

# Краткий конспект лекций по дисциплине "ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ И ЭКОТОКСИКОЛОГИИ"

## 1. Введение в токсикологию

**Токсикология** – наука о токсичности и токсическом процессе, имеющих место (возникающих) при взаимодействии химических веществ с биологическими объектами.

**Токсичность** – способность химических веществ, воздействуя на биологические системы немеханическим путём, вызывать их повреждение или гибель.

Токсичность вещества тем выше, чем меньшее его количество способно вызывать повреждение биологической системы. Токсичность – свойство, присущее практически всем химическим веществам окружающего мира, независимо от их природы и происхождения.

Действие химических веществ, приводящее к повреждению биологических систем, называется *токсическим действием*. Следствием токсического действия является *токсический процесс*.

**Токсический процесс** – формирование и развитие реакций биологической системы на действие вещества, приводящих к её повреждению или гибели.

Токсический процесс рассматривают на нескольких уровнях – клетки, органа или системы организма, целостного организма и популяции.

На уровне целостного организма *токсический процесс* может проявляться в следующих **формах**:

- 1) **заболевания химической этиологии** – интоксикации;
- 2) **транзиторные токсические реакции** – явления раздражения глаз, дыхательных путей, кожи; седативно-гипнотические состояния; психодислептические состояния и т.д.;
- 3) **аллобиоз** – аллергия, иммуносупрессия, повышенная утомляемость и т.д.;
- 4) **специальные токсические реакции** – канцерогенез, тератогенез, нарушение репродуктивных функций и т.д.

Целью токсикологической науки является непрерывное совершенствование системы мероприятий, средств и методов, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья и профессиональной работоспособности человека, коллективов и населения в целом в условиях повседневного контакта с химическими веществами и при чрезвычайных ситуациях.

Эта цель достигается путём решения следующих задач:

1. Изучение механизмов, лежащих в основе токсического действия химических веществ, закономерностей формирования токсического процесса, его проявлений.
2. Выяснение механизмов проникновения химических веществ в организм, закономерностей их распределения, превращения и выведения.
3. Установление количественных характеристик токсичности и причинно-следственных связей между фактом воздействия химических веществ и развитием различных форм токсического процесса.

4. Установление факторов, влияющих на токсичность веществ: структуры и свойств веществ, особенностей биологических объектов, условий их взаимодействия, состояния окружающей среды и т.д.

Для решения своих задач токсикология использует широкий круг методов исследования – химические, биохимические, физиологические, генетические, иммунологические, математические и многие другие. Основой токсикологических исследований является токсикологический эксперимент – на животных.

В настоящее время в токсикологии существуют следующие основные направления: теоретическое, профилактическое и клиническое. Кроме того, выделяют специальные виды токсикологии. Основными разделами теоретической токсикологии являются токсикокинетика, токсикодинамика, токсикометрия. Основными разделами профилактической токсикологии являются коммунальная, промышленная, сельскохозяйственная, пищевая и бытовая токсикология. Основными разделами клинической токсикологии являются токсикология острых и хронических отравлений, наркологическая токсикология, лекарственная токсикология и токсикология синтетических материалов-имплантантов. Специальные виды токсикологии изучают отравления людей и животных в особых условиях или обстоятельствах при воздействии определённого вида химических веществ. Сюда входят военная, авиационно-космическая, судебная, подводная и прочие виды токсикологии, которые включают в себя элементы всех основных направлений токсикологии.

## **2. Общие закономерности взаимодействия организма и яда**

Характер действия веществ на живые организмы настолько разнообразен, что универсальной классификации ядов не существует. На практике используют несколько типов классификаций, которые обычно объединяют в две группы:

**А. Общие типы классификаций:** основаны на каком-либо общем принципе оценки, подходящем для всех без исключения химических веществ.

**1) Химическая классификация ядов** – по химическим свойствам. Классификация базируется на принципах химической номенклатуры. Вещества делят на неорганические, органические и элементоорганические.

**2) Практическая классификация ядов** – по цели применения. В рамках классификации различают: промышленные яды, используемые в промышленной среде; ядохимикаты, применяемые для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур; лекарственные средства, имеющие свою фармакологическую классификацию; бытовые химикаты, используемые в быту; биологические яды, содержащиеся в растениях, грибах, бактериях, животных, насекомых; боевые отравляющие вещества (БОВ), используемые в качестве химического оружия массового уничтожения.

**3) Гигиеническая классификация ядов** – по степени токсичности. Различают четыре группы токсичных веществ – чрезвычайно токсичные, высокотоксичные, умеренно токсичные, малотоксичные.

**4) Токсикологическая классификация ядов** – по характеру токсического действия на организм. Различают яды нервно-паралитического, кожно-

резорбтивного, общетоксического, удушающего, слезоточивого и раздражающего и психотропного действия. Токсикологическая классификация имеет общий характер и обычно уточняется за счёт данных об "избирательной токсичности" ядов.

**5) Классификация ядов по "избирательной токсичности".** Различают яды кардиотоксического действия ("сердечные"), нейротоксического ("нервные"), гепатотоксического ("печёночные"), нефротоксического ("почечные"), гематотоксического ("кровяные") и гастроэнтеротоксического ("желудочно-кишечные") действия.

**Б. Специальные типы классификаций:** отражают связь между отдельными физико-химическими или другими признаками веществ и проявлениями их токсичности.

**1) Патофизиологическая классификация ядов** – по типу развивающейся гипоксии. Различают яды, вызывающие экзогенную, дыхательную, циркуляторную, гемическую, тканевую и смешанную гипоксии. Патофизиологические механизмы кислородного голодания вызваны воздействием ядов на определённые внутриклеточные ферментные системы. Сущность происходящих при этом химических реакций отражена в примерной патохимической классификации ядов.

**2) Патохимическая классификация ядов** – по механизму взаимодействия с ферментными системами. Среди ядов выделяют соединения, блокирующие функциональные группы белков или коферментов; соединения, денатурирующие белки; структурные аналоги аминокислот, ферментов и коферментов и др.; биологические яды, содержащие ферменты, разрушающие белковые структуры и т.д.

**3) Биологическая классификация ядов** – по специфике биологического последствия отравления. Вещества разделяют на аллергены, вызывающие аллергические реакции; канцерогены, способствующие развитию злокачественных опухолей; мутагены, обладающие способностью вызывать наследственные изменения генетического материала; тератогены, воздействующие на детородную функцию живого организма.

Существуют следующие способы проникновения ядов внутрь организма:

**1. Ингаляционный** – через дыхательную систему. Таким путём в организм поступают химические вещества, находящиеся в окружающей среде в виде газов, паров, аэрозолей и их комплексов.

**2. Пероральный** – через пищеварительную систему. Таким путём химические вещества поступают в организм с пищей, водой, при несоблюдении правил личной гигиены, а также при заглатывании частиц, осевших на слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

**3. Перкутанный (накожный)** – через неповреждённую кожу. Таким путём в организм проникают газообразные, жидкие и твёрдые вещества, обладающие растворимостью в липидах (кожный жир) в сочетании с растворимостью в воде (потовая жидкость), преимущественно неэлектролиты.

**4. Внутривенный** – непосредственное введение яда в кровь. Реализуется в виде инъекций.

Кроме перечисленных, существуют некоторые другие, менее распространённые пути поступления ядов в организм: подкожный, внутримышечный, внутриперитонеальный, внутриполостной. Они реализуются посредством инъекций (в том числе укусов насекомых, змей и др.), при травмах и хирургических вмешательствах.

Многие ксенобиотики, попав в живой организм, включаются в протекающие в нём биохимические реакции. При этом они подвергаются определённым превращениям, в результате которых изменяется их химическая структура. Такие превращения называются **метаболизмом** или **биотрансформацией**.

Метаболизм ксенобиотиков осуществляется в два этапа (фазы):

**1. Гидроксилирование:** Протекают процессы окисления, восстановления, гидролиза веществ с участием ферментов.

**2. Конъюгация (биосинтез):** Протекают процессы соединения веществ с глюкуроновой кислотой (см. ниже), аминокислотами, глутатионом, глутамином, ацетатом, сульфатом и др.

Обычно результатом метаболических превращений является образование нетоксичных или менее токсичных, чем исходные, водорастворимых соединений, которые выводятся из организма экскреторными органами. Такой метаболизм называется обезвреживающим метаболизмом или метаболической детоксикацией. При метаболизме ряда веществ происходит образование соединений, более токсичных по сравнению с исходными. Такой метаболизм носит название летального синтеза или токсификации. В отдельных случаях в ходе биотрансформации образуются соединения, обладающие совершенно иным, чем исходные вещества, характером токсического действия. Иногда сам процесс метаболизма вызывает инициацию токсического процесса.

Основным органом метаболизма ксенобиотиков является печень – главным образом, благодаря разнообразию и высокой активности присутствующих в ней энзимов.

Структурный элемент биологической системы, с которым яд вступает в химическое взаимодействие, называется структурой-мишенью или рецептором избирательной токсичности.

**Рецептор избирательной токсичности – это точка конкретного приложения яда с реализацией его токсического действия.**

В качестве рецепторов могут выступать фрагменты молекул или целые молекулы белков, аминокислот, нуклеиновых кислот, полисахаридов, липидов; молекулярные комплексы гормонов, медиаторов; антитела и др. Между токсикантами и их рецепторами возникают химические связи различного типа. Рецепторы могут быть "немыми" и активными.

В основе современных представлений о механизмах токсического действия лежит оккупационная теория А. Кларка, включающая следующие постулаты:

1. Токсическое действие вещества выражено тем сильнее, чем большее количество активных рецепторов вступило во взаимодействие с молекулами вещества.

2. Токсичность вещества тем выше, чем большее значение имеет рецептор и повреждаемая биологическая система, в состав которой он входит, для жизнедеятельности целостного организма.

В токсическом действии многих веществ избирательность отсутствует. Их вмешательство в биохимические процессы организма основано не на специфическом химическом взаимодействии с определёнными рецепторами, а на взаимодействии с клеткой в целом.

Существует несколько способов естественного выведения веществ и их метаболитов из организма:

**1. Почки** – с мочой. Таким путём из организма выводятся водорастворимые и нелетучие соединения.

**2. Кишечник** – с калом. Таким путём из организма удаляются плохо растворимые и нерастворимые в воде вещества, не всосавшиеся в кровь при пероральном поступлении или выделяемые из печени с желчью, а также поступившие в кишечник в результате диффузии через его стенки.

**3. Лёгкие** – с выдыхаемым воздухом. Таким способом из организма выделяются летучие вещества, а также летучие метаболиты нелетучих веществ.

**4. Кожа** – с потовой жидкостью и кожным жиром.

Кроме того, некоторые вещества могут выделяться со слюной и материнским молоком.

Процесс накопления яда в организме называется **депонированием**. Депонирование не приводит к развитию токсического процесса и осуществляется за счёт взаимодействия молекул яда с "немymi" рецепторами. Органы и ткани, в которых происходит депонирование, носят название депо.

### 3. Характеристика действия ядов на организм

В основе классификации отравлений как заболеваний химической этиологии лежат три принципа: этиопатогенетический, клинический и нозологический.

#### А. Этиопатогенетическая классификация отравлений:

##### **1. По причине возникновения:**

- а) Случайные отравления – развиваются независимо от воли пострадавшего.
- б) Преднамеренные отравления – связаны с осознанным применением токсичного вещества.

##### **2. По месту (условиям) возникновения:**

- а) Производственные отравления – развиваются на предприятии.
- б) Бытовые отравления – развиваются в быту.
- в) Ятрогенные отравления – возникают в медицинских учреждениях.

##### **3. По пути поступления яда:**

- а) Ингаляционные отравления – наступают при вдыхании токсичных веществ, находящихся в воздухе.
- б) Пероральные отравления – развиваются в результате поступления яда через ротовую полость.
- в) Перкутанные отравления – отмечаются при проникновении веществ через кожные покровы.

г) Инъекционные отравления – наблюдаются при парентеральном (подкожном) введении яда.

д) Полостные отравления – возникают при попадании яда в различные полости организма.

#### **4. По происхождению яда:**

а) Экзогенные отравления – вызываются поступлением яда в организм из окружающей среды.

б) Эндогенные отравления – вызываются токсичными метаболитами, которые образуются и накапливаются в организме при различных заболеваниях.

### **Б. Клиническая классификация отравлений:**

#### **1. По особенностям клинического течения:**

а) Острые отравления – развиваются в результате однократного поступления в организм большого количества яда.

б) Хронические отравления – развиваются в результате длительного действия ядов, поступающих в организм периодически и в небольших количествах.

в) Подострые отравления – когда при однократном введении яда в организм клиническая картина сильно замедлена и сопровождается длительным расстройством здоровья.

#### **2. По тяжести заболевания:**

а) Лёгкие отравления

б) Отравления средней тяжести

в) Тяжёлые отравления

г) Крайне тяжёлые отравления

д) Смертельные отравления

**В. Нозологическая классификация отравлений:** Классификация основана на названиях отдельных ядов, их групп или классов.

Токсическое действие любого химического вещества является результатом взаимодействия организма, яда и окружающей среды. Оно зависит от целого ряда факторов, которые традиционно объединяют в следующие группы.

### **А. Свойства токсиканта:**

**1) Размеры молекулы:** С увеличением размеров молекулы (молекулярной массы) затрудняется процесс поступления токсиканта в организм и распределения его в органах и тканях, что обусловлено затруднением проникновения веществ через биологические барьеры.

**2) Геометрия молекулы:** Вещества, имеющие одинаковую массу и состав, но обладающие совершенно различной конфигурацией (изомеры), будут обладать различной токсичностью.

**3) Химическая структура молекулы:** Всеобщих закономерностей зависимости токсичности соединений от их структуры не существует, установлены лишь некоторые правила для определённых классов веществ:

а) Правило Ричардсона: токсичность углеводородов возрастает в гомологических рядах от низших членов ряда к высшим. Исключение составляют первые члены рядов: они обладают большей токсичностью по сравнению с

высшими представителями ряда и нередко оказывают специфическое действие. Правило Ричардсона не выполняется в ряду ароматических соединений.

б) Правило разветвлённых цепей: соединения с линейной углеводородной цепочкой более токсичны по сравнению со своими разветвлёнными изомерами; циклические соединения с одной длинной боковой цепочкой более токсичны по сравнению с изомерами, имеющими две или несколько коротких цепочек.

в) Токсичность углеводородов при ингаляционном действии возрастает при замыкании углеродных атомов в кольцо; опасность увеличивается при переходе от полиметиленового к ароматическому кольцу.

г) Токсичность соединений повышается с увеличением кратности связи между атомами углерода.

д) Токсичность веществ ослабевает при введении в молекулу органического соединения гидроксильной, карбоксильной и ацетатной групп.

е) Токсичность веществ усиливается при введении в молекулу органического соединения атомов галогенов. Активность атома галогена зависит от его расположения в молекуле – концевой атом в алифатической цепи активнее по сравнению с атомом, присоединённым к углероду, включённому в структуру циклического или ароматического ядра.

ж) Токсичность соединений возрастает при введении в молекулу нитро-, нитрозо- и аминогрупп.

з) Токсичность органических соединений зависит от пространственного расположения радикалов-заместителей в молекуле вещества. Токсический эффект ослабевает при переходе от *пара*-изомеров к *мета*- и *орто*-изомерам.

#### **4) Физико-химические свойства:**

а) Агрегатное состояние: Токсичность веществ возрастает в ряду: твёрдое вещество → жидкость → газ, поскольку увеличивается быстрота поступления яда в кровь.

б) Летучесть: Токсичность соединений усиливается с увеличением степени их летучести, так как возрастает возможная максимальная концентрация вещества в воздухе.

в) Растворимость в воде и жирах: Токсичность соединений возрастает с увеличением их растворимости в воде. Чем выше растворимость вещества в липидах, тем хуже оно выводится из организма.

#### **Б. Количественные характеристики токсиканта:**

К таким характеристикам относятся концентрация токсиканта и время его контакта с организмом.

Зависимость токсического эффекта яда (Е) от его концентрации (С) и времени воздействия (Т) описывается следующими уравнениями:

а) Уравнение Габера:  $E = C \cdot T$

Яды, токсический эффект которых описывается уравнением Габера, называются хроноконцентрационными ядами: их действие определяется и концентрацией, и продолжительностью влияния на организм.

б) Уравнение Майера:  $E = k \cdot C$ , где  $k$  – постоянная, зависящая от свойств яда.

Яды, токсический эффект которых описывается уравнением Майера, называются концентрационными ядами: их действие практически не зависит от времени контакта с организмом.

### **В. Особенности организма:**

**1) Межвидовые различия:** Одни и те же химические вещества по-разному влияют на разные виды живых организмов. Это обусловлено различием строения, физиологии, биохимии живых существ, принадлежащих к разным видам.

**2) Половые различия:** Токсичность многих ксенобиотиков для самцов и самок животных, мужчин и женщин неодинакова. Основной причиной этого являются особенности токсикокинетики ксенобиотиков.

**3) Возрастные различия:** Различная чувствительность организма к токсикантам в различные возрастные периоды обусловлена процессами развития, созревания, дифференциации тканей, возрастными особенностями морфологии, физиологии, биохимии органов и систем.

**4) Индивидуальная чувствительность:** Индивидуальная чувствительность организма обусловлена внутривидовой изменчивостью, в основе которой лежат генетические особенности организмов одного и того же вида.

### **Г. Свойства окружающей среды:**

**1) Температура воздуха:** Для каждого яда существует такой диапазон температур, где его токсичность минимальна. Выход за пределы этого диапазона усиливает токсический эффект. Причиной является изменение функционального состояния организма.

**2) Влажность воздуха:** При повышении влажности воздуха токсическое действие многих веществ (особенно газов) возрастает вследствие усиления процессов гидролиза, а также по ряду других причин.

**3) Барометрическое давление:** Изменение токсического действия ядов на организм при повышении или понижении давления обусловлено изменением физиологических функций организма.

**4) Ультрафиолетовое излучение:** При сочетании действия яда и УФ-излучения токсический эффект в некоторых случаях усиливается: например, за счёт образования "смогов" из выхлопных газов.

**5) Шум и вибрация:** Есть данные об усилении действия ядов при одновременном влиянии шума и вибрации. Основной причиной этого является изменение функционального состояния нервной и сердечно-сосудистой систем.

### **Д. Коергизм ксенобиотиков:**

Для обозначения всех форм эффектов, развивающихся при совместном действии химических веществ, независимо от их строения и вида подвергающейся воздействию биологической системы, принято использовать термин "коергизм".

Коергизм ксенобиотиков бывает двух типов:

**1) Однонаправленное действие** – характеризуется наличием токсического влияния компонентов смеси на одни и те же органы и системы органов.

**2) Разнонаправленное действие** – характеризуется влиянием компонентов токсичной смеси на различные органы и системы органов.

Выделяют следующие разновидности типов коергизма:



- а) Аддитивный синергизм – совместный эффект нескольких веществ равен сумме эффектов каждого из них при изолированном действии на организм.
- б) Потенцирующий синергизм – совместный эффект нескольких веществ превышает сумму эффектов каждого из них, т.е. вещества усиливают токсическое действие друг друга.
- в) Антагонизм – совместный эффект нескольких веществ меньше суммы эффектов каждого из них, т.е. вещества ослабляют токсическое действие друг друга, вплоть до полного устранения.

**Кумуляция** – суммирование действия повторных доз яда, когда последующая доза поступает в организм раньше, чем заканчивается действие предыдущей.

Различают три типа кумуляции:

1. Материальная (химическая) кумуляция – накопление молекул яда.
2. Функциональная кумуляция – накопление токсического эффекта.
3. Смешанная кумуляция.

**Толерантность** – понижение чувствительности организма к яду при неоднократном введении его действующей дозы.

По механизму формирования различают следующие формы толерантности:

- 1 – кажущаяся;
- 2 – истинная.

**Адаптация** – истинное приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды (в том числе, химической), которое происходит без каких-либо необратимых нарушений биологической системы.

**Компенсация** – временно скрытая патология, которая впоследствии обнаруживается в виде явных патологических изменений. Компенсация развивается при нарушении адаптационных механизмов регуляции.

**Отдалённый биологический эффект** – развитие болезнетворных процессов и патологических состояний, проявляющихся качественно и количественно новыми реакциями организма после и вследствие химических и физических воздействий в отдалённые сроки после прекращения их влияния.

К отдалённым биологическим эффектам относятся:

#### **1. Иммунотоксичность**

Иммунотоксичность можно определить как свойство ксенобиотиков вызывать нарушения функций организма, проявляющиеся неадекватными иммунными реакциями. Иммунотоксическое действие ксенобиотиков проявляется в подавлении иммунитета (иммуносупрессия), формировании гиперчувствительности к антигенам (аллергизация), в инициации аутоиммунных процессов.

#### **2. Химический мутагенез**

Мутации – это наследуемые изменения генетической информации, хранящейся в ДНК клеток. Химические вещества, способные вызывать мутации, называются мутагенами. Последствиями мутагенного действия являются стерильность особи, врождённые пороки развития у потомства, выкидыши и мертворождения, преждевременное старение, увеличение частоты наследственных заболеваний и др.

### 3. Химический канцерогенез

Канцерогенами называются химические вещества, воздействие которых увеличивает частоту возникновения опухолей или сокращает сроки их развития у человека или животных.

### 4. Токсическое влияние на репродуктивную функцию

Основными проявлениями токсического влияния на репродуктивную функцию являются гонадотоксичность, эмбриотоксичность и тератогенез.

## 4. Токсикокинетика

**Токсикокинетика** – раздел токсикологии, изучающий качественные и количественные закономерности процессов поступления в организм, распределения, биотрансформации в организме и выведения ксенобиотиков во внешнюю среду.

Токсикокинетические параметры ксенобиотика в каждом конкретном случае определяются двумя группами факторов:

#### **А. Физико-химические свойства вещества:**

- 1) Коэффициент распределения в системе "масло–вода".
- 2) Размеры молекулы.
- 3) Константа диссоциации.
- 4) Химические свойства.

#### **Б. Структурно-функциональные свойства организма:**

- 1) Свойства компартментов:
  - соотношение воды и липидов в клетках, тканях, органах;
  - наличие структур, активно связывающих ксенобиотик.
- 2) Свойства биологических барьеров:
  - толщина;
  - наличие и размеры пор;
  - наличие механизмов специфического транспорта веществ.

На пути вещества, движущегося через организм, постоянно возникают так называемые биологические барьеры. Основными биологическими барьерами, преодолеваемыми ксенобиотиками, являются клеточные мембраны.

Клеточная мембрана – это оболочка, отделяющая содержимое основной единицы живого организма (клетки) от окружающей среды, благодаря чему поддерживаются условия, позволяющие структурным элементам клетки выполнять свои функции.

Мембраны различных клеток различаются по своему составу и функциям. Данное разнообразие основано на структурном единстве всех мембранных систем. Структурной основой всех биологических мембран является двойной слой (бислой) молекул липидов, окружённый и пронизанный молекулами белков. Кроме фосфолипидов, в состав липидного бислоя клеточных мембран входят гликолипиды, а также стеролы. На внешней поверхности клеточных мембран располагаются углеводы, представленные гликопротеинами. Толщина каждого слоя клеточной мембраны составляет около 3 нм, общая толщина – около 10-12 нм. Постулируется, что мембраны имеют гидрофильные поры диаметром 0,3-1,0 нм.

Транспорт веществ через биологические барьеры – чрезвычайно сложный процесс. Основными механизмами транспорта химических веществ через биологические барьеры являются диффузия, фильтрация, активный транспорт, цитоз.

**Диффузия** – процесс перемещения массы вещества в пространстве вследствие хаотического движения его молекул. Движущей силой диффузии является градиент концентрации вещества по обе стороны биологической мембраны.

**Фильтрация** – процесс просачивания жидкости с растворёнными в ней молекулами веществ под действием механической силы (гидростатическое, осмотическое давление) через пористые мембраны, задерживающие крупнодисперсные частицы. Движущей силой фильтрации является градиент давления по обе стороны биологической мембраны.

Можно выделить следующие виды специфического транспорта веществ через биологические мембраны:

**1. Каталитическая (облегчённая) диффузия** – перенос вещества через мембрану по градиенту концентрации с участием носителя.

**2. Активный транспорт** – процесс переноса вещества через мембрану с участием носителя против градиента концентрации.

**3. Цитоз** – процесс переноса вещества через мембрану путём образования мембранных везикул.

**Мембранотоксины** – химические вещества, прямое или опосредованное действие которых на клеточные мембраны приводит к дезорганизации и нарушению структуры и функций мембран и, как следствие, к гибели клеток.

Выделяют несколько механизмов повреждения мембранных структур, которые принято называть болезнями мембран. Основными из них являются:

**1. "Кальциевая болезнь"**: Она заключается в усилении гидролиза фосфолипидов клеточных мембран вследствие активации собственной фосфолипазы ионами  $\text{Ca}^{2+}$ .

**2. "Переокисная болезнь"**: Она заключается в переокисном окислении фосфолипидов клеточных мембран, инициируемом свободными радикалами, образующимися в клетке при метаболизме некоторых ксенобиотиков.

**3. "Осмотическая болезнь"**: Она заключается в механическом повреждении клеточных мембран при изменении осмотического давления в клетке.

**4. "Иммунологическая болезнь"**: Она заключается в изменении проницаемости клеточных мембран и их разрушении под действием антител в результате протекания реакции антиген–антитело.

## 5. Токсикометрия

**Токсикометрия** – раздел токсикологии, занимающийся количественной оценкой токсичности и опасности ядов.

Основные параметры токсикометрии:

**1. Среднесмертельная доза  $\text{DL}_{50}$**  – количество яда, вызывающее гибель 50% подопытных животных при определенном способе поступления яда (кроме

ингаляционного) в течение определенного срока последующего наблюдения (обычно около двух недель).

**2. Среднесмертельная концентрация  $CL_{50}$**  – концентрация яда, вызывающая гибель 50% подопытных животных при ингаляционном способе поступления яда в течение определенного срока последующего наблюдения

**3. Порог острого токсического действия  $Lim_{ac}$**  – минимальная доза (концентрация) яда, вызывающая при однократном воздействии изменения в организме, выходящие за пределы приспособительных физиологических показателей.

**4. Порог хронического токсического действия  $Lim_{ch}$**  – минимальная доза (концентрация) яда, вызывающая при длительном (многократном) воздействии функциональные и морфологические изменения органов и систем организма.

**Зона острого действия** показывает область концентраций (доз), оказывающих действие на организм при однократном поступлении яда от начальных (появление первых признаков отравления) до крайних (гибель организма) форм влияния:

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

**Зона хронического действия** показывает существующий разрыв между концентрациями (дозами) яда, вызывающими начальные проявления интоксикации при однократном и при длительном поступлении в организм:

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

**Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО)** – характеризует опасность развития острого отравления:

$$КВИО = C_{max}^{20} / CL_{50},$$

где  $C_{max}^{20}$  – максимально достижимая концентрация яда в воздухе при температуре  $20^{\circ}C$ .

**Предельно допустимая концентрация ПДК** – такое содержание вредного вещества в компонентах окружающей среды (воздухе, воде, почве), которое при периодическом (т.е. за определенный промежуток времени) или постоянном (т.е. в течение всей жизни человека) воздействии практически не влияет на здоровье человека и не вызывает неблагоприятных последствий у его потомства.

**Коэффициент запаса  $K_s$**  – характеризует разницу между порогом хронического действия яда и его ПДК.

## 6. Нормирование токсичных веществ в окружающей среде

**Экологическое нормирование** – это процесс научной разработки и юридического закрепления системы количественных и качественных показателей (нормативов) состояния окружающей природной среды, при которых обеспечиваются благоприятные условия для жизни людей и устойчивого функционирования природных экосистем. Экологическое нормирование подразделяется на санитарно-гигиеническое, производственно-хозяйственное и комплексное.

**Санитарно-гигиеническое нормирование** – это установление нормативов предельно допустимых уровней химического, биологического, физического и радиационного воздействий. Основными санитарно-гигиеническими нормативами являются: предельно допустимая концентрация вредных веществ ПДК (для химических и биологических воздействий) и предельно допустимый уровень воздействия ПДУ (для физических и радиационных воздействий).

Гигиеническое нормирование воздушных загрязнений базируется на ряде критериев, сформулированных проф. Рязановым В.А.:

1. Допустимой может быть признана только такая концентрация того или иного вещества в атмосфере, которая не оказывает на человека прямого или косвенного вредного или неприятного воздействия, не снижает его работоспособность, не влияет на его самочувствие.

2. Привыкание к вредным веществам, присутствующим в воздухе, должно расцениваться как неблагоприятный эффект, доказывающий недопустимость таких концентраций.

3. Недопустимыми следует считать такие концентрации атмосферных загрязнений, которые неблагоприятно влияют на растительность, климат местности, прозрачность атмосферы и бытовые условия жизни населения.

Для нормирования содержания вредных веществ в атмосферном воздухе используются два норматива ПДК:

а) Максимально разовая ПДК<sub>м.р.</sub> – такая максимальная концентрация вредного вещества в воздухе (мг/м<sup>3</sup>), которая не вызывает рефлекторных реакций в организме человека (ощущение запаха, раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей и т.д.) при кратковременном (до 30 мин) воздействии.

б) Среднесуточная ПДК<sub>с.с.</sub> – такая максимальная концентрация вредного вещества в воздухе (мг/м<sup>3</sup>), которая не оказывает прямого или косвенного вредного влияния на организм человека при неопределенно долгом (годы) круглосуточном воздействии.

Наибольшая концентрация каждого вредного вещества в приземном слое атмосферы ( $C_{\max}$ ) не должна превышать максимально разовую ПДК<sub>м.р.</sub> данного вещества в атмосферном воздухе:

$$C_{\max} \leq \text{ПДК}_{\text{м.р.}}$$

При одновременном присутствии в атмосфере нескольких вредных веществ, обладающих эффектом усиления токсического действия друг друга их безразмерная суммарная концентрация не должна превышать единицы (формула Аверьянова):

$$C_1/\text{ПДК}_1 + C_2/\text{ПДК}_2 + \dots + C_n/\text{ПДК}_n \leq 1,$$

где  $C_1, C_2, \dots, C_n$  – фактические концентрации вредных веществ в атмосферном воздухе;  $\text{ПДК}_1, \text{ПДК}_2, \dots, \text{ПДК}_n$  – их предельно допустимые концентрации.

Основу гигиенического нормирования вредных химических веществ в воде водоемов составляют следующие критерии:

1. Требования к качеству воды различаются в зависимости от вида ее использования. Критерием загрязненности водного объекта служит не сам факт

поступления в него экзогенных химических веществ, а характер и степень наступающего вследствие этого ограничения того или иного вида водопользования.

2. Гигиенические нормативы регламентируют содержание вредных химических веществ только в тех водоемах, которые используются населением для хозяйственно-питьевых и культурно-бытовых целей, включая рекреационное водопользование.

3. При нормировании вредных химических веществ в воде учитывается не только непосредственное вредное влияние веществ на организм (санитарно-токсикологический показатель), но и их влияние на органолептические свойства воды – привкус, окраску, запах, прозрачность, пено- и пленкообразование (органолептический показатель) и на процессы самоочищения водоемов.

В основе гигиенического нормирования экзогенных химических веществ в почве лежат следующие основные критерии (акад. Гончарук Е.И.):

1. Допускается возможность поступления в почву дополнительного количества химических веществ в виде примесей к естественному составу почвы в количествах, безопасных для здоровья людей и окружающей среды.

2. Безопасность поступления определенного количества химических веществ в почву обуславливается недопустимостью превышения адаптационных возможностей человеческого организма или почвы.

3. При определении ПДК химического вещества для конкретного почвенно-климатического региона производится обязательный расчет следующих показателей:

а) Предельно допустимый уровень внесения химических веществ в почву ПДУВ – предельно допустимое безопасное для здоровья людей количество химических веществ, вносимое в почву в начале ее обработки;

б) Безопасное остаточное количество химических веществ в почве БОК – допустимое безопасное для здоровья людей количество экзогенных химических веществ в почве в период перед обработкой полей, выхода сельскохозяйственных рабочих на поля после обработки почвы и в конце вегетационного периода у растений.

**Токсиколого-гигиенической оценкой называется процесс определения величины предельно допустимых концентраций (ПДК) химических веществ.**

Токсиколого-гигиеническая оценка химического вещества осуществляется в три этапа:

### **I этап: Предварительная токсикологическая оценка**

Предварительная токсикологическая оценка заключается в установлении ориентировочных ПДК или ОБУВ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водоёмов санитарно-бытового водопользования.

Существует четыре способа установления расчётных величин ПДК:

#### **1. Расчёт ПДК, исходя из физико-химических свойств соединений.**

Проводится, например, по следующим формулам:

а) Для газов и паров органических соединений в атмосферном воздухе населённых мест:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{С.С.}} = 0,5 - 0,013 t_{\text{кип}}$$

б) Для воды водоёмов санитарно-бытового пользования:

$$\lg \text{ПДК} = -0,45 + 0,007 t_{\text{пл}}$$

$$\lg \text{ПДК} = 0,85 - 0,01 t_{\text{кип}}$$

**2. Расчёт ПДК, исходя из структурной химической формулы молекулы вещества:**

$$\text{ПДК} = (M / \sum l_i) \cdot 1000 ,$$

где  $M$  – молекулярная масса вещества;

$\sum l_i$  – сумма биологической активности всех связей вещества, ммоль/л.

**3. Расчёт ПДК, исходя из близости химических свойств веществ.**

В этом случае применяется метод экстраполяции (перенесения, распространения) свойств какого-либо класса веществ на данное новое вещество, относящееся к тому же классу.

**4. Расчёт ПДК, исходя из экспериментально установленных эффективных параметров токсичности соединения.**

Примеры таких расчётов:

а) Для летучих веществ раздражающего действия в атмосферном воздухе населённых мест:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{С.С.}} = -3,16 + 1,72 \cdot \lg \text{CL}_{50}$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{С.С.}} = -6,00 + 1,50 \cdot \lg \text{DL}_{50}$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{М.Р.}} = -2,08 + 1,02 \cdot \lg \text{CL}_{50}$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{М.Р.}} = -5,73 + 1,39 \cdot \lg \text{DL}_{50}$$

б) Для органических соединений в воде водоёмов санитарно-бытового пользования:

$$\lg \text{ПДК} = -2,12 + 1,7 \cdot \lg \text{CL}_{50}$$

$$\lg \text{ПДК} = -4,76 + 1,39 \cdot \lg \text{DL}_{50}$$

**II этап: Полная токсикологическая оценка**

Полная токсикологическая оценка заключается в экспериментальном установлении всех параметров и показателей токсичности, среди которых наиболее важны величины порогов острого и хронического токсического действия. Основной задачей полной токсикологической оценки является экспериментальное научное обоснование рассчитанной в ходе предварительной токсикологической оценки величины ПДК вредного вещества, которая в дальнейшем экстраполируется на людей.

**III этап: Клинико-гигиеническая корректировка ПДК**

Клинико-гигиеническая корректировка ПДК заключается в проведении натурных исследований, представляющих собой контроль состояния здоровья контингента населения, подвергающегося воздействию изучаемого вещества и выявление повышенной заболеваемости людей, входящих в этот контингент, по

сравнению с контрольной группой. Клинико-гигиенические исследования дополняют данные, полученные в результате лабораторных экспериментов, и дают возможность проверить утверждённую на основе эксперимента величину ПДК химических веществ.

## 7. Химико-токсикологический анализ

Химико-токсикологический анализ является одним из видов диагностики отравлений (в том числе судебно-медицинской).

Суть химико-токсикологического анализа состоит в качественном и количественном определении токсичных веществ в биологических средах организма (крови, плазме, моче, цереброспинальной жидкости, тканях и т.д.).

Химико-токсикологический анализ проводится в три этапа.

### **I этап: Изолирование токсичного вещества из биологического материала.**

При этом используются следующие методы:

1. Экстракция органическими растворителями при различных pH
2. Дистилляция (перегонка)
3. Минерализация
4. Деструкция

### **II этап: Идентификация (качественное определение) токсичного вещества.**

Идентификация химического вещества осуществляется с использованием двух групп методов:

1. Качественные химические реакции
2. Инструментальные методы: хроматография, спектральные методы, электрохимические методы.

### **III этап: Количественное определение токсичного вещества.**

Проводится с помощью соответствующих методик.

## 8. Токсикология неорганических соединений

Качественный элементный состав минеральных компонентов живого организма характеризуется большим индивидуальным разбросом. Среди минеральных компонентов выделяют "необходимые" и "примесные" элементы. К необходимым (биологически активным) элементам относят 15 химических элементов, постоянно присутствующих в организме человека: Ca, P, Na, Mg, S, Cl, K, V, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Mo, I. К примесным (биологически неактивным) элементам относят все остальные химические элементы, входящие в состав минеральных компонентов каждого отдельного человеческого организма.

В живом организме атомы одного и того же элемента могут входить в состав самых различных соединений или находиться в растворе в виде катионов. Различные соединения одного и того же элемента называют его химическими формами. Токсичность элемента определяется не общим содержанием его в организме в различных химических формах, а количеством его наиболее токсичных форм.

Токсичность неорганических веществ зависит от ряда факторов:

1. Доза вещества.



2. Физико-химические свойства соединения – электроотрицательность; стандартный электродный потенциал; степень окисления элемента в соединении и др.

3. Способность биологической системы абсорбировать и транспортировать соединение к поражаемому органу.

4. Способность соединения к биотрансформации в более или менее токсичные формы.

5. Способность соединения взаимодействовать с макромолекулами.

6. Эффективность гомеостатических механизмов регулирования уровня элемента в организме.

Дозы неорганических веществ могут быть качественно разделены на 5 категорий по степени возрастания токсического эффекта:

- 1) Без заметных эффектов.
- 2) Стимуляция.
- 3) Терапевтические эффекты.
- 4) Токсические или повреждающие эффекты.
- 5) Летальный исход.

Повреждающее действие химического вещества проявляется на различных структурных уровнях живого организма, начиная с молекулярного. Наиболее важными такими проявлениями (аномальными эффектами), вызываемыми действием на живой организм неорганических соединений, являются следующие:

#### **А. На молекулярном уровне**

1. Ингибирование ферментов.
2. Необратимые конформационные изменения макромолекул (белков, нуклеиновых кислот), приводящие к изменениям скорости процессов метаболизма и биосинтеза.
3. Возникновение мутаций.

#### **Б. На клеточном уровне**

1. Дефицит жизненно важных метаболитов.
2. Нарушение структуры и проницаемости клеток, приводящие к нарушению нормальной жизнедеятельности клеток.

#### **В. На уровне организма**

1. Замедление роста.
2. Ослабление репродуктивной функции и увеличение смертности потомства.
3. Аномальные изменения физиологических параметров.
4. Хронические болезненные симптомы.
5. Раковые заболевания.
6. Преждевременная смерть.

### **9. Токсикология психоактивных веществ**

Химические вещества, способные при однократном приеме вызывать эйфорию или другие желательные с точки зрения потребителя психотропные эффекты, а при систематическом приеме – психическую и физическую зависимость, называют

**психоактивными веществами.** Поступление таких веществ в организм приводит к появлению в ограниченном временном интервале эйфории, стимуляции восприятия, эмоционального и физического возбуждения, успокоения, сна, галлюцинаций. Психоактивные вещества вызывают у потребителя эмоционально-позитивное состояние и нейтрализуют эмоционально-негативное.

Отличительным свойством психоактивных веществ является их способность вызывать **токсикомании** – заболевания, характеризующиеся стойким влечением к регулярному употреблению психоактивных веществ с целью получения удовольствия или поддержания состояния психологического или физического комфорта. Состояние, развившееся после и вследствие употребления психоактивного вещества, называют **токсикоманической интоксикацией**.

Общей чертой всех форм токсикоманий является наличие в их клинической картине психической и физической зависимости и синдрома измененной реактивности организма к употребляемому веществу.

**Психическая зависимость** – это состояние психического комфорта в токсикоманической интоксикации и болезненное влечение к употреблению психоактивного вещества с целью вновь ощутить желаемый гедонический эффект или подавить состояние психического дискомфорта.

**Физическая зависимость** – состояние физического комфорта в токсикоманической интоксикации и явление абстиненции при внезапном прекращении употребления вещества. *Абстиненцией* (или синдромом отмены) называют комплекс психопатологических, вегетативных, неврологических и соматических расстройств, возникающих вслед за прекращением регулярного употребления психоактивного вещества.

**Синдром измененной реактивности организма** заключается в модификации эффектов психоактивного вещества и развитии к нему толерантности. Модификация проявляется изменением типичного характера действия психоактивного вещества на психику индивидуума.

Систематическое употребление психоактивных веществ без очевидных признаков зависимости называют *злоупотреблением*. Для злоупотребления характерен продолжающийся прием вещества, несмотря на понимание того, что его употребление ведет к социальным, деловым, психологическим или соматическим проблемам.

Для психоактивных веществ характерно наличие к ним ярко выраженной индивидуальной восприимчивости – одинаковая доза одного и того же вещества может вызывать эйфорию или сон у одного человека и быть смертельной для другого.

## 10. Радиоактивные вещества и живой организм

Ионизирующим излучением называют любое излучение, прямо или косвенно вызывающее ионизацию среды. Ионизирующие излучения возникают в процессе естественного спонтанного распада атомных ядер радионуклидов или могут быть получены искусственно. Радионуклиды – общее название группы химических элементов или их изотопов, имеющих нестабильные атомные ядра, способные самопроизвольно распадаться с испусканием характерных излучений.

Ионизирующие излучения бывают **д в у х т и п о в**:

1. **Ф о т о н н ы е**, представляющие собой коротковолновые электромагнитные колебания:

- **гамма** ( $\gamma$ ) ( $\lambda \leq 1 \text{ \AA}$ );
- **рентгеновское** ( $\lambda = 0,06\text{-}20 \text{ \AA}$ ).

2. **К о р п у с к у л я р н ы е**, состоящие из элементарных частиц, заряженных положительно или отрицательно, либо нейтральных:

- **альфа** ( $\alpha$ ) – поток ядер атомов изотопа  $^4\text{He}$ , состоящих из 2-х протонов и 2-х нейтронов и с положительным зарядом, равным двум элементарным зарядам;
- **бета** ( $\beta$ ) – поток электронов и/или позитронов (частиц с массой, равной массе электрона, но положительным зарядом);
- **нейтронное** – поток нейтронов (незаряженных элементарных частиц);
- **протонное** излучение ускорителей и некоторые другие.

Биологическое действие ионизирующих излучений заключается в том, что поглощенная живым организмом энергия расходуется на разрыв химических связей и разрушение клеток живой ткани.

Основными характеристиками всех видов ионизирующих излучений, определяющими эффект их воздействия на биологические объекты, являются ионизирующее действие и проникающая способность. Ионизирующее действие заключается в том, что при прохождении излучения по тканям живого организма нейтральные атомы и молекулы, входящие в состав тканей, приобретают положительный или отрицательный заряд, превращаясь, таким образом, в ионы. Проникающая способность – это способность ионизирующих излучений проникать в глубину тканей живого организма.

Действие ионизирующих излучений на живой организм обычно называют облучением. Облучение может быть внешним и внутренним. **Внешнее облучение** представляет собой облучение от источника, находящегося вне организма. **Внутреннее облучение** наблюдается при попадании радионуклидов внутрь организма (с воздухом, водой, пищей). Внутреннее облучение во много раз опаснее внешнего, так как в этом случае облучение непрерывно и ему подвергаются практически все органы; отсутствует защитное действие кожных покровов; время облучения увеличивается и совпадает со временем пребывания радиоактивных веществ в организме; нельзя использовать методы защиты, разработанные для внешнего облучения и т.д.

В результате облучения внутри тканей живого организма протекают сложные процессы, которые делят на **д в а э т а п а**:

1. **П е р в и ч н ы е** или **п у с к о в ы е** **п р о ц е с с ы**, протекающие в начальный момент облучения в молекулах живых клеток и окружающего их субстрата. Их осуществление идет **постадийно**:

- **физическая стадия** ( $t \sim 10^{-13} \text{ с}$ ) – поглощение энергии излучения, сопровождаемое ионизацией и возбуждением атомов в молекулах биологической ткани;

- **физико-химическая стадия** ( $t \sim 10^{-10}$  с) – перераспределение избыточной энергии возбужденных атомов, в результате чего происходит разрыв химических связей и появление частиц, обладающих высокой химической активностью – ионов, свободных радикалов и др.;

- **химическая стадия** ( $t \sim 10^{-6}$  с) – взаимодействие продуктов предшествующих реакций (ионов, свободных радикалов и пр.) друг с другом, а также с окружающими их молекулами биологической ткани, что приводит к возникновению биологически активных соединений, разрушающих структуру живой клетки, и вызывает, таким образом, ее гибель.

2. Развитие лучевых эффектов или поражений, являющихся следствием изменений на клеточном уровне и заключающихся в нарушении нормального течения биохимических реакций, обмена веществ и изменении структуры и функций отдельных органов и систем живого организма. Выделяют *три типа* лучевых эффектов:

- **соматические** – развиваются в ранние сроки после облучения: лучевые ожоги, катаракта глаз, острая и хроническая лучевые болезни;

- **соматико-стохастические** – развиваются в отдаленные сроки после облучения: нарушение кроветворения (лейкемия, лейкозы и др.), сокращение продолжительности жизни, злокачественные новообразования, эмбриотоксический и тератогенный эффекты;

- **генетические** – наследственные изменения: генные мутации и хромосомные aberrации.

Биологическое действие ионизирующих излучений характеризуется рядом особенностей:

1. Неощутимость действия на организм человека. У людей отсутствуют органы чувств, которые воспринимали бы ионизирующие излучения. Поэтому человек может вдохнуть, проглотить радионуклид без всяких первичных ощущений.

2. Наличие латентного (скрытого) периода проявления лучевого поражения. Видимые изменения кожных покровов, недомогание, характерные для лучевого заболевания, проявляются не сразу, а спустя некоторое время.

3. Наличие эффекта суммирования поглощенных доз, которое происходит скрыто. Если в организм человека систематически будут попадать радиоактивные вещества, то со временем дозы суммируются, что неизбежно приводит к лучевым поражениям.

4. Поражающие свойства радионуклидов не могут быть уничтожены ни химическим, ни каким-либо другим способом, так как процесс радиоактивного распада не зависит от внешних факторов.