен (10-5000 мкг/кг), дибенз(а,і)пирен (8-3200 мкг/кг) и бенз(һ)флуорантен (3-400 мкг/кг). Это приводит к тому, что в среднем каждый житель планеты в течение жизни (70 лет) принимает с пищевыми продуктами от 24 до 85 мг бенз(а)пирена.

Нормативы содержания полициклических ароматических углеводородов в питьевой воде составлены с учетом их возможного канцерогенного действия.

ПДК бенз(а)пирена в атмосферном воздухе – 0,1 мкг/100 м³, в почве – 0,2 мг/кг.

Точных значений предельных концентраций ПАУ, оказывающих на человека канцерогенное действие, нет, так как локальное воздействие этих веществ проявляется только при непосредственном контакте. Опыты с животными показали, что при нанесении вещества кисточкой на отдельные участки тела в количестве 10-100 мкг проявляют ПАУ активность.

При попадании в организм полициклические углеводороды под действием ферментов образуют эпоксисоединение, реагирующее с гуанином, что препятствует синтезу ДНК, вызывает нарушение или приводит к возникновению мутаций, способствующих развитию раковых заболеваний.

Учитывая, что почти половина всех злокачественных опухолей у людей локализуется в желудочно-кишечном тракте, отрицательную роль загрязненной канцерогенами пищевой продукции трудно переоценить. Для максимального снижения содержания канцерогенов в пище основные усилия должны быть направлены на создание таких технологических приемов хранения и переработки пищевого сырья, которые предупреждали бы образование канцерогенов в продуктах питания или исключали загрязнение ими.

Диоксины и диоксиноподобные соединения

К диоксинам – полихлордибензодиоксинам (ПХДД) относится большая группа ароматических трициклических соединений, содержащих от 1 до 8 атомов хлора. Кроме этого, существуют две группы родственных химических соединений – полихлорбифенилы (ПХБ) и полихлордибензо-

фураны (ПХДФ), которые присутствуют в окружающей среде, продуктах питания и кормах наряду с диоксинами (рис. 8.2). В настоящее время выделено 75 ПХДД, 135 ПХДФ и 209 ПХБ. Из них токсичны только 7 диоксинов, 10 фуранов и 12 бифенилов.

Они являются высокотоксичными соединениями, обладающими мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами.

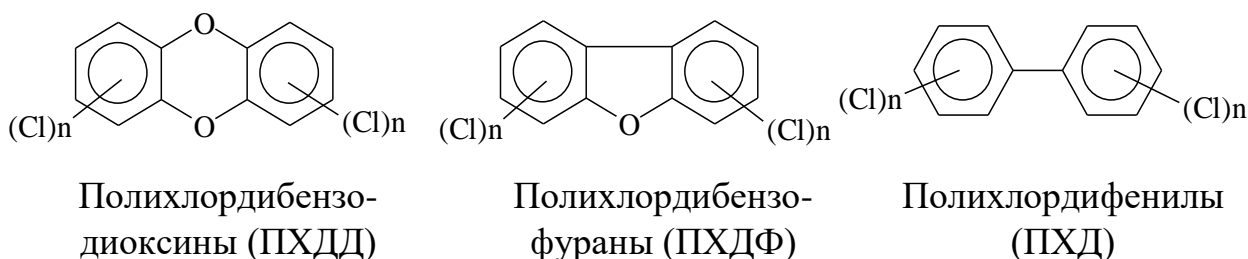


Рис. 8.2. Структура диоксинов и диоксиноподобных веществ

Полихлорбифенилы – целевой продукт химической промышленности – используются в виде добавки к трансформаторным маслам как гидравлическая жидкость, теплоноситель, жидкость для мощных конденсаторов. Объем их производства – сотни тысяч тонн в год. Загрязнение окружающей среды полихлорированными бифенилами представляет серьезную угрозу здоровью населения и природе. В виде промышленных выбросов, хозяйственных сточных вод, ливневого стока они попадают в природные экосистемы, в частности в почву.

Половина суммарного выброса диоксинов приходится на мусоросжигательные заводы и сжигатели медицинских отходов. Для образования диоксинов необходимы повышенная температура, наличие органических, особенно ароматических, веществ и хлора. Заметную добавку к выбросам диоксинов в атмосферу привносят лесные пожары, работающие на угле теплоэлектростанции.

В России основным источником диоксинов являются также предприятия металлургической, химической и нефтехимической промышленности, целлюлозно-бумажные комбинаты, на которых применяют хлорную отбелку целлюлозы.

Диоксины обладают политоксичностью. Длительное воздействие диоксинов в ничтожных концентрациях приводит к росту числа онкологических заболеваний, гибели плода в матке, рождению детей с физическими и психическими уродствами, к снижению и потере иммунитета, потере фертильности мужской спермы.

Сточные воды целлюлозно-бумажных комбинатов содержат высокотоксичные полихлордibenзофураны. Основными представителями рассматриваемой группы соединений являются 2,3,7,8-тетрахлор-

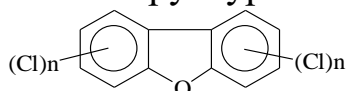
дибензодиоксин (ТХДД), 2,3,7,8-тетрахлордибензофуран (ТХДФ). По показателю онкотоксичности наиболее опасен ТХДД, избранный за единицу для построения шкалы токсичности остальных диоксинов (Д). В структуру ТХДД входят два бензольных кольца с различной степенью хлорирования, связанные между собой двумя атомами кислорода. ТХДД представляет собой самое ядовитое из всех известных искусственно созданных соединений. ТХДД ядовитее цианистого калия в 67 тысяч раз и стрихнина в 500 раз. Смертельная доза ТХДД для человека составляет около 0,03 мг – 1 г на 1 кг массы тела. Из-за липофильности ТХДД может накапливаться в жировых отложениях организма, где его содержание может превысить содержание в природной среде в 100-20 000 раз.

Отравление ТХДД вызывает болезнь *хлоракне*, которая выражается в трудноизлечимом поражении кожи, после которого остаются шрамы. Кроме того, ТХДД вызывает тяжелые повреждения печени, сопровождающиеся массовым распадом клеток печени и поступлением желчи в кровеносную систему. В результате этого возможна глубокая потеря сознания (кома), что приводит к летальному исходу. При беременности ТХДД может привести к патологии организма ребенка.

У ТХДФ онкотоксичность в десять раз меньше, чем у ТХДД.

Токсичность диоксиновых больше фурановых и много больше бифениловых хлорпроизводных (ПХБ). Содержание же этих веществ в окружающей среде обратное: [ПХБ] > [ПХДФ] > [ПХДД].

Структура полихлорированных дибензофуранов (ПХДФ)



также содержит два бензольных кольца с различной степенью хлорирования, соединенных между собой одним атомом кислорода и связью С–С.

После проникновения дибензофуранов через кишечный эпителий происходит их связывание с белками крови, причем основными органами, где они аккумулируются, являются печень и жировые ткани.

ПХДФ оказывают тератогенное и отравляющее действие на зародыши. Смерть эмбрионов проявляется уже при очень низких концентрациях. Так, LD₅₀ для эмбрионов крыс составляет 1-2 мкг/г, мышей – 7 мкг/г. Кроме того, наблюдаются явно выраженные уродства. Наиболее часто встречается такое уродство, как «волчья пасть».

Полихлорированные дифенилы (ПХД) во многом сходны с ПХДД и ПХДФ. Основу структуры дифенилов представляют 2 бензольных кольца, связанные обычной химической связью (см. рис. 8.2). Период полураспада этих соединений в природной среде составляет от 10 до 100 лет, что значительно больше аналогичного показателя ДДТ. Эти чрезвычайно устойчивые вещества применяют как жидкие теплоносители в холодильных установках, как пластификаторы в пластмассах. Несмотря на низкую рас-

творимость ПХД в воде и высокую температуру кипения, они встречаются повсеместно – в воздухе, почве и воде, включаясь, таким образом, в пищевые цепи и системы.

Токсичность ПХД заметно возрастает с увеличением содержания в них хлора. Отравление ПХД вызывает *хлоракне*, изменяет состав крови, структуру печени и поражает нервную систему. Эти соединения обладают также сильным канцерогенным действием.

Разрушение диоксинов происходит лишь под действием ультрафиолетовых лучей солнечного света.

Для диоксинов не существует ПДК, эти вещества токсичны при любых концентрациях. Как основной принят *показатель онкотоксичности Д*. Расчет допустимой суточной дозы (ДСД) ведется так, чтобы за 70 лет жизни в организм не поступило больше $2 \cdot 10^{-2}$ мг диоксинов или $10-7$ г/кг в день; их содержание в воде не должно превышать $2 \cdot 10^{-7}$ г/л. Основные количества диоксинов поступают в организм с пищей. Содержание диоксинов в пищевых продуктах определяется их жирностью. Больше всего диоксинов в жирных сортах рыбы и мяса, масле, сырах.

Для диоксинов характерен хорошо выраженный эффект **синергизма**. При одновременном воздействии на организмы диоксинов и других экотоксикантов (радиации, нитратов, диоксида серы, тяжелых металлов, хлорфенолов и др.) проявляющееся токсическое действие больше суммы действий каждого из токсикантов в отдельности.

В организм человека диоксины попадают в основном с продуктами питания животного происхождения. Среднее фоновое содержание суммы ТХДД и ТХДФ в европейских странах составляет в говядине 0,52 нг/кг, в свинине – 0,25 и в курином мясе – 0,35 нг/кг; в США – соответственно 0,48; 0,26 и 0,19 нг/кг; в озерной и речной рыбе – 8-10 нг/кг. Суммарное суточное поступление диоксина в организм человека с продуктами питания составляет в Германии 79 пг (пикограмм – 10^{-12}), в Японии – 63, в Канаде – 92, в США – 119 пг.

Опасные концентрации диоксинов обнаружены в мясе, рыбе и молочных продуктах. При этом диоксины в большей степени накапливаются в коровьем молоке. Источником диоксинов являются также корне- и клубнеплоды, так как основная часть диоксинов накапливается в корневых системах растений.

Для расчета допустимой суточной дозы (ДСД) диоксинов в разных странах пользуются различными критериями. В Европе в качестве основного критерия токсичности диоксинов принимают его онкогенность (способность вызывать раковые заболевания). Согласно рекомендациям ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), ДСД для человека – 10 нг/кг. Аналогичный уровень принят в России.

8.2. Токсикология тяжелых металлов и их соединений

К тяжелым относятся металлы, плотность которых выше 5 г/см^3 . По содержанию в животных и растениях они входят преимущественно в группу микроэлементов ($10^{-3} - 10^{-5} \%$).

Пути попадания в окружающую среду:

- 1) вместе со сбросами промышленных предприятий;
- 2) в результате работы автотранспорта;
- 3) с орошаемыми сточными водами, удобрениями, пестицидами.

Орошение сточными водами приводит к загрязнению почв такими микроэлементами как В, Ва, Cd, Cr, Cu, Hg, Mn, Ni, Pb, Sn, Sr, Zn и др.

С фосфорными удобрениями на поля вносят As, B, Ba, Cd, Cr, Cu, Hg, Mn, Pb, V, Zn; при известковании – Ba, Cd, Cu, F, Hg, Mn, Pb, Sr, Zn; с азотными удобрениями – As, Br, Cd, Cr, Co, Hg, Ni, Pb, Sn, Zn; с органическими – As, Ba, Br, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sr, Zn; с пестицидами – As, Br, Cr, Cu, Hg, Pb, V, Zn.

За счет антропогенных загрязнений концентрация кадмия в окружающей среде почти в 9 раз, меди – в 3, никеля – в 2, свинца – более чем в 18, цинка – в 7 раз превышает их содержание в естественных условиях. Тяжелые металлы, поступающие на поверхность почвы, накапливаются в почвенной толще, особенно в верхних гумусовых горизонтах, медленно удаляются при выщелачивании, потреблении растениями, эрозии.

Первый период полуудаления тяжелых металлов (двукратное снижение начальной концентрации) значительно варьирует для различных элементов:

- 1) Zn – 70-310;
- 2) Cu – 310-1500;
- 3) Cd – 13-110;
- 4) Pb – 740-5900 лет.

Тяжелые металлы поступают в растения из почвы. Животные и человек получают их с пищей. Концентрация тяжелых металлов в растениях в значительной мере зависит от их содержания в почве, а в теле животных – от их количества в пище. Животные поглощают только подвижные формы элементов, поэтому концентрация загрязнителя в животных будет отражать фактическую загрязненность экосистемы, а не потенциальную, которую получают при определении концентрации загрязнителя в почве или растениях. Отношение содержания микроэлементов в золе или сухом веществе растений к их содержанию в почвах и породах называется коэффициентом биологического поглощения.

В наибольшей степени растения поглощают йод, далее следуют стронций, бор, цинк. Коэффициент их биологического поглощения составляет от единиц (n) до сотен ($100n$). Аналогичным образом рассчитывают коэффициенты биологического накопления микроэлементов животными-фитофагами, хищниками первого порядка и т.д., сравнивая их содержание в сухом веществе или в золе объекта питания и его потребителя.

По воздействию на живые организмы металлы делятся:

- 1) на физиологически необходимые;
- 2) имеющие преимущественно токсикологическое значение.

Биологически необходимые металлы выполняют свою физиологическую функцию при оптимальных концентрациях в организме. Их недостаток или отсутствие и избыток вызывают заболевания и гибель живых организмов от болезней, связанных с резким нарушением обмена веществ. В избыточном количестве тяжелые металлы вызывают нарушения биохимических процессов обмена веществ, подавляя или активируя деятельность многих ферментов.

В атмосфере тяжелые металлы подвергаются различным превращениям с изменением валентности и растворимости.

Например, металлургические комбинаты, тепло- и электростанции выбрасывают тяжелые металлы преимущественно в нерастворимой форме в составе твердых частиц. Однако в ходе атмосферного переноса происходит постепенное их выщелачивание из минеральной алюмосиликатной матрицы и переход в ионную, водорастворимую форму.

Основными антропогенными источниками тяжелых металлов служат:

- предприятия тепло- и электроэнергетики;
- предприятия черной и цветной металлургии;
- горнодобывающие предприятия;
- цементные заводы;
- химические предприятия;
- гальванические производства;
- автотранспорт.

Поскольку выбрасываемые антропогенными и природными источниками металлы преимущественно входят в состав твердых частиц, продолжительность их пребывания в атмосфере определяется временем жизни различных фракций аэрозоля и пыли, т. е., как правило, не превышает в нижней атмосфере 1-2 недель. Исключение составляют пары ртути и элементы, образующие гидрофобные, довольно летучие и инертные металлоорганические соединения. В число этих элементов, помимо ртути, входят свинец, олово, а также сурьма и мышьяк.

8.2.1. Свинец

Свинец (Pb) широко распространен в земной коре ($1,6 \cdot 10^{-3} \%$). В почвах обычно содержится от 2 до 200 мг свинца на 1 кг. В настоящее время свинец используют при этилировании бензина, в производстве электрических кабелей, свинцовых аккумуляторов, в химическом машиностроении, атомной промышленности (для защиты от γ -излучения), производстве пластмасс, хрусталя, эмалей, замазок, лаков, спичек и т. д.

В результате производственной деятельности в природные воды ежегодно попадает 500-600 тыс. т свинца, а через атмосферу на поверхность земли оседает около 400 тыс. т этого металла. В воздух основная часть свинца (260 тыс. т) выбрасывается с выхлопными газами автотранспорта, меньшая (30 тыс. т) – при сжигании каменного угля. Содержание свинца в воздухе в значительной мере зависит от использования бензина с добавлением тетраэтилсвинца в качестве антидетонатора.

Загрязнение окружающей среды происходит также при выплавке свинца и при сбросе вод из рудников. Накопление Pb на полях происходит за счет орошения сточными водами, внесения удобрений, в основном фосфорных, в меньшей степени азотных, органических, за счет известкования. Использование пестицидов, содержащих свинец, может непосредственно привести к увеличению его содержания во фруктах и овощах, а при достаточно длительном применении таких пестицидов свинец поступает в продукты и из загрязненной почвы.

Около 10% поглощенного с пищей, водой и воздухом свинца абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. На степень абсорбции могут влиять различные факторы. Например, снижение содержания кальция приводит к усилению абсорбции свинца. Витамин D увеличивает поглощение как кальция, так и свинца. Недостаток железа также способствует абсорбции свинца, что наблюдается при голодании. К такому же эффекту приводит диета с повышенным содержанием углеводов, но дефицитом белков. Содержание свинца в хлорированной водопроводной воде больше, чем в нехлорированной.

После попадания в кровеносную систему свинец разносится по всему телу, включаясь в клетки крови и плазму. В крови свинец в основном включается в эритроциты, где его концентрация почти в 16 раз выше, чем в плазме. Некоторое количество свинца поступает в мозг, однако накапливается там незначительно.

Полупериод биологического распада – время, необходимое для снижения вдвое от исходного содержания накопившегося в органе или в организме металла, – для свинца составляет в организме в целом 5 лет, в костях человека – 10 лет.

Симптомы интоксикации растений свинцом. У растений – темно-зеленая окраска листьев, скручивание старых листьев, чахлая листва, бурые короткие корни.

С растительной пищей свинец попадает в организм животных и человека. У человека происходят изменения в нервной системе, проявляющиеся в головной боли, головокружениях, повышенной утомляемости, раздражительности, нарушении сна, ухудшении памяти. Поражение периферической нервной системы выражается в так называемых свинцовых параличах, приводящих к параличу мышц рук и ног.

Дефицит Са, Р, Fe, Cu, Mg, неполноценное питание приводят к увеличению всасывания свинца в кровь. У позвоночных животных свыше 90% всосавшегося свинца фиксируется в костях, а также во внутренних органах.

Острое отравление свинцом обычно проявляется в виде желудочно-кишечных расстройств. Сокращение периода жизнедеятельности эритроцитов при отравлении свинцом может стать причиной анемии.

Установленное экспертами ФАО/ВОЗ максимально допустимое поступление свинца для взрослого человека составляет 3 мг в неделю, т.е. допустимая суточная доза (ДСД) составляет около 0,007 мг/кг массы тела.

Нормы ПДК свинца: в питьевой воде – 0,03 мг/л, воздухе – 3 мкг/м³, почве – 20 мг/кг, воде – 0,03 мг/л.

ПДК свинца в основных пищевых продуктах в соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.1078–01 Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» составляет в моллюсках и ракообразных 10,0 мг/кг; яичном порошке, желатине, поваренной соли – 2,0; почках, рыбе, рыбопродуктах, сахаре, шоколаде – 1,0; молоке, масле, мясе, яйцах, овощах, фруктах – 0,1-0,5.

8.2.2. Кадмий

Кадмий (Cd) – один из самых опасных токсикантов внешней среды. Длительное воздействие поступающего в легкие с табачным дымом оксида кадмия вызывает рак легких. Табак больше, чем другие растения, накапливает соли кадмия из почвы (до 2 мг/кг). Допустимое содержание кадмия в основных продуктах питания во много раз меньше. В рыбе оно составляет 0,1 мг/кг; мясе – 0,05; овощах и фруктах – 0,03; хлебе – 0,02; молоке – 0,01.

В воздух кадмий, как и свинец, поступает при сжигании угля, нефтепродуктов, природного газа на теплоэлектростанциях, с газовыми выбросами предприятий, производящих или использующих кадмий, при орошении сточными водами, внесении в почву фосфорных, азотных и органических удобрений. Попадая с неочищенными стоками промышленных пред-

приятый в природные водоемы, растворенный кадмий осаждается и накапливается в донных отложениях. Наряду со свинцом и ртутью, кадмий не относится к жизненно необходимым металлам.

Будучи аналогом цинка, кадмий способен замещать этот элемент в цинксодержащих ферментах с потерей их ферментативных свойств.

Наиболее чувствительны к кадмию бобовые культуры, шпинат, редис, морковь, овес. У поврежденных под действием кадмия растений отмечены побурение краев листьев, хлороз, покраснение жилок и черешков, скручивание листьев, побурение и нарушение развития корней.

Большая часть кадмия поступает в организм человека с растительной пищей, меньшая – с водой и воздухом. У человека всасывание в кровь поглощенного с пищей и водой кадмия находится на уровне 5%, с воздухом – до 80%. Больше всего кадмий накапливается в печени и почках, что приводит к развитию почечной недостаточности. К характерным болезням горожан, вызываемым кадмием, относятся также гипертония и ишемическая болезнь сердца. Избыток кадмия в среде вызывает у человека болезнь итаи-итаи. При хронической интоксикации кадмием наблюдаются головные боли, сухость во рту, нарушение обоняния, тошнота, головокружение, раздражительность, боли в костях и суставах, поражение печени, появление каймы на зубах.

Кадмий медленно выводится из организма. Период его полувыведения составляет более десяти лет. Достаточное количество железа в крови, по-видимому, тормозит аккумуляцию кадмия. Как противоядие при отравлении кадмием действуют высокие дозы витамина D.

Установленное ВОЗ допустимое поступление кадмия для взрослых людей – 500 мкг в неделю, т. е. допустимое суточное потребление (ДСП) – 70 мкг/сут, а ДСД – 1 мкг/кг массы тела.

8.2.3. Ртуть

Среднее содержание **ртути (Hg)** в литосфере (ее кларк) составляет 83 мкг/кг. Она образует самостоятельные минералы, такие как киноварь и метациннабарит (HgS), ливингстонит (HgSb₄S₇) и др. Труднорастворимые сульфидные минералы довольно активно выщелачиваются водами с высоким содержанием гумусовых соединений.

Весьма значительным источником ртути для водных объектов служат также некоторые районы залегания минералов-концентраторов, к числу которых относятся сфалерит (ZnS), а также самородное золото и серебро. О высоком содержании ртути в золоторудных месторождениях говорит то, что при добыче 1т золота в окружающую среду поступает около 100 кг ртути.

По некоторым оценкам, всевозможные природные источники ежегодно поставляют в водные объекты около 1300 т ртути. В атмосферу этот металл поступает в виде паров в результате дегазации земных недр, а также в форме различных соединений в составе вулканического и морского аэрозоля. В сумме природная эмиссия ртути в атмосферу составляет примерно 3000 т/год.

Ежегодно в мире получают более 10 тыс. т ртути. Из них примерно 25% используют для производства электродов, необходимых при получении хлора и щелочей, 20% – для производства электрического оборудования, 15% – красок, 10% – ртутных приборов, таких как термометры, 5% – зеркал и 3% – в качестве ртутной амальгамы при лечении зубов. Еще около 25% производимой ртути используют в других отраслях промышленности: при получении детонаторов, катализаторов (например, для производства ацетальдегида и поливинилхлорида), в производстве бумажной пульпы, фармацевтических и косметических средств, в агрохимии, а также в военных целях. Промышленное значение имеют высокотоксичные неорганические соединения ртути, в частности сулема, из которой получают другие ртутные соединения и которая применяется при травлении стали. *Сулема вызывает смертельное отравление при приеме внутрь в количестве 0,2-0,3 г.* Органические соединения ртути применяли в качестве фунгицидов при обработке зерна. Однако с тех пор как стало известно об опасности подобных соединений, во многих странах их использование было запрещено.

Три основные группы отраслей промышленности, выбрасывающие наибольшие количества ртути:

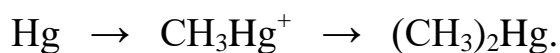
- 1) предприятия цветной металлургии, извлекающие ртуть из ее руд и концентратов;
- 2) предприятия, добывающие и перерабатывающие руды различных металлов и углеводороды, а также производящие цемент и флюсы;
- 3) предприятия, на которых ртуть является одним из элементов производственного цикла (в их число входят электротехническая и электронная отрасли, химические производства фунгицидов, красителей, хлора и каустической соды).

Подсчитано, что, кроме 10 тыс. т ртути, добываемых в мире при горнорудных разработках, еще столько же металла выделяется в окружающую среду при сгорании угля, нефти и газа, добыче пустой породы. Естественным образом ежегодно от 30 до 150 тыс. т ртути выделяется при дегазации земной коры и океанов.

Высокой токсичностью обладают пары ртути и ее соединения, которые поступают в организм через дыхательные пути, слизистые оболочки, неповрежденную кожу. Сама жидкая ртуть не обладает выраженными токсическими свойствами. Пары ртути поражают нервную систему, на-

блюдаются быстрая утомляемость, повышенная возбудимость, ухудшение памяти, головные боли, дрожание конечностей. Избыток ртути в среде вызывает у людей болезнь Минамата. Симптомы ее – потеря чувствительности языка и губ, нарушение речи и координации движений при ходьбе – свидетельствуют о глубоких изменениях в центральной нервной системе.

Токсическая опасность ртути обусловлена ее взаимодействием с SH-группами белков. Блокируя их, ртуть изменяет биологические свойства тканевых белков и инактивирует ряд гидролитических и окислительных ферментов. С токсикологической точки зрения ртуть наиболее опасна, когда она присоединена к углеродному атому метиловой, этиловой или пропиловой группы – это алкильные соединения с короткой цепью. Металлическая ртуть может метилироваться в две стадии:



Процесс метилирования ртути является ключевым звеном в ее биокумуляции по пищевым цепям водных экосистем: как ионы метилртути, так и диметилртути сорбируются организмом.

Ртуть аккумулируют планктонные организмы (например водоросли), которыми питаются ракообразные. Последних поедают рыбы, а рыб – птицы. Концевыми звеньями пищевых цепей нередко бывают чайки и орланы. Человек может включаться в пищевые цепи на любом этапе и, в свою очередь, тоже становится концевым звеном; большей частью это происходит в результате потребления рыбы.

В водной пищевой цепи концентрация метилртути от звена к звену увеличивается, так как метилртуть растворима в жирах, она легко переходит из воды в живые организмы. Если в основных пищевых продуктах содержание ртути менее 60 мкг на 1 кг продукта, то в пресноводной рыбе из незагрязненных рек и водохранилищ оно составляет от 100 до 200 мкг/кг массы тела, а из загрязненных – 500-700 мкг/кг. Содержание ртути в рыбах, обитающих в природных водоемах, считают равным 0,1-0,2 мг/кг. ВОЗ предложила считать предельно допустимой концентрацией 0,5 мг/кг; эта величина, вероятно, завышена. Отказ от питания рыбой тоже не служит надежной защитой от поступления в организм ртути, поскольку рыбную муку используют в качестве корма для сельскохозяйственных животных и птицы. Даже растительные продукты могут быть источником ртути, поскольку средства для улучшения структуры почвы, добавляемые в компост, могут содержать ртуть.

Допустимое недельное поступление ртути не должно превышать 0,3 мг на человека, в том числе метилртути не более 0,2 мг, что эквивалентно 0,005 мг/кг и 0,0033 мг/кг массы тела за неделю. В соответствии с СанПиН 2.3.2.1078–01 ПДК ртути в рыбе и рыбопродуктах должны составлять

0,2-0,5 мг/кг; поваренной соли и шоколаде – 0,1; прочих продуктах – 0,01-0,05 мг/кг. ПДК ртути в воздухе – 0,0003 мг/м³, воде – 0,0005 мг/л.

8.2.4. Мышьяк

Мышьяк (As) широко распространен в окружающей среде. Он встречается почти во всех почвах. Мировое производство мышьяка составляет приблизительно 50 тыс. т/год. Мышьяк применяется в металлургии при получении некоторых сплавов для увеличения твердости и термостойкости сталей. В химической промышленности мышьяк используется в производстве красящих веществ, а также стекла и эмалей.

Наиболее распространенные неорганические соединения мышьяка – оксид трехвалентного мышьяка (III) As₂O₃ и оксид пятивалентного мышьяка (V) As₂O₅. Другими важными соединениями мышьяка являются хлорид мышьяка (III) и различные соли (например арсенат свинца), а также газообразное водородное соединение арсин (AsH₃). По степени снижения токсичности соединения мышьяка располагаются в следующий ряд: AsH₃ > As³⁺ > As⁵⁺.

Для мышьяка, как и для ртути, характерна реакция метилирования. В природе наблюдается переход арсенатов в арсениты, а затем при их метилировании происходит образование метилмышьяковой и диметилмышьяковистой кислот.

В аэробных условиях образуется триметиларсин, в анаэробных – диметиларсин, которые включаются в пищевые цепи и сети.

Мышьяк присутствует почти во всех пресных водах. Однако содержание его в питьевой воде из различных источников определяется природой залегающих пород. В некоторых геологических формациях залегают арсенопирит, который является источником мышьяка в пресных водах и приводит к увеличению его концентрации до 0,5-1,3 мг/л. Регулярное использование таких вод в домашнем хозяйстве может привести к избыточному поступлению мышьяка в организм и вызвать симптомы хронического отравления мышьяком.

В результате широкого распространения в окружающей среде и использования в сельском хозяйстве мышьяк присутствует в большинстве пищевых продуктов. Обычно его содержание в них невелико – менее 0,5 мг/кг – и редко превышает 1 мг/кг, за исключением некоторых морских организмов, которые аккумулируют этот элемент. При отсутствии значительных загрязнений содержание мышьяка в хлебных изделиях составляет до 2,4 мг/кг; фруктах – до 0,17; напитках – до 1,3; мясе – до 1,4; молочных продуктах – до 0,23 мг/кг. В морепродуктах содержится больше мышьяка, обычно на уровне 1,5-5,3 мг/кг.

Промышленные, а также случайные загрязнения могут привести к значительному увеличению естественного уровня мышьяка в пищевых продуктах и напитках. При использовании соединений мышьяка в составе пестицидов для обработки виноградников отмечены случаи отравления винами.

Мышьяк может вызвать как острые, так и хронические отравления. Острые отравления хорошо известны судебным криминалистам. Хронические отравления мышьяком проявляются в прогрессирующем похудании, острых болях в конечностях, нарушении памяти, речи, развитии психозов, нарушении кожной чувствительности, развитии дерматитов, поражении печени.

Токсическое действие мышьяка обусловлено связыванием им сульфгидрильных групп белков и ингибированием действия многих ферментов, участвующих в процессах клеточного метаболизма и дыхания.

Хроническое отравление мышьяком и его соединениями возникает при длительном употреблении питьевой воды с содержанием 0,3–2,2 мг/л мышьяка и приводит к потере аппетита и снижению массы тела, желудочно-кишечным расстройствам, периферийным неврозам, конъюнктивиту, гиперкератозу и меланоме кожи.

Меланома возникает при длительном воздействии мышьяка и может привести к развитию рака кожи. Разовая доза мышьяка 30 мг смертельна для человека.

Экспертами ФАО (продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН) и ВОЗ установлена ДСД мышьяка 0,05 мг/кг массы тела, что для взрослого человека составляет около 3 мг/сут. ПДК мышьяка в соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.1078–01 составляет для моллюсков и ракообразных 5,0 мг/кг; рыбопродуктов, сахара, шоколада, поваренной соли – 1,0; грибов – 0,5; мяса, яиц, масла, творога, хлеба, круп, овощей, фруктов – 0,1–0,2; молока, кисломолочных продуктов – 0,05. ПДК неорганических соединений мышьяка в воздухе 0,04 мг/м³ (по мышьяку), мышьяковистого водорода – 0,1 мг/м³.

8.2.5. Медь

Медь (Cu) – один из первых металлов, которые человечество начало использовать в чистом виде. Производство меди в мире достигает 6 млн т. В настоящее время мировое потребление меди снизилось вследствие замены меди алюминием в электротехнической промышленности. Около половины добываемой меди используется в электротехнической и теплотехнической промышленности для изготовления водопроводных и отопительных систем, сварочного оборудования, в сельском хозяйстве и фармакологии.

Медь присутствует почти во всех пищевых продуктах. Суточная потребность взрослого человека в меди – 2-2,5 мг, т. е. 35-40 мкг/кг массы тела, детей – 80 мкг/кг. Однако при нормальном содержании в пище молибдена и цинка – физиологических антагонистов меди, по оценке экспертов ФАО, суточное потребление меди может составлять не более 0,5 мг/кг массы тела (до 30 мг в рационе).

Потребление в пищу большого количества солей меди вызывает токсические эффекты у людей и животных. Они, как правило, обратимы. Летальной для человека является концентрация меди 0,175-0,250 г/сут.

Гигиеническими требованиями к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов предусматривается обязательный контроль за содержанием меди в пищевых продуктах. ПДК меди в основных пищевых продуктах в соответствии с требованиями СанПин 2.3.2.1078–01 должна составлять: для шоколада, моллюсков, ракообразных, зародышей пшеницы – 20-50 мг/кг; сыров, круп, рыбы – 10-15; хлеба, яиц, поваренной соли – 2-3; молока – 1; растительного масла – 0,5.

8.3. Токсикология веществ прижигающего действия

Одним из наиболее часто встречающихся видов бытовых отравлений являются острые отравления веществами прижигающего действия. В общей структуре отравлений данные отравления находятся на третьем месте и составляют 9-11%.

Вещества прижигающего действия, которые являются причинами отравлений, делятся на следующие группы:

1. Органические кислоты (уксусная, щавелевая). Уксусная кислота является наиболее частой причиной отравления больных среди всех прижигающих ядов (~70%).
2. Неорганические кислоты (соляная, серная, азотная) (~7%).
3. Щелочи (едкий натр, нашатырный спирт, едкий калий) (~15%).
4. Окислители (перекись водорода, перманганат калия, формалин, настойка йода, фенолы) (~8%).

8.3.1. Отравления уксусной кислотой

Уксусная кислота (CH_3COOH) применяется в кожевенной и текстильной промышленности, служит исходным продуктом в производстве некоторых органических красителей, пластических масс, гербицидов, химических реактивов, душистых веществ, лекарственных средств, используется как растворитель различных органических соединений.

Самое широкое распространение уксусная кислота получила в быту в качестве пищевого продукта, выпускаемого пищевой промышленностью в виде уксусной эссенции (80% уксусной кислоты) и столового уксуса (5-9%-ный раствор уксусной кислоты). Она используется как приправа к пище и для консервирования мясных, рыбных и растительных продуктов.

Уксусная кислота – бесцветная жидкость с характерным резким запахом; смешивается в любых соотношениях с водой, спиртом, эфиром, хлороформом и другими органическими растворителями. Относится к слабодиссоциирующим кислотам. Степень диссоциации – 0,013. Указанные свойства в значительной мере определяют основную токсикологическую особенность уксусной кислоты – наличие выраженного резорбтивного эффекта.

Основной путь поступления уксусной кислоты в организм – пероральный, однако существует возможность попадания через дыхательные пути, через кожные покровы. Токсичность прямо пропорциональна концентрации уксусной кислоты, поступившей в организм. Смертельная доза уксусной эссенции составляет ~ 50 мл.

При острых отравлениях уксусной кислотой развивается химический вариант ожоговой болезни вследствие ее местного прижигающего эффекта и общего резорбтивного действия. Повреждение тканей при контакте с кислотой обусловлено нарушением клеточных мембран в результате растворения липидов, составляющих их основную структурную часть. Образование анионов кислотных остатков стимулирует перекисное окисление липидов мембран и усугубляет процесс разрушения клеток.

Прижигающее действие в большей степени проявляется в области желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

Химический ожог дыхательных путей возникает чаще при ингаляции концентрированных паров, при поперхивании в момент приема или во время рвоты.

Разрушение клеточных мембран слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и клеточных мембран сосудистой стенки приводит к прогрессирующему уменьшению массы циркулирующей крови.

8.3.2. Отравление неорганическими кислотами

Наиболее часто встречаются отравления соляной и серной кислотами. Эти кислоты употребляют во многих отраслях промышленности. Раствор хлорида цинка в соляной кислоте используют для пайки – «паяльная кислота». В быту она применяется для снятия накипи с посуды, для удаления ржавчины. Для медицинских целей употребляют разведенную соляную кислоту – ее 6%-ный раствор используют для лечения чесотки по

методу Демьяновича. Концентрированная серная кислота используется для изготовления аккумуляторов («аккумуляторная жидкость»).

Соляная кислота (HCl) – бесцветный раствор хлористого водорода в воде, относится к сильным кислотам, смешивается с водой в любых соотношениях.

Серная кислота (H₂SO₄) – маслянистая, бесцветная жидкость, относится к сильным кислотам. Смешивается с водой в любых соотношениях, выделяя большое количество тепла.

Неорганические кислоты быстро диссоциируют с образованием анионов кислотных остатков. Токсичность зависит от концентрации кислоты.

Отравления неорганическими кислотами составляет около 7% отравлений всеми прижигающими жидкостями. Летальность при данной патологии достигает 30-40%; летальная доза равна 40-50 мл.

8.3.3. Отравление щелочами

Наиболее часто отравления вызываются приемом нашатырного спирта (раствор аммиака NH₃), в редких случаях каустической соды (NaOH).

Нашатырный спирт (NH₄OH) используется в медицине для возбуждения дыхания и выведения больных из обморочного состояния, в хирургической практике его применяют как асептическое средство – для мытья рук по методу С.И.Спасокукоцкого.

Технический раствор аммиака применяется в различных отраслях промышленности, холодильных установках. Каустическая сода используется в производстве искусственного волокна, в мыловаренном производстве, бумажной промышленности.

Нашатырный спирт (NH₄OH) – 10%-ный водный раствор аммиака. Технический раствор аммиака содержит 28-29% NH₃, смешивается с водой в любых соотношениях, обладает резким запахом.

Каустическая сода (едкий натр NaOH) – твердое белое вещество. Растворимость в воде составляет 42% при 0° С.

Основной путь поступления щелочей в организм – пероральный. При авариях в аппаратуре, трубопроводах возможно ингаляционное воздействие аммиака. Щелочи легко диссоциируют, образуя гидроксид-ионы.

Отравления нашатырным спиртом составляют около 15-20% всех отравлений прижигающими жидкостями, что объясняется частым неправильным употреблением этого препарата для отрезвления при алкогольном опьянении. Летальность при данной патологии – ~5%, летальная доза 10%-ного нашатырного спирта равна 50-100 мл.

Механизм токсического действия щелочей на живые ткани иной, чем у кислот. Щелочи растворяют клетки, омыляют жиры, разрыхляют ткани. В результате химические ожоги щелочами являются более глубокими.

8.3.4. Отравления окислителями

Эти отравления наиболее часто вызываются приемом перекиси водорода, которая применяется для отбеливания тканей, в крашении и печати, реактивной технике, медицине.

Перекись водорода (H_2O_2) – прозрачная бесцветная жидкость без запаха или со слабым запахом, слабокислой реакцией. При взаимодействии со щелочами и органическими веществами выделяет кислород; смешивается с водой в любых соотношениях. Выпускается в виде концентрированного раствора H_2O_2 (пергидроль), содержащего 27,5-31% H_2O_2 ; разведенного раствора (3% H_2O_2); гидроперита – таблеток, содержащих соединение H_2O_2 с мочевиной.

Основной путь поступления в организм – пероральный. При контакте с живыми тканями разлагается с выделением кислорода. Является сильным окислителем. Наиболее токсичными свойствами обладает пергидроль.

Отравления перекисью водорода составляют около 5% всех отравлений прижигающими жидкостями. Летальная доза пергидроля равна 50-100 мл.

Перекись водорода вызывает выраженные деструктивные изменения стенки пищеварительного тракта, которые по характеру приближаются к действию щелочей.

8.4. Токсикология веществ раздражающего действия

Раздражающие токсичные химические вещества – синтетические и природные химические соединения, действующие на окончания чувствительных нервов слизистых оболочек верхних дыхательных путей, конъюнктивы и роговицы глаза и рефлекторно вызывающие реакции преимущественно со стороны органов дыхания и кровообращения. Раздражающим действием обладают представители самых различных классов органических и неорганических веществ, используемых в промышленности или образующихся в ходе технологических процессов на производстве. С такими веществами человек сталкивается в быту, сельском хозяйстве. Среди них: галогены (хлор, бром), альдегиды (акролеин), кетоны (ацетон), пары кислот, ангидриды кислот и др. Выраженность раздражающего действия в каждом конкретном случае определяется строением токсиканта, его количеством в окружающем воздухе и местом контакта.

Поражение людей раздражающими веществами могут возникать при разрушении промышленных объектов по время стихийных бедствий, пожаров и пр.

В качестве *раздражающих* токсичных химических веществ (ТХВ) изучались следующие классы соединений:

- алифатические и ароматические галогенированные кетоны;
- производные нитрилов;
- ароматические мышьякорганические соединения;
- эфиры форбола и дитерпеновые эфиры;
- другие ароматические и гетероциклические соединения.

По способности сообщать галогенированной молекуле кетона свойства раздражающего агента атомы галогенов располагаются в последовательности: $F < Cl < Br < I$. Среди алифатических кетонов наиболее активны бромпропанон и бромбутанон (оба вещества – жидкости), среди галогенпроизводных ароматических кетонов – *хлорацетофенон*.

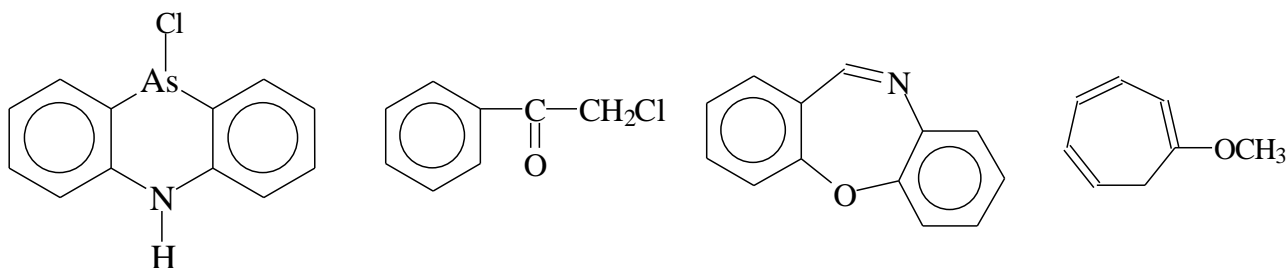
Общая токсичность нитрилов снижается при введении в молекулу галогена. Раздражающее действие при этом, напротив, усиливается. Среди веществ этой группы наиболее известны бромбензилцианид (СА) и орто-хлорбензальмалодинитрил (СS).

Некоторые производные трехвалентного мышьяка обладают выраженным раздражающим действием. В этих соединениях за счет двух валентностей осуществляется связь мышьяка с органическим радикалом. Третья, как правило, занята галогеном или CN-группой. Влияние атомов галогенов на физиологическую активность мышьякорганических веществ противоположно тому, которое они оказывают на ОВ двух первых групп. Активность токсикантов изменяется в ряду производных $Br < Cl$.

CN-группа в наибольшей степени усиливает биологический эффект. Наиболее известным представителем группы является фенарсазинхлорид (адамсит – DM). Но и другие ароматические мышьякорганические соединения обладают высокой раздражающей активностью. Среди них: дифенилцианарсин (DC), дифенилхлорарсин (DA) и др. Высокой раздражающей активностью обладают соединения сложного строения, такие как дибензоксазепин (CR), экстракт красного перца – капсаицин, морфолид пелларгоновой кислоты, метоксициклогептатриен (CH) и др. (рис. 8.3).

По характеру действия на биологические объекты раздражающие ТХВ часто называют ирритантами или рефлекторными ядами. По токсикологической классификации в зависимости от избирательности действия на те или иные рецепторы различают группы ТХВ, вызывающие раздражение глаз (лакриматоры или слезоточивые вещества), органов дыхания (чихательные, кашлевые ТХВ, стерниты) и смешанные, т.е. обладающие поливалентным действием, сочетая свойства лакриматоров и

стернитов (CS, CR). Лакриматоры получили своё название от латинского слова *lakrима* – слеза. Стерниты – от двух наиболее характерных вызываемых ими симптомов: наличия загридинных (*sternum* – грудь) болей и сильного неудержимого чихания.

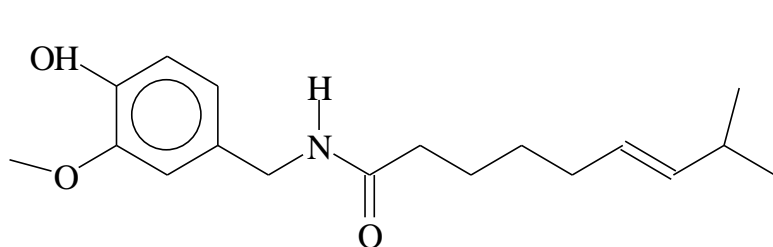


Адамсит (DM)

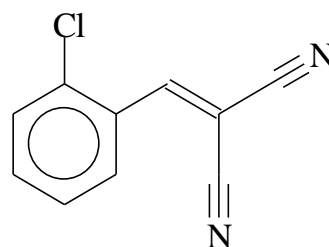
Хлорацетофенон
(CN)

Дибензоксазепин
(CR)

Метоксицикло-
гептатриен (CH)



Капсаицин (C)



Хлорбензаль-
малонодинитрил (CS)

Рис.8.3. Структуры некоторых веществ, обладающих выраженным раздражающим действием

Следует учитывать, что избирательность действия рефлекторных ядов не является абсолютной: при увеличении концентрации лакриматоры могут действовать и на дыхательные пути, а стерниты – на кожу. Промышленные токсиканты, обладающие выраженным раздражающим действием, могут быть твердыми, жидкими и газообразными. Различие доз, вызывающих явление непереносимого раздражения слизистых оболочек и смертельное действие, у таких соединений может быть не столь большим, как у ГХВ, поэтому в химических очагах, образуемых этими токсикантами при авариях и катастрофах, часто могут наблюдаться и угрожающие жизни формы патологии.

Стерниты в химическом отношении являются производными мышьяковистого водорода (арсины). Они способны длительное время удерживаться в воздухе без заметного снижения токсических свойств. Это за-

ставляет людей, оказавшихся в отравленной атмосфере, часами находиться в противогазе, что приводит к изнурению сил человека.

Основными представителями стернитов являются адамсит, дифенилхлорарсин и дифенилцианарсин.

Адамсит (DM) – (дифениламинохлорарсин) – кристаллическое вещество жёлтого или зелёного цвета. Плавится при температуре 195°C, кипит при температуре 410°C с разложением. Летучесть при 20°C 0,00002 мг/л. В воде не растворим, гидролизуется чрезвычайно медленно с образованием токсического фенарсиноксида. Растворяется в органических растворителях, эфирах и липоидах. Дегазируется окислителями (перекись водорода, перманганат калия, хлорамины и т. д.).

Раздражающая концентрация адамсита 0,00038 мг/л, непереносимая 0,005мг/л, летальная при 10 минутах экспозиции 3,0 мг/л.

Хлорацетофенон (CN) – бесцветное кристаллическое вещество с температурой плавления около 59°C и температурой кипения 244-245°C.

Возгоняется без разложения. Хлорацетофенон плохо растворим в воде (1 г в 1 л) и хорошо в органических растворителях, например, в этиловом спирте при 20°C до 17%. Обладает запахом, напоминающим цветущую черёмуху или фиалку. Химически довольно устойчивое соединение. Очень медленно гидролизуется водой. Дегазируется спиртовыми растворами щелочей, водно-спиртовым раствором сернистого натрия, аммиаком. Раздражающая, непереносимая и летальная концентрации при экспозиции 10 мин составляют соответственно 0,0003; 0,0045; 0,85 мг/л.

Раздражающее действие лакриматоров, действующих на слизистые оболочки глаз и вызывающих неудержимое слезотечение, в основном связано с присутствием в молекуле вещества галоидов; оно нарастает от хлора к йоду. Попадая на роговицу и конъюнктиву глаза, ТХВ раздражают находящиеся в них чувствительные окончания тройничного нерва, затем через двигательные волокна лицевого нерва вызывают возбуждение мышц век и слёзных желёз. В результате возникает двойной защитный рефлекс: спазм век (мышечная реакция) и обильное неудержимое слёзотечение (реакция со стороны слёзных желёз), которое предохраняет глаза от более тяжёлых поражений.

Контрольные вопросы

1. Какие вещества относятся к органическим растворителям?
2. Назовите наиболее распространенные растворители - углеводороды ароматического ряда.
3. Какой ароматический углеводород относят к наиболее опасным в смысле отравлений?
4. Какие Вы знаете растворители-углеводороды жирного ряда?

5. Назовите растворители – хлорзамещенные углеводороды жирного ряда.
6. Какое действие оказывают хлорзамещенные углеводороды жирного ряда?
7. Каким путем происходит отравление?
8. Назовите спирты жирного ряда. Какое действие они оказывают на организм?
9. Назовите наиболее распространенные сложные эфиры и кетоны, относящиеся к растворителям. Какое действие они оказывают на организм?
10. Признаки отравления сероуглеродом.
11. Отравления amino- и нитропроизводными бензола.
12. Назовите наиболее канцерогенные полициклические ароматические углеводороды (ПАУ).
13. Диоксины и диоксиноподобные вещества и их действие на организм.
14. Какие металлы относятся к тяжелым?
15. Назовите основные антропогенные источники тяжелых металлов.
16. Какие вещества обладают прижигающим действием?
17. Перечислите основные пути поступления в организм человека веществ прижигающего действия.
18. Какие токсичные химические вещества называют веществами раздражающего действия? Привести примеры.
19. Какое действие оказывают лакриматоры и стерниты?

9. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Проблема оценки прямого токсического воздействия и эффектов косвенных, опосредованных средой обитания, – одна из центральных в современной токсикологической науке.

Стратегия мониторинга токсического загрязнения окружающей среды в индустриально развитых странах основана на современных научных достижениях, из которых следует особо выделить два главных направления: экотоксикологический подход к анализу антропогенного воздействия на окружающую среду и использование концепции риска (анализа, оценки и управления риском). Экотоксикология и оценка риска представляют собой сравнительно новые отрасли научного знания, тем не менее, именно эти научные направления стоят в авангарде мировых тенденций развития методологии контроля качества природной среды и оценки экологической опасности.

Согласно современным представлениям, **экотоксикология** – это международное научное направление, связанное с изучением токсических эффектов химических веществ на живые организмы, преимущественно на популяции организмов и биоценозы, входящие в состав экосистем. Экотоксикология изучает источники поступления вредных веществ в окружающую среду, их распространение в окружающей среде, действие на живые организмы. Она оперирует как категориями общей экологии (экосистема, биоценоз, биотоп, биосфера и т. д.), общей токсикологии (яд, токсичность, опасность, токсический эффект и др.), так и собственными терминами (токсикант, экотоксикант, поллютант, суперэкотоксикант и др.).

Одно из главных отличий между классической токсикологией и экотоксикологией состоит в том, что последняя имеет *четырёхкомпонентный предмет исследований*:

1. Вещества (поллютанты) освобождаются (выбрасываются) в окружающую среду; количества, формы и состояния поллютантов должны быть известны, если соответствующее «поведение» их уже было изучено.

2. Вещества транспортируются географически и в пределах различной биоты. При этом их химическая структура, вероятно, трансформируется, а содержание в окружающей среде повышается за счет накопления.

Важно, что «поведение» различных компонентов и их токсичность существенно отличаются. Природа этих процессов для основных загрязняющих веществ пока недостаточно изучена. Опасность, связанная с неопределенностью конечной судьбы некоторых химических веществ, возрастает, в связи с чем она должна быть установлена и обоснована доку-

ментами в ближайшие годы.

3. Поллютанты воздействуют на один или более организм-мишень. Для того чтобы это оценить, нужно вначале идентифицировать природу мишеней (сам человек, домашний скот, популяция, экосистема и т. д.) и исследовать тип воздействия.

4. В классической токсикологии рассматривается отклик отдельного организма на воздействие загрязняющего вещества, в экотоксикологии - отклик *популяции, сообщества* или *экосистемы* на воздействие загрязняющего вещества (возможно, трансформированного) в соответствующей временной шкале.

Все оценки конечных эффектов воздействия поллютантов на окружающую среду даются только в количественном выражении.

Главными направлениями экотоксикологии в настоящее время считают:

- идентификацию загрязняющих веществ, их форм и компонентов в экосистеме, в которой они находятся;
- изучение эффектов воздействия загрязняющих веществ, в частности биохимических, физиологических и анатомических, на отдельных индивидуумах или небольшие группы отдельных видов, что способствует выявлению мишеней воздействия на уровне индивидуума;
- изучение эффектов воздействия загрязняющих веществ на популяционном уровне, сравнение с видовыми эффектами, выделение наиболее чувствительных видов и наиболее важных эффектов для этих видов; это помогает выявить мишени и точки приложения на популяционном уровне;
- количественное изучение миграции поллютантов в экосистеме, в том числе количества токсикантов, достигающих мишени через воздух, воду, почву и пищу, времени циркуляции определенных концентраций токсикантов в этих средах, физиологии и метаболизма организмов-мишеней при воздействии этих концентраций;
- изучение комбинированных эффектов воздействия поллютантов для количественной и интегрированной оценки их воздействия на окружающую среду.

В настоящее время нарушается естественная функция биоты – регулирование характеристик (в том числе глобальных) природной среды, обеспечивающих благоприятные для современных форм жизни условия существования.

Основным предметом изучения экологической химии экотоксикологии является химическое поведение в природных объектах загрязняющих компонентов.

В настоящее время нарушается естественная функция биоты – регулирование характеристик (в том числе глобальных) природной среды, обеспечивающих благоприятные для современных форм жизни условия существования.

Основным предметом изучения экологической химии и экотоксикологии является химическое поведение в природных объектах загрязняющих компонентов.

В настоящее время под загрязнением понимают процесс привнесения в среду или возникновения в ней новых, не характерных для нее физических, химических, биологических агентов, оказывающих отрицательное воздействие на биоту, в том числе человека. *Загрязненность* – это уровень концентраций загрязняющих веществ или уровень физических либо каких-либо других воздействий на окружающую среду.

К основным видам загрязнений относятся:

1) *физическое* (солнечная радиация, электромагнитное излучение, шум, вибрации и т. д.);

2) *химическое* (органические соединения, тяжелые металлы, нефтепродукты и т. д.);

3) *биологическое* (отходы микробиологической промышленности, бактериальное загрязнение и др.).

Основными путями загрязнений экосистем являются воздушные выбросы загрязняющих веществ и их сброс в водоемы со сточными водами. С потоками воздуха и воды эти вещества распространяются на значительные территории. Из воздуха они оседают на поверхности почвы, растениях, затем проходят по пастбищным (почва – растение – фитофаг – хищник и т. д.) и детритным (отмершее растительное вещество – сапрофаг – хищник) трофическим цепям, где происходит их перераспределение, накопление и превращение. Загрязняющие вещества оказывают непосредственное влияние также на живые организмы в процессе дыхания, действия радиоактивного излучения и др.

В России наибольшее количество загрязняющих веществ в атмосферу выбрасывают:

1) автотранспорт (33,4 %);

2) энергетическая промышленность (15,3 %);

3) цветная (11,2 %) и черная (8,3 %) металлургия;

4) предприятия транспорта (6,3 %).

Больше всего загрязняющих сточных вод сбрасывают в водоемы:

1) жилищно-коммунальные хозяйства (13,0 %);

2) целлюлозно-бумажная промышленность (7,4 %);

3) химическая и нефтехимическая промышленность (6,2 %);

4) энергетическая промышленность (4,5 %).

Среди выбросов веществ в атмосферу промышленностью преобладают жидкие и газообразные вещества (82,4 %), в частности оксиды серы (34,0 %), углерода (23,2 %), азота (9,5 %), аммиак, серная кислота, углеводороды, бензин, сажа. В России от стационарных источников в атмосферу ежегодно выбрасывается около 6 млн т диоксида серы и 2 млн т диоксида азота. В сбрасываемых промышленностью сточных водах больше всего водорастворимых солей, включая соли тяжелых металлов, хлориды, сульфаты. Выбросы предприятий транспорта по составу сходны с промышленными. В выхлопных газах автотранспорта выявлено около 200 веществ, среди которых преобладает оксид углерода; в выбросах жилищно-коммунального хозяйства – водорастворимые соли, сажа, сельского хозяйства – минеральные соли, сульфаты, хлориды.

Под влиянием токсических факторов в экологических системах проявляются неблагоприятные эффекты на различных уровнях организации: от молекулярно-генетического до биоценотического.

Наблюдаются эффекты увеличения хромосомных нарушений и мутаций, изменение ферментативной активности отдельных систем организма, снижение репродуктивных возможностей и продолжительности жизни организмов, изменение половой и возрастной структур популяций, видового состава сообществ, смены доминирующих видов, продуктивности биоценозов в целом. Изучение такого широкого спектра токсических проявлений возможно лишь при комплексном подходе с участием широкого круга специалистов, представляющих все направления биологической и медицинской наук.

В широком спектре антропогенных воздействий на окружающую среду химические стрессы рассматриваются сегодня как наиболее приоритетные ввиду того, что во всех сферах деятельности человека мы имеем дело со многими тысячами химических веществ (а всего их известно уже более десяти миллионов).

Использование многих из этих веществ для решения производственных задач, в том числе в промышленности, энергетике, сельском хозяйстве и на транспорте, приводит, к сожалению, к негативным эффектам на экосистемы, растения, животных и человека. Многочисленные исследования подтверждают, что химические стрессы оказывают свое негативное воздействие не только в случаях, когда живые организмы подвергаются одномоментному влиянию значительных количеств токсичных веществ, но и тогда, когда имеет место постоянное воздействие малых доз (в том числе и в пределах так называемых предельно допустимых концентраций – ПДК).

Одномоментное влияние химического стресса также является весьма опасным для живых организмов, которые по разным причинам (малый возраст, слабость и т. п.) оказываются не в состоянии метаболизировать попадающие в них токсичные вещества и подвергаются поражающим эффектам.

Устойчивость живого организма по отношению к токсикантам может быть достигнута:

- 1) при уменьшении поступления токсиканта;
- 2) увеличении коэффициента выделения токсиканта;
- 3) переводе токсиканта в неактивную форму в результате его изоляции или осаждения.

Например, синтез металлотioneинов обуславливается несколькими металлами, включая ртуть, кадмий, цинк, медь, серебро. Поэтому наличие одного из этих металлов может вызвать устойчивость к другому металлу из-за неспецифичности лигандов.

Факторы, влияющие на доступность токсикантов, усвоение, их воздействие на организм, могут быть совершенно разной природы:

- 1) химические (химические свойства, окислительно-восстановительные потенциалы, частота воздействия);
- 2) физические (освещенность, температура, турбулентность в растворах);
- 3) биологические (размеры, стадии развития, упитанность, состояние здоровья, акклиматизация).

Основные экотоксиканты, поступающие в живые организмы, в частности в организм человека, и имеющие высокую токсичность:

- газообразные неорганические соединения и кислоты;
- тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий, мышьяк, олово, цинк, медь и др.);
- радионуклиды;
- полициклические ароматические и хлорсодержащие углеводороды;
- диоксины;
- пестициды и их метаболиты, включая дефолианты, десиканты;
- регуляторы роста;
- нитраты, нитриты и нитрозосоединения;
- антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, гормональные препараты;
- микотоксины и др.

В современной токсикологии существует понятие «суперэкотоксиканты» – это химические вещества, загрязняющие поверхность Земли и

приводящие к тяжелым экологическим последствиям. К ним относятся диоксины, полициклические ароматические углеводороды, некоторые тяжелые металлы (в первую очередь, свинец, ртуть и кадмий) и долгоживущие радионуклиды.

Канцерогенными веществами являются никель, кобальт, хром, мышьяк, бериллий, кадмий. **Канцерогенез** – это способность металла проникать в клетку и реагировать с молекулой ДНК, приводя к хромосомным нарушениям клетки. Различие в канцерогенной активности определяется биодоступностью металлопроизводных: наиболее потенциально активные соединения содержат канцерогенные ионы металла, способные легко внедряться в клетки и реагировать с молекулой ДНК. Например, соли шестивалентного хрома потенциально более канцерогенны, чем соли трехвалентного хрома, поскольку первые полностью проникают в клетки, а вторые – лишь ограниченно.

Канцерогенез зависит как от механизма поступления канцерогенных веществ в клетку, так и от их количества внутри клетки. Важным фактором в этом аспекте является общая цитотоксическая активность конкретного иона металла, а также рН среды, температура, наличие в клетке аминокислот. При более кислых значениях рН наблюдается наибольшая растворимость канцерогенов в клетке. Присутствие в клетке аминокислот, хорошо связывающих металлы, таких как цистеин, гистидин, сильно снижает способность канцерогенов, к примеру, никеля, проникать в клетки. Температура среды является ярким индикатором канцерогенеза: ее повышение приводит к ускорению процесса канцерогенеза.

При рассмотрении основных типов органических, неорганических и металлоорганических экотоксикантов в табл. 9.1–9.3 необходимо помнить, что негативные эффекты этих токсичных веществ определяются в значительной мере их химической природой [20].

Во второй половине XX в. большую актуальность приобрело биологическое загрязнение окружающей среды.

Биологическим загрязнением называют привнесение в среду и размножение в ней нежелательных для человека организмов, а также естественное или искусственное проникновение в используемые человеком экосистемы и технологические устройства организмов, чуждых данным экосистемам. Биологическое загрязнение является следствием антропогенного воздействия на окружающую среду. Один из видов биологического загрязнения – выбросы предприятий микробиологического синтеза. Лишь сравнительно недавно в России установлены регламенты на концентрации в окружающей среде продуктов микробиологического синтеза и штаммы-продуценты микроорганизмов. В частно-

сти, в 70–80-х годах XX в. в России было создано восемь крупных и около 100 мелких предприятий по производству искусственного белка из кормовых дрожжей (*Candida tropicalis* и др.), культивируемых на углеводородах нефти (парафины, метанол). Предприятия выпускали более 1,5 млн т в год белково-витаминного концентрата (БВК). В результате вокруг заводов произошло сильное загрязнение окружающей среды БВК и продуктами его производства, что вызвало резкое увеличение заболеваемости населения бронхиальной астмой, снижение иммунитета.

Таблица 9.1

Основные типы органических экотоксикантов, их источники и обусловленные ими стрессы

Токсиканты	Основные источники	Типы химических стрессов
Полиядерные ароматические углеводороды (ПАУ)	Образуются при неполном сгорании древесины, угля и нефтепродуктов	Возникновение раковых опухолей
Хлорзамещенные алкены (три- и тетрахлорэтилены)	Химчистки, использующие эти вещества в качестве растворителей	Канцерогенез, мутагенез и воздействие на центральную нервную систему
Хлорированные фенолы (три- и пентахлорфенолы)	Коммерческие средства сохранения древесины	Повреждение печени и почек, хлоракне, паралич конечностей, влияние на сердце и слизистые оболочки
Хлороформ и другие продукты хлорирования питьевой воды	Использующие хлорирование станции водоподготовки	Обуславливают канцерогенез, негативно влияют на печень и сердце
Полихлорированные бифенилы (ПХБ)	Трансформаторные и смазочные масла, пластификаторы	Накапливаются в жировых тканях биоты и вызывают токсическое действие
Полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД) и полихлорированные дибензофураны (ПХДФ)	Микропримеси в ПХБ, хлорфенолах, 2,4,5-Т, продуктах сгорания поливинилхлоридов (ПВХ) и отбеленной целлюлозе	Являются самыми токсичными антропогенными веществами
Альдрин, гептахлор, ДДТ, диэльдрин и хлордан	Хлорорганические пестицидные препараты	Растворяются в жировых тканях организмов и биоаккумулируются в трофических цепях, оказывая токсическое воздействие на биоту и человека

**Основные типы неорганических экотоксикантов, их источники
и обусловленные ими стрессы**

Токсиканты	Основные источники	Типы химических стрессов
Газы (CO, NO ₂ , SO ₂) Нитраты и нитриты	Выбросы промышленных, энергетических предприя- тий и автотранспорта Азотные удобрения	Монооксид углерода обуславливает кислородную недостаточность. Диок- сиды азота и серы вызывают болезни легких, а SO ₂ способствует некрозу ли- стьев растений. Высокие концентрации в питьевой воде вызывают метгемоглобинемию («синдром голубого ребенка»)
Алюминий	Сточные воды	При низких значениях pH приводит к гибели организмов в водных системах
Кадмий Медь	Производство цинка и сплавов, гальваника и си- гареты Кабельное производство, электроника	Проявляет токсичность и канцерогенез Токсична при высоких концентрациях
Мышьяк Никель	Пестициды, сплавы, зола Сплавы, покрытия, аккумуляторы	Проявляет токсичность и канцерогенез Вызывает образование раковых опухо- лей и проявляет общую токсичность
Ртуть	Производство щелочи и хлора, добыча золота, электроника, катализ	Высокотоксична и легко накапливается в организмах, проявляя разрушающее воздействие на внутренние органы и центральную нервную систему
Свинец Селен Хром	Бензин, краски, аккумуля- торы, керамика Электроника, сплавы, стекло Катализаторы, краски, сплавы	Токсичен, вызывает анемию и психи- ческие расстройства Весьма токсичен Cr (VI) - канцерогенен и более токси- чен, чем Cr(III)
Цинк	Гальваника, сплавы	Токсичен, но менее, чем вышеприве- денные металлы

**Основные типы металлоорганических экотоксикантов, их источники
и обусловленные ими стрессы**

Токсиканты	Основные источники	Типы химических стрессов
Производные трибутил- и трифенилолова	Краски для судов, стабилизаторы ПВХ, каталитические процессы	Вызывают половые превращения моллюсков. Триметильные и триэтильные производные олова являются нейротоксикантами
Производные метилртути	Используются как биоциды и образуются при метилировании в окружающей среде	Соединения метилртути и некоторые другие органические производные ртути вызывают существенные повреждения печени и центральной нервной системы у биоты и человека.
Алкильные производные свинца	Автомобильное топливо	Me_4Pb и Et_4Pb , попадая в организм, претерпевают превращения в производные триалкилсвинца и нарушают нормальные функции нервной системы

Миграция веществ в окружающей среде осуществляется разнообразными путями. Она начинается от момента диспергирования вещества в окружающей среде и оседания на разных поверхностях и включает далее перемещение в контактирующие среды вплоть до полного исчезновения из биосферы.

Перенос веществ в биосфере осуществляется, прежде всего, такими транспортными средствами, как воздух и вода, в значительной степени определяющими распределение веществ в локальном или глобальном масштабе.

На пути движения вещества каждый из объектов вступает во взаимодействие с ним и в зависимости от характера взаимодействия осуществляется полная либо частичная детоксикация. Количественными критериями, отражающими этот процесс, являются показатели текущей концентрации $C(t)$ и времени t и дополнительно – коэффициенты, характеризующие скорость и степень прямого и обратного движения в цепях экосистемы. Такие показатели, как летучесть вещества, растворимость в воде, жирах, системе «органический растворитель-вода» (например, *n*-октанол-вода), «жир-вода», в значительной мере отражают способность веществ к миграции. Так, скорость движения вещества в системе вода-воздух можно рассчитать, исходя из давления пара и растворимости вещества в воде. Важное значение имеют турбулентная диффузия, адсорбция почвенными коллоидами, миграция вглубь почвы, перенос дождевыми водами с поверхности почвы и др.

Контрольные вопросы

1. Что является основным предметом изучения экотоксикологии?
2. Назовите главные направления современной экотоксикологии.
3. Понятие «загрязнение».
4. Основные виды и пути антропогенных воздействий на окружающую среду.
5. Чем может быть достигнута устойчивость живого организма по отношению к экотоксикантам?
6. Приведите примеры приоритетных экотоксикантов и суперэкотоксикантов.
7. Чем определяются негативные эффекты металлоорганических экотоксикантов?
8. Какие токсиканты являются канцерогенными веществами? Суть канцерогенеза.

10. ТОКСИЧНОСТЬ И РИСК КСЕНОБИОТИКОВ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Человек подвержен действию огромного количества вредных химикатов, следовательно, всегда имеется риск возможного вреда, причиняемого ими. Очень часто общество нуждается в разумных, обоснованных предложениях о путях снижения риска. Такие предложения могут быть сделаны только на основе информации о вероятности и характере вредного действия.

Риск – это вероятность ущерба здоровью или, более точно, вероятность травмы, заболевания или смерти при определенных условиях. Другими словами, риск – это потенциальная возможность реализации нежелательных последствий некоего события. Оценка риска строится на анализе конкретной ситуации и состоит в определении вероятности вредного действия изучаемого фактора. Частным случаем является количественная оценка вероятности ущерба здоровью человека, связанного с действием определенных агентов, например, химических веществ, находящихся в окружающей среде или на рабочем месте.

В ходе оценки риска измеряют действующие дозы токсикантов, находящихся в окружающей среде (экспозиционные дозы – ЭД), после чего их сравнивают с величинами безопасных доз и концентраций и на этом основании судят о степени риска воздействия.

Часто для оценки риска используют еще одну величину – хронического ежедневного приема (ХЕП). ХЕП характеризует воздействия при контакте с токсикантом на протяжении всей жизни. Единицей измерения ХЕП является величина массы токсиканта приходящаяся на величину массы тела в единицу времени (мг/кг/сут).

Для химических веществ с определенным порогом токсического действия оценка риска сводится к определению отношения ЭД к РД и т.д. Эти соотношения и называются индексом опасности.

Порядок расчета индекса опасности, связанной с действием вещества, осуществляется следующим образом:

$$\text{Индекс опасности} = \text{ЭД/РД}, \quad (10.1)$$

где ЭД – экспозиционная доза; РД – рекомендуемая доза (при этом ЭД и РД должны выражаться в одинаковых величинах, применительно к одинаковым временным условиям воздействия – острому, подострому, хроническому).

Если индекс опасности выше 1, имеется риск, связанный с действием токсиканта.

Из-за большого разнообразия условий и свойств токсикантов невозможно создать единый сценарий, позволяющий оценивать риск всех химических веществ во всех возможных ситуациях.

Существует методология поэтапного решения задачи, в соответствии с которой можно провести полный анализ различных случаев. Она включает четыре элемента:

- 1) идентификация опасности;
- 2) оценка воздействия;
- 3) оценка токсичности;
- 4) характеристика риска.

Каждый из этих элементов имеет непосредственное отношение к важнейшим характеристикам, определяющим риск от воздействия токсикантов:

- наличия опасных токсикантов в окружающей среде;
- судьбы токсиканта в окружающей среде;
- способа воздействия на организм;
- токсикологических свойств вещества;
- характеристики популяции, на которую действует токсикант;
- вероятности ожидаемого риска для здоровья.

Общая схема алгоритма оценки риска представлена на рис. 10.1 [25].

Идентификация опасности

В ходе этого этапа определяют, какие вещества оказывают воздействие на организм, пути их поступления в окружающую среду, обладают ли они потенциальной способностью вызывать неблагоприятные эффекты в организме (в том числе канцерогенное, мутагенное и иные), изменять среду обитания.

Все доступные данные по токсикантам собираются, систематизируются и используются для оценки токсического потенциала веществ. Если в среде присутствует большое количество токсикантов возможно выбрать для анализа некое вещество-индикатор загрязненности.

Оценка воздействия

Оценка воздействия – этап, на котором количественно определяют дозу токсиканта, действующую на организм в конкретной анализируемой ситуации (экспозиционная доза). При этом изучают данные определения содержания вещества в воздухе, воде, почве, пищевых продуктах, элементах биоты. При оценке воздействия определяют популяцию лиц, подвергающихся агрессии, а также частоту, продолжительность действия токсиканта, способ воздействия на организм.

В ходе работы желательно выявить часть населения с повышенной чувствительностью к ксенобиоту. Необходимо тщательно проанализировать пути поступления токсиканта в организм.



Рис. 10.1 Алгоритм оценки риска действия токсиканта

В результате получают данные, позволяющие оценить количество вещества, поступающего в организм в течение длительного и пожизненного воздействия:

$$I = C R D / W T, \quad (10.2)$$

где I – количество вещества, поступающего в организм (мг/кг);

C – концентрация токсиканта в среде (средняя концентрация за период воздействия: мг/л; мг/м³ и т.д.);

R – количество зараженного элемента внешней среды, поступающего в организм в сутки (л/день, г/день);

D – кратность и продолжительность воздействия;

W – средний вес тела человека за весь период воздействия;

T – время, в течение которого получены усредненные данные.

Оценка токсичности

Третий этап исследования состоит в установлении зависимости «доза-эффект» для изучаемых веществ. Конечная цель этого этапа работы заключается в установлении уровня доз, при которых появляются неблагоприятные эффекты от действия токсиканта на организм. Если эти характеристики уже найдены, но не утверждены законодательно, исследования могут быть продолжены в требуемом объеме. Если данных нет, можно попытаться получить ориентировочные значения токсичности веществ, прибегая даже к расчетным методам.

Характеристика риска

Характеристика риска – конечный этап работы. На этом этапе обобщается вся информация, использованная и полученная на предыдущих этапах. Итоговый документ по оценке риска составляется в зависимости от цели исследования. Рассчитываются, в случае возможности, количественные характеристики риска, в частности индекс опасности. Часто бывает необходимо указать на неопределенный характер отдельных параметров и т.д.

Если вещество проявляет свойства канцерогена, в документе должно быть представлено значение риска развития новообразований в конкретных условиях, т.е. указано, какое количество дополнительных случаев новообразований возникнет в популяции, на которую действует (или действовал) токсикант, в сравнении с контрольной группой.

В табл. 10.1 [4] приведено распределение источников экологической опасности и риска по их вкладу в техногенную нагрузку на среду обитания.

Таблица 10.1

Распределение источников экологической опасности и риска по их вкладу в техногенную нагрузку на среду обитания

Источники экологической опасности и риска	Относительная доля, %
Тяжелые металлы (Hg, Cd, Se, Ni, As и др.)	28
Органические токсиканты (полициклические ароматические углеводороды и др.)	27
Смешанные отходы (неорганические и органические)	20
Пестициды	15
Радионуклиды (Cs 137 и др.)	6
Газы (диоксид серы, оксид азота, озон и др.)	3
Микроорганизмы, созданные генной инженерией	1

Техногенный риск по различным регионам России находится в пределах от $0,70 \cdot 10^{-5}$ до $1,88 \cdot 10^{-5}$ на человека в год, при этом среднее значение

этого риска для России в целом составляет $0,90 \cdot 10^{-5}$ на человека в год.

Оценку опасности и риска применения вещества проводят в процессе сопоставления информации о его дозе воздействия (экспозиции) и биологическом (токсическом) действии. Качественно риск характеризуют через природу неблагоприятных последствий, а количественно – через вероятность их возникновения. Он может быть также представлен и оценен как произведение

$$\text{Риск} = \text{экспозиция} \cdot \text{токсичность}. \quad (10.3)$$

Под экспозицией понимают количество химиката, приходящегося на одну мишень (организм, орган, ткань и т.д.), а под токсичностью – потенциальную опасность химиката, его способность причинить вред.

Риск потенциальный (Risk) – угроза возникновения неблагоприятных последствий для организма человека, определяемая как вероятность возникновения таких последствий при заданных условиях. Выражается в процентах или долях единицы. Риск представляет собой меру вероятности появления нарушений соответствующей тяжести. Это означает, что при анализе риска необходимо определить вероятность данной дозы воздействия (экспозиции), т. е. концентрации и длительности ее воздействия и на этой основе определить вероятность вредного влияния на организм. При токсикологических исследованиях человека стремятся определить риск нанесения вреда с точностью до единицы при объеме выборки 1 млн человек (хотя это возможно пока лишь для немногих исчерпывающе исследованных веществ).

В ходе оценки риска, измеряют действующие дозы токсикантов, находящихся в окружающей среде (экспозиционные дозы – ЭД), после чего их сравнивают с величинами безопасных доз и концентраций и на этом основании судят о степени риска воздействия.

Количественные соотношения между токсичностью химических веществ для человека и их содержанием в нормальном организме

Для выражения токсичности химического элемента А. А. Кистом была принята **относительная летальная токсичность (ОЛТ)**, численно равная отношению концентрации в нормальном организме к концентрации элемента при условии равномерного распределения всего количества введенного в организм элемента. Механизм токсического действия не учитывался. Принимая вес среднего человека равным 70 кг, вышеуказанные концентрации были пересчитаны на вес всего тела человека. В этом случае относительная летальная токсичность может быть определена следующим образом:

$$\text{ОЛТ} = \frac{Q_{\text{норм.}}}{Q_{\text{лет.}}}, \quad (10.4)$$

где $Q_{\text{норм.}}$ – количество химического элемента в нормальном организме, г;
 $Q_{\text{лет.}}$ – количество химического элемента, вызывающее летальный исход, г.

В табл. 10.2 приведены величины $Q_{\text{норм.}}$ и $Q_{\text{лет.}}$ для 17 химических элементов (см. также рис. 10.2) [4].

Таблица 10.2

Связь ОЛТ с содержанием элемента в норме

Элемент	$Q_{\text{норм.}}, \text{ г}$	$Q_{\text{лет.}}, \text{ г}$	ОЛТ
Фосфор	700	0,105	6667
Калий	77	0,49	157
Железо	1,4	1,4	1
Медь	0,07	0,7	0,1
Фтор	0,007	0,21	0,03
Хром	0,007	0,14	0,05
Мышьяк	0,007	0,7	0,01
Барий	0,021	2,1	0,01
Ртуть	0,0014	0,42	0,0033
Бор	0,007	2,8	0,0025
Кобальт	0,0014	1,4	0,001
Литий	0,0014	1,4	0,001
Марганец	0,007	7,0	0,001
Никель	0,0007	0,91	0,00077
Сурьма	0,0007	0,7	0,001
Серебро	0,0035	10,5	0,00033
Галлий	0,0007	2,8	0,00025

При анализе рис. 10.2 нетрудно заметить, что точки достаточно хорошо укладываются на прямую. Незначительное увеличение концентрации (содержания) макроэлемента приводит к гибели организма, т. е. относительная токсичность возрастает с увеличением концентрации (содержания) элемента. Так, для фосфора, калия, железа достаточно введения доз, создающих концентрацию элемента в 50-1000 раз меньше их нормальной концентрации. В то же время по отношению к таким токсичным элементам, как галлий, сурьма, серебро, ртуть, организм человека более толерантен и для гибели его необходимо создавать дополнительную концентрацию, превышающую нормальное содержание элемента почти в 1000 раз. Иными словами, элементы, присутствующие в организме в больших количествах по относительной токсичности более ядовиты, чем высокотоксичные элементы.

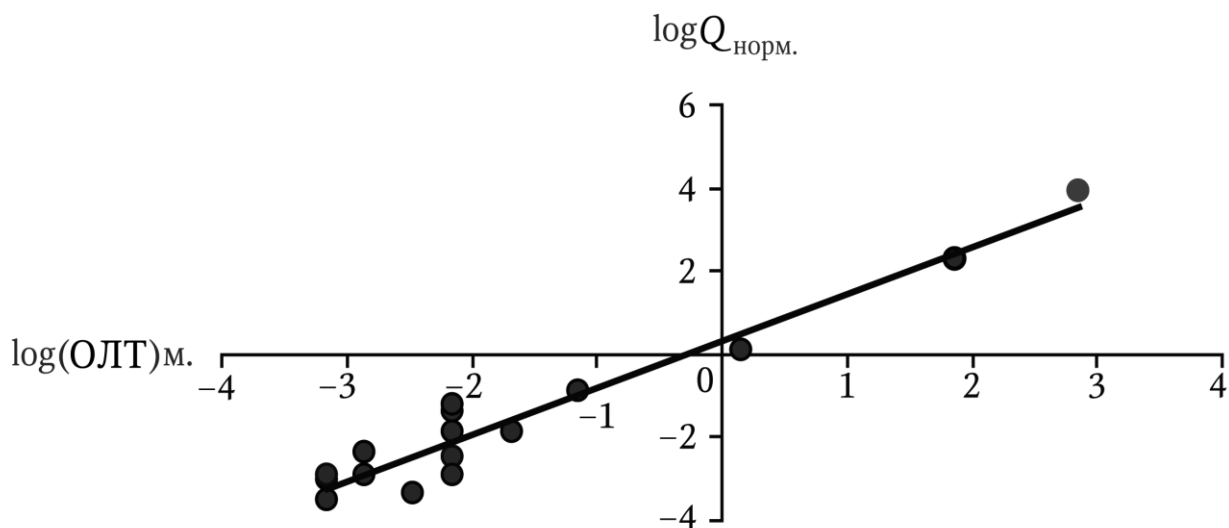


Рис. 10.2. Количественные соотношения между относительной летальной токсичностью химических элементов для человека и их содержанием в норме

По данным табл. 10.2 было выявлено следующее количественное соотношение между ОЛТ и содержанием в организме человека химического элемента в норме:

$$\log(\text{ОЛТ}) = 0,23 + 1,13 \cdot \log Q_{\text{норм.}} \quad (10.5)$$

где n (число химических элементов) = 17; $r = 0,97$; $r^2 = 0,94$; $m = 0,50$; $F_p = 231$; $F_r = 4,49$, где r – коэффициент корреляции; r^2 – коэффициент детерминации; m – стандартная ошибка; F_p и F_r – расчетное и табличное значения критерия Фишера.

Контрольные вопросы

1. Понятие «риск». Вероятность вредного воздействия ксенобиотиков и токсикантов.
2. Перечислите четыре этапа методологии оценки риска от воздействия токсикантов.
3. Порядок расчета и анализ индекса опасности, связанной с действием веществ на работающих.
4. На каком основании судят о степени риска воздействия действующих доз токсикантов, находящихся в окружающей среде?

11. ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

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

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

Наибольшую опасность при внешнем облучении представляют γ - и нейтронное излучение, то есть излучения, обладающие высокой проникающей способностью. Внешнему облучению может подвергаться весь организм (общее облучение) или отдельные органы (локальное облучение).

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

Организм человека не имеет органов чувств (или они пока неизвестны), которые способны информировать о воздействии радиации.

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

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

Биологическое действие радиации на живой организм начинается на клеточном уровне. Клетка животного состоит из клеточной мембраны, окружающей цитоплазму, в которой заключено более плотное ядро. Цитоплазма состоит из органических соединений биологического характера, образующих пространственную решетку, ячейки которой заполнены водой с растворенными в ней солями и относительно малыми молекулами липидов. Ядро считается наиболее чувствительной жизненно важной частью клетки, а основными его структурными элементами являются хромосомы. В основе строения хромосом находится молекула ДНК, в которой заключена наследственная информация организма. Отдельные участки ДНК, ответственные за оформление определенного элементарного признака, называются генами. Гены расположены в хромосомах в строго

определенном порядке, и любому организму соответствует определенный набор хромосом в любой клетке. У человека любая клетка содержит 23 пары хромосом. При делении клетки хромосомы удваиваются и в определенном порядке располагаются в дочерних клетках.

Ионизирующее излучение вызывает повреждение хромосом (хромосомные аберрации), что приводит к соединению разорванных концов в новые сочетания. Это вызывает изменение аппарата дочерних клеток, неодинаковых с исходными. Если стойкие хромосомные аберрации происходят в половых клетках, то это ведёт к **мутациям**, то есть появлению у облученных особей потомства с другими признаками. Мутации полезны, когда они приводят к повышению жизнестойкости организма, и вредны, когда они проявляются в виде различных врождённых пороков. Практика показывает, что при действии ионизирующих излучений вероятность возникновения полезных мутаций мала.

Необходимо отметить, что обнаружены непрерывно действующие в любой клетке процессы исправления химических повреждений в молекулах ДНК. ДНК достаточно устойчива по отношению к разрывам, вызываемым радиацией. Необходимо провести семь разрушений структуры ДНК, чтобы произошла мутация. Это указывает на высокую прочность генов.

Разрушение жизненно важных для организма молекул возможно не только при прямом их разрушении ионизирующим излучением, но и при *косвенном* действии, когда сама молекула не поглощает непосредственно энергию излучения, а получает ее от другой молекулы (растворителя), которая первоначально поглотила эту энергию. В этом случае радиационный эффект обусловлен вторичным влиянием продуктов радиолиза (разложения) растворителя на молекулы ДНК. Этот механизм объясняет теория радикалов. Повторяющиеся прямые попадания ионизирующих частиц в молекулу ДНК могут вызвать ее распад. Однако вероятность такого попадания меньше, чем попаданий в клетки воды, которая служит основным растворителем. Поэтому радиолиз воды ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$) с последующим образованием молекулярного водорода и перекиси водорода, имеет первостепенное значение в радиобиологических процессах. Наличие в системе кислорода усиливает эти процессы. Главную роль в развитии биологических изменений играют ионы и радикалы, которые образуются в воде вдоль траектории движения ионизирующих частиц.

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

Когда мутация происходит в клетке, она распространяется на все клетки нового организма, которые образовались путем деления. В результате возможно возникновение *генетических* эффектов. Вероятность того, что рожденный живым ребенок, имеющий генетические дефекты, доживет до возраста 1 года, в пять раз меньше, чем для нормальных детей.

Генетические нарушения можно разделить на два основных типа:

1) хромосомные аберрации, включающие изменения числа и структуры хромосом;

2) мутации в самих генах:

а) доминантные, проявляющиеся сразу же в первом поколении;

б) рецессивные, проявляющиеся лишь в том случае, если у обоих родителей мутантным является один и тот же ген (такие мутации могут не проявиться на протяжении поколений либо не обнаружится вообще).

Оба типа заболеваний (аномалий) могут привести к заболеваниям в последующих поколениях, а могут и не проявиться вовсе.

Помимо генетических, наблюдаются и так называемые *соматические* эффекты. Соматическая мутация распространяется только на определенный круг клеток, образовавшихся путем обычного деления из первичной клетки, претерпевшей мутацию.

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

К соматическим эффектам относят локальное повреждение кожи (лучевой ожог), катаракту глаз, повреждение половых органов (кратковременная или постоянная стерилизация) и др. Генетические эффекты обнаружить трудно, так как они действуют на малое число клеток и имеют длительный скрытый период.

Установлено, что не существует минимального уровня радиации, ниже которого мутаций не происходит. Проявление генетических эффектов мало зависит от мощности дозы, а определяется суммарной накопленной дозой независимо от того, получена она за 1 сутки или 50 лет. Полагают, что генетические эффекты не имеют дозового предела. Генетические эффекты определяются только коллективной дозой, а выявление эффекта у отдельного индивидуума практически не предсказуемо.

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

Наиболее весомый из всех естественных радиоактивных источников – радон – бесцветный газ, не имеющий вкуса и запаха, в 7,5 раз тяжелее воздуха.

Общая классификация радиоактивных изотопов по группам их радиотоксичности приведена в табл. 11.1 [41].

Таблица 11.1

Классификация радиоизотопов по группам радиотоксичности

Группа радиотоксичности	Радиоактивные изотопы	Предельно допустимая активность, не требующая разрешения СЭС, Бк
А (особо высокая радиотоксичность)	^{210}Pb , ^{210}Po , ^{211}At , ^{226}Ra , ^{227}Ac , ^{228}Th , ^{230}Th , ^{231}Pa , ^{232}U , ^{237}Np , ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{242}Pu , ^{244}Pu , ^{241}Am , ^{242}Cm , ^{252}Gf и др.	$3,7 \cdot 10^6$
Б (высокая радиотоксичность)	^{90}Sr , ^{106}Ru , ^{124}Sb , ^{126}I , ^{124}Ce , ^{210}Bi , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{230}Pa , ^{235}U , ^{241}Pu и др.	$3,7 \cdot 10^7$
В (средняя радиотоксичность)	^{22}Na , ^{24}Na , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{45}Ca , ^{47}Sc , ^{52}Mn , ^{54}Mn , ^{59}Fe , ^{57}Co , ^{60}Co , ^{63}Ni , ^{65}Zn , ^{72}Ga , ^{73}As , ^{82}Br , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{95}Zr , ^{95}Nb , ^{99}Tc , ^{110}Ag , ^{133}I , ^{137}Cs , ^{140}Ba , ^{140}La , ^{141}Ce , ^{182}Ta , ^{181}W , ^{185}W , ^{203}Pb , ^{206}Bi и др.	$3,7 \cdot 10^8$
Г (малая радиотоксичность)	^7Be , ^{14}C , ^{38}Cl , ^{51}Cr , ^{55}Fe , ^{64}Cu , ^{69}Zn , ^{71}Ge , ^{97}Zr , ^{136}Cs , ^{191}Pt , ^{197}Hg , ^{200}Tl и др.	$3,7 \cdot 10^9$
Д (крайне малая радиотоксичность)	^3H	$3,7 \cdot 10^{10}$

Активность – мера количества радиоактивного вещества, выраженная числом актов ядерных превращений в единицу времени.

Единицы измерения радиоактивности. *Беккерель* (Бк) – одно ядерное превращение в секунду. *Кюри* (Ки) – внесистемная единица измерения активности. Это активность такого количества вещества, в котором происходит $3,7 \cdot 10^{10}$ актов распада в секунду ($1 \text{ Ки} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Бк}$).

Ионизирующая способность радиоактивного излучения характеризуется также *дозой* – энергией, передаваемой излучением облучаемой массе вещества.

Экспозиционная доза характеризует ионизирующую способность излучений в воздухе. За единицу экспозиционной дозы принят *кулон на ки-*

лограмм (Кл/кг), когда в 1 кг сухого атмосферного воздуха образуются ионы, несущие заряд в 1 Кл.

Рентген (Р) – экспозиционная доза, при которой в 1 см^3 воздуха образуется $2,08 \cdot 10^9$ пар несущих заряд ионов ($1 \text{ Р} = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ Кл/кг}$).

Поглощенная доза излучения в тканях измеряется в *радах* (рад) ($1 \text{ рад} = 100 \text{ эрг/г} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ Дж/кг}$). Для β -, γ - и рентгеновского излучения 1 рад равен приблизительно 1 бэр. Для α -излучения 1 рад эквивалентен 10-20 бэр.

В системе СИ в качестве единицы поглощенной дозы принят *грей* (Гр) ($1 \text{ Гр} = 1 \text{ Дж/кг} = 100 \text{ рад}$).

Для учета биологической эффективности различных излучений введено понятие «*эквивалентная доза*». Это одна из основных дозиметрических единиц в области радиэкологии, радиобиологии и радиационной безопасности.

Эквивалентная доза – это произведение поглощенной дозы данного вида ионизирующего излучения на соответствующий *коэффициент качества излучения* (k), отражающий способность данного вида излучения повреждать ткани организма. За единицу эквивалентной дозы принимают *бэр* – биологический эквивалент рентгена. Эта единица служит для измерения степени биологического повреждения, вызываемого ионизирующим излучением. Бэр учитывает относительную биологическую эффективность энергии, поглощенной живой тканью ($1 \text{ бэр} = 1 \text{ рад} \cdot k$). Один бэр приблизительно равен одному рентгену ($1 \text{ Р} = 0,88 \text{ бэр}$) и производит то же биологическое действие.

В системе СИ единица эквивалентной дозы – *зиверт* (Зв) ($1 \text{ Зв} = 100 \text{ бэр} = 1 \text{ Гр} \cdot k$). При определении эквивалентной дозы ионизирующего излучения используют следующие значения коэффициента качества: рентгеновское и γ -излучение – 1; β -излучение – 1; тепловые (медленные) нейтроны – 2; быстрые нейтроны – 10; α -излучение – 10-20. Указанные единицы измерения радиации для удобства их количественного выражения часто используют с приставками – кило- (k) (10^3), милли- (m) (10^{-3}), микро- (μk) (10^{-6}) или нано- (n) (10^{-9}).

Летальная доза (LD) – доза, определяющая процент смертности после радиационного облучения. Например, LD_{50} – доза, после получения которой погибает 50 % облученных. $LD_{50/30}$ означает, что в результате облучения погибнет 50 % облученных в течение 30 сут. Для людей доза $LD_{50/30}$ находится в пределах 4-5 Зв (400-500 бэр).

Для случаев возникновения радиационных аварий были разработаны *временно допустимые уровни* (ВДУ) и *допустимые уровни* (ДУ) поступления радионуклидов внутрь организма с учетом интегральных поглощенных доз за ряд последующих лет. ВДУ активности радиоактивных

веществ в продуктах питания в этих условиях рассчитывают исходя из того, что интегральные дозы облучения тела человека не должны превышать 0,1 Зв/год, а дозы облучения щитовидной железы – 0,3 Зв/год.

Принятые комиссией Codex Alimentarius ФАО/ВОЗ допустимые уровни радиоактивных веществ в загрязненных пищевых продуктах, реализуемых на международном рынке и предназначенных для всеобщего потребления, составляют: для цезия и йода – 1000 Бк/кг, для стронция – 100 Бк/кг, для плутония и америция – 1 Бк/кг. Для молока и продуктов детского питания допустимые уровни активности составляют: для цезия – 1000 Бк/кг, для стронция и йода – 100, для плутония и америция – 1 Бк/кг. По мнению ВОЗ, предлагаемые уровни основаны на критериях, обеспечивающих охрану здоровья и безопасность населения.

Наиболее чувствительны к облучению кроветворная ткань, незрелые форменные элементы крови, лимфоциты, железистый аппарат кишок, половые железы, эпителий кожи и хрусталик глаза, менее чувствительны – хрящевая и фиброзная ткани, паренхима внутренних органов, мышцы и нервные клетки.

Поражающее действие ионизирующего излучения зависит от следующих факторов:

1) *дозы* (количественный характер зависимости: чем больше доза, тем выше поражающее действие);

2) *характеристики мощности дозы радиационного воздействия* (одно и то же количество энергии излучения, поглощенной клеткой, вызывает тем большее повреждение биологических структур, чем короче срок облучения; большие дозы воздействия, растянутые во времени, вызывают существенно меньшие повреждения, чем те же дозы, поглощенные за короткий срок).

Таким образом, эффект облучения зависит от величины поглощенной дозы и временного распределения ее в организме. Облучение может вызвать повреждения от незначительных, не дающих клинической картины, до смертельных.

Однократное острое, а также пролонгированное, дробное или хроническое облучение увеличивает риск отдаленных эффектов – рака и генетических нарушений.

Острое облучение в дозе 0,25 Гр еще не приводит к заметным изменениям в организме. При дозе 0,25-0,50 Гр наблюдаются изменения показателей крови и другие незначительные нарушения. Доза 0,5-1 Гр вызывает более значительные изменения показателей крови – снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов, изменение показателей обмена, иммунитета, вегетативные нарушения. *Пороговой дозой*, вызывающей острую лучевую болезнь, принято считать 1 Гр.

Нормы радиационной безопасности приведены в НРБ-99/2009 и применяются для обеспечения безопасности человека во всех условиях воздействия на него ионизирующего излучения искусственного или природного происхождения.

Контрольные вопросы

1. Чем определяется опасность внешнего и внутреннего облучения?
2. Что такое мутация?
3. Какие эффекты возможны при действии ионизирующего излучения на организм человека?
4. Существует ли пороговая доза для генетических эффектов?
5. От каких основных факторов зависит поражающее действие ионизирующего излучения?

12. МЕТОДОЛОГИЯ ОКАЗАНИЯ ПЕРВОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ

Важнейшую роль играет время оказания первой неотложной помощи. При оказании неотложной помощи необходимо:

- прекратить дальнейшее поступление яда в организм;
- вывести из организма еще не всосавшуюся часть яда;
- связать или обезвредить яд и затруднить его дальнейшее всасывание;
- обезвредить всосавшуюся часть яда путем введения антидота или проведения гемосорбции;
- обеспечить осуществление основных жизненно важных функций.

При опросе пострадавшего или его окружающих необходимо, по возможности, выяснить, чем вызвано и когда произошло отравление, каким путем и в каком количестве поступил яд в организм.

В зависимости от пути поступления яда принимают различные меры для прекращения дальнейшего проникновения его в организм. Если яд попал в организм с вдыхаемым воздухом, следует немедленно удалить пострадавшего из атмосферы, где произошло отравление. После чего необходимо снять одежду, которая может быть дополнительным источником токсического вещества, расстегнуть воротник, пояс, освободить от всего, что может мешать свободному дыханию. Не следует начинать каких-либо терапевтических мероприятий до удаления пострадавшего из зараженной атмосферы (за исключением инъекции антидота фосфорорганических соединений с помощью шприц-тюбика), ибо дальнейшее пребывание в зоне воздействия яда может ухудшить состояние больного и небезопасно для лиц, оказывающих помощь.

В случае попадания яда на кожу или видимые слизистые оболочки следует немедленно смыть его водой, лучше теплой, с мылом либо удалить механически, не размазывая, ватным тампоном с последующим смытием водой и обезвреживанием.

Для обезвреживания веществ, разрушающихся в щелочной среде (например фосфорорганических соединений), используют 5-10%-ные растворы нашатырного спирта или гидрокарбоната натрия, 2-5%-ные растворы хлорамина. Некоторые хлорорганические соединения могут быть удалены с кожи органическими растворителями.

При поступлении яда в организм через рот необходимо как можно быстрее промыть желудок. Промывание с помощью зонда способствует более полному удалению яда из желудка. Однако, поскольку эта процедура может осуществляться только медицинским работником (врачом, фельдшером, медсестрой), в порядке первой доврачебной помощи и самопомощи рекомендуется удаления яда вызыванием рвоты. Последняя мо-

жет быть вызвана рефлекторно путем раздражения задней стенки глотки и корня языка, надавливанием на надчревную область или путем применения рвотных средств.

Не следует давать пить солевой раствор при отравлении кислотами, щелочами и другими веществами, вызывающими ожог.

Наряду с механическим удалением яда из желудка, применяют различные способы связывания и обезвреживания его. Наиболее универсальным является *адсорбция* (поглощение) активированным углем. Уголь хорошо адсорбирует алкалоиды, гликозиды, многие жидкие синтетические органические соединения, ядовитые газы и пары, соли тяжелых металлов: 20-30 г (1-2 столовые ложки активированного угля размешивают в 100 г воды и дают выпить за 5-10 мин до промывания желудка. Для промывания желудка также лучше использовать воду, содержащую активированный уголь (на 1 л 1-2 столовые ложки).

Замедлить всасывание яда можно и с помощью обволакивающих средств (растительных слизей, киселя, желе, водной взвеси крахмала или муки, молока, взбитого яичного белка).

Обволакивающие средства, содержащие жиры, не применяются при отравлении фосфором, анилином и другими ядами, растворяющимися в жирах. Показаны при отравлениях кислотами, щелочами, солями тяжелых металлов. Наряду с принципом физического связывания для предупреждения всасывания ядов из желудка используют их химическое связывание или нейтрализацию. При этом стараются употреблять вещества, взаимодействующие с ядом в пробирке и переводящие его в неактивную форму. При принятии внутрь веществ, разрушающихся в щелочной среде (например, фосфорорганических соединений), назначают щелочные растворы (1-2%-ный раствор гидрокарбоната натрия NaHCO_3 или взвесь окиси магния MgO). Эти вещества дают выпить пострадавшему перед промыванием и используют для промывания желудка.

Одним из способов обезвреживания является перевод растворимых соединений в плохо всасывающиеся, нерастворимые. С помощью белков (молоко) соединения щелочных металлов переводятся в нерастворимые альбуминаты металлов. Однако не следует ограничиваться только использованием этих средств, так как альбуминаты могут снова растворяться при наличии хлорида натрия и освободить токсическое начало.

13. КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАНИЯ

КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ 1

Классификация вредных веществ и отравлений

1. **Токсикокинетика и токсикодинамика – разделы токсикологии**

- а) теоретической;
- б) профилактической;
- в) клинической.

2. **Классификация вредных веществ по назначению насчитывает**

- а) 6 групп;
- б) 4 группы;
- в) 8 групп.

3. **Бензол относится:**

- а) к неорганическим соединениям;
- б) органическим соединениям;
- в) элементарноорганическим соединениям.

4. **Дыхательные пути – основной путь поступления ядов в организм**

- а) при стихийных бедствиях;
- б) в быту;
- в) на производстве.

5. **Мутагенные, канцерогенные, сенсибилизирующие вредные вещества – группы из классификации**

- а) по степени опасности;
- б) по избирательной токсичности;
- в) по характеру действия на организм.

6. **Наибольшую опасность представляют вещества**

- а) I-го класса опасности;
- б) 4-го класса опасности;
- в) 5-го класса опасности.

7. **Гербициды предназначены для уничтожения**

- а) растений;
- б) личинок насекомых;
- в) сорных видов рыб.

8. **Аттрактанты предназначены:**

- а) для привлечения насекомых;
- б) отпугивания насекомых;
- в) уничтожения насекомых.

9. **Какой из названных критериев не используется для классификации пестицидов:**

- а) тератогенность;

- б) эмбриотоксичность;
 - в) фиброгенность?
10. Для удаления листьев с растений используют
- а) репелленты
 - б) дефолианты;
 - в) ихтиоциды.
11. Пестициды, разлагающиеся в течение 15 дней, относятся
- а) к малостойким;
 - б) стойким;
 - в) очень стойким.
12. Период полураспада стойких пестицидов
- а) 1-2 года;
 - б) 1-6 мес.;
13. Среди производственных отравлений преобладают
- а) пероральные;
 - б) ингаляционные;
 - в) перкутантные.
14. При перкутантных отравлениях вредные вещества попадают в организм
- а) через желудочно-кишечный тракт;
 - б) кожу;
 - в) дыхательные пути.

КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ 2

Параметры и основные закономерности токсикометрии

1. Какой из приведенных параметров токсикометрии не относится к экспериментальным
- а) CL_{50} ;
 - б) DL_{100} ;
 - в) Z_{ch} ?
2. Степень токсичности – величина, обратная
- а) средней смертельной дозе;
 - б) абсолютно смертельной дозе;
 - в) коэффициенту кумуляции.
3. Какой параметр имеет наибольшее значение для одного и того же вещества
- а) CL_{50} ;
 - б) CL_{100} ;
 - в) Lim_{Ch} ?
4. Какой параметр имеет наименьшее значение для одного и того же вещества

а) Lim_{Ch} ;

б) Lim_{ac} ;

в) DL_{50} ?

5. О выраженной способности вещества к кумуляции свидетельствует коэффициент кумуляции

а) от 1 до 3;

б) от 3 до 5;

в) более 5.

6. Коэффициент кумуляции менее 1 свидетельствует о способности вещества к кумуляции

а) выраженной;

б) слабой;

в) сверхкумуляции .

7. Укажите правильную формулу:

а) $KBIO = CL_{50} / C_{20}$;

б) $KBIO = C_{20} / CL_{50}$;

в) $KBIO = C_{20} / CL_{100}$.

8. Чем больше Z_{ch} , тем

а) больше опасность развития хронического отравления;

б) меньше опасность развития острого отравления;

в) больше опасность развития острого отравления.

9. Чем уже Z_{ac} , тем

а) больше опасность развития хронического отравления;

б) больше опасность развития острого отравления;

в) меньше опасность развития острого отравления.

10. Z_{biol} позволяет судить

а) о способности к кумуляции;

б) об опасности развития хронического отравления;

в) об опасности развития острого отравления.

11. При увеличении KBIO коэффициент запаса

а) увеличивается;

б) уменьшается;

в) остается неизменным.

12. ПДК рассчитывают

а) по Lim_{Ch} ;

б) CL_{50} ;

в) Lim_{ac} .

13. Для определения класса опасности используют

а) 8 показателей;

б) 7 показателей;

в) 5 показателей.

14. ПДК в воздухе рабочей зоны

- а) больше, чем в воздухе населенных мест;
- б) меньше, чем в воздухе населенных мест;
- в) равна ПДК в воздухе населенных мест.

15. ОБУВ – это

- а) обязательный безопасный уровень выбросов;
- б) ориентировочно безопасный уровень воздействия;
- в) оценка базового уровня выбросов.

16. При установлении класса опасности определяющим является

- а) показатель, свидетельствующий о наибольшей опасности;
- б) CL_{50} ;
- в) $ПДК_{р.з.}$

КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ 3

Токсикокинетика

1. Токсикокинетика изучает

- а) действие вещества на организм;
- б) действие организма на вещество;
- в) пути поступления веществ в организм.

2. Какой вид транспорта веществ через мембраны не требует затрат энергии?

- а) пиноцитоз;
- б) диффузия;
- в) активный транспорт.

3. Скорость диффузии

- а) прямо пропорциональна площади мембраны;
- б) обратно пропорциональна площади мембраны;
- в) не зависит от площади мембраны.

4. Ингаляционный путь поступления ядов в организм наиболее часто встречается

- а) на производстве;
- б) в быту;
- в) при стихийных бедствиях.

5. При работе в атмосфере нереагирующих газов скорость насыщения крови ядом

- а) сначала велика, затем падает;
- б) сначала мала, затем возрастает;
- в) постоянна.

6. При работе с реагирующими газами опасность развития отравления

- а) тем больше, чем дольше длится работа;
- б) тем меньше, чем дольше длится работа;
- в) не зависит от времени.

7. Всасывание ядов происходит в основном

- а) в полости рта;
- б) желудке;
- в) тонком кишечнике.

8. Чем больше летучесть, тем

- а) меньше яда всасывается через кожу;
- б) больше яда всасывается через кожу;
- в) меньше опасность развития ингаляционного отравления.

9. Наиболее важным средством транспортировки ядов в организме является

- а) лимфа;
- б) кровь;
- в) урина.

10. Количество внеклеточной жидкости

- а) больше, чем внутриклеточной;
- б) меньше, чем внутриклеточной;
- в) равно количеству внутриклеточной.

11. Растворимость неэлектролитов в жирах

- а) способствует проникновению в клетки;
- б) затрудняет проникновение в клетки;
- в) не влияет на проникновение в клетки.

12. Реакции биотрансформации происходят в основном в присутствии

- а) витаминов;
- б) ферментов;
- в) эритроцитов.

13. Основным местом биотрансформации являются клетки

- а) почек;
- б) печени;
- в) мозга.

14. Реакции 1-й фазы биотрансформации не включают

- а) гидролиз;
- б) конденсацию;
- в) окисление.

15. Главный орган выведения вредных веществ - это

- а) почки;
- б) печень;
- в) легкие.

16. Чем меньше коэффициент растворимости в воде летучего вещества:

- а) тем быстрее происходит его выделение через легкие;
- б) тем медленнее происходит его выделение через легкие;
- в) тем быстрее происходит его выделение через почки.

КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ 4

Факторы, определяющие развитие отравлений

1. Видовая чувствительность, половая принадлежность, влияние биоритмов относятся к факторам

- а) основным, относящимся к ядам;
- б) основным, характеризующим пострадавшего;
- в) дополнительным, влияющим на пострадавшего.

2. Температура, влажность, шум, вибрация относятся к факторам

- а) основным, относящимся к ядам;
- б) дополнительным, относящимся к «токсической ситуации»;
- в) дополнительным, влияющим на пострадавшего.

3. К основным факторам, относящимся к ядам, не принадлежат

- а) физико-химические свойства;
- б) способ и скорость поступления яда в организм;
- в) возможность развития аллергии и токсикомании.

4. Наибольшим наркотическим действием обладает

- а) C_5H_{12} ;
- б) C_6H_{14} ;
- в) C_8H_{18} .

5. Наркотическое действие усиливается в ряду

- а) C_2H_5OH , C_3H_7OH , C_4H_9OH ;
- б) C_4H_9OH , C_3H_7OH , C_2H_5OH ;
- в) C_4H_9OH , C_2H_5OH , C_3H_7OH .

6. Наибольшей биологической активностью обладает

- а) $CH \equiv CH$;
- б) $CH_3 - CH_3$;
- в) $CH_2 = CH_2$.

7. С увеличением кратности связей наркотическое действие

- а) уменьшается;
- б) возрастает;
- в) не меняется.

8. Введение в нитросоединения бензола атома хлора

- а) увеличивает токсичность;
- б) уменьшает токсичность;
- в) не влияет на токсичность.

9. Привыкание

- а) возникает только к отдельным ядам;
- б) возникает в какой-то мере ко всем ядам;
- в) к ядам не возникает никогда.

10. Наиболее благополучное состояние организма характерно

- а) для начальной фазы хронического отравления;
- б) второй фазы хронического отравления;
- в) третьей фазы хронического отравления.

11. Какая теория не относится к объяснению механизма привыкания

- а) ферментативная;
- б) метаболическая;
- в) оккупационная?

12. При аддитивном действии токсичных веществ суммарный эффект

- а) больше суммы эффектов действующих компонентов;
- б) равен сумме эффектов действующих компонентов;
- а) меньше суммы эффектов действующих компонентов.

13. При потенцированном действии токсичных веществ суммарный эффект

- а) больше суммы эффектов действующих компонентов;
- б) меньше суммы эффектов действующих компонентов;
- а) равен сумме эффектов действующих компонентов.

14. Суммарный эффект меньше суммы эффектов действующих компонентов

- а) при потенцированном действии;
- б) независимом действии;
- в) антагонистическом действии.

15. При аддитивном действии должно соблюдаться условие

а) $\sum_{i=1}^n \frac{C_i}{ПДК_i} \leq 1$; б) $\sum_{i=1}^n \frac{C_i}{ПДК_i} \geq 1$; в) $\sum_{i=1}^n \frac{ПДК_i}{C_i} \leq 1$.

16. При сочетанном действии шум и вибрация

- а) усиливают токсичное действие вредных химических веществ;
- б) уменьшают токсичное действие вредных химических веществ;
- в) не влияют на силу действия вредных химических веществ.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 1

Определение класса опасности вредных веществ

Цель практического занятия – освоение теоретических знаний и получения навыков по определению класса опасности вредных веществ.

Порядок выполнения работы

Перед началом работы внимательно изучить пп. 5.1-5.3 учебного пособия и ознакомиться с содержанием ГОСТ 12.1 007-76* Система стандартов безопасности труда (ССБТ) «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

Каждый студент выполняет задание по своему варианту.

Номер варианта выдается преподавателем и состоит из двух цифр. Первая цифра соответствует номеру первого вещества из таблицы с исходными данными, вторая – номеру второго вещества.

Для этих двух веществ следует:

- 1) определить класс опасности по показателям токсикометрии, назвать определяющий показатель;
- 2) указать название и единицы измерения приведенных показателей токсикометрии;
- 3) определить порог однократного действия Lim_{ac} ;
- 4) подсчитать порог хронического действия Lim_{ch} ;
- 5) определить летучесть;
- 6) определить зону биологического действия Z_{biol} ;
- 7) указать, какое вещество более опасно в плане развития острых и хронических заболеваний.

Исходные данные для расчетов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Исходные данные для расчетов

№ вещества	ПДК _{р.з}	DL ₅₀ ^Ж	DL ₅₀ ^К	CL ₅₀	Z _{ac}	Z _{ch}	КВИО
1	0,15	26	90	100	3	30	216
2	20	14	400	1700	14	6	58
3	14	48	520	620	16	8	75
4	17	225	2200	3000	5	7	32
5	0,06	200	50	5500	18	4	318
6	800	1500	3000	60000	58	2,5	2,4
7	0,02	360	240	400	13	3	340
8	1	4500	160	4800	65	1	26
9	3	380	690	456	79	27	2,0
10	0,8	50	45	720	4	31	1,0

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 2

Комбинированное действие вредных веществ

Целью данного занятия является изучение условий безопасности в случае одновременного присутствия в воздухе рабочей зоны нескольких вредных химических веществ. В реальных условиях производства такая ситуация встречается наиболее часто.

Порядок выполнения работы

1. Изучить п. 3.4 учебного пособия «Комбинированное действие токсичных веществ. Формы воздействия».

2. Решить предложенные задания по определению фактических и предельно допустимых концентраций веществ.

Номер варианта для решения задачи выдается преподавателем.

ЗАДАНИЕ 1

В воздухе рабочей зоны одно временно присутствуют три вредных вещества однонаправленного действия. Даны фактические концентрации (C_1 и C_2) первых двух из этих веществ. Определить, какой должна быть фактическая концентрация третьего вещества, чтобы соблюдались условия безопасности. ПДК вредных веществ выбрать из справочной литературы или приложения 1.

Исходные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

Исходные данные для расчетов

№ варианта	Комбинации веществ с эффектом суммации	C_1 , мг/м ³	C_2 , мг/м ³
1	2	3	4
1	Азота диоксид, гексан, углерода оксид	0,6	20
2	Азота диоксид, гексан, серы диоксид	0,8	60
3	Углерода оксид, азота диоксид, гексан,	5	1
4	Азота диоксид, серы диоксид, углерода оксид	1	3
5	Азота диоксид, серы диоксид, фенол	0,5	4
6	Аммиак, сероводород, формальдегид	5	1,5
7	Аммиак, формальдегид и сероводород	4	0,6
8	Аммиак, формальдегид и сероводород	0,25	3
9	Озон, азота диоксид и формальдегид	0,03	1
10	1,2-дихлорпропан, 1,2,3-трихлорпропан, тетрахлорэтилен	2	1
11	Сернокислые медь, кобальт и серы диоксид	0,2	0,005
12	Сернокислые медь, кобальт, никель	0,3	0,002
13	Сернокислые кобальт, никель и серы диоксид	0,003	0,1
14	Кислоты соляная, серная и азотная	2	0,4

1	2	3	4
15	Кислоты серная, соляная и азотная	0,3	1
16	Кислоты азотная, соляная и серная	0,9	1,5
17	Фурфурол, метиловый и этиловый спирты	0,1	2
18	Метиловый и этиловый спирты, фурфурол	1	200
19	Фурфурол, этиловый и метиловый спирты	0.2	300
20	Серы диоксид, углерода оксид и пыль кварцсодержащая	3	7

ЗАДАНИЕ 2

В цехе соблюдаются условия безопасности по требованиям к воздуху рабочей зоны. Известны концентрации двух веществ аддитивного действия, присутствующих в воздухе, и ПДК одного из них.

В каких пределах находится ПДК второго вещества? Соответствует ли полученный результат требованиям нормативных документов?

Исходные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

Исходные данные для расчетов

№ варианта	C_1	C_2	ПДК ₁
1	25	40	50
2	4	11	12
3	18	0,5	40
4	30	0,6	100
5	24	120	150
6	0,8	15	1
7	4	0,8	10
8	8	15	20
9	17	82	50
10	0.7	13	1

№ варианта	C_1	C_2	ПДК ₁
11	0.03	10	0,5
12	36	2	50
13	0.9	5	2
14	94	6	1000
15	1	0,2	4
16	2	1	5
17	5	56	10
18	34	12	50
19	63	48	100
20	7	9	15

ЗАДАНИЕ 3

Даны два вещества однонаправленного действия и их фактические концентрации.

Выяснить, выполняются ли требования безопасности к воздуху рабочей зоны. Исходные данные приведены в табл. 1.

ПДК веществ взять из нормативной литературы.

Исходные данные для расчетов

№ варианта	Названия веществ	C ₁	C ₂
1	Гидросульфид (сероводород) и углерод дисульфид (сероуглерод)	2	2
2	Аммиак и формальдегид	9	0,3
3	Мышьяка триоксид и германий	0,007	1
4	Аммиак и гидросульфид (сероводород)	18	1
5	Ацетальдегид и этенилацетат (винилацетат)	2	3
6	Бензол и ацетофенон	4	0,1
7	Бромметан и сероуглерод	3	2
8	Гидросульфид (сероводород) и аммиак	0,6	10
9	Гидросульфид (сероводород) и формальдегид	0,7	0,3
10	Диванадия пентоксид и серы диоксид	0,2	3
11	Азота диоксид, углерода оксид	1	16
12	Серы диоксид и никель металлический	7	0,04
13	Серы диоксид и серная кислота	6	4
14	Циклогексан и бензол	40	2,5
15	Серы диоксид и фенол	6	0,1
16	Серы диоксид, углерода оксид	8	12
17	Уксусная кислота и ацетангидрид	3	1
18	Фенол и метилфенилкетон (ацетофенон)	0,2	4
19	Формальдегид и гидрохлорид (соляная кислота)	0,4	2
20	Гексан, углерода оксид	28	9

ЗАДАНИЕ 4

В воздухе рабочей зоны одновременно присутствуют диоксид азота и оксид углерода. Фактическая концентрация одного вещества известна.

Определить, какой должна быть концентрация другого, чтобы соблюдались условия безопасности. Указать, каким видом комбинированного действия обладают эти вещества.

Исходные данные приведены в табл. 1.

Исходные данные для расчетов

№ варианта	Концентрация NO ₂	Концентрация СО
1	3,0	-
2	1,5	-
3	2,0	-
4	0,7	-
5	0,5	-
6	0,6	-
7	4,0	-
8	4,5	-
9	3,5	-
10	2,5	-

№ варианта	Концентрация NO ₂	Концентрация СО
11	-	10
12	-	11
13	-	15
14	-	5
15	-	4
16	-	12
17	-	7
18	-	8
19	-	16
20	-	18

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 3

Санитарно - гигиеническое нормирование.

Расчет ПДК_{р.з} по физико - химическим константам

Целью работы является изучение принципов гигиенического нормирования и разновидностей ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны и в окружающей природной среде.

Задание и порядок работы

1. Изучить раздел «Санитарно-гигиеническое нормирование. Принципы гигиенического нормирования» главы 4 учебного пособия.
2. Выписать все виды ПДК для различных сред.
3. Пользуясь нормативной литературой, сравнить ПДК одного и того же вещества (по варианту задания) для воздуха рабочей зоны, атмосферного воздуха населенных мест, воды и почвы. Объяснить их различия.
4. Определить ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны (ПДК_{р.з}) расчетными методами. Для решения использовать формулы (1) – (7).

Расчет ПДК_{р.з} по физико-химическим константам

При отсутствии данных о токсичности химических соединений расчет ориентировочных значений ПДК может быть произведен по их физико-химическим константам. Оценка формул, рассчитанных по этим показателям, показывает большее несовпадение последних с узаконенными величинами ПДК, чем при расчете по токсикологическим показателям. Следует отметить, что производить расчеты по формулам (1) – (7) можно

лишь для тех органических веществ, физико-химические константы которых укладываются в следующие границы:

Молекулярная масса M от 30 до 300.

Плотность ρ , г/см³ от 0,6 до 2,0.

Температура кипения $t_{\text{кип}}$, °С от -100 до +300.

Температура плавления $t_{\text{пл}}$, °С от -190 до +180.

Показатель преломления n_D от 1,3 до 1,6.

В основании формул (1) – (7) находится одна из физико-химических констант:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = -0,058 \sigma + 1,12 + \lg M; \quad (1)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = -10 n_D + 14,2 + \lg M; \quad (2)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = -0,012 t_{\text{пл}} - 1,2 + \lg M; \quad (3)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = -0,01 M + 0,4 + \lg M; \quad (4)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = -0,01 t_{\text{кип}} + 0,6 + \lg M; \quad (5)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,48 \lg \rho - 1,0 + \lg M; \quad (6)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = -2,2 \rho + 1,6 + \lg M. \quad (7)$$

Для получения более достоверных результатов необходимо произвести расчет по нескольким показателям, а затем найти среднее логарифмическое значение $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$. В качестве исходных переменных величин целесообразно брать **поверхностное натяжение σ** и **температуру плавления $t_{\text{пл}}$** . Менее точные значения $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$ получаются при учете поверхностного натяжения σ и плотности ρ и, наконец, еще менее точные – при использовании плотности ρ и температуры плавления $t_{\text{пл}}$.

Для веществ с резко выраженными специфическими и неспецифическими свойствами ориентировочные значения $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$ значительно отклоняются от узаконенных. Для веществ неспецифического действия, т. е. обладающих, как правило, низкой химической активностью, расчетные величины оказываются заниженными, а у веществ с преимущественно специфическим действием и выраженной химической активностью рассчитанные $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$ часто оказываются весьма завышенными. Последнее обстоятельство наиболее опасно, так как может ориентировать исследователей на принятие значений ПДК, представляющих опасность для работающих.

Приведем поправки, которые необходимо учитывать при расчете $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$ для некоторых групп химических соединений:

Химические соединения	lg ПДК _{р.з}
Насыщенные алифатические углеводороды	+0,5
Насыщенные кетоны, спирты, простые и сложные эфиры жирного ряда	+0,5
Циклические насыщенные углеводороды с бензольным кольцом (за исключением бензола и первых членов ряда)	+0,5
Соединения с тройной связью в прямой цепи	-0,5
Амины жирного ряда	-1,0
Анилин и его производные	-1,0
Ангидриды кислот	-1,0
Циклические соединения, содержащие в боковой цепи группу NO ₂	-1,0
Соединения с группой NO ₂ в прямой цепи	-1,0
Соединения с двойной или тройной связью вместе с активными элементами или группой (Cl, Br, F, NO ₂ , OH) в прямой цепи	-1,0
Вещества, содержащие эпоксигруппу	-1,5
Фосфорорганические соединения	-1,5
Альдегиды	-1,5
Соединения, отщепляющие группу CN	-2,0

Пример расчета ПДК_{р.з}

Физические константы паров оксида этилена имеют следующие значения:

$$M = 44; \rho = 0,887 \text{ г/см}^3; t_{\text{кип}} = 10,7^\circ\text{C}.$$

Расчет производим по формулам (4), (5), (7):

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = -0,01 M + 0,4 + \lg M = -0,01 \cdot 44 + 0,4 + 1,64 = 1,60;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = -0,01 t_{\text{кип}} + 0,6 + \lg M = -0,01 \cdot 10,7 + 0,6 + 1,64 = 2,13 ;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = -2,2 \cdot \rho + 1,6 + \lg M = -2,2 \cdot 0,887 + 1,6 + 1,64 = 1,29.$$

$$\text{Средний } \lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = (1,60 + 2,13 + 1,29) : 3 = 1,67$$

Для соединений, содержащих эпоксигруппу, предусмотрена поправка, равная 1,5:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 1,67 - 1,5 = 0,17;$$

$$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 1,48 \approx 1,5 \text{ мг/м}^3 \text{ (узаконенная ПДК}_{\text{р.з}} = 1 \text{ мг/м}^3)$$

Варианты заданий

№ варианта	Название	Формула	Молекулярная масса, М	Показатель преломления	Плотность, г/м ³	Температура плавления, °С	Температура кипения, °С
1	Азотная кислота	HNO ₃	81,03	1,397	1,502	-42	86
2	Гидразин	N ₂ H ₄	32,05	-	1,012	1,5	113,5
3	Водород цианистый	HCN	27,03	1,268	0,699	-13,3	25,6
4	Оксид азота	NO	30,01	-	1,226	-163,7	-151,8
5	Боразол	B ₃ N ₃ H ₆	80,50	-	0,824	-58	53
6	Алюминий	Al	26,98	-	2,7	660,1	2486
7	Германий хлористый	GeCl ₄	214	1,464	1,874	-49,6	83,1
8	Железо сернокислое	FeSO ₄ ·7H ₂ O	278,01	1,471	1,898	64	100
9	Кадмий йодистый	CdI ₂	366,21	-	5,67	388	900
10	Кобальт хлористый	CoCl ₂ ·6H ₂ O	237,93	-	1,924	86	110
11	Магний сернокислый	MgSO ₄ ·7H ₂ O	246,48	1,433	1,636	150	200
12	Висмут бромистый	BiBr ₃	448,71	-	5,7	200	453
13	Медь уксуснокислая	Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ ·H ₂ O	199,64	1,545	1,882	115	240
14	Натрий-калий виннокислый	NaKC ₄ H ₄ O ₆ ·4H ₂ O	282,23	1,493	1,79	70	215
15	Висмут хлористый	BiCl ₃	315,34	-	4,75	230	447
16	Натрий уксуснокислый	NaC ₂ H ₃ O ₂ ·3H ₂ O	136,08	1,416	1,45	58	120
17	Никеля карбонил	Ni(CO) ₄	170,75	-	1,32	-25	43
18	Марганец кремнекислый	Mn ₂ SiO ₄	131,02	1,733	3,72	1272	-
19	Сера хлористая	S ₂ Cl ₂	135,03	1,666	1,678	-80	136,8
20	Пиросульфурил фторохлористый	S ₂ O ₅ FCl	198,58	1,449	1,797	-65	100
21	Натрий хлористый	NaCl	58,44	1,54	2,165	800	1413
22	Сульфурил хлористый	SO ₂ Cl ₂	134,97	1,444	1,667	-54,1	69,1
23	Сероуглерод	CS ₂	76,14	1,629	1,261	-112	46,25
24	Фосфор изоцианато фтористый	PF(NCO) ₂	134,01	1,468	1,475	-55	98,7
25	Тиофосфорил хлористый	PSCl ₃	169,4	1,463	1,635	-35	125

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 4

Расчет временно допустимых концентраций загрязняющих веществ

При проведении работ по нормированию выбросов загрязняющих веществ в атмосферу иногда возникают ситуации, когда для какого-либо вредного вещества отсутствуют гигиенические критерии качества воздуха: ПДК_{м.р}, ОБУВ, ПДК_{с.с}. В этом случае, учитывая, что остановка производства, выбрасывающего такое вещество, практически нереальна, можно рекомендовать к использованию расчетные значения временно допустимой концентрации в атмосферном воздухе – ВДК_{ав}. Расчетные формулы для определения ВДК_{ав} основаны на достаточно хорошо изученных порогах рефлекторного действия, токсикометрических показателях и значениях ПДК_{р.з}.

Как известно, перечень ПДК_{р.з}, значительно больше, чем ПДК_{м.р}, что обеспечивает значительный резерв для регламентирования ВДК_{ав}.

Расчетные формулы (8,9) для определения ВДК_{ав} приведены далее.

Значения ВДК_{ав} могут использоваться в качестве временных критериев качества атмосферного воздуха до утверждения нормативов ПДК_{м.р}, ПДК_{с.с} или ОБУВ.

Расчетные методы определения временных допустимых концентраций (ВДК) химических соединений

Применение расчетных методов для обоснования ВДК продиктовано стремлением устранить разрыв между ростом числа новых химических соединений, поступающих в окружающую среду, и реальными возможностями установления для них экспериментально обоснованных ПДК. Первые исследования в этом направлении относились к регламентированным величинам в области воздушной среды рабочей зоны, затем появились работы, касающиеся воды, атмосферного воздуха, почвы и продуктов питания.

Проведение регрессионных исследований с привлечением в качестве исходных токсикометрических данных, регламентируемых величин из смежных областей гигиены, а также физико-химических характеристик, позволило найти определенную зависимость между сравниваемыми показателями. Одним из самых перспективных путей было использование физико-химических свойств соединений, что позволило бы избежать экспериментов. Однако оценка большинства предложенных формул показывает их меньшую ценность по сравнению с формулами, используемыми в качестве исходных токсикометрические и регламентируемые показатели.

Несомненно, что расчетные методы не могут полностью подменить экспериментальное обоснование ПДК – это в особенности относится к регламентируемым величинам, обладающим выраженным специфическим действием. Однако, как показывает опыт, для многих химических соединений рассчитанные по формулам значения ВДК весьма близки к принятым и узаконенным ПДК.

Для предупредительного санитарного надзора и своевременного обоснования требований к оздоровительным мероприятиям, а также для определения предельно допустимых выбросов (ПДВ) промышленных предприятий можно использовать данные расчета временных допустимых концентраций в атмосферном воздухе – ВДК_{а.в}

В формуле (8) в качестве исходной величины использованы ПДК_{р.з}:

$$\lg \text{ВДК}_{\text{а.в}} = 0,62 \cdot \lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} - 1,77. \quad (8)$$

Учитывая значительно большее число значений ПДК_{р.з}, по сравнению с ПДК_{а.в}, в настоящее время имеется значительный резерв для регламентирования ВДК_{а.в}.

В тех же случаях, когда нет данных о ПДК_{р.з}, в качестве исходных могут быть привлечены среднесмертельные концентрации. Тогда ВДК_{а.в} можно рассчитать по формуле (9):

$$\lg \text{ВДК}_{\text{ав}} = 0,58 \cdot \lg \text{ЛК}_{50} - 1,6. \quad (9)$$

Основные обозначения и единицы измерения

ПДК_{р.з} – предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны, мг/м³

ПДК_{СС} – среднесуточная концентрация вредного вещества в воздухе населенных мест, мг/м³.

ПДК_{м.р} – максимальная разовая концентрация вредного вещества в воздухе населенных мест, мг/м³.

ЛК₅₀ – среднесмертельная концентрация вещества, мг/м³

ВДК_{а.в} – временно допустимая концентрация в атмосферном воздухе

ОБУВ – ориентировочные безопасные уровни воздействия загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, мг/м³

ЗАДАНИЕ. Рассчитать значения ВДК_{а.в} для предложенных по вариантам заданий загрязняющих веществ.

Значения ПДК_{р.з} и ЛК₅₀ приведены в Приложении 2.

Исходные данные для выполнения расчета

Вариант 1 Азота оксид IV Молибдена сульфид Калия цианид Хлор	Азота оксид II Ванадия оксид III Сера Озон
Вариант 2 Мышьяк Хлора фторид Азота оксид (II) Вольфрам	Кобальта оксид Алюминия гидроксид Натрия нитрит Серы оксид (VI)
Вариант 3 Серы хлорид Алюминия оксид Азотная кислота Серная кислота	Кремний Циановодород Натрия гидроксид Вольфрама сульфид
Вариант 4 Аммония хлорид Железа сульфат Сурьмы хлорид Таллия бромид	Натрия карбонат Аммиак Кремния карбид Серебро
Вариант 5 Стронция карбонат Бария карбонат Алюминия фторид Железа хлорид	Кремния оксид Никель Титана хлорид Таллия сульфат
Вариант 6 Бора фторид Бария нитрат Лития фторид Титан	Никеля оксид Йод Углерода оксид (II) Тантал
Вариант 7 Бария фторид Кадмия сульфид Фосфора хлорид (III) Магния карбонат	Олово Титана оксид Бромоводород Тантала оксид
Вариант 8 Германия оксид Кадмия хлорид Бария хлорид Магния оксид	Хрома оксид Ртути иодид Фосфора хлорид (V) Углерода оксид (IV)
Вариант 9 Калия гидроксид Фосфороводород Цинка оксид Ртути хлорид	Медь Германия хлорид Бром Хрома хлорид

Вариант 10 Меди сульфат Калия фторид Фтороводород Сурьмы фторид	Свинца нитрат Кадмия оксид Брома фторид Цинка хлорид
Вариант 11 Фосфороводород Ртуты иодид Углерода оксид (II) Сера	Сурьмы хлорид (У) Молибден Лития фторид Марганец
Вариант 12 Серная кислота Меди сульфат Фосфора хлорид (III) Кремния карбид	Бром Натрия нитрит Никеля сульфат Стронция карбонат
Вариант 13 Озон Таллия бромид Кадмия оксид Тантала оксид	Цинка оксид Титана хлорид Олово Молибдена сульфид
Вариант 14 Фосфора хлорид (У) Молибдена оксид Хлор Циановодород	Кремния оксид Железа оксид Азота фторид Алюминия оксид
Вариант 15 Алюминия фторид Мышьяк Азота оксид (IV) Натрия карбонат	Углерода оксид (IV) Фтороводород Сурьма Мышьяка оксид
Вариант 16 Германия оксид Аммония хлорид Бора фторид Вольфрама сульфид	Алюминия гидроксид Азота оксид (II) Хрома оксид Стронция нитрат
Вариант 17 Аммиак Стронция оксид Бромоводород Азотная кислота	Никеля сульфид Магния карбонат Титан Цинка хлорид
Вариант 18 Германия хлорид Ртуть Свинец Хлора фторид	Таллия сульфат Кремния хлорид Титана хлорид Хрома хлорид

Вариант 19 Хлор Стронция сульфат Тантал Натрия нитрит	Натрия цианид Ртуты сульфид Азотная кислота Сероводород
Вариант 20 Аммиак Серы оксид (IV) Серы фторид Серная кислота	Стронция гидроксид Сурьмы сульфид Озон Титана оксид

ПРИМЕР ВЫПОЛНЕНИЯ ЗАДАНИЯ

Рассчитать значения $ВДК_{a,v}$ загрязняющего вещества - хлорида хрома.

1. Находим значения $ПДК_{p,z}$ или $ЛК_{50}$ в Приложении 2.

Для хлорида хрома в Приложении 2 приведено

$ПДК_{p,z} = 0,01 \text{ мг/м}^3$.

2. Тогда $ВДК_{a,v}$ рассчитывается по формуле (1):

$lgВДК_{a,v} = 0,62 lgПДК_{p,z} - 1,77 = 0,62 lg0,01 - 1,77 = -3,01$.

3. На основе найденного значения $lg ВДК_{a,v}$ находим собственно величину $ВДК_{a,v}$, которая определяется как обратная логарифмированию функция – 10^x :

$ВДК_{a,v} = 10^{-3,01} = 0,00098 \text{ мг/м}^3$.

Точность определения значения: приводятся две значащие цифры с учетом округления.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 5

Определение среднесменной концентрации расчетным методом

Целью практического занятия является расчет среднесменной концентрации вредного вещества в воздухе рабочей зоны.

Среднесменная предельно допустимая концентрация – $ПДК_{cc}$ – предельная концентрация, усредненная за 8-часовую смену.

Среднесменные концентрации необходимы для расчета индивидуальной экспозиции, выявления связи изменения состояния здоровья работающих с их профессиональной деятельностью.

При выделении в воздушную среду нескольких химических веществ или сложной смеси известного и относительно постоянного состава контроль загрязнений воздуха допускается проводить как по ведущим (определяющим клинические проявления интоксикации), так и по наиболее характерным для данной смеси компонентам.

Контроль содержания вредных веществ проводится при сравнении умеренных концентраций с их предельно допустимыми значениями.

Контроль за соблюдением среднесменной ПДК проводится применительно к определенной профессиональной группе или конкретному работнику. Для характеристики профессиональной группы среднесменную концентрацию определяют не менее чем у 10% работников данной профессии. Среднесменные концентрации измеряют как для рабочих основных профессий, так и для вспомогательного персонала, который по характеру работы может подвергаться действию вредных веществ (электрики, слесари, ремонтники и др.).

Измерение среднесменных концентраций приборами индивидуального контроля проводится при непрерывном или последовательном отборе в течение всей смены, но не менее 75% ее продолжительности, при условии охвата всех производственных операций, включая перерывы (нерегламентированные), пребывание в операторных и др. При этом количество отобранных за смену проб зависит от концентрации вещества в воздухе и определяется методом контроля. Для достоверной характеристики воздушной среды необходимо получить данные не менее чем по трем сменам.

Среднесменную концентрацию можно определить на основе отдельных измерений с учетом всех технологических операций (основных и вспомогательных) и перерывов в работе. Количество проб при этом зависит от числа технологических операций, их длительности, но, как правило, должно быть не менее пяти. В этом случае среднесменная концентрация рассчитывается как средневзвешенная концентрация во время смены.

Для расчета необходимо заполнить табл. 1, в которую вносятся все операции технологического процесса, их длительность, длительность отбора каждой пробы и соответствующие ей концентрации.

Если работник в течение смены выходит из помещения или находится на участках, где заведомо нет контролируемого вещества, то в графе 2 отмечают, чем он был занят, а в графе 5 ставят «0».

Среднюю концентрацию (K_0) для каждой операции вычисляют по формуле (10):

$$K_0 = \frac{K_1 \cdot t_1 + K_2 \cdot t_2 + \dots + K_n \cdot t_n}{t_1 + t_2 + \dots + t_n}, \quad (10)$$

где K_1, K_2, \dots, K_n – концентрации вещества; t_1, t_2, \dots, t_n – время отбора пробы. Результаты заносят в графу 6. табл. 6.

По значениям средних концентраций за операцию (K_0) и длительности операций (T) рассчитывают среднесменную концентрацию (K_{CC}) как средневзвешенную величину за смену по формуле (11):

$$K_{CC} = \frac{K_{01} \cdot T_1 + K_{02} \cdot T_2 + \dots + K_{0n} \cdot T_{0n}}{\sum T}, \quad (11)$$

где $K_{01}, K_{02}, \dots, K_{0n}$ – средняя концентрация за операцию; $T_1, T_2 \dots T_{0n}$ – продолжительность операций.

В графу 7 табл. 1 вносят статистические показатели, характеризующие процесс загрязнения воздуха рабочей зоны в течение смены.

Минимальная концентрация – определенная в течение всей рабочей смены.

Максимальная концентрация – средневзвешенная концентрация, определенная в течение всей рабочей смены.

Таблица 1

Определение среднесменной концентрации расчетным методом

Ф.И.О. _____

Профессия _____

Предприятие _____

Цех, производство _____

Наименование вещества _____

Наименование и краткое описание этапа производственного процесса	Длительность операции, Т, мин.	Длительность отбора пробы, t, мин.	Концентрация вещества в пробе, К, мг/м ³	Произведение концентрации на время, К·t	Средняя концентрация за операцию, К ₀ , мг/м ³	Статистические показатели, характеризующие содержание вредного вещества в воздухе раб. зоны в течение смены
1	2	3	4	5	6	7
						Среднесменная концентрация (К _{СС}), мг/м ³
						Максимальная концентрация в течение смены (К _{max}), мг/м ³
						Минимальная концентрация в течение смены (К _{min}), мг/м ³ Медиана (Me)
						Стандартное геометрическое отклонение (σ _g)

Медиана (Me) – безразмерное среднее геометрическое значение концентрации вредного вещества, которая делит всю совокупность концентраций на две равные части: 50% проб выше значения медиана, а 50% – ниже. Медиана рассчитывается по формуле (12):

$$\ln Me = \frac{t_1 \ln K_1 + t_2 \ln K_2 + \dots + t_n \ln K_n}{\sum t}, \quad (12)$$

$$Me = e^{\ln Me}$$

где K_1, K_2, \dots, K_n – концентрации вещества; t_1, t_2, \dots, t_n – время отбора пробы.

Стандартное геометрическое отклонение (σ_g), характеризующее пределы колебаний концентраций, рассчитывается по формуле (13):

$$\sigma_g = e^{\sqrt{2 \ln \frac{K_{CC}}{Me}}}, \quad (13)$$

где K_{CC} – среднесменная концентрация; Me – медиана.

Стандартное геометрическое отклонение σ_g , не превышающее значения 3, свидетельствует о стабильности концентраций в воздухе рабочей зоны и не требует повышенной частоты контроля; $\sigma_g > 6$ указывает на значительные колебания концентраций в течение смены и необходимость увеличения частоты контроля среднесменных концентраций для данной профессиональной группы.

ЗАДАНИЕ

Определить среднесменную концентрацию и сравнить ее с величиной ПДК (мг/м^3). Исходные данные приведены в табл. 1. Жирная черта разделяет некоторые этапы производственного процесса.

Конкретные данные выбираются на основании шифра, состоящего из четырех цифр. Первая цифра – номер вредного вещества, вторая – длительность операции, третья – длительность отбора пробы, четвертая – концентрация вещества в пробе. Данные о ПДК вредных веществ взять из справочной литературы.

Сделать выводы о стабильности концентраций в воздухе рабочей зоны и сделать рекомендации по периодичности и частоты контроля среднесменных концентраций для данной профессиональной группы.

Таблица 1

Исходные данные для расчета

Вещество	Длительность операции, T, мин.			Длительность отбора проб, t, мин.			Концентрация вещества в пробе, K, мг/м ³		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1. Аммиак	65	75	50	3	8	10	28,3	15,3	4,3
2. Серы				7	10	5	20,0	28,2	8,7
диоксид				10	12	8	18,3	30,1	7,2
3. Бензол				5	3	7	26,9	19,4	4,5
	184	192	147	15	12	7	29,1	26,2	8,6
				13	10	18	32,4	19,3	9,2
				28	25	20	27,5	21,5	4,2
				30	24	15	25,6	22,7	7,1
				10	8	10	24,0	27,0	5,0
	50	55	23	3	6	5	27,2	25,0	3,6
				5	4	4	24,8	24,6	8,2
				4	3	3	28,2	29,1	4,7
				7	4	5	22,0	27,3	7,0
	181	158	260	40	35	30	20,1	17,2	5,0
				10	5	12	17,3	16,0	6,3
				16	25	28	19,9	14,3	4,8

Пример расчета дан в табл. 2.

Определение среднесменной концентрации расчетным методом

Ф.И.О. Иванов Петр Михайлович
Профессия оператор компрессорной установки
Предприятие мясокомбинат
Цех, производство холодильный цех
Наименование вещества аммиак

Наименование и краткое описание этапа производственного процесса	Длительность операции, Т, мин.	Длительность отбора пробы, t, мин.	Концентрация вещества в пробе, К, мг/м ³	Произведение концентрации на время, К · t	Средняя концентрация за операцию, К ₀ , мг/м ³	Статистические показатели, характеризующие содержание вредного вещества в воздухе раб. зоны в течение смены
1	2	3	4	5	6	7
Этап 1	70	10	40,5	405,0	91,9	Среднесменная концентрация К _{СС} = 27,9 мг/м ³
		7	59,5	416,5		
		5	173,3	866,5		
		10	110,6	1106,0		
		5	121,1	605,5		
Этап 2	193	21	18,8	394,8	20,2	Максимальная концентрация в течение смены К _{max} = 173,3 мг/м ³
		38	17,8	676,4		
		13	29,9	388,7		
		15	20,0	300,0		
Этап 3	150	10	39,4	394,0	21,5	Минимальная концентрация в течение смены К _{min} = 4,0 мг/м ³ Медиана Ме = 18,4
		30	14,2	426,0		
		11	23,7	260,7		
		10	23,3	233,0		
Этап 4	67	15	21,5	322,5	9,5	Стандартное геометрическое отклонение σ _g = 2,6
		16	11,8	188,8		
		40	4,0	160,0		

ГЛОССАРИЙ

Адаптация (лат. *adapto* «приспосаблию») – приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды (особенно химическим), которое происходит без каких-либо необратимых нарушений данной биосистемы и без превышения нормальных (гомеостатических) способностей ее реагирования, т.е. когда после определенного периода воздействия реакция на токсические вещества (обычно имеющие низкую концентрацию) полностью или навсегда исчезает и не может быть обнаружена с помощью различных функциональных нагрузок или дополнительных широких исследований.

Аллерген – вещество, вызывающее аллергическую реакцию у человека или животного. К аллергенам могут относиться пыльца растений, споры грибов, химические и промышленные соединения и т.п.

Аллергия – реактивность организма, специфически измененная после контакта с аллергеном. Этот термин может быть отнесен к повышенной чувствительности или иммунитету. В зависимости от времени развития аллергические реакции делятся на немедленные (проявляющиеся через 15-20 мин), замедленно-немедленные (проявляющиеся через 4-6 ч) и замедленные (проявляющиеся через 24-48 ч после поступления аллергена).

Антидот, или противоядие, (от др.-греч. *ἀντίδοτον*, букв. – даваемое против) – лекарственное средство, прекращающее или ослабляющее действие яда на организм.

Аттрактанты (от лат. *attraho* притягиваю к себе) – природные или синтетические вещества, вызывающие у воспринимающих их существ движение к источнику запаха.

Безопасность – высокая вероятность отсутствия вредного эффекта при определенном режиме и условиях воздействия анализируемого химического вещества. На практике соответствует либо отсутствию риска, либо его приемлемым уровням.

Биоаккумуляция – процесс, посредством которого организмы накапливают токсиканты, извлекая их из абиотической фазы (воды, почвы, воздуха) и из пищи. Результат биоаккумуляции – пагубные последствия как для самого организма (достижение поражающей концентрации в критических тканях), так и для организмов, использующих данный вид в качестве пищи. Наилучшие условия для биоаккумуляции соединений обеспечивает водная среда. Гидробионты накапливают вещества в концентрациях, порой в тысячи раз больших, чем содержится в воде.

Вредное вещество – вещество, которое при контакте с организмом человека в случае нарушения требований безопасности, может вызывать производственные травмы, профессиональные заболевания или отклоне-

ния в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами как в процессе работы, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Гепатобилиарная система – сложный многоуровневый механизм, позволяющий осуществлять такие важнейшие процессы, как пищеварение и экскреция (выведение из организма продуктов метаболизма). Результатом ее повреждения становится нарушение обменных процессов, процессов детоксикации, а также иммунного ответа и антимикробной защиты.

Депонирование яда – способность яда избирательно аккумулироваться в отдельных органах животного организма (например, костная ткань служит депо для соединений свинца, жировая ткань – для четыреххлористого углерода, щитовидная железа – для йода и т.д.).

Детоксикация – это метаболический процесс используемый организмом для того, чтобы избавиться от токсических веществ, накопившихся в нём.

Диффузия – процесс взаимного проникновения молекул или атомов одного вещества между молекулами или атомами другого, приводящий к самопроизвольному выравниванию их концентраций по всему занимаемому объёму.

Доза – основная мера экспозиции, характеризующая количество химического вещества, воздействующее на организм.

Доза средняя смертельная (DL_{50}) – вызывает гибель 50% подопытных животных при однократном введении в желудок, брюшную полость с последующим 14-дневным сроком наблюдения (мг/кг).

Доза (концентрация) максимально переносимая (DL_0 (CL_0)) – наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибели животных.

Доза (концентрация) абсолютно смертельная (DL_{100} (CL_{100})) – наименьшее количество вредного вещества, вызывающее гибель 100 % подопытных животных.

Загрязнение – процесс привнесения в среду или возникновение в ней новых, нехарактерных для нее физических, химических, биологических агентов, оказывающих отрицательное воздействие на биоту, в том числе человека.

Зависимость «доза-эффект» – связь между дозой и степенью выраженности эффекта в экспонированной популяции.

Здоровье – состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов.

Зона биологического действия (Z_{biol}) – отношение средней смертельной концентрации к порогу хронического действия, CL_{50}/Lim_{ch} .

Зона острого действия (Z_{ac}) – отношение средней смертельной концентрации к порогу острого действия CL_{50}/Lim_{ac} .

Зона хронического действия (Z_{ch}) – отношение порога хронического действия к порогу острого действия Lim_{ac}/Lim_{ch} .

Зона санитарной охраны – территория и акватория, на которых устанавливается особый санитарно-эпидемиологический режим для предотвращения ухудшения качества воды источников централизованного питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения и охраны водопроводных сооружений.

Ингаляционные отравления – отравления, наступающие при вдыхании токсичных веществ, находящихся в воздухе.

Интегрированная оценка риска – процесс совместного анализа рисков, связанных с множеством источников, воздействующих факторов и маршрутов воздействия на человека, биоту или экологические ресурсы, с выделением определенной приоритетной области анализа.

Интоксикация – нарушение жизнедеятельности, вызванное токсическими веществами, проникшими в организм извне (экзогенная интоксикация) или образовавшимися в нем (эндогенная интоксикация). Экзогенную интоксикацию часто отождествляют с понятием «отравление», эндогенную интоксикацию обозначают терминами «аутоинтоксикация», «эндотоксикоз».

Канцероген (от лат. cancer рак и др. – греч. γεννάω рождаю) – факторы окружающей среды, воздействие которых на организм человека или животного повышает вероятность возникновения злокачественных опухолей.

Канцерогенез (лат. cancerogenesis; cancer – рак + др. – греч. γένεσις – зарождение, развитие) – сложный патофизиологический процесс зарождения и развития опухоли.

Канцерогенный риск – вероятность развития злокачественных новообразований на протяжении всей жизни человека, обусловленная воздействием потенциального канцерогена.

Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО) – отношение максимально достижимой концентрации вредного вещества при 20°C (C_{20}) к средней смертельной концентрации (CL_{50}), устанавливается для мышей.

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

Компенсация – приспособление организма к изменяющимся условиям среды (особенно химическим), обусловленное возникновением стрессов в биосистеме, которые превышают пределы обычных гомеостатических возможностей. Компенсация является временно скрытой пато-

логией, которая со временем может обнаруживаться в виде явных патологических изменений (декомпенсации).

Контроль качества воды – проверка соответствия показателей качества воды установленным нормам и требованиям.

Концентрация средняя смертельная (CL_{50}) – вызывает гибель 50 % подопытных животных (мыши, крысы) при ингаляционном воздействии в течение соответственно 2 и 4 ч и последующем 14-дневном сроке наблюдения ($мг/м^3$, $мг/л$).

Ксенобиотики (1) (от греч. *xenos* – чужой и *bios* – жизнь) – вещества, которые являются чужеродными для живых организмов, обладают при этом токсическими свойствами или приобретают их в процессе трансформации в окружающей среде, или при взаимодействии с живыми организмами.

Ксенобиотики (2) – чужеродные для организмов химические вещества, которые поступая в организм животных и растений, не используются как источники энергии или пластический материал, но, действуя в достаточных дозах и концентрациях, способны существенно модифицировать течение нормальных физиологических процессов.

Кумуляция – накопление биологически активного вещества (материальная кумуляция) или вызываемых им эффектов (функциональная кумуляция) при повторных воздействиях веществ и ядов на организм.

Лакриматоры (лат. *lacrima* – слеза) или слезоточивые вещества – группа отравляющих веществ, раздражающих слизистые оболочки глаз и вызывающих неудержимое слезотечение.

Лимит на размещение отходов – предельно допустимое количество отходов конкретного вида, которые разрешается размещать определенным способом на установленный срок в объектах размещения отходов с учетом экологической обстановки на данной территории.

Лимиты на выбросы и сбросы веществ и микроорганизмов – ограничения сбросов загрязняющих веществ и микроорганизмов в окружающую среду, установленные на периоды проведения мероприятий по охране окружающей среды, в том числе внедрения наилучших существующих технологий, в целях достижения нормативов качества.

Мониторинг (от лат. *monitor* – предостерегающий; англ. *monitoring*) – система регулярных длительных наблюдений в пространстве и времени, дающая информацию о состоянии окружающей среды с целью оценки прошлого, настоящего и прогноза в будущем параметров окружающей среды, имеющих значение для человека.

Мониторинг воздействия на окружающую среду (англ. *environmental monitoring*) – многоцелевая информационная система, в задачи которой входит наблюдение, оценка и прогноз источников воздействия на окружающую среду и отходов; в задачи данной системы мониторин-

га может входить нормирование источников воздействия на окружающую среду и отходов.

Мониторинг экспозиций и рисков – один из компонентов управления риском – процесс, заключающийся в принятии решений и действиях по динамическому или периодическому контролю уровней экспозиций и рисков.

Мутагены – вещества, вызывающие генные мутации. К мутагенам относят ряд химических соединений (HNO_2 , бромурацил), ультрафиолетовые лучи, ионизирующую радиацию (рентгеновские лучи).

Мутация (лат. *mutatio* – изменение) – стойкое (то есть такое, которое может быть унаследовано потомками данной клетки или организма) изменение генотипа, происходящее под влиянием внешней или внутренней среды.

Метаболизм (от греч. *μεταβολή* – превращение, изменение), или обмен веществ – набор химических реакций, которые возникают в живом организме для поддержания жизни.

Метаболизм ксенобиотиков – это прижизненная функция химической защиты организма. Основным биологическим смыслом – превращение исходного токсиканта в форму, удобную для скорейшей экскреции.

Нормативы допустимых сбросов (НДС) химических веществ, в том числе радиоактивных, иных веществ и микроорганизмов – нормативы, которые установлены для субъектов хозяйственной и иной деятельности в соответствии с показателями массы химических веществ, в том числе радиоактивных, иных веществ и микроорганизмов, допустимых для поступления в окружающую среду от источников загрязнения в установленном режиме, при соблюдении которых обеспечиваются нормативы качества окружающей среды.

Нормативы качества вод – нормативы, которые установлены в соответствии с физическими, химическими, биологическими и иными показателями и при соблюдении которых удовлетворяются нормативные требования использования по приоритетным видам водопользования, обеспечивается устойчивое функционирование естественных водных экологических систем и сохраняется биологическое разнообразие.

Нормативы предельно допустимых концентраций химических веществ, в том числе радиоактивных, иных веществ и микроорганизмов – нормативы, которые установлены в соответствии с показателями предельно допустимого содержания химических веществ, в том числе радиоактивных, иных веществ и микроорганизмов в окружающей среде и несоблюдение которых может привести к загрязнению окружающей среды, деградации естественных экологических систем.

Нормирование качества окружающей среды (англ. *qualityratingofenvironment* – почв, воздуха) – установление пределов, в которых допускается

изменение естественных свойств окружающей среды. Обычно норма определяется по реакции самого чуткого к изменениям среды вида организмов (организма – индикатора), но могут устанавливаться также санитарно-гигиенические и экономически целесообразные нормативы (см. ПДК, ПДВ, ПДС, ПДН, ВСВ, ВСС).

Нормируемые загрязняющие вещества – загрязняющие вещества, по которым устанавливаются нормативы допустимых сбросов и лимиты на выбросы и сбросы загрязняющих веществ.

Обмен веществ и энергии (син. метаболизм) – совокупность процессов превращения веществ и энергии в живом организме и обмена организма веществами и энергией с окружающей средой.

Окружающая среда – совокупность компонентов природной среды, природных и природно-антропогенных объектов, а также антропогенных объектов. Природная среда – совокупность компонентов природной среды, природных и природно-антропогенных объектов.

Опасность – совокупность свойств фактора среды обитания человека (или конкретной ситуации), определяющих их способность вызывать неблагоприятные для здоровья эффекты при определенных условиях воздействия.

Ориентировочно-допустимые концентрации (ОДК) химического вещества – временный гигиенический норматив максимально допустимого содержания ЭХВ в почве (мг/кг), определяемый расчетным методом (устанавливаются для ЭХВ, допущенных к опытно-производственному применению, находящихся на стадии государственных производственных испытаний). ОДК пересматриваются через 3 года после их утверждения или заменяются ПДК, полученными на основе экспериментальных данных.

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) – временный ориентировочный гигиенический норматив вредного вещества, устанавливаемый на период, предшествующий проектированию производства путем расчета по параметрам токсикометрии.

Ориентировочный допустимый уровень (ОДУ) – временный гигиенический норматив, разрабатываемый на основе расчетных и экспресс экспериментальных методов прогноза токсичности и применяемый только на стадии предупредительного санитарного надзора за проектируемыми или строящимися предприятиями, реконструируемыми очистными сооружениями.

Отходы производства и потребления – остатки сырья, материалов, полуфабрикатов, иных изделий или продуктов, которые образовались в процессе производства или потребления, а также товары (продукция), утратившие свои потребительские свойства.

Оценка риска для здоровья – процесс установления вероятности развития и степени выраженности неблагоприятных последствий для здо-

ровья человека или здоровья будущих поколений, обусловленных воздействием факторов среды обитания.

Паспорт опасных отходов – документ, удостоверяющий принадлежность отходов к отходам соответствующего вида и класса опасности, содержащий сведения об их составе.

Пестициды – вещества, предназначенные для борьбы с животными и растениями-вредителями с целью повышения урожайности и сохранения материальных ценностей, созданных человеком.

Пероральные отравления – отравления, которые связаны с поступлением ядов через рот.

Перкутанные отравления – кожные, возникают при проникновении токсичных веществ через незащищенные кожные покровы.

Поллютант (тоже что и «загрязняющее вещество») – любое химическое вещество или соединение, которое находится в объекте окружающей природной среды в количествах, превышающих фоновые значения и при накоплении вызывающие химическое загрязнение и ухудшение здоровья человека.

Популяция – любая группа организмов одного вида, внутри которой особи могут обмениваться генетической информацией, занимающая определенное пространство и функционирующая как часть биотического сообщества.

Порог действия вредного вещества – такая минимальная концентрация его в объекте внешней среды, при воздействии которой в организме (при конкретных условиях поступления вещества) возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология. В связи с этим полезно привести определения понятий *адаптация* и *компенсация* в контексте токсикологических исследований.

Порог однократного (острого) специфического действия вредного вещества (Lim_{sp}) – минимальная концентрация (доза), вызывающая изменение биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

Порог однократного острого действия вредного вещества (Lim_{ac}) – минимальная концентрация (доза), вызывающая изменение биологических параметров на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

Порог хронического действия вредного вещества (Lim_{ch}) – минимальная концентрация, вызывающая вредное действие в хроническом эксперименте по 4 ч 5 раз в неделю на протяжении не менее 4 мес.

Порог острого интегрального действия (Lim_{acint}) – минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических показателей

на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

Потенциально опасные экотоксиканты – как правило, вещества, устойчивые к процессам разрушения и длительно персистирующие в окружающей среде.

Предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны – это концентрация, которая при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ч в день или другой продолжительности, но не более 41 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не может вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредного вещества в воде – максимальная концентрация вещества в воде, в которой вещество при ежедневном поступлении в организм в течение всей жизни не оказывает прямого или опосредованного влияния на здоровье населения в настоящем и последующих поколениях, а также не ухудшает гигиенических условий водопользования.

Приемлемый риск – уровень риска развития неблагоприятного эффекта, который не требует принятия дополнительных мер по его снижению и оцениваемый как независимый, незначительный по отношению к рискам, существующим в повседневной деятельности и жизни населения.

Предельно допустимый уровень (ПДУ) – законодательно утверждённая верхняя граница величины уровня физических факторов, при воздействии которых на организм периодически или в течение всей жизни не возникает заболевания или изменений состояния здоровья, обнаруживаемых современными методами сразу или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Рецепторы – это участки относительно специфического связывания на биосубстрате ксенобиотиков (или эндогенных молекул), при условии, что процесс связывания подчиняется закону действующих масс.

Резистентность (лат. *resistentia* – сопротивление, противодействие; син. сопротивляемость) – устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов.

Резорбция – процесс проникновения вещества из внешней среды в кровяное или лимфатическое русло организма.

Риск – количественная оценка опасностей, частота реализуемых опасностей, вероятность причинения вреда жизни или здоровью людей и ущерба окружающей среде.

Риск нарушения санитарно-эпидемиологического благополучия населения – вероятность негативных изменений состояния здоровья населения или состояния здоровья будущих поколений, а также нарушений

благоприятных условий жизнедеятельности человека (включая ухудшение условий и качества жизни, возникновение дискомфортных состояний и др.), обусловленная воздействием факторов среды обитания. Данное понятие имеет комплексный характер и включает в себя не только собственно риск для здоровья, но и другие виды рисков (например, снижения качества жизни; развития дискомфортных состояний, непосредственно не связанных с изменениями практического здоровья человека и т.д.).

Риск потенциальный (*Risk*) – угроза возникновения неблагоприятных последствий для организма человека, определяемая как вероятность возникновения таких последствий при заданных условиях.

Санитарно-эпидемиологический контроль – деятельность сан-эпидслужбы по проверке соответствия санитарно-эпидемиологическим правилам, нормам и нормативам как неотъемлемая часть государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

Сенсибилизация – аллергизация, иммунологический процесс, который развивается под влиянием аллергена и может приводить к развитию различных типов аллергий.

Средняя смертельная концентрация (CL_{50}) – концентрация вызывающая гибель 50% подопытных животных при ингаляционном воздействии вещества при определенной экспозиции (4 ч – крысы, 2 ч – мыши) и определенном (14 сут.) сроке последующего наблюдения.

Стерниты (от др. – греч. *στέρνον* – грудь) – группа отравляющих веществ, раздражающих органы дыхания (ирританты). Под воздействием стернитов возникают чихание, кашель, загрудинные боли, сильная и неудержимая рвота.

Синергизм – эффект одновременного или последовательного воздействия двух или более веществ, превышающий сумму эффектов изолированного воздействия тех же веществ при тех же условиях.

Токсикант (от греч. *toxikon* – яд) – ядовитое, вредное для организма вещество.

Токсичность (*toxicity*) – свойство химических веществ проявлять повреждающее или летальное действие на живые организмы. Вещество, оказывающее токсическое действие, называется токсикантом, а процесс воздействия токсиканта на организм – токсикацией (на экосистему – токсификацией). Количественно токсичность вещества для отдельного организма определится как величина, обратная средней летальной концентрации: $T = 1/LC_{50}$.

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

Токсикодинамика (от токсико – и греч. *dynamis* – сила) – раздел токсикологии об эффектах, возникающих в организме под влиянием яда. Токсикодинамикой занимается изучением механизмов, лежащих в основе

токсического действия различных химических веществ, закономерностей формирования токсического процесса, его проявлений под влиянием яда.

Токсикокинетика (от токсико – и греч. *kinetikos* – приводящий в движение, движущий) – раздел токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности резорбции, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме и их элиминации.

Токсикорезистентность (*toxin resistance*) – сопротивляемость живых организмов воздействию токсических веществ.

Толерантности диапазон – пределы колебаний концентраций токсических веществ, при которых не происходит нарушений функций организма.

Трофическая цепь – пищевая цепь, ряд взаимоотношений между группами организмов (растений, животных, грибов и микроорганизмов), при котором происходит перенос вещества и энергии путём поедания одних особей другими.

Тяжелые металлы – свинец, медь, цинк, никель, кадмий, кобальт, ртуть, мышьяк, хром, сурьма.

Управление риском – процесс принятия решений, включающий рассмотрение совокупности политических, социальных, экономических медико-социальных и технических факторов совместно с соответствующей информацией по оценке риска с целью разработки оптимальных решений по устранению или снижению уровней риска, а также способам последующего контроля (мониторинга) экспозиций и рисков.

Ущерб (вред) здоровью человека – наблюдаемое или ожидаемое нарушение состояния здоровья человека или состояния здоровья будущих поколений, обусловленное воздействием факторов среды обитания. Ущерб характеризуется медико-социальной значимостью наблюдаемых или ожидаемых негативных последствий для жизни или здоровья человека и (или) будущих поколений, а также частотой случаев негативных последствий и их стоимостными оценками.

Фагоцитоз – поглощение корпускулярных частиц (бактерий, чужеродных и собственных отмирающих клеток, инертных частиц и др.) в основном макрофагами и нейтрофилами. Активный физиологический процесс начинается с адсорбции частицы клеточной мембраной (иммуноприлипание) и оканчивается ее внутриклеточным перевариванием или инкапсуляцией. Зависит от иммунного и физиологического статуса организма.

Факторы риска – факторы, провоцирующие или увеличивающие риск развития определенных заболеваний; некоторые факторы могут являться наследственными или приобретенными, но в любом случае их влияние проявляется при определенном воздействии.

Фоновая концентрация – содержание вещества в объекте окружающей среды, определяемое суммой глобальных и региональных естест-

венных и антропогенных вкладов в результате дальнего или трансграничного переноса.

Характеристика риска – завершающий этап оценки риска, на котором синтезируются данные, полученные на предшествующих этапах исследований, проводится расчет и ранжирование рисков, источников их образования, воздействующих сред и путей поступления химических веществ в организм, а также анализ всех неопределенностей для обоснования выводов и рекомендаций, необходимых для управления риском.

Экологическая система – природный и/или природно-антропогенный комплекс, образованный живыми организмами и средой их обитания, в которой живые и неживые компоненты связаны между собой обменом вещества и энергии.

Экотоксикология – это междисциплинарное научное направление, связанное с изучением токсических эффектов химических веществ на живые организмы, преимущественно на популяции организмов и биоценозы, входящие в состав экосистем.

Экскреция (выделение) – процесс освобождения организма от конечных продуктов метаболизма – экскрементов.

Экспозиция (уровень воздействия) – контакт организма (рецептора) с химическим, физическим или биологическим агентом.

Элиминация – процесс выведения вещества, приводящий к снижению его концентрации в организме.

Эффективность проведения мероприятий, направленных на устранение или снижение риска здоровью – медико-социальная и экономическая оценка последствий, связанных со снижением величины наблюдаемого или ожидаемого ущерба (вреда), обусловленного негативным воздействием факторов среды обитания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, В. Н. Отравляющие вещества: учеб. пособие / В.Н. Александров, В. И. Емельянов. – М.: Воениздат, 1990. – 271 с.
2. Альберт, А. Избирательная токсичность: [пер. с англ.] в 2 т. Т. 1 / А. Альберт. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
3. Альберт, А. Избирательная токсичность: [пер. с англ.] в 2 т. Т. 2 / А. Альберт. – М. : Медицина, 1989. – 432 с.
4. Батян, А. Н. Основы общей и экологической токсикологии : учеб. пособие / А. Н. Батян, Г. Т. Фрумин, В. Н. Базылев. – СПб.: СпецЛит, 2009. – 352 с.
5. Ваганов, П. А. Как рассчитать риск угрозы здоровью из-за загрязнения окружающей среды / П. А. Ваганов. – СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2008. – 129 с.
6. Вергейчик, Т. Х. Токсикологическая химия / Т. Х. Вергейчик. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.
7. Prions: proteins as genes and infectious entities / R. B. Wickner [et al] // *Genes Dev.* – 2004. – V. 18. – P. 470-485.
8. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита / С. А. Куценко [и др.]. – СПб. : Фолиант, 2004. – 528 с.
9. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Органические вещества: в 3 т. Т. 1 / под ред. Н. В. Лазарева, Э. Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – 592 с.
10. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Органические вещества: в 3 т. Т. 2 / под ред. Н. В. Лазарева, Э. Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – 624 с.
11. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей: в 3 т. Т. 3 / под ред. Н. В. Лазарева, Э. Н. Левиной. – Л.: Химия, 1977. – 608 с.
12. Принципы и методы экологической токсикологии: учеб. пособие / Д. Б. Гелашвили [и др.]; под ред. Д. Б. Гелашвили. – Нижний Новгород: Изд-во ННГУ, 2016. – 702 с.
13. Глебова, Е.В. Производственная санитария и гигиена труда : учеб. пособие / Е. В. Глебова. – М. : Высшая школа, 2005. – 382 с.
14. Евгеньев, М. И. Контроль и оценка экологического риска химических производств / М. И. Евгеньев, И. И. Евгеньева. – Казань : ФЭН, 2007. – 206 с.
15. Елизарова, О. Н. Пособие по токсикологии для лаборантов / О. Н. Елизарова, Л. В. Жидкова, Т. А. Кочеткова. – М. : Медицина, 1974. – 169 с.
16. Занько, Н.Г. Физиология человека: учеб. пособие / Н. Г. Занько, Н. А. Чумаков. – М. : Академия, 2015. – 175 с.
17. Подход к прогнозированию острой токсичности химических веществ / Т. Р. Зулькарнаев [и др.] // Гигиена и санитария. – 1999. – №3. – С. 54-61.

18. Исидоров, В. А. Введение в химическую экотоксикологию: учебник / В. А. Исидоров. – СПб. : Химиздат, 1999. – 144 с.
19. Каверзнева, Т. Т. Физиология человека: учеб. пособие / Т. Т. Каверзнева. – СПб.: СПбГПУ, 2007. – 153 с.
20. Келина, Н. Ю. Токсикология в таблицах и схемах : учеб. пособие / Н. Ю. Келина, Н. В. Безручко. – Ростов н/Д : Феникс, 2006. – 144 с.
21. Келина, Н. Ю. К вопросу об определении расчетных характеристик экологического риска / Келина, Н. Ю., Безручко, Н. В. // Экология человека: концепция факторов риска, экологической безопасности и управления рисками: сб. мат-лов Всерос. науч.-практ. конф. – Пенза: РИОПГСХА, 2004. – С. 5-9.
22. Клетки: [пер. с англ.] / под ред. Б. Льюина [и др.] – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 951 с.
23. Кузнецов, А. Е. Прикладная экобиотехнология / А. Е. Кузнецов [и др.] – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – Т. 2. – 485 с.
24. Курляндский, Б. А. Стратегические подходы к обеспечению безопасности производства и использования химических веществ для здоровья человека // Российский химич. журнал. – 2004. – Т. 58. – № 2. – С. 8–15.
25. Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – СПб. : Фолиант, 2004. – 720 с.
26. Кюрюшин, В. А. Токсикология химически-опасных веществ и мероприятия в очагах химического поражения / В. А. Кюрюшин, Т. В. Моталова. – Рязань : РГМУ, 2004. – 163 с.
27. Лазарев, Н. В. Введение в геогигиену / Н. В. Лазарев. – М. : Наука, 1966. – 322 с.
28. Линг, Л. Секреты токсикологии: [пер. с англ.] / Л. Линг, Р. Кларк. – М.– СПб. : БИНОМ – Диалект, 2006. – 376 с.
29. Лудевик, Р. К. Острые отравления : [пер. с нем.] / Р. Лудевик, К. Лос. – М. : Медицина, 1983. – 560 с.
30. Лужников, Е. А. Острые отравления у взрослых и детей / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова. – М. : Эксмо, 2009. – 560 с.
31. Лукашин, В. Н. Промышленно-транспортная экология: учеб. пособие / В. Н. Лукашин, Ю. В. Трофименко. – М. : Высшая школа, 2001. – 296 с.
32. Максимов, Г. Г. Концепция прогноза опасности токсикантов // Вестник РАМН. – 1996. – №5. – С. 60-63.
33. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов: [пер. с англ.] / Ф. Т. Бингам [и др.]. – М. : Мир, 1993. – 366 с.
34. Общая токсикология / под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. – М. : Медицина, 2002. – 608 с.
35. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов / Ю. А. Ершов [и др.] – М. : Высш. шк., 2003. – 560 с.
36. Оксенгендлер, Г. И. Яды и противоядия / Г. И. Оксенгендлер. – Л.: Наука, 1982. – 192 с.
37. Основы токсикологии: метод. указания / сост. Е. Н. Волкова, И. А. Крашенинникова. – СПб. : ГТУРП – СПб., 2009. – 29 с.

38. Основы токсикологии: учеб. пособие / П. П. Кукин [и др.]. – М. : ИНФРА-М, 2016. – 280 с.
39. Полина, И. Н. Токсикология: учеб. пособие / И.Н. Полина. – Сыктывкар: СЛИ, 2012. – 128 с.
40. Саноцкий, И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / И. В. Саноцкий. – М. : Медицина, 1970. – 343 с.
41. Сердюк, В. С. Основы токсикологии: учеб. пособие / В. С. Сердюк, Л. Г. Стищенко. – Ханты-Мансийск: РИЦ ЮГУ, 2006. – 232 с.
42. Sinha, J. Reprogramming bacteria to seek and destroy an herbicide / J. Sinha, J. S. Reyes, J. P. Gallivan // Nature chemical biology. – 2010. – Vol. 6. – P. 464 – 470.
43. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – М. : Мир, 2004. – 216 с.
44. Смирнов, С. Н. Радиационная экология: учеб. пособие / С. Н. Смирнов. – М. : Изд-во МНЭПУ, 2000. – 134 с.
45. Справочник химика: в 7 т. Т. 2. Основные свойства неорганических и органических соединений / под ред. Б. П. Никольского. – 3-е изд., испр. – Л. : Химия, 1971. – 1168 с.
46. Суворов, А. В. Справочник по клинической токсикологии / А.В. Суворов. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 1996. – 180 с.
47. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
48. Физиология человека: [пер. с англ.] в 4-х томах. Т.4. / Г.Ульмер [и др.] / под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1986. – 312 с.
49. Федоров, Л. А. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы: монография / Л. А. Федоров. – М. : Наука, 1993. – 266 с.
50. Худoley, В. В. Токсикология диоксинов / В. В. Худoley. – М.: Джеймс, 2000. – 40 с.
51. Экологический мониторинг. Методы биологического и физико-химического мониторинга: учеб. пособие. Ч. III / под ред. Д. Б. Гелашвили. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 1998. – 319 с.
52. Экологический мониторинг. Методы биологического и физико-химического мониторинга: учеб. пособие. Ч. IV / под ред. Д. Б. Гелашвили. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2000. – 427 с.
53. Экологический мониторинг. Методы биологического и физико-химического мониторинга: учеб. пособие. Ч. V / под ред. Д. Б. Гелашвили. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2003. – 399 с.
54. Экологический мониторинг. Методы биологического и физико-химического мониторинга: учеб. пособие. Ч. VI / под ред. Д. Б. Гелашвили. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2006. – 371 с.
55. Экологический мониторинг. Методы биологического и физико-химического мониторинга: учеб. пособие. Ч. VII / Под ред. Д. Б. Гелашвили. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2011. – 211 с.
56. Югова, Е. А. Возрастная физиология и психофизиология: учебник / Е. А. Югова, Т. Ф. Турова. – М.: ИЦ Академия, 2012 – 336 с.

57. Юрасова, Т. И. Некоторые вопросы гигиены труда и производственной санитарии / Т. И. Юрасова. – М. : АТ и СО, 2003. – 90 с.

СПИСОК ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ НОРМАТИВНО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Водный кодекс Российской Федерации от 03.06.2006 № 74-ФЗ (ред. от 03.08.2018) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2019) // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации <http://docs.cntd.ru/>.
2. Гигиенические нормативы ГН 2.1.7.2041-06. «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в почве» (с изменениями на 26 июня 2017 года) // Официальный интернет-портал правовой информации www.pravo.gov.ru, 17.08.2017, N 0001201708170032).
3. Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ 13 февраля 2018 г. № 25) // Официальный интернет-портал правовой информации (www.pravo.gov.ru) № 0001201804230006 от 23.04.2018 г.
4. Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.2893-11 «Предельно допустимые уровни (ПДУ) загрязнения кожных покровов вредными веществами» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 12 июля 2011 года N 100 // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти (2011 г. (42)), Роспотребнадзор (2011 г.).
5. ГН 2.1.6.3492-17 (ред. от 31.05.2018) «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22.12.2017 N 165 // Официальный интернет-портал правовой информации (www.pravo.gov.ru) № 0001201801090023 от 09.01.2018 г.
6. ГОСТ 12.1.007–76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (Переиздание сентябрь 1999 г. с Изменениями N 1, 2 утвержденными в сентябре 1981 г., марте 1989 г. // ИУС N 12-1981 г. и N 6-1990 г.
7. ГОСТ 17.2.1.04-77. Источники и метеорологические факторы загрязнения, промышленные выбросы. Термины и определения (переиздание с изм. №1 от 01.07.1983) // Охрана природы. Атмосфера: Сб. ГОСТов. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2004.
8. ГОСТ 17.2.1.03-84. Охрана природы. Атмосфера. Термины и определения контроля загрязнения // Охрана природы. Атмосфера: Сб. ГОСТов. - М.: ИПК Издательство стандартов, 2004.
9. ГОСТ 17.2.3.01-86. Охрана природы. Атмосфера. Правила контроля качества воздуха населенных мест (переиздание с изм. от 12.09.2018) // Охрана природы. Атмосфера: Сб. ГОСТов. - М.: ИПК Издательство стандартов, 2004.

10. ГОСТ 17.2.3.02-2014. Охрана природы. Атмосфера. Правила установления допустимых выбросов вредных веществ промышленными предприятиями (с изм. от 12.09.2018) // Каталог ГОСТ Актуальность базы: 01.01.2019 г.
11. МУ 1.2.2520-09. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов // Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора № 4 2009 г.
12. Постановление правительства РФ от 24.07.2000 n 554 (ред. от 17.11.2004) «Об утверждении положения о государственной санитарно-эпидемиологической службы РФ и положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании» (с изменениями на 15 сентября 2005 года) // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации <http://docs.cntd.ru/>.
13. Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.
14. СанПиН 2.3.2.1078-01 (с измен. от 6.07. 2011 г.) «Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 14 ноября 2001 г. N 36 // Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора, Москва, 2002, вып. 4(10) декабрь.
15. СанПиН 2.1.5.980-00 «Гигиенические требования к охране поверхностных вод» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 22.06.2000) (с изм. от 04.02.2011, с изм. от 25.09.2014) // Собрание законодательства РФ, 19.02.2019 г.
16. СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения» (с изменениями на 02.04.2018г.) // Информационно-издательский центр Минздрава России 2002 г.
17. СанПиН 2.1.4.1175-02 «Гигиенические требования к качеству воды нецентрализованного водоснабжения. Санитарная охрана источников» // Информационно-издательский центр Минздрава России (2003г.) Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора (2003 г. (1)).
18. СанПиН 2.1.7.1287-03 «Санитарно-эпидемиологические требования к качеству почвы» (с изменением в СанПиН 2.1.2.2197-07) // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти, № 29, 21.07.2003.
19. СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности» (НРБ-99/2009) (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 7 июля 2009 года N 47). - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.

20. СанПиН 2.2.1./2.1.1.1200-03 (с изменениями на 25 апреля 2014 года) «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 25 сентября 2007 г. № 74). - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008.
21. СанПиН 2.2.1./2.1.1.2555-09. Изменение № 2 к СанПиН 2.2.1./2.1.1.1200-03 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов. Новая редакция» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 6 октября 2009 г. N 61) // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти, № 46, 16.11.2009.
22. СП 2.3.3.2892-11 «Санитарно-гигиенические требования к организации и проведению работ с метанолом» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 12 июля 2011 г. N 99) // информационно-справочная система [https:// www.audar-info.ru](https://www.audar-info.ru), дата обращения 19.02.2019 г.
23. Федеральный закон ФЗ РФ «О санитарно-гигиеническом благополучии населения» от 30.03.1999 № 52-ФЗ (ред. от 23.06.2014) // (Garant.ru) зарегистрирован в качестве сетевого издания Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором), Эл№ ФС77-58365 от 18 июня 2014г.
24. Федеральный закон ФЗ РФ «Об отходах производства и потребления» от 24.06.1998 № 89-ФЗ (с изменениями на 25 декабря 2018 года) // Портал ГАРАНТ.РУ (Garant.ru) зарегистрирован в качестве сетевого издания Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором), Эл№ ФС77-58365 от 18 июня 2014г.
25. Федеральный закон ФЗ РФ «Об охране окружающей среды» от 10.01.2002 № 7-ФЗ (с изменениями на 29 июля 2018 года) // Портал ГАРАНТ.РУ (Garant.ru) зарегистрирован в качестве сетевого издания Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором), Эл № ФС77-58365 от 18 июня 2014 г.
26. Федеральный классификационный каталог отходов (ФККО 2019) (в ред. Приказов Росприроднадзора от 20.07.2017 №359, от 28.11.2017 № 566, от 02.11.2018 № 451 (в т.ч. с изменениями вст. в силу 08.12.2018)) // Справочник кодов общероссийских классификаторов <https://classinform.ru/classinform.ru>.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны

Таблица П. 1.1

№ п/п	Наименование вещества	Формула	Величина ПДК мг/м ³
1	Азота диоксид	NO ₂	2
2	Азотная кислота	HNO ₃	2
3	Аммиак	NH ₃	20
4	Ацетальдегид	C ₂ H ₄ O	5
5	Ацетангидрид	C ₄ H ₆ O ₃	3
6	Ацетофенон (метилфенилкетон)	C ₈ H ₈ O	5
7	Бензол	C ₆ H ₆	5
8	Бромметан	CH ₃ Br	1
9	Винилацетат (этилацетат)	C ₄ H ₆ O ₂	10
10	Гексан	C ₆ H ₁₄	300
11	Германий	Ge	2
12	Гидросульфид (сероводород)	H ₂ S	3
13	Гидрохлорид (соляная кислота)	HCl	5
14	Диванадия пентоксид	V ₂ O ₅	0,5
15	1,2-дихлорпропан	C ₃ H ₆ Cl ₂	10
16	Мышьякатриоксид	As ₂ O ₃	0,01
17	Никель	Ni	0,05
18	Озон	O ₃	0,1
19	Пылькварцосодержащая		4
20	Свинцаоксид	PbO	0,005
21	Серноокислая медь	CuSO ₄	0,5
22	Серноокислый никель	NiSO ₄	0,005
23	Серноокислый кобальт	Co ₂ (SO ₄) ₃	0,01
24	Сероуглерод	CS ₂	3
25	Серы диоксид	SO ₂	10
26	Серы триоксид	SO ₃	1
27	Серная кислота	H ₂ SO ₄	1
28	Спирт метиловый	CH ₃ OH	5
29	Спирт этиловый	C ₂ H ₅ OH	1000
30	Тетрахлорэтилен	C ₂ Cl ₄	10
31	1,2,3-трихлорпропан	C ₃ H ₃ Cl ₃	2
32	Углерода оксид	CO	20
33	Уксусная кислота	CH ₃ COOH	5
34	Фенол	C ₆ H ₅ OH	0,3
35	Формальдегид	HCOH	0,5
36	Фурфурол	C ₅ H ₆ O	0,5
37	Циклогексан	C ₆ H ₁₂	80

Справочные величины для расчета ВДК_{а,в}

Таблица П. 2.1

Вещество	ЛК ₅₀	ПДК _{р,з}
1	2	3
Азота оксид (IV)	0,14	-
Азота оксид (II)	0,42	-
Азотная кислота	0,14	-
Азота фторид	-	29
Аммиак	3,8	-
Алюминия гидроксид	-	6
Алюминия оксид	-	2
Алюминия фторид	0,2	-
Аммония хлорид	-	10
Бария карбонат	-	0,5
Бария нитрат	-	0,5
Бария сульфат	-	6
Бария фторид	-	0,1
Бария хлорид	-	0,5
Бериллия сульфат	-	0,001
Бора фторид	1,2	-
Бром	-	0,5
Брома фторид	-	0,7
Бромоводород	10324	-
Ванадия оксид (III)	-	0,5
Ванадия оксид (V)	-	0,1
Водорода пероксид	-	1,4
Вольфрам	-	6
Вольфрама сульфид	-	10
Германия оксид	1250	-
Германия хлорид	44	-
Железа оксид	-	4
Железа сульфат	-	1
Железа хлорид	-	1
Йод	-	1
Кадмия оксид	0,5	-
Кадмия сульфид	-	0,1
Кадмия хлорид	-	0,2
Калия гидроксид	-	2
Калия фторид	-	0,2
Калия цианид	-	0,3
Озон	0,03	-
Кобальт	-	0,5
Кобальта оксид	-	0,5

1	2	3
Кремний	-	4
Кремния карбид	-	6
Кремния оксид	-	2
Кремния хлорид	-	5
Лития фторид	-	1
Магния карбонат	-	10
Магния оксид	-	10
Марганец	-	0,3
Марганца оксид	-	0,3
Марганца хлорид	-	5
Медь	-	1
Меди оксид	-	0,1
Меди сульфат	-	0,3
Молибден	-	4
Молибдена карбид	-	6
Молибдена оксид	-	4
Молибдена сульфид	-	10
Мышьяк	-	0,5
Мышьяка оксид	-	0,3
Натрия гидроксид	-	0,5
Натрия карбонат	-	2
Натрия нитрит	0,005	-
Натрия цианид	-	1
Никель	-	0,05
Никеля оксид	-	0,05
Никеля сульфат	-	0,05
Никеля сульфид	-	0,05
Олово	-	2
Ртуть	-	0,01
Ртути иодид	-	0,05
Ртути сульфид	-	0,05
Ртути хлорид	-	0,1
Свинец	-	0,01
Свинца нитрат	-	0,01
Сера	-	6
Серы оксид (IV)	-	10
Серы оксид (VI)	-	1
Серы фторид	-	5000
Серы хлорид	-	0,3
Серная кислота	0,32	-
Сероводород	-	10
Серебро	-	0,01
Стронция гидроксид	-	1

1	2	3
Стронция карбонат	-	6
Стронция нитрат	-	1
Стронция оксид	-	1
Стронция сульфат	-	6
Сурьма	-	0,5
Сурьмы оксид (III)	-	1
Сурьмы хлорид (V)	-	2
Сурьмы оксид (IV)	-	1
Сурьмы сульфид	-	0,3
Сурьмы фторид	-	0,62
Таллия сульфат	-	0,1
Таллия бромид	-	0,01
Тантал	-	5
Тантала оксид	-	10
Титан	-	10
Титана оксид	-	4
Титана хлорид	0,1	-
Углерода оксид (II)	3,6	-
Углерода оксид (IV)	-	9000
Фосфора хлорид (III)	0,02	-
Фосфора хлорид (V)	0,2	-
Фосфороводород	0,22	-
Фтороводород	0,45	-
Хлор	0,4	-
Хлора фторид	0,4	-
Хрома оксид	-	1
Хрома хлорид	-	0,01
Циановодород	0,2	-
Цинка оксид	-	0,5
Цинка хлорид	-	1

**Смирнова Валентина Михайловна
Борисов Александр Владимирович
Борисова Галина Николаевна
Ивашкин Евгений Геннадьевич**

**ТОКСИКОЛОГИЯ:
промышленные и экологические
аспекты**

**Редактор Н.Н. Максимова
Технический редактор Т.П. Новикова
Компьютерный набор и верстка Г.Н. Борисова**

Подписано в печать 15.04.2019. Формат 60x84¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 15,0. Тираж 100 экз. Заказ

Нижегородский государственный технический университет им. Р. Е. Алексеева.
Типография НГТУ.

Адрес университета и полиграфического предприятия:
603950, г. Н. Новгород, ул. К. Минина, 24.