

Министерство образования и науки Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Оренбургский государственный университет»

В.Д. Баширов

ПРОМЫШЛЕННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ (КУРС ЛЕКЦИЙ)

Рекомендовано Ученым советом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Оренбургский государственный университет» в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по программам высшего профессионального образования по направлению подготовки 280700.68 Техносферная безопасность

Оренбург
2012

УДК 613.5(075.8)
ББК 51.214я73
Б33

Рецензент - кандидат технических наук, доцент Е.Л. Горшенина

Баширов, В.Д.
Б33 Промышленная токсикология (курс лекций): учебное пособие./В.Д. Баширов, Оренбургский гос.университет- Оренбург: ОГУ, 2012.- 84 с.

Курс лекций содержит 10 лекций, в которых изложены предмет, задачи и основные разделы промышленной токсикологии, даны основные классификации промышленных ядов. Приведена характеристика действия токсикантов с учетом различных факторов и условий. Рассмотрены острые и хронические отравления, отдаленные последствия токсического воздействия. Помещены данные о кумуляции и комбинированном действии токсикантов. Приведены токсикологические характеристики основных токсикантов.

Учебное пособие предназначено как основной лекционный материал по дисциплине: «Промышленная токсикология», для студентов-магистров специальности «Безопасность жизнедеятельности» всех форм обучения.

УДК 613.5(075.8)
ББК51.214я73

© В.Д. Баширов, 2012
© ОГУ, 2012

Содержание

Введение.....	4
1 Лекция №1 – «Определение и основные понятия токсикологии».....	6
2 Лекция №2 – «Токсикология как наука, ее задачи. Виды токсического действия ядов».....	13
3 Лекция № 3 – «Пути поступления ядов в организм человека».....	19
4 Лекция № 4 – «Характеристика основных форм интоксикаций».....	27
5 Лекция № 5 – «Условия, влияющие на взаимодействие токсикантов с биологическими объектами».....	31
6 Лекция № 6 – «Токсикология основных групп производственных ядов»...	37
7 Лекция № 7 – «Классификация промышленных токсикантов».....	45
8 Лекция № 8 – «Основные токсиканты, характерные для загрязнения окружающей среды в Оренбургской области».....	53
9 Лекция № 9-10 – «Антидоты (противоядия)»	62
Список использованных источников.....	83

1 Лекция 1 – «Определение и основные понятия токсикологии»

Токсикология принадлежит к числу наук, характеризующихся исключительно высокими темпами накопления фактического материала, что связано с все возрастающим количеством новых химических соединений, потенциально опасных для окружающей среды и здоровья человека. В настоящее время общее количество известных человеку химических веществ достигает 6 млн. К их числу относятся самые разнообразные элементы и соединения, загрязняющие окружающую среду, а также медикаменты, пищевые добавки, моющие и косметические средства и др.

Токсикология - это наука, изучающая законы взаимодействия биологических объектов и токсикантов.

В роли последнего может оказаться практически любое химическое соединение, попавшее в организм в количестве, способном вызвать нарушения жизненно важных функций и создать опасность для жизни. Еще знаменитый врач древности Парацельс (1493-1541) считал, что «Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости». С другой стороны, давно известно, что многие химические вещества, принятые внутрь в оптимальной дозе, приводят к восстановлению нарушенных, какой-либо болезнью функций организма и тем самым проявляют лечебные свойства. Многие вещества являются составной частью живого организма (белки, жиры, углеводы, микроэлементы и пр.), поэтому для проявления их токсических свойств нужны особые условия. Поэтому отнесение тех или иных веществ к токсикантам (ядам) условно, так как токсичность многих из них обусловлена не столько качеством, сколько количеством попавшего в организм вещества. Из этого вытекает следующее определение:

Токсикант - химический фактор окружающей среды, поступающий в концентрациях, которые нарушают динамическое равновесие между биологическим объектом и окружающей средой, вызывают функциональные

и органические повреждения на различных уровнях организации живой материи.

В своем действии на различных представителей растительного и животного мира токсиканты проявляют избирательность.

Основные задачи токсикологии:

а) обнаружение, изучение и характеристика токсических свойств веществ;

б) изучение взаимодействия химических компонентов среды обитания с живыми системами на различных уровнях их структурно-функциональной организации;

в) предотвращение, распознавание и ликвидация последствий воздействия токсикантов.

Решением первой задачи занимается токсикокинетика.

Токсикокинетика - раздел токсикологии, изучающий закономерности поступления, абсорбции, распределения, биотрансформации и экскреции токсикантов в организме биологического объекта.

Основная задача токсикокинетики - выявление связей между концентрацией токсиканта и (или) его метаболитов в биологических жидкостях и тканях и токсическим эффектом.

Решением второй задачи занимается токсикодинамика.

Токсикодинамика - раздел токсикологии, изучающий изменения происходящие в организме биологического объекта, под воздействием токсикантов.

Основная задача токсикодинамики - определение механизма развития нарушений.

Решением третьей задачи занимается токсикометрия.

Токсикометрия - определение зоны токсического действия химического вещества.

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 и пр. Основным ее методическим приемом служит 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, с последующим изучением влияния токсикантов в натуральных условиях на состояние здоровья населения и показатели жизнедеятельности других биологических объектов.

В настоящее время в токсикологии определяются следующие основные направления:

Теоретическая токсикология решает проблемы выявления основных законов взаимодействия организма и токсикантов, их токсикокинетики и токсикодинамики.

Профилактическая (гигиеническая) токсикология изучает проблемы определения степени опасности, разработки мер и способов предотвращения и защиты от токсического воздействия химических веществ в окружающей человека среде. Поэтому она имеет эколого-гигиенический характер и включает следующие основные разделы: коммунальный, пищевой, промышленный, сельскохозяйственный и бытовой, которые являются неотъемлемой частью гигиенических дисциплин.

Клиническая токсикология - это медицинская наука, исследующая заболевания химической этиологии, т. е. химические болезни человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений окружающей его среды.

Экотоксикология - междисциплинарное научное направление, изучающее токсическое воздействие химических веществ на живые организмы, преимущественно на популяции организмов и биоценозы входящие в состав экосистем.

Кроме того, выделяются *специальные виды токсикологии*, которые изучают воздействие токсикантов на организм человека животных в особых

условиях или обстоятельствах при воздействии определенного вида токсических веществ. Это военная, авиационно-космическая, судебная и прочие виды токсикологии, которые обычно включают в себя элементы всех основных направлений - теоретического, экологического, гигиенического и клинического.

Одним из важнейших понятий токсикологии является токсичность. Несмотря на кажущуюся простоту, определение понятия «токсичность» (ядовитость) не отличается однозначностью. Все зависит от того, с какой точки зрения рассматривать понятие «токсичность».

Токсичность (химический аспект) - способность химических соединений вызывать нарушения в результате взаимодействия с макромолекулами биологических систем.

Токсичность (биохимический аспект) - способность химических соединений изменять биохимические реакции в организме с нарушением его жизнедеятельности.

Токсичность (анатомический аспект) - степень химического воздействия, повреждающего органы живого организма.

Токсичность (физиологический аспект) - степень химического воздействия, нарушающего функционирование биологических систем организма.

Токсичность (биологический аспект) - неблагоприятное воздействие веществ на биологические системы, проявляющееся на всех уровнях организации живых организмов, начиная от низших растений и кончая высшими организмами.

Токсичность (популяционный аспект) - неблагоприятное воздействие веществ на совокупность особей одного вида, обитающих на определенной территории.

Токсичность (экологический аспект) - неблагоприятное воздействие веществ на состояние биоценозов и экосистем.

Токсичность (гигиенический аспект) - критерий вредности вещества.

Токсичность (клинический аспект) - степень риска развития заболеваний химической этиологии.

Токсичность (фармакологический аспект) - степень риска побочного действия лекарств.

Таким образом, явление **токсичности** может быть охарактеризовано как причина заболевания химической этиологии (отравление) и как фактор, вызывающий химическое повреждение тканей (типовой патологический процесс), следствием которого является формирование соответствующего патологического состояния. Из этого вытекает важность изучения общих (интегральных) механизмов токсичности, которые, в конечном счете, определяют характер патологического процесса и клиническую картину *интоксикации*.

Интоксикация (отравление) - неблагоприятное воздействие токсиканта на биологический объект, вызывающее изменения, выходящие за пределы приспособительных реакций, нарушение гомеостаза.

Прежде чем перейти к рассмотрению механизмов токсического действия того или иного химического вещества, необходимо дать определение важнейшего понятия *гомеостаз*.

Гомеостаз - состояние внутреннего динамического равновесия биологического объекта или природной системы, поддерживаемое регулярным восстановлением основных параметров ее структур, вещественно-энергетического состава и постоянной саморегуляцией ее компонентов.

Химические факторы окружающей среды, поступающие в организм, нарушают динамическое равновесие между окружающей средой и биологическим объектом на различных уровнях организации живой материи. Поэтому гомеостатические механизмы достаточно разнообразны и представлены на различных биологических уровнях.

Уровни регуляции гомеостаза:

а) *молекулярный* - Осуществляется на уровне биохимических систем клеток (молекулярные механизмы саморегуляции, биосинтетические процессы);

б) *субклеточный* - Проявляется в системе органелл, участвующих в обще клеточных функциях, обеспечивающих дыхание и накопление энергии (митохондрии), в синтезе белков (рибосомы, гранулярная эндоплазматическая сеть), в накоплении и транспорте липидов и гликогена (гладкая эндоплазматическая сеть), в образовании продуктов синтеза и их секреции (пластинчатый комплекс), во внутриклеточном пищеварении и защитной функции (лизосомы) и ряде других;

в) *клеточный* - Осуществляется на уровне элементарной живой системы (клетки), поддерживающей и восстанавливающей свою целостность благодаря высоким адаптивным возможностям, реализуемым содружественной деятельностью клеточных органелл;

г) *тканевой и органной* - Проявляется в системе клеток, обеспечивающей функциональную и морфологическую устойчивость дифференцированных тканей, специализированных органов и систем;

д) *организменный* - Осуществляется на уровне целостной биологической системы, способной к длительному независимому существованию за счет высоких адаптивных возможностей организма во взаимодействии с окружающей средой;

е) *популяционный* - Проявляется на уровне элемента биоценоза. Совокупность организмов, поддерживающая сохранение вида;

ж) *экосистемный* - Осуществляется на уровне экологических систем, поддерживающих свое состояние в условиях экологического оптимума.

И в заключении необходимо остановиться на понятии нормы в токсикологии, которая определяется как динамическое самосохранение оптимальных биологических характеристик организма в различных условиях существования. Возникновение неблагоприятных сдвигов на различных

уровнях биологических объектов и систем рассматривается как патологическое изменение, которое может быть обусловлено воздействием токсикантов.

2 Лекция 2 – «Токсикология как наука, ее задачи. Виды токсического действия ядов»

Токсикология – наука о ядах и их действиях на организм.

Токсикология состоит из двух больших частей – медико-физиологической, или медицинской токсикологии, и химической, или токсикологической химии.

Задачи токсикологии:

- 1) установление токсического действия веществ, их строения, действующих доз, способных вызывать биологические эффекты;
- 2) обнаружение ядов в объектах окружающей среды и биологических объектах, в том числе в организме человека, животного, растения;
- 3) изучение путей поступления яда в организм, объекты окружающей среды; его распределение, превращение и выделение из организма;
- 4) разработка методов обезвреживания яда, способов профилактики отравления ядов;
- 5) совершенствование диагностики, клиники, методов лечения отравлений.

Роль ядовитых веществ в современном человеческом обществе трудно переоценить. В век бурного развития химической фармацевтической промышленности, полимерных и синтетических материалов все новые и новые химические вещества внедряются в жизнь, быт и деятельность человека.

Эти химические вещества призваны облегчать жизнь и быт человека, способствовать повышению урожайности сельскохозяйственных культур, оказывать влияние на сохранение здоровья и удлинение человеческой жизни, облегчать страдания человека от различных болезней.

При определенных условиях многие химические вещества оказывают неблагоприятное воздействие на организм человека, вызывают отравления различной тяжести, становятся потенциально опасными не только для здоровья, но иногда и для жизни.

Потенциальные возможности отравлений заложены в широчайшем использовании химических средств в медицине, промышленности и быту, в доступности различных химических веществ широким слоям населения, не всегда достаточно знакомого с токсическими свойствами химических веществ, применяемых в качестве лекарств, пестицидов, препаратов бытовой химии, в попытках самолечения и т.п. Отсюда постоянное увеличение числа отравлений во многих странах мира.

В настоящее время более 10 тыс. потенциально токсичных веществ встречаются в жизни и деятельности человека.

Ставится даже вопрос о «токсической ситуации», сложившейся в современном обществе, когда в окружающей человека внешней среде накапливается большое количество веществ, применяемых для хозяйственных, бытовых и медицинских целей, каждое из которых при известных условиях может стать причиной отравления.

В токсикологии ядом, или ядовитым веществом, условно называют такое соединение, которое, будучи введено в организм в малых количествах и действуя на него химически или физико-химически, при определенных условиях способно привести к болезни или смерти.

Отравлением, или интоксикацией, называется нарушение функций организма под влиянием ядовитого вещества, которое может закончиться расстройством здоровья или даже смертью.

Ядовитые вещества могут не только вводиться в организм человека, но и образовываться или накапливаться (ртуть, свинец, мышьяк, кадмий...) в нем в процессе жизнедеятельности и образовываться при некоторых заболеваниях и состояниях (инфекция – продукты жизнедеятельности микроорганизмов, нарушение обмена веществ – Са, F и т.п., неполноценное

питание и др.). Организм человека постоянно вырабатывает гормоны, которые в больших количествах действуют как яды. Наоборот, многие ядовитые вещества (соединения мышьяка и ртути, алкалоиды, барбитураты...) в малых дозах вводятся в организм в качестве лекарств.

Абсолютных ядов, т.е. химических веществ, способных приводить к отравлению в любых условиях, в природе не существует. Химическое вещество становится ядом лишь при определенных условиях.

Эти условия разнообразны: ядовитое действие веществ связано, прежде всего, с их количеством (дозой, концентрацией), физическими и химическими свойствами (агрегатным состоянием, летучестью, растворимостью и т.п.), условиями применения (внутрь, ингаляция, накожно...), состоянием организма (возраст, состояние здоровья и т.п.). В зависимости от дозы одно и то же химическое вещество может быть и ядом, и лекарством. Например, атропин, морфин, соединения мышьяка, ртути и другие хорошо известны как лекарства.

Если вещество оказывает непосредственное воздействие на тот или иной орган или систему организма, то говорят о **прямом действии**; наблюдающееся при этом изменение функций других органов рассматривается как **косвенное (опосредованное)** действие вещества.

Так, гемолиз крови (разжижение), возникает вследствие прямого влияния мышьяковистого водорода, опосредованно вызывает развитие врожденных патологических изменений в почках и других органах.

Наиболее общим проявлением токсического действия ядов являются следующие процессы:

- 1) нервно-рефлекторная реакция организма на контакт с химическим веществом. Так, хеморецепторы возбуждаются под действием цианидов: эта реакция связана с нарушением в них тканевых энергетических процессов;

2) значительная часть ядов оказывает **местное действие**: реакция слизистых оболочек и кожи (ожог, воспаление), что характерно для большинства кислот, щелочей;

3) при местном действии ядовитого вещества в большей или меньшей мере наблюдается эффект **резорбтивного (общетоксического)** характера, проявляющийся в процессе поступления яда в организм, его циркуляции, поражении систем организма.

Некоторые яды практически не оказывают местного действия на путях поступления в организм. К таким видам ядов относятся цианиды, окись углерода, большинство фосфорорганических соединений, снотворных. Но при изменении путей введения некоторых веществ могут отмечаться и местные явления. Например, случайное введение под кожу цианидов вызывает местный воспалительно-некротический процесс.

Независимо от путей поступления ядов в организм могут возникать **обратимые и необратимые** явления. Чаще отмечаются обратимые процессы, когда нарушенная функция органа или ткани восстанавливается или компенсируется в процессе обратного развития интоксикации. Между местным и общетоксическим действием существует связь: от этого зависит обратимость патологических явлений при отравлении разнообразными ядами;

4) одним из важнейших видов действия ядовитых веществ следует считать их избирательную токсичность. Спиртные напитки, например, относятся к веществам, подавляющим активность высших центров торможения; морфин угнетает функцию дыхательного центра; стрихнин избирательно поражает центр спинного мозга, фосфорорганические соединения ингибирует холинэстеразу (фермент); кровяные яды или нарушают функцию гемоглобина (белок переносит кислород), или вызывают сдвиги в образовании кровяных клеток (в гемопоэзе).

В резорбтивном действии ядов наряду с избирательным влиянием возникают вторичные реакции, являющиеся результатом первичного

(основного) токсического эффекта. Например, при вдыхании высоких концентраций хлора первично возникают некроз и отек легких, а вторично – сердечно-сосудистая и кислородная недостаточность и другие явления;

5) клиницисты нередко отмечают фазность развития патологического процесса, зависящую от дозы и токсичности яда, быстроты проникновения и выведения из организма, индивидуальных особенностей организма, избирательности действия, условий возникновения интоксикации и ряда других факторов. Иногда фазность бывает обусловлена смесью действующих начал: вначале интоксикация возникает за счет быстро всосавшегося вещества, а затем наслаиваются признаки отравления компонентами, проникшими в организм позже;

6) многие химические вещества имеют скрытый период действия, продолжительность которого различна. Колебания в продолжительности этого периода определяются скоростью проникновения яда в организм, а также интенсивностью образования тех метаболитов (продуктов обмена веществ), которые по силе токсического действия превосходят своего предшественника.

Комбинированное действие ядов

В производственных условиях довольно часто имеет место комбинированное действие на организм двух или нескольких ядов одновременно. Очень часто комбинации CO (оксида углерода) и O₂ в кузнечных, литейных и других цехах; CO и SO₂ при взрывных работах; паров бензола, нитробензола и окислов азота в производстве нитробензола; паров бензола, толуола, ксилола, сероуглерода, нафталина в коксохимическом производстве.

Возможны три основных типа комбинированного действия химических веществ: синергизм, когда одно вещество усиливает действие другого вещества; антагонизм, когда одно вещество ослабляет действие другого; суммация, когда действия веществ суммируются.

В большинстве случаев на практике яды действуют по типу суммации, Это важно знать при гигиенической оценке воздушной среды. Так, например, если в воздухе присутствуют пары двух раздражающих веществ, для которых установлены предельно допустимые концентрации по 10 мг/м^3 для каждого, то это значит, что в комбинации они окажут такое же действие, как 20 мг/м^3 какого-либо одного из этих веществ.

В связи с этим для оценки аддитивного действия газов предложена формула (для гигиенической оценки воздушной среды):

$$\frac{a_1}{x_1} + \frac{a_2}{x_2} + \dots \leq 1,$$

где a_1, a_2, \dots – обнаруженные в воздухе концентрации газов,
 x_1, x_2, \dots – предельно допустимые концентрации их.

Аддитивное действие ядов в комбинации при гигиенической оценке воздушной среды учтено в санитарных нормах проектирования промышленных предприятий.

3 Лекция 3 – «Пути поступления ядов в организм человека»

Поступление ядов в организм, распределение в организме и тканях, метаболизм и выделение их из организма в значительной степени определяются способностью проходить через биологические мембраны, характером взаимодействия их с этими мембранами. Процессы поступления в организм, распределения и превращения, которым подвергается вредное вещество в организме, протекают во времени.

Путь поступления химического соединения в организм определяется в первую очередь объектом окружающей среды, в котором находится вредное вещество, его физико-химическими свойствами, характером контакта с ним и некоторыми другими обстоятельствами.

В токсикологии выделяют два основных способа поступления ядов в организм: экзогенный (внешний) и эндогенный (внутренний).

Распределение токсикантов в организме.

Зависит от химической структуры вещества и сорбционных свойств тканей биологического объекта.

Первая фаза - динамическое распределение, определяемое интенсивностью кровоснабжения. Токсикант попадает в ткани и органы, в которых наиболее интенсивный кровоток.

Вторая фаза - перераспределение токсикантов с преимущественным накоплением в тканях, сорбционная емкость которых оказывается для данных веществ наибольшей.

Примеры: Марганец, хром, ванадий, кадмий, цинк преимущественно накапливаются в печени и почках. Растворимые соединения свинца, бериллия, бария, урана - в костном мозге.

Относительно равномерно распределяются этиловый спирт, мочевины.

Накопление токсикантов в определенных органах и тканях может оказывать специфическое токсикодинамическое действие.

Процессы кумуляции.

Общие механизмы хронической токсичности не могут быть поняты без рассмотрения соотношения двух взаимосвязанных процессов - кумуляции и привыкания. Кумуляция - накопление токсиканта в организме. Привыкание развивается, когда адаптивные и компенсаторные возможности организма обеспечивают сохранность гомеостаза на уровне, совместимом с нормальным протеканием основных физиологических процессов. В противном случае развивается патологическое состояние, связанное с накоплением в специфических тканях организма токсического вещества (материальная кумуляция) или «накопление» вредных изменений (функциональная кумуляция).

Примеры

- 1 Вещества с материальным типом кумуляции – металлы.
- 2 Вещества с функциональным типом кумуляции – хлорированные углеводороды, бензин, бензол, сероводород.

Ряд авторов рассматривают функциональную кумуляцию, как повышение чувствительности реагирующих биологических мишеней вследствие воздействия токсикантов.

Пример, при наиболее опасном кумулятивном эффекте степень кумулятивного действия увеличивается с уменьшением доз вещества, ежедневно вводимого в организм. Это свойственно некоторым хлорорганическим углеводородам. Они могут оказывать хроническое воздействие в очень малых дозах и, естественно, потенциально наиболее опасны.

Кумулятивное действие классифицируется на 4 группы (Л.И.Медведь и соавт., 1968):

- I.Сверхкумуляция - степень кумуляции более 100 %;
- II.Выраженная кумуляция - степень кумуляции 34-100 %;
- III.Средняя кумуляция - степень кумуляции 20-33 %;
- IV.Слабая кумуляция - степень кумуляции менее 20 %.

При острых отравлениях химические вещества чаще всего поступают в организм перорально.

Пероральный путь отличается естественностью поступления экзогенных ядов. Весьма незначительная часть химических веществ может всасываться через слизистые оболочки полости рта и пищевода, но эта часть яда заметно не влияет на характер токсического процесса. В желудке химические вещества остаются сравнительно продолжительное время. Значительная их часть в основном пути простой диффузии всасывается в желудок. На скорость всасывания ядов влияют многие факторы.

Интенсивность всасывания яда часто пропорциональна его концентрации в желудке. Могут уменьшить всасывание ядов пища, находящаяся в желудке, ее состав, скорость перемешивания пищи и опорожнения желудка, функциональное состояние слизистой оболочки, секретизирующей желудочный сок, степень измельченности твердого вещества, наличие таблеточных покрытий и т.д.

Через дыхательные пути ядовитые вещества поступают в организм в виде газов, паров, аэрозолей, парогазовых или парогазоаэрозольных комплексов. Этот путь имеет первостепенное значение, т.к. всасывание веществ происходит с очень большой поверхности легочных альвеол (100-120 м²), намного превышающей площадь всасывающей поверхности пищеварительного канала и кожи. Проникновение паров и газов из альвеолярного воздуха в кровь подчиняется закону простой диффузии, в соответствии с которым процесс перехода веществ газообразной среды в жидкую происходит вследствие разности парциального давления и продолжается до наступления равновесия концентраций в обеих фазах. Распределение летучих соединений между жидкой и газообразной фазами в

момент равновесия характеризуется коэффициентом распределения Оствальда, по величине которого можно судить о скорости насыщения крови летучими веществами. Чем ниже коэффициент распределения, тем быстрее достигается равновесие и насыщается кровь.

Физико-химические свойства веществ, и в первую очередь значение коэффициента растворимости паров в крови существенно сказываются на количестве вещества, поступающего в кровь из воздуха, а также скорости, с которой устанавливается равновесие между содержанием вещества в воздухе и в крови. Так, вещества с высоким коэффициентом растворимости (спирт, ацетон) длительно переходят из воздуха в кровь, соединения с низким коэффициентом растворимости (углеводороды) быстро достигают концентрации между кровью и воздухом.

Хорошо растворимые вещества (хлорид водорода, аммиак) могут всасываться в кровь из верхних отделов дыхательных путей. Крупнодисперсная пыль или жидкий аэрозоль оседает в основном в полости носа, в носовой части глотки и трахее, значительная ее часть заглатывается. В альвеолы проникают частицы размерами до 1-2 мкм. Адсорбированные на пылевых частицах молекулы паров и газов могут усиливать или ослаблять действие аэрозолей.

В процессе самоочищения дыхательных путей частицы, осевшие на слизистой оболочке, вместе со слизистой продвигаются вверх и постепенно удаляются из организма. Но в случае водорастворимых токсичных аэрозолей резорбция яда может происходить по всей длине дыхательных путей.

Ингаляционный путь поступления близок к внутреннему введению, поскольку в этом случае вещества минуя защитный барьер печени.

В пищеварительном канале всасывание может происходить во всех отделах. Особенность заключается в том, что при всасывании через слизистую оболочку рта и прямой кишки химические агенты попадают в кровотоки, минуя печень. Из полости рта всасываются все липидорастворимые соединения, фенолы, цианиды. В кислой среде

желудочного содержимого химические вещества могут распадаться с образованием более токсических соединений. Поскольку растворимость веществ в желудочном соке значительно выше, чем в воде, опасность их воздействия при этом пути поступления возрастает. Так, соединения свинца, плохо растворимые в воде, хорошо растворяются в желудочном соке и поэтому легко всасываются. Большая часть токсических соединений, всасывающихся через стенку пищеварительного канала в кровь, поступает через систему воротной вены в печень и обезвреживается. Изменение рН среды желудочного содержимого влияет на степень ионизации экзогенных ядов и их всасывание.

Масляные растворы ядовитых веществ всасываются не в желудке, а в кишечнике лишь после эмульгирования масла желчными кислотами.

Рвота как защитная реакция организма способствует удалению яда из желудка и тем самым ослаблению интоксикации. Однако при отравлении прижигающими жидкостями рвота ведет к более тяжелому ожогу пищевода и рта, а иногда и к поражению верхних дыхательных путей.

Через **кожные покровы** яды проникают в организм довольно часто, хотя далеко не всегда в таких дозах, которые ведут к формированию выраженного патологического процесса.

Работа с ядовитыми веществами без средств защиты кожных покровов, неумелое или неправильное применение лекарственных форм при самолечении и ряд других условий могут привести к развитию острой интоксикации при перкутанном поступлении яда в организм. Змеиный и пчелиный яды, хлорированные углеводороды, спирты, ртутные препараты, ФОС и другие вещества могут стать причиной отравления при внедрении токсических веществ через кожу. Через эпидермис легко проникают все растворимые в липидах (жирах) вещества. Дерма проницаема и для полярных растворов, и для липидорастворимых соединений. Ионы, а также нерастворимые в липидах вещества всасываются в основном через волосяные луковицы и сальные железы. Установлено, что скорость всасывания

различных хлорированных веществ через кожные покровы человека зависит от толщины эпидермиса, особенностей васкуляризации, химического состава кожи. Наличие механических повреждений кожи увеличивает всасывание ядов.

Подкожный, внутримышечный, внутривенный пути поступления ядов отмечаются в случаях медицинских ошибок, передозировок лекарственных средств, самолечения, у наркоманов. Иногда возможна эмболия сосудов при нарушении правил инъекции лекарственных веществ. Не исключается попадание различных агрессивных жидкостей на конъюнктиву.

Известно значительное число примеров сочетанного острого отравления различными ядами. Чаще всего возникает острая интоксикация при сочетании алкогольного отравления с действием барбитуратов, транквилизаторов, прижигающих жидкостей, хлорированных углеводов, фосфорорганических инсектицидов (ФОИ), кровяных ядов, соединений тяжелых металлов и других веществ. При сочетанном применении этилового спирта и метанола ослабляется тяжесть интоксикации. В других случаях сочетанные отравления ведут к суммации, или потенцированию токсического эффекта.

Результатом отравления ядами в большинстве случаев является развитие хронической патологии или даже инвалидности.

Через неповрежденную кожу всасываются попавшие на нее жидкости, газы либо твердые частицы, растворяющиеся в потовой жидкости и кожном жире. Всасывание осуществляется как через волосяные фолликулы, потовые и сальные железы, так и непосредственно через эпителий. Лучше проникают через кожу хорошо растворимые в жирах и липидах неэлектролиты – углеводороды жидкого и ароматического ряда и их производные, металлоорганические соединения. Однако для проникновения через кожу эти вещества должны обладать водорастворимостью.

Распределение веществ между кровью и тканями подчиняется законам свободной диффузии и активного транспорта через мембраны. Вещества, растворимые в липоидах, проникают во все органы и ткани, накапливаясь преимущественно в тканях, богатых липидами (костный мозг, семенные железы, сальник). При голодании, лихорадке, стрессовых ситуациях возможно обратное поступление токсических веществ из депо в кровь.

Многие химические вещества, в частности, вступающие во взаимодействие с белками, распределяются в организме равномерно; в отдельных случаях токсические вещества накапливаются в определенных органах избирательно (йод – в щитовидной железе, свинец и стронций – в костях...). Но избирательность накопления не предопределяет избирательности действия вещества.

Метаболизм (биотрансформация) – превращение химических веществ осуществляется теми же путями, которыми метаболизируются естественные для организма вещества. Попадая в организм, вещества включаются в уже сформированные биохимические реакции. Процессы биотрансформации направлены в основном на обезвреживание токсических веществ и являются одними из защитно-приспособительных механизмов, уравнивающих взаимоотношения организма с окружающей средой.

Метаболизм чужеродных веществ осуществляется путем окисления, восстановления, гидролиза и синтеза, в результате чего образуются менее токсические полярные водорастворимые соединения, выделяемые из организма с мочой. В отдельных случаях возможно образование соединений, более токсичных, чем исходные (тионовые эфиры фосфорной кислоты окисляются до высокотоксических тиоловых, токсичность метилового спирта и этиленгликоля определяется действием их метаболитов – формальдегида, муравьиной и щавелевой кислот). Указанное явление называется летальным синтезом.

В основном метаболизм вредных химических веществ происходит в печени, хотя способность к детоксикации свойственна также почкам, стенкам

желудка и кишечника, легким и другим органам и тканям. Следует отметить, что на относительно низких уровнях воздействия химических веществ резервы защитных реакций достаточны. С увеличением интенсивности воздействия химических веществ относительная активность метаболизма снижается.

Выведение водорастворимых соединений из организма осуществляется преимущественно через почки. Через легкие выделяются летучие жирорастворимые вещества, не изменяющиеся или медленно изменяющиеся в организме (бензин, бензол, хлориды, этиловый эфир). Плохо растворимые и нерастворимые в воде вещества (свинец, ртуть, марганец, сурьма) выделяются через пищеварительный канал, в том числе вместе со слюной в полости рта. Через кожу сальными железами выделяются все жирорастворимые вещества, потовыми железами – ртуть, медь, мышьяк, сероводород.

Проявления действия химических веществ разнообразны. Интоксикация может протекать в виде различных патологических состояний – воспаления, дистрофии, лихорадки, аллергии, опухолевого процесса, нарушений в развитии плода, повреждения наследственного аппарата клетки.

Для каждого вещества, как и для родственных групп химических соединений, характерна собственная картина интоксикации. Она обычно лежит в основе классификации токсических веществ (ядов) по типу преимущественных поражений при отравлениях. Большинство токсических веществ не отличается острой направленностью действия на определенный орган или систему. Это так называемые политропные яды (наркотические средства). Для отдельных токсических веществ свойственна острая направленность действия, и вызываемые ими изменения носят строго определенный характер и локализацию.

4 Лекция 4 – «Характеристика основных форм интоксикаций»

Неблагоприятные функциональные и органические изменения, возникающие в организме вследствие воздействия токсикантов, называются интоксикацией. Их изучению посвящена токсикодинамика, основной задачей которой является определение механизма развития нарушений.

Различают следующие формы интоксикаций:

Острая - при одномоментном поступлении токсической дозы, характеризуется острым началом и выраженными специфическими симптомами.

Подострая - при одномоментном поступлении токсиканта происходит замедленное развитие явлений интоксикации с продолжительными нарушениями здоровья.

Хроническая - обусловлена длительным, часто прерывистым поступлением токсиканта в субтоксических дозах, начинается с появления малоспецифических симптомов.

Основные стадии взаимодействия токсикантов с биологическими объектами:

1. *Компенсация* - при воздействии токсикантов отсутствуют существенные функциональные отклонения. При дальнейшем воздействии либо развивается адаптация к токсиканту, либо развитие патологических изменений.

2. *Функциональные изменения* - нарушения функций организма без морфологических изменений. При своевременном вмешательстве возможно ликвидация неблагоприятных последствий, без вмешательства прогноз неблагоприятный, развиваются патологические изменения.

3. *Органическая патология* - морфологические изменения в органах и системах.

Адаптация к действию химических веществ - истинное приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды, которое происходит без необратимых нарушений данной биологической системы и без превышения гомеостатической способности ее реагирования на внешние воздействия.

Наряду с описанными формами интоксикаций при воздействии токсикантов могут возникать разнообразные отдаленные последствия, которые проявляются в отдаленные сроки жизни биологического объекта или у его потомства.

Отдаленные эффекты воздействия токсикантов:

а) гонадотропное - проявляется нарушением сперматогенеза у мужчин и овогенеза у женщин и вызывает нарушение репродуктивной функции биологического объекта (невозможность воспроизводства потомства);

Пример - Бензол и его гомологи, хлорорганические соединения (трихлорметан, трихлорэтан), ацетонитрил, бензол, фенол, толуол, ксилол, марганец, кадмий, никель, свинец, барий, сурьма, ртуть);

б) эмбриотропное - проявляется нарушениями в развитии плода:

- тератогенное - нарушения органов и систем, проявляющиеся в постнатальном (послеродовом) развитии (кадмий, никель, свинец, кобальт, бор);

- эмбриотоксическое - гибель плода, или снижение его размеров и массы при нормальной дифференцировке тканей (диоксид азота, диоксид серы, трихлорметан, кадмий);

в) мутагенное - изменение наследственных свойств организма, за счет нарушений ДНК. Мутагенным действием обладают разнообразные химические вещества, в частности никель, свинец, хром, кадмий, пентаоксид ванадия, формальдегид, стирол, дихлорметан и другие, а также некоторые пищевые консерванты и пестициды.

Мутацией называют изменение количества или структуры ДНК данного организма. Мутация приводит к изменению генотипа, которое может быть унаследовано клетками, происходящими от мутантной клетки в результате митоза или мейоза. Мутирование может вызывать изменения каких-либо признаков в популяции. Мутации, возникшие в половых клетках, передаются следующим поколениям организмов, тогда как мутации в соматических клетках наследуются только дочерними клетками, образовавшимися путем митоза, и такие мутации называют соматическими.

Мутации могут быть хромосомными или генными. При хромосомных мутациях происходит изменение числа хромосом или их макроструктуры. Различные типы генных мутаций, связаны с добавлением, выпадением или перестановкой оснований в гене (дупликации, вставка, делеция, инверсия или замены оснований).

Мутации возникают при воздействии мутагенов, а также спонтанно, т.е. любой ген может мутировать в любой момент. Частота возникновения мутаций у разных организмов различна, но, по-видимому, связана с продолжительностью жизненного цикла: у организмов с коротким жизненным циклом она выше;

г) онкогенное - развитие доброкачественных и злокачественных новообразований. При развитии злокачественных новообразований (канцерогенное действие) формируется злокачественная опухоль, прорастающая окружающие ткани, метастазирующая во многие органы, которая рецидивирует после удаления и вызывает гибель больного. Особую опасность представляют химические вещества, относящиеся по классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР, в английской транскрипции IARC) к канцерогенам I группы, т.е. вещества, канцерогенность которых для человека доказана. К ним относятся соединения хрома, никеля, асбест.

Классификация канцерогенов (МАИР):

Группа 1 – вещество, является канцерогенным для человека;

Группа 2А - вещество, вероятно, является канцерогенным для человека;

Группа 2В - вещество, возможно, является канцерогенным для человека;

Группа 3 - вещества, не классифицированные как канцерогены для человека;

Группа 4 - вещество, вероятно, не является канцерогенным для человека.

Министерством здравоохранения Российской Федерации в соответствии с ГН №1.1.029-95 канцерогены разделены на 2 группы:

1. Вещества, продукты, производственные процессы и факторы с доказанной для человека канцерогенностью.

2. Вещества, продукты, лекарственные препараты и производственные процессы, вероятно канцерогенные для человека.

В отличие от химических веществ, оказывающих общетоксическое действие, оценка риска воздействия канцерогенов не может базироваться на величинах пороговых доз и концентраций. Считается, что даже небольшое число молекул химического соединения способно вызвать изменения в единичной клетке с последующей неконтролируемой клеточной пролиферацией и развитием в отдаленный период после воздействия клинических признаков злокачественных новообразований. Поэтому при нормировании опасности канцерогенного воздействия используется принцип беспороговости.

5 Лекция 5 – «Условия, влияющие на взаимодействие токсикантов с биологическими объектами»

Механизм токсического процесса.

Для проявления токсического действия необходимо, чтобы токсическое вещество достигло рецепторов токсичности в достаточно большой концентрации и возможно быстрее. После чего начинается токсический патологический процесс.

1. Первичные нарушения гомеостаза - специфический патогенетический механизм:

- молекулярное взаимодействие с рецептором;
- гомеостатические сдвиги на клеточном уровне;
- начальные сдвиги функциональных систем.

2. Вторичные нарушения гомеостаза - неспецифический патогенетический механизм.

Стресс, болезнь (осложненная и неосложненная), экстремальные состояния (шок, коллапс, кома).

Взаимодействие токсического вещества с организмом зависит от самого токсического агента, конкретной «токсической ситуации» и от пострадавшего. Следует выделить внутренние факторы, присущие пострадавшему, и внешние факторы, влияющие на формирование реакции на воздействие токсиканта. Основными факторами следует считать определенные качества токсикантов и организма пострадавшего, а дополнительными - факторы окружающей среды и конкретной «токсической ситуации». С точки зрения влияния на характер и выраженность отравлений указанное разделение факторов на основные (внутренние) и дополнительные (внешние) является чисто условным, но необходимым. Дополнительные факторы не могут существенно изменить физико-химические свойства ядов и свойственную им токсичность, но, безусловно, сказываются на клинической картине отравления, его тяжести и последствиях.

1. Основные факторы, относящиеся к токсиканту.

а) химическая структура.

Примеры

1 Разветвление цепи углеродных атомов ослабляет токсическое действие (пропиловый спирт - изопропиловый спирт, октан - изооктан).

2 Замыкание цепи углеродных атомов ослабляет токсическое действие (Циклогексан - гексан, циклопропан - пропан). Введение группы ОН ослабляет токсичность. Введение в органическую молекулу галогена почти всегда сопровождается усилением токсичности;

б) физико-химические свойства.

Соли бария растворимые в воде обладают более высокой токсичностью;

в) токсическая доза.

- Подпороговая доза - Полностью компенсированный гомеостаз без существенных функциональных отклонений.

- Пороговая доза - Субкомпенсированный гомеостаз.

- Минимально-токсическая доза - Существенные отклонения отдельных сторон гомеостаза.

- Минимально-смертельная доза - У части особей общие экстремальные сдвиги.

- Смертельная доза - У всех особей общие экстремальные сдвиги, несовместимые с жизнью.

2. Основные факторы, характеризующие объект воздействия:

а) видовые особенности биологического объекта.

Установлена различная чувствительность различных биологических объектов к действию токсикантов. Поэтому одной из задач токсикологии является разработка основ экстраполяции полученных в эксперименте данных на человека. Количественное и качественное своеобразие

токсического эффекта у животных различных видов существенным образом зависит от особенностей обмена веществ.

Пример - Возрастает чувствительность к ацетофосу следующим образом: мышь < крыса < морская свинка < кролик;

б) пол биологического объекта.

Установлены половые различия в чувствительности различных биологических объектов к действию токсикантов. Причем, сведения о роли пола в формировании токсического эффекта не являются однозначными.

Примеры

1 Бор и марганец обладают избирательной токсичностью в отношении гонад мужского организма.

2 Хроническое воздействие ртути, хлорофоса вызывает более выраженные изменения у мужчин.

3 Бензол и оксид углерода более токсичны для женского организма;

в) возраст биологического объекта.

Влияние возраста на проявление токсического эффекта также не является одинаковым.

Примеры

1 Молодые особи более чувствительны к нитриту натрия, сероуглероду, кониозоопасной пыли.

2 Взрослые - к аллиловому спирту, диэтиловому эфиру, гранозану.

3 Старые особи - к аминазину, фтору, дихлорэтану.

Однотипные функциональные изменения при воздействии токсикантов у особей разного возраста могут иметь в своей основе различные патогенетические механизмы;

г) индивидуальная чувствительность.

Определяется особенностями течения биохимических процессов и состоянием здоровья.

Необходимо отметить, что проблема индивидуальной чувствительности изучена не достаточно;

д) физическая нагрузка.

При физической нагрузке происходит активизация дыхания и кровообращения. Вследствие этого возникает повышение функциональной активности печени, желез внутренней секреции;

е) характер питания.

Рациональное питание увеличивает гомеостатическую способность организма;

ж) биоритмы и время суток.

Установлено, что суточные колебания обнаруживаются при исследовании любых физиологических параметров. Эти ритмы объединены в иерархическую систему временной жизнедеятельности организма для достижения определенного приспособительного результата и проявляются в перестройке деятельности органов и систем. Поэтому токсический эффект может быть различен в разные временные периоды.

3. Дополнительные факторы, относящиеся к конкретному токсическому воздействию:

а) комбинированное поступление других токсикантов (описано ниже);

б) возможность кумуляции или привыкания;

в) пути поступления;

Метиловый спирт наиболее опасен при пероральном поступлении, ртуть - при ингаляционном.

г) вид поступления.

Интермиттирующее или прерывистое воздействие токсикантов вызывает нарушение процессов адаптации. Частые и резкие колебания раздражителя ведут к более сильному воздействию его на организм.

4. Дополнительные факторы, влияющие на объект и условия воздействия:

а) температура окружающего воздуха.

Высокая температура увеличивает летучесть токсикантов, усиливает токсическое действие бензина, оксидов азота, паров ртути, хлорофоса и др. Пониженная температура усиливает токсический эффект бензина, оксида углерода, бензола, сероуглерода;

б) влажность окружающего воздуха.

Повышенная влажность - увеличивает опасность отравления газами с раздражающим действием (аэрозоли кислот и щелочей);

в) барометрическое давление.

Повышенное барометрическое давление вызывает рост парциального давления газов в альвеолярном воздухе и ускоряет их переход в кровь. Пониженное давление изменяет ряд физиологических функций;

г) наличие шумового воздействия.

Шум усиливает токсический эффект нефтяных газов, крекинг-газа, оксида углерода, стирола и др.;

д) вибрация.

Вибрация усиливает токсический эффект пыли кобальта, дихлорэтана, эпоксидных смол, кремниевой пыли и оксида углерода;

е) ультрафиолетовая радиация.

УФ-облучение может снижать токсический эффект. Кроме этого способствуют образованию смога из выхлопных газов автомобилей. При ультрафиолетовом облучении возможна сенсibilизация организма к токсикантам: в частности развитие фотодерматита при загрязнении кожи пылью;

ж) ионизирующее излучение.

Взаимодействие вредных факторов.

В механизме токсического процесса необходимо учитывать следующие моменты:

1. Комбинированное действие токсикантов.

а) аддитивное действие - феномен суммированных эффектов (сероводород и диоксид серы; диоксид азота и диоксид серы; формальдегид и сероводород);

б) синергизм - потенцированное действие с усилением эффекта (фтористый водород и соли фторсодержащих кислот);

в) антагонизм - уменьшение суммарной токсичности;

г) независимое действие - преобладает эффект наиболее токсического вещества (диоксид серы и оксид цинка).

2. Комплексное действие - воздействие токсиканта при поступлении в организм биологического объекта различными путями (поступление свинца из атмосферного воздуха и с продуктами питания).

3. Сочетанное действие - воздействие вредных факторов на фоне действия других факторов внешней среды (повышенная влажность усиливает токсическое действие диоксида серы).

6 Лекция 6 – «Токсикология основных групп производственных ядов»

Органические растворители – большая группа углеводородов ароматического и жирного (алифатического) ряда и их производных. Они широко применяются в различных отраслях промышленности: при покрасочных работах, для растворения различных органических веществ, обезжиривания. Применение растворителей при покрасочных работах основано на их летучести: растворитель испаряется и на поверхности окрашиваемой детали остается тонкий слой краски. Таким образом, сама технология окраски уже обуславливает поступление паров в атмосферу.

Органические растворители – неэлектролиты и в большей или меньшей степени наркотики. Наркотическое действие неэлектролитов имеет тесную связь с их физико-химическими свойствами.

Углеводороды ароматического ряда. Наиболее распространенными представителями являются бензол, толуол, ксилол (три изомера – орто, мета, пара). Получаются ароматические углеводороды при перегонке каменного угля на коксохимических заводах и при переработке нефти.

Наиболее опасным отравляющим веществом считается *бензол*.

Хроническое отравление всеми тремя представителями углеводородов ароматического ряда протекает примерно однотипно, наиболее выражено – при отравлении парами бензола. Для легких форм хронического отравления характерны прежде всего нарушения со стороны ЦНС: головные боли, головокружение, повышенная слабость, сонливость, потеря аппетита. Со стороны других органов отмечаются боли в области сердца, замедление пульса, снижение кровяного давления. В дальнейшем вследствие нарушения проницаемости сосудов наблюдается кровотечение из носа, десен, подкожные точечные кровоизлияния; в этот период отмечается ломкость сосудов.

Наиболее специфическими являются изменения крови вследствие воздействия ароматических углеводородов на кроветворные органы через вегетативную нервную систему.

На кроветворные органы оказывает воздействие не сам бензол, а продукты его превращения, в частности фенол и другие фенольные метаболиты. Начальными изменениями крови является нейтрофильный лейкоцитоз с относительной лимфопенией, эритроцитозом и ретикулоцитозом. При дальнейшем развитии отравления бензолом наступает нейтрофильная лейкопения (при легкой форме – до 4000 лейкоцитов), позже – снижение количества эритроцитов и гемоглобина (анемия), тромбопения.

Случаи нейтрофильной лейкопении (до 2500-3000 нейтрофилов) и анемии (до 2000000 эритроцитов) опасны при хроническом поражении толуолом. Лейкопения, анемия и тромбопения описаны в ряде случаев при хроническом отравлении ксилолом.

При тяжелых формах хронического отравления бензолом наблюдаются повышение сухожильных рефлексов, двусторонний клонус, расстройство глубокой чувствительности, парестезия, атаксия, полиневрит верхних конечностей. Резко выявляется геморрагический синдром вследствие увеличения проницаемости сосудов: кровотечения из слизистых оболочек полости рта и носа, матки, многочисленные кровоизлияния под кожу. Лейкопения резко выражена, и количество лейкоцитов снижается до 1000-2000 и даже до 600. Развиваются выраженная анемия и тромбопения. В крови исчезают молодые форменные элементы, что указывает на апластические процессы в костном мозге и селезенке.

При вскрытии умерших от хронического отравления бензолом находят мелкие кровоизлияния в различных тканях – коже, слизистых, сердечной мышце, серозных оболочках, мочевом пузыре, плевре, матке, легких, костном и головном мозге, почках и т.п.; обнаруживаются также апластический костный мозг, жировая инфильтрация печени, сердечной мышцы. Селезенка небольших размеров.

Смертельные случаи описаны также при хроническом отравлении ксилолом.

Хронические отравления бензолом наблюдались при концентрациях 100-1000 мг/м³, толуола – 200-2000 мг/м³, ксилолом – 400-1300 мг/м³.

Около 50 % бензола, толуола и ксилола выделяется в неизменном виде через дыхательные пути, остальная часть – с мочой в виде продуктов превращения их в организме; бензола – в фенол, гидрохинон, пирокатехин и др.; толуола – в бензойную кислоту; ксилола – в толуиловую кислоту.

Длительный контакт с ароматическими углеводородами вызывает поражение кожи, характеризующееся покраснением, зудом и мелкой пузырьковой сыпью.

ПДК бензола = 5 мг/м³; толуола и ксилола = 50 мг/м³.

Для бензола введены ограничения в случае применения в качестве растворителя или разбавителя. Запрещается использование бензола в цехах глубокой печати в типографиях, при изготовлении изоляционных материалов, электроаппаратуры, на производстве кожи, при пульверизационной окраске крупногабаритных изделий. При других процессах, когда по технологическим соображениям бензол заменить нельзя, правила требуют ограничения его применения – не более 10% от жидкой части растворителя. Рекомендуются также, если это возможно, заменять бензол эфирами уксусной кислоты. Если же замена бензола невозможна, требуется применять ряд мер, предупреждающих выделение паров бензола в воздух и устраняющих его попадание на кожу.

Углеводороды жирного ряда. К ним относятся бензины, хлорзамещенные углеводороды жирного ряда, спирты жирного ряда, сложные эфиры и кетоны.

Бензины - наиболее распространенные углеводороды жирного ряда: петролинейный эфир, авиационный бензин, бензин «Калоша», уайтспирит, которые относятся к алифатическим и ациклическим углеводородам. Бензины получают при переработке нефти.

Химически бензины не активны, поэтому 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 концентраций, способных вызывать отравление.

Бензины – наркотики. Острое отравление протекает по общему типу, но с некоторыми особенностями поражения нервной системы: наблюдаются мелкие фибриллярные подергивания мышц, дрожание вытянутых верхних конечностей, языка, век, клонические мышечные судороги, болезненность нервных стволов, иногда статическое сокращение верхних и нижних конечностей.

Хроническое отравление в основном выражается поражением ЦНС: неврастенией и истерией, мышечной слабостью, быстрой утомляемостью, раздражительностью, сонливостью или бессонницей, потерей аппетита. Обычно отмечают также анемию. Морфология крови (анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов, полихромозия) свидетельствует о процессах дегенерации и регенерации.

Характер хронических отравлений во многом 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 ЦНС. С гигиенической точки зрения бензины как растворители вполне приемлемы в условиях отсутствия в них примесей ароматических углеводородов и сернистых соединений.

ПДК р.з. бензина-растворителя, лигроина и уайтспирита = 300 мг/м^3 .

Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда – производные метана (четыреххлористый углерод) и производные этилена (трихлорэтилен, тетрахлорэтилен), этана (1,2-дихлорэтан). Эти вещества являются хорошими растворителями жиров, смол, целлюлозы, каучука и т.д. и в то же время не

воспламеняются. Вследствие указанных качеств они, несмотря на высокую токсичность, широко применяются в промышленности. Летучесть их значительная, насыщение крови происходит энергично, и при больших концентрациях быстро наступает отравление.

Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда отличаются высокой рекреационной способностью: обычно происходит замена хлора различными радикалами; с водой они образуют спирты, а с аммиаком – амины. Эти вещества поступают в организм через легкие и частично с мочой.

Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда являются наркотиками. Наркотическое действие усиливается от метановых к хлорпроизводным этанового ряда. По сравнению с углеводородами жирного ряда они обладают не только значительно большей силой наркотического действия, но и ярко выраженным специфическим действием на внутренние органы, особенно на паренхиматозные. При остром отравлении и особенно при хроническом эти яды вызывают жировую инфильтрацию печени, почек, сердечной мышцы, поджелудочной железы.

Четыреххлористый углерод - CCl_4 вследствие высокой токсичности применяется у нас в стране ограниченно.

Острое отравление характеризуется поражением ЦНС, печени, почек. Симптомы: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, спутанность сознания, буйное состояние. К симптомам поражения ЦНС присоединяются икота и рвота, боль в животе, понос, иногда кровотечения из кишечника, кровавая рвота, желтушность, увеличение и болезненность печени. Позже появляется белок в моче, крови. Происходит резкое уменьшение мочевыделения вплоть до его полного прекращения, а в тяжелых случаях имеют место судорожные припадки и уремия. В крови лейкоцитоз, высокий уровень небелкового азота, понижение содержания белков, хлоридов, кальция.

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

На вскрытии умерших от острого отравления находят острый токсический нефроз с нефротическими изменениями, паренхиматозное и жировое перерождение печени, воспаление или отек легких, междуочный миокардит.

При хроническом отравлении наблюдаются усталость, головокружение, головная боль, боли в разных частях тела, мышечный тремор, учащение мочеиспускания, малокровие, воспаление десен, расстройство желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос, запор).

Воздействие на кожу вызывает дерматит. ПДК р.з. = 20 мг/м^3 .

1,2-дихлорэтан имеет способность сорбироваться стенами, особенно окрашенными масляной краской на натуральной олифе или кузбасским лаком, тканями одежды, особенно сукном. Десорбция паров дихлорэтана происходит очень медленно.

При остром отравлении появляются головные боли, сонливость, тошнота, иногда рвота, раздражение слизистых оболочек, болезненность печени. В более тяжелых случаях печень увеличивается, болезненна, кровяное давление повышено, температура тела субфебрильная, затменено сознание, выражена гипогликемия. Тяжелые случаи отравления протекают с длительной потерей сознания, наблюдаются редкий слабый пульс, понос, большое количество белка в моче, сильно выраженная желтушность, болезненность печени. В таких случаях резко нарушается углеводный обмен: из печени полностью исчезает гликоген, так как вследствие её жирового перерождения он не синтезируется. На вскрытии погибших обнаруживают жировую дистрофию в почках, сердечной мышце, отек легкого. Возможен смертельный исход.

Хроническое отравление сопровождается головной болью, усталостью, тошнотой, поносом, кровоизлиянием в желудочно-кишечном тракте, легких, плевре, раздражением дыхательных путей, поражением печени и почек. Контакт с кожей влечет дерматиты. В целях профилактики отравлений

необходимы герметизация аппаратуры и технических процессов, устройство вентиляции с рекуперацией паров. ПДК р.з. = 10 мг/м^3 .

Спирты жирного ряда – одноатомные спирты: метиловый CH_3OH , этиловый - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, пропиловый - $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$, бутиловый - $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2\text{OH}$, амиловый - $\text{C}_4\text{H}_9\text{CH}_2\text{OH}$ и непредельный спирт – аллиловый $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$.

Низшие спирты до пропилового смешиваются с водой во всех пропорциях. Коэффициент растворимости паров спиртов в воде и крови очень велик, следовательно, насыщение крови парами спиртов происходит медленно и острые отравления невозможны.

Благодаря наличию гидроксильной группы (ОН) спирты обладают большой и разнообразной рекреационной способностью.

В произведенных условиях поступление в организм спиртов возможно лишь через легкие в виде паров, за исключением метилового спирта, который поступает и через кожу.

Спирты являются выраженными наркотиками. Токсичность спиртов в большей степени зависит от продуктов превращения в организме. Этиловый и пропиловый спирты быстро окисляются до углекислоты и воды, метиловый – до высокотоксичного формальдегида и муравьиной кислоты. Одноатомные спирты, особенно непредельные, оказывают сильное раздражающее действие на слизистые оболочки.

Острые отравления спиртами характеризуются различными стадиями наркоза, картина отравления (опьянения) общеизвестна.

Хроническое отравление – катар желудка, цирроз печени, расширение сердца, атеросклероз, болезни почек, заболевания сетчатки и зрительного нерва, периферические невриты, психические заболевания.

Сложные эфиры – эфир уксусной кислоты – действует как летучий наркотик. Оказывает сильное раздражающее действие. Гидролизуется в организме слабо и выводится главным образом через легкие. Вследствие

высокой растворимости в воде паров медленно накапливается в организме и неспособен вызывать быстро наступающее острое отравление. Выделение из организма также медленное.

Метилацетат – слабый наркотик, оказывающий раздражение действие на слизистые оболочки. В организме может гидролизироваться с выделением метилового спирта.

Симптомы – дрожание век, гипергидроз, красный дермографизм. ПДК р.з. = 100 мг/м^3 .

Этилацетат – наркотик, оказывающий умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки. ПДК р.з.= 200 мг/м^3 .

Сложные эфиры уксусной кислоты как растворители с гигиенической точки зрения приемлемы.

Кетоны – ацетон CH_3COCH_3 . По действию на организм – наркотик, раздражает слизистые оболочки. Вследствие высокой растворимости он медленно насыщает кровь и постепенно выделяется из организма.

Острое отравление возникает при небольших концентрациях. При этом отмечаются головная боль, головокружение, легкое опьянение, раздражение слизистых оболочек. Накапливаясь в организме, ацетон вызывает хроническое отравление, характеризующееся катаром верхних дыхательных путей, малокровием. Как растворитель малотоксичен. ПДК р.з. = 200 мг/м^3 .

Сероуглерод CS_2 - бесценная жидкость, в 2,6 раза тяжелее воздуха, легко взрывается при соприкосновении с пламенем или с предметами, нагретыми до 100° . Вещество токсично. Как растворитель фосфора, жиров, масел, воска применяется в производстве вискозы и четыреххлористого углерода (CCl_4).

Поступает в организм через легкие и кожу. В больших концентрациях действует как наркотик. При хроническом действии – тяжелые поражения ЦНС. ПДК р.з. = 10 мг/м^3 .

7 Лекция 7 – «Классификация промышленных токсикантов»

Одной из задач при изучении взаимодействия токсикантов и биологических объектов является их классификация. Вместе с тем, создание единой классификации токсикантов крайне проблематично. В связи с этим были предложены классификации, построенные на различных принципах, которые дополняют друг друга.

Типы классификации токсикантов

1. *Классификация по степени токсичности (величина обратная среднесмертельной дозе):*

1 класс - Чрезвычайно токсичные;

2 класс - Высоко токсичные;

3 класс - Умеренно токсичные;

4 класс - Малотоксичные.

Таблица 1 – Типы классификации токсикантов

Показатель	Классы токсичности			
	<i>I</i> <i>чрезвычайно</i> <i>токсичные</i>	<i>II</i> <i>высоко</i> <i>токсичные</i>	<i>III</i> <i>умеренно</i> <i>токсичные</i>	<i>IV</i> <i>мало</i> <i>токсичные</i>
Средняя смертельная доза при введении животным в желудок (DL50), мг/кг	менее 15	15-150	151-5000	более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу (DL50), мг/кг	менее 100	100-500	501-2500	более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе CL50, мг/м ³	менее 500	500-5000	5001-50000	более 50 000

Таким образом, токсичность вещества тем больше, чем меньше его количество (доза) вызывает расстройства жизнедеятельности организма.

Острая токсичность определяется как вредное действие, проявляющееся в течение короткого периода после введения разовой дозы или многократных доз, вводимых в течение суток. Исследование острой токсичности направлено на установление количественных параметров токсичности данного химического соединения, изучение характера его действия и специфического токсического эффекта, а также на установление существующих видовых и половых различий в чувствительности к токсическому агенту.

Все дозы или концентрации ядов, вызывающие тот или иной эффект при воздействии на организм, условно делят на смертельные дозы или концентрации (LD и LC несмертельные, или эффективные, вызывающие любой эффект, кроме смертельного (ED и EC). Смертельной дозой называют количество вещества, поступившего в организм и вызвавшего гибель животных. Критериями оценки токсических эффектов веществ являются величины LD₀, LD₁₆, LD₅₀, LD₈₄, LD_m (или LC₀, LC₁₆, LC₅₀, LC₈₄, LC_m), соответствующие дозам (или концентрациям) вещества, вызывающего гибель в эксперименте 0, 16, 50, 84 и 100 % подопытных животных. Дозы воздействующего вещества выражаются в единицах массы или объема яда на единицу массы животного (мг/кг или мл/кг), а его концентрации — в единицах массы на единицу объема (мг/м³, мг/л), в процентах, в частях на миллион.

Зависимость между дозами (концентрациями) действующих веществ (по оси абсцисс) и эффектом в виде процента погибших животных (ось ординат) может быть выражена графически в виде кривых доза — эффект, чаще имеющих S-образную форму (Рисунок 1).

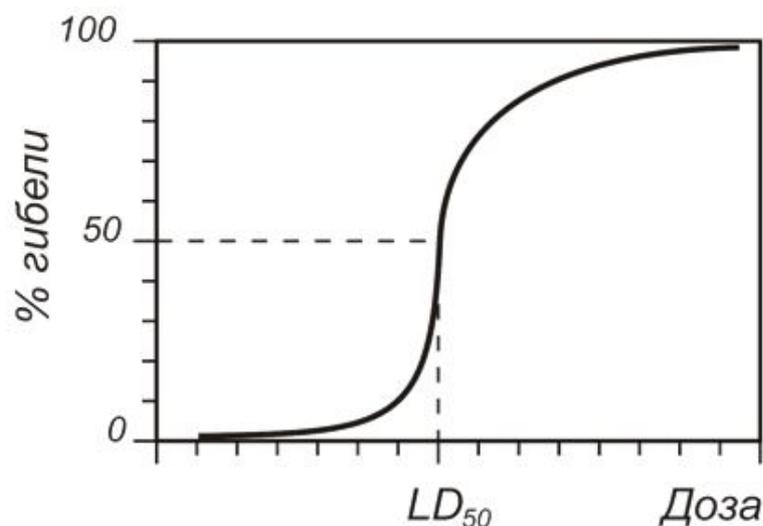


Рисунок 1 - Типичная кривая, выражающая зависимость процента гибели животных от дозы (эффект-доза)

Наиболее часто используемые тесты на острую токсичность включают определение средней летальной (смертельной) дозы (LD_{50}) соединения. LD_{50} определена как «статистически полученное выражение разовой дозы вещества, которая вызывает гибель 50 % животных». Основная методическая схема установления LD_{50} хорошо разработана и состоит в затравке групп животных математически связанной серией доз для определения дозы, вызывающей гибель 50 % животных опытной группы, путем определения функции доза—ответ. Значение LD_{50} обычно определяют путем расчетов. Гибель животных после однократного воздействия вещества может наступить не сразу: сроки смерти зависят от механизма действия вещества, поэтому в токсикологии принято наблюдать за животными в течение 14 суток.

Если вещество не обладает выраженной токсичностью, то определить смертельные дозы, даже вводя максимально возможные объемы вещества, не удастся. В таких случаях, чтобы получить примерные сведения о верхних параметрах токсичности, продолжают ежедневное введение возможно большей дозы, регистрируя время гибели животного и суммарное количество введенного яда. Оценку результатов производят на основании среднего эффективного времени гибели животных. Следует отметить, что при

использовании этого метода не требуется достижения гибели всех животных группы.

Пороговая, или минимальная, токсическая доза при однократном введении токсического вещества определяет нижнюю зону острой токсичности вещества. Но уловить те слабые функциональные изменения, которые характеризуют пороговое действие, нелегко. В таких случаях наиболее применимы интегральные методики.

При выявлении верхнего параметра токсичности вещества следует учитывать, как быстро наступают симптомы отравления и смерть. Эти наблюдения могут в какой-то степени характеризовать токсикодинамику яда.

При действии больших доз, когда смерть наступает почти моментально или в очень короткие сроки, выявить отдельные стадии отравления не представляется возможным.

2. Классификация по степени опасности развития отравлений

1 класс - Чрезвычайно опасные;

2 класс - Высоко опасные;

3 класс - Умеренно опасные;

4 класс - Малоопасные.

Таблица 2 - Классификация по степени опасности развития отравлений

Показатель	Классы опасности			
	<i>I</i> чрезвычайно опасные	<i>II</i> высоко опасные	<i>III</i> умеренно опасные	<i>IV</i> мало опасные
1	2	3	4	5
Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО)	более 300	300.0- 30.0	29.9-3.0	менее 3
Зона острого действия (Zac)	менее 6	6.0-18.0	18.1-54.0	более 54

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Зона хронического действия	более			менее
(Zch)	10	10.0-5.0	4.9-2.5	2.5
Зона биологического	более	1000.0-		менее
действия (Zbl)	1000	101.0	100.9-10.0	10

3. Классификация токсикантов по картине острого отравления:

* нервно-паралитические. Вызывают бронхоспазм, удушье, параличи, судороги. Примеры - Фосфорорганические инсектициды, никотин, боевые отравляющие вещества (зарин и др.);

* с местно-воспалительным действием. Вызывают кожные воспалительные и некротические изменения. Примеры - Дихлорэтан, уксусная эссенция, мышьяк, сулема, иприт;

* поражающие органы дыхания. Вызывают токсический отек легких. Примеры - Оксиды азота, фосген;

* слезоточивые и раздражающие. Раздражают наружные слизистые. Примеры - Хлорпикрин, пары кислот и щелочей;

* психотомиметические и наркотические. Вызывают нарушения сознания. Пример - Наркотики, атропин, ЛСД;

* общетоксические. Вызывают гипоксические судороги, токсическую кому, отек мозга. Пример - Синильная кислота, угарный газ, этиловый спирт, хлорциан.

4. Классификация по органотропности хронического действия токсикантов:

* нейротоксические. Воздействуют на нервную систему. Примеры - Наркотики, снотворные препараты, угарный газ, фосфорорганические инсектициды;

- * поражающие бронхолегочной аппарат. Примеры - Угольная пыль, оксиды кремния, соединения серы;
- * гематотоксические. Поражают кровь и кроветворные органы. Примеры - Анилин и его производные, нитриты, мышьяковистый водород, бензол, толуол;
- * гепатотоксические. Поражают печень, вызывая токсические гепатопатии. Примеры: хлорированные углеводороды, фенолы, ксилолы и альдегиды;
- * нефротоксические. Поражают почки и мочевыводящие пути. Примеры - Соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота, трихлорметан;
- * гастроэнтеротоксические. Вызывают токсические поражения желудочно-кишечного тракта. Примеры - Крепкие кислоты и щелочи, соединения тяжелых металлов;
- * аллергены. Вызывают сенсibilизацию организма. Примеры - Никель, кобальт, хром, формальдегид, ацетальдегид, фуран, фталевый ангидрид, меркаптаны;
- * тератогены. Вызывают врожденные уродства. Примеры - Кадмий, некоторые галогенпроизводные углеводородов.
- * мутагены. Вызывают мутации. Пятиокись ванадия, никель, свинец, хром, кадмий, формальдегид, нитрозамины;
- * канцерогены. Вызывают возникновение злокачественных новообразований. Бериллий, кадмий, хром шестивалентный, никель, бенз[а]пирен, 3,4-терахлордибензодиоксин, бенз[а]антрацен, 5-метилхризен, винилхлорид, мышьяк, трихлорметан;
- * политропного действия. Вызывают разнообразные патологические изменения в организме.

5. Патохимическая классификация токсикантов по механизму действия на ферменты (Покровский А.А., 1962).

Таблица 3 - Патохимическая классификация токсикантов

<i>Механизм действия ядов на ферменты</i>	<i>Характерные представители токсических веществ</i>
Структурные аналоги данного фермента (субстрата), взаимодействующие с ним по типу «конкурентного торможения»	Фосфорорганические и другие антихолинэстеразные соединения, малонат, циклосерин и др.
Аналоги медиаторов	Ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид)
Аналоги коферментов	Антивитамины: РР (гидразид изоникотиновой кислоты), В6 (дезоксипиридоксин) и др.
Аналоги аминокислот	Пенициллин, левомецетин, ауреомицин и др
Предшественники структурных аналогов, из которых образуются ингибиторы ферментов	Высшие спирты (этиленгликоль), метиловый спирт и др.
Соединения, блокирующие функциональные группы белка или кофермента	Цианиды, сероводород, оксид углерода, метгемоглобинообразователи и др.
Соединения, разобщающие сочетанную деятельность ферментов	Динитрофенол, грамицидин, фториды, некоторые наркотики и др.
Соединения, денатурирующие белок	Крепкие кислоты и щелочи, некоторые органические растворители и др.
Биологические яды, содержащие ферменты, разрушающие белковые структуры	Полиферментные яды змей и насекомых, бактериальные токсины (коллагеназа и др.)

Данная классификация определяет основу действия токсикантов - место конкретного приложения токсического действия, выявляет рецептор токсичности.

6. Классификация токсикантов по происхождению:

- токсиканты небиологического происхождения (простые вещества и химические соединения);
- токсиканты биологического происхождения (токсины бактерий, растений, животных).

7. Классификация по агрегатному состоянию токсикантов:

- твердые (пыль различных производств и материалов);
- жидкие (кислоты);
- газообразные (сероводород, оксиды азота, углеводороды, метилмеркаптан, оксид углерода).

8 Лекция 8 – «Основные токсиканты, характерные для загрязнения окружающей среды в Оренбургской области»

Предельные углеводороды (Алканы)

Обширный класс химических соединений, отвечающих формуле C_nH_{2n+2} .

Метан (CH₄) - синонимы: болотный газ, рудничный газ

Бесцветный газ без запаха. В смеси с воздухом метан взрывоопасен.

Антропогенные источники:

Содержатся в природном газе, попутном нефтяном газе, в нефти. Основные источники - газовые и нефтяные скважины, каменноугольные шахты.

Токсикодинамика:

Интоксикация крайне редко. Токсическое действие определяется главным образом недостатком кислорода (симптомы гипоксии). Накопление метана в воздухе до 25-30 %, что соответствует снижению содержания кислорода с 21 до 15-16 %, сопровождается отчетливыми признаками кислородного голодания: учащение пульса, увеличение объема дыхания, ослабление внимания, нарушение координации движений. При концентрации рудничного газа 80-90 % уже после 5-6 вдохов наступает потеря сознания с исчезновением всех рефлексов. Внезапные выбросы метана в угольных шахтах приводят к развитию острого кислородного голодания. Сразу после выброса содержание алканов может достигать 90-100 % (по объему), содержание кислорода падает до 0-2 %. Острые отравления характеризуются жалобами на головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, общую слабость, боли в области сердца. При легкой гипоксии, не сопровождавшейся потерей сознания (или с кратковременной потерей), выявлялись симптомы функциональных расстройств нервной системы по типу неврастения (80 % случаев), истерии (11 %), реактивного психоза (2.4 %). При гипоксии средней

и тяжелой степени, когда потеря сознания продолжалась от нескольких часов до суток и более, наблюдались кровоизлияния в склеры глаз, симптомы органического поражения нервной системы с функциональной недостаточностью черепно-мозговых нервов, ослаблением или исчезновением брюшных рефлексов, снижением или повышением тонуса мышц, появлением патологических рефлексов. В результате кислородного голодания миокарда развивались симптомы резкого ослабления сердечной деятельности: глухие тоны сердца, тахикардия, гипотония, изменения гипоксического характера на ЭКГ. Большую опасность представляют тяжелые поражения нервной системы, обусловленные затяжным течением гипоксической комы, нарушением окислительно-восстановительных процессов.

Токсикокинетика:

не подвергается биотрансформации в тканях и выделяется из организма в неизменном виде. Это эндогенный продукт жизнедеятельности. Образуется в кишечнике при микробном разложении клетчатки, находится в составе кишечных газов, частично диффундирует в кровь, откуда покидает организм через легкие. Выделяется также с мочой. Метан - наибольшая по объему (до 50 %) составная часть кишечных газов. Данные о содержании метана в выдыхаемом человеком воздухе колеблются, что объясняется микроклиматом, особенностями пищевого рациона, характером и интенсивностью работы и т. п.

Этан (C₂H₆)

Бесцветный горючий газ без запаха. Спутник метана в природных и попутных газах.

Антропогенные источники:

Основные источники - газовые и нефтяные скважины, каменноугольные шахты. Содержание в газе некоторых месторождений до 20 %. Выделяется в окружающую среду при термической и каталитической

обработке нефти. В небольших количествах выделяется при горении синтетических материалов.

Токсикодинамика:

Наркотическое действие.

Токсикокинетика:

Этан является продуктом жизнедеятельности человека и животных. Образуется в печени. Почти не подвергается трансформации и выводится в неизменном виде.

Пропан (C₃H₈)

Бесцветный газ без запаха. Легко сжижается.

Антропогенные источники:

Основные источники - газовые и нефтяные скважины. Содержание в нефти и газе некоторых месторождений до 20 %. Наибольшее содержание в природных и попутных газах. Выделяется из нефти, бензинов, дизельного топлива, синтетических масел. Является исходным продуктом для промышленного синтеза пропилена, нитропарафинов. Применяется как бытовое топливо в смеси с бутаном.

Токсикодинамика:

Более сильное, чем у этана наркотическое действие.

Токсикокинетика:

Является продуктом жизнедеятельности человека и животных. При отравлениях обнаруживается в крови, моче и спинномозговой жидкости. Почти не подвергается биотрансформации и выводится в неизменном виде. Чем больше поступление, тем больше выделяется через легкие. Может накапливаться в тканях и костях, соответственно до 25 % и 11 %.

Бутан (C₄H₁₀)

Бесцветный газ без запаха.

Антропогенные источники:

Основные источники - газовые и нефтяные скважины. Содержание в природных и попутных газах некоторых месторождений до 9 %, в нефти в среднем 1 %. Выделяется из жидких моторных топлив, бензинов, синтетических масел. Содержится в составе продуктов горения полимерных материалов. Применяется как бытовое топливо в смеси с пропаном. В смеси с кислородом используется для резки металлов.

Токсикодинамика:

Обладает наркотическим действием, а в высоких концентрациях острое отравление с явлениями мозговой и сердечной гипоксии. Наиболее опасен из бытовых газов. Местное действие проявляется раздражением слизистых глаз. При систематическом попадании на кожу вызывает дерматиты и профессиональные экземы.

Токсикокинетика:

Бутан быстро накапливается в организме (головной мозг, печень, почки, селезенка и др.). Но быстро и выводится через легкие.

Пентан (C₅H₁₂)

Бесцветная жидкость.

Антропогенные источники:

Выделяется из нефтепродуктов (топливо, бензин, синтетические масла). Применяется в качестве сырья для нефтехимического синтеза. Содержится в составе природных и попутных газов в количестве 0.1-5.5 %.

Токсикодинамика:

Вызывает наркоз, раздражение слизистых. Признаки отравления головная боль, сонливость, головокружение, при хроническом воздействии снижение артериального давления.

Токсикокинетика:

Быстро накапливается в организме особенно в надпочечниках. Через кожу всасывается слабо. Выделяется через легкие.

Гексан (C₆H₁₄)

Бесцветная жидкость. Легко испаряется. Имеет специфический запах при содержании в воздухе более 115 мг/м³.

Антропогенные источники:

Выделяется из нефтепродуктов (синтетические бензины и масла). Применяется в качестве растворителя. Содержится в составе природных и попутных газов.

Токсикодинамика:

Более токсичен, чем низшие алканы. Вызывает наркоз. Оказывает раздражающее действие на дыхательные пути, слизистую оболочку глаза. Выраженное нейротоксическое действие.

Токсикокинетика:

Накапливается в тканях организма богатых липидами. Нейротоксическое действие проявляется в результате биотрансформации гексана в 2,5-гександион. Выводится через легкие и почки.

Непредельные углеводороды (Алкены)

Примеры:

1 этен;

2 пропен;

3 бутен;

4 пентен;

5 гексен и др.

Углеводороды с одной двойной связью. Первые три представителя - бесцветные газы с эфирным запахом. Начиная с пентена - бесцветные жидкости с резким запахом. Горючие вещества. В отличие от алканов способны к реакциям присоединения галогенов.

Антропогенные источники:

Встречаются в нефтяном газе, входят в состав горючих сланцев. Содержатся в выбросах нефтеперерабатывающих, химических,

металлообрабатывающих предприятий, так как выделяются при крекинге нефти, при обработке каучука, при сварочных работах и т. д. Исходное сырье в органическом синтезе.

Токсикодинамика:

Действуют по типу наркотических средств. У низших алкенов наркотоподобное действие при вдыхании выражено сильнее, чем у соответствующих алканов, благодаря более высокому коэффициенту растворимости в воде. Высшие члены ряда обладают также судорожным действием и раздражают слизистые дыхательных путей. Местное действие выражено слабо.

При хроническом отравлении низшими алкенами могут регистрироваться нарушения функционального состояния ЦНС, снижение кровяного давления, угнетение активности холинэстеразы. Длительное воздействие этена, пропена приводит к развитию ангиодистонического синдрома, для которого характерны полиневриты, понижение чувствительности, нарушения кровообращения (с приступами головной боли, потемнением в глазах, кратковременной слепотой), понижение слуха, обоняния и другие симптомы поражения стволовой части мозга, вестибулярные нарушения.

Токсикокинетика:

Поступают в организм через органы дыхания. Распределяются в тканях богатых липидами. Пути метаболизма исследованы мало. При взаимодействии с умеренными окислителями образуют гликоли, с сильными окислителями - распадаются по месту двойной связи с образованием кислот и кетонов.

Диеновые углеводороды (Алкадиены)

Примеры

1 бутадиев;

2 пентадиен и др.

Непредельные углеводороды с двумя двойными связями. Способны к реакциям присоединения галогенов.

Антропогенные источники:

Содержатся в продуктах крекинга нефти. Применяются в производстве синтетических каучуков.

Токсикодинамика:

Более выраженное наркотическое действие, чем у алкенов, с увеличением числа углеродных атомов усиливается. Более сильное раздражающее действие. Хронические интоксикации характеризуются гиподинамическими нарушениями, дистрофическими изменениями печени и почек, раздражением кроветворных органов. Местное действие выражено слабо. Обладают мутагенной и канцерогенной активностью.

Токсикокинетика:

Поступают в организм через органы дыхания. Распределяются в тканях богатых липидами. Пути метаболизма исследованы мало.

Циклические углеводороды с двойными связями

Непредельные углеводороды алициклического или полиметиленового ряда (циклоалкены, циклоалкадиены, циклоалкатриены).

Антропогенные источники:

Содержатся в нефтяном газе, газовой и каменноугольной смоле, в выбросах нефтехимического производства. Применяются в органическом синтезе.

Токсикодинамика:

Наркотическое действие. Обладают высокой токсичностью. Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки. Воздействие на сердечно-сосудистую систему. Кожно-резорбтивное действие.

Некоторые представители группы воздействуют на кроветворную систему (винилциклогексан, циклогексен и др.).

Токсикокинетика:

Распределяются в тканях богатых липидами. Характерна умеренная кумуляция. Подвергаются биотрансформации и выделяются с мочой в виде глюкуронидов, сульфэфиров. Частично выделяются с выдыхаемым воздухом и мочой в неизмененном виде.

Ароматические углеводороды

Являются производными бензола. Наиболее важные представители ароматических углеводородов - бензол и его гомологи: этилбензол, толуол (метилбензол), ксилолы (диметилбензолы), кумол (изопропилбензол) и др., а также соединения, содержащие кратные углерод-углеродные связи в боковой цепи, например стирол (винилбензол).

Антропогенные источники:

Входят в состав нефти (от 16,5 % до 21,9 %), природных смол. Большое значение имеет производство ароматических углеводородов из алканов и циклоалканов нефти (при каталитическом риформинге бензино-лигроиновых фракций нефти получается продукт, содержащий до 60 % или 2,4-2,6 % от количества переработанной нефти). Входят в состав топлив, красок, растворителей, очистителей. Служат сырьем в процессах органического синтеза. Содержатся в отработанных газах двигателей внутреннего сгорания автомобильного транспорта. Также может образовываться при сжигании мусора.

Ароматические углеводороды существуют и попадают в окружающую среду как ингредиенты фракций нефти и как чистые продукты. В течение года из примерно 6 млн. т сырой нефти и продуктов ее очистки, попадающей в моря, доля бензола составляет около 75000 т, толуола до 480000 т, ксилолов - до 560000 т. Ежегодная мировая эмиссия углеводородов в атмосферу из стационарных источников оценивается в 54 млн. т и из подвижных источников (транспортные средства) в 34 млн. т из них ароматические составляют до 20 %.

Токсикодинамика:

Ароматические углеводороды обладают большей экотоксичностью, чем алканы и алкены. Обладают довольно интенсивным воздействием при контакте со слизистыми оболочками, вызывают местное раздражение и оказывают сосудорасширяющее действие. Интенсивность эффекта уменьшается с удлинением алкильной цепи и увеличением числа алкильных групп. Увеличение разветвления боковой цепи и степени ее ненасыщенности ведет к усилению местно-раздражающего действия. Попадание на слизистую оболочку глаз вызывает неприятные и болезненные субъективные ощущения зуда, слезотечение и раздражение конъюнктивы; степень повреждающего действия зависит от продолжительности аппликации. Контакт бензола и жидких его гомологов с кожей приводит к расширению сосудов, появлению эритемы, раздражения. Интенсивность эффекта уменьшается по мере удлинения боковой цепи и увеличения степени алкилирования гомологов; увеличение разветвления цепи усиливает эффект.

В условиях острого воздействия поражают главным образом ЦНС, вызывая наркотический эффект - сонливость, вялость, ступор, состояние наркоза, тремор, судороги, кому. Смерть наступает от паралича дыхательного центра и остановки дыхания. Выраженность наркотического эффекта, скорость его наступления и продолжительность, особенности других сторон острого отравления бензолом и его гомологами зависят от длины боковой цепи, числа алкильных групп у бензольного кольца, растворимости, определяющих скорость всасывания, срока элиминации и других особенностей токсикодинамики и токсикокинетики.

В условиях хронической интоксикации бензол и его гомологи оказывают на организм политропное действие, поражая ряд органов и систем. Ряд представителей обладает канцерогенными свойствами.

9 Лекция 9-10 – «Антидоты (противоядия)»

В клинической токсикологии, как и в других областях практической медицины, в качестве лечебных, используют симптоматические, патогенетические и этиотропные средства терапии (таблица 4). Поводом для введения этиотропных препаратов, является знание непосредственной причины отравления, особенностей токсикокинетики яда. Симптоматические и патогенетические вещества назначают, ориентируясь на проявления интоксикации, при этом одно и то же лекарство порой можно вводить отравленным совершенно разными токсикантами.

Таблица 4 - Некоторые механизмы действия лекарственных средств, применяемых при острых интоксикациях

СРЕДСТВА	НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ
1	2
Этиотропные	<p>А. Химический антагонизм</p> <ul style="list-style-type: none"> - нейтрализация токсиканта <p>Б. Биохимический антагонизм</p> <ul style="list-style-type: none"> - вытеснение токсиканта из связи с биосубстратом; - другие пути компенсации, нарушенного токсикантом количества и качества биосубстрата <p>В. Физиологический антагонизм</p> <ul style="list-style-type: none"> - нормализация функционального состояния субклеточных биосистем (синапсов, митохондрий, ядра клетки и др.) <p>Г. Модификация метаболизма токсиканта</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
Патогенетические	<ul style="list-style-type: none"> - модуляция активности процессов нервной и гуморальной регуляции; - устранение гипоксии; предотвращение пагубных последствий нарушений биоэнергетики; - нормализация водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния; - нормализация проницаемости гистогематических барьеров; - прерывание патохимических каскадов, приводящих к гибели клеток и др.
Симптоматические	<ul style="list-style-type: none"> - устранение боли судорог психомоторного возбуждения - нормализация дыхания - нормализация гемодинамики и др.

Специфичность лекарств, в отношении действующих токсикантов убывает в ряду: этиотропное - патогенетическое - симптоматическое средство. В такой же последовательности убывает эффективность применяемых средств. Этиотропные препараты, введенные в срок и в нужной дозе, порой практически полностью устраняют проявления интоксикации. Симптоматические средства устраняют лишь отдельные проявления отравления, облегчают его течение (Таблица 5).

Таблица 5 - Различия ожидаемых эффектов от использования средств этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии острых интоксикаций

Средства	Ожидаемый эффект	Примеры
Этиотропные	Ослабление или устранение всех проявлений интоксикации	Устранение (или полное предотвращение развития) признаков отравления цианидами при своевременном введении метгемоглобинообразователей (азотистокислого натрия, диметиламинофенола)
Патогенетические	Ослабление или устранение проявлений интоксикации, в основе которых лежит данный патогенетический феномен	Временное улучшение состояние (частичное устранение признаков гипоксии головного мозга) пораженных удушающими веществами (хлором) при ингаляции кислорода
Симптоматические	Ослабление или устранения отдельного проявления интоксикации	Устранение судорожного синдрома, вызванного фосфорорганическим соединением, с помощью больших доз диазепама

В токсикологии, термину этиотропное средство терапии, тождествен термин антидот (противоядие).

Антидотом (от Antidotum, "даваемое против") - называется лекарство, применяемое при лечении отравлений и способствующее

обезвреживанию яда или предупреждению и устранению вызываемого им токсического эффекта (В.М. Карасик, 1961).

История вопроса.

В старой медицине многие болезни рассматривались как отравления, а потому эффективные против них лекарства называли антидотами. Под ядом обычно понимали всё, что вызывает болезни, в том числе неизвестные в те времена инфекции. Представления о механизмах действия ядов вплоть до конца 18 века также отличались от современных. Отравление рассматривали как результат механического повреждения органов невидимыми частицами яда. Представление о том, что существуют вещества, которые имеют невидимую остроту, ранящую живое тело, позже "подкрепилось" тем, что при микроскопировании различных солей обнаруживались кристаллы, имеющие форму мечей, копий и т.д. Такие представления побуждали использовать в качестве антидотов вещества, которые могли смягчить ядовитую остроту. Вот почему врачи так часто назначали смягчающие средства - жиры и слизи при отравлениях, например, мышьяком. Таким антидотам приписывали способность оказывать не только местное, но и благоприятное действие при резорбции.

Другое распространенное воззрение на отравление зиждилось на гуморальной теории патологии. В классификации ядов, предложенной ещё Галеном, различались группы охлаждающих, согревающих, вызывающих гниение ядов, а противоядиями против них считались вещества, которые по воззрениям гуморалистической теории могли восстановить нарушенное в организме равновесие качеств: теплое против холодного (бобровая струя - тёплое средство - против опия - средство холодное).

Бытовало представление, что противоядие должно изгонять яд из тела, поскольку нарушение здоровья вызывается некой болезнетворной, подлежащей удалению, материей. С этим представлением связано широкое использование лекарств, вызывающих рвоту потоотделение, слюнотечение.

Важнейшим лечебным мероприятием на протяжении многих веков было кровопускание.

Следует упомянуть о противоядиях, которым столетиями приписывалась сказочная сила. Такими считались знаменитые териак - антидоты средних веков и эпохи Возрождения. В состав териак входили многочисленные компоненты (до 200) самой невероятной природы. Способ их приготовления держался в секрете и требовал длительного времени, поскольку зелье должно было "настояться".

Современная история антидотов началась в XIX веке, когда с развитием химии и внедрением эксперимента в практику медицинских исследований, разработка этих средств встала на научную основу.

Характеристика современных антидотов

По сути, любой антидот - химическое вещество, предназначенное для введения до, в момент или после поступления токсиканта в организм, то есть коергист, обязательным свойством которого должен быть антагонизм к яду. Антагонизм никогда не бывает абсолютным и его выраженность существенным образом зависит от последовательности введения веществ, их доз, времени между введениями. Очень часто антагонизм носит односторонний характер: одно из соединений ослабляет действие на организм другого, но не наоборот. Так, обратимые ингибиторы холинэстеразы при профилактическом введении ослабляют действие фосфорорганических веществ, но фосфорорганические вещества не являются антагонистами обратимых ингибиторов. В этой связи антидоты внедряются в практику после тщательного выбора оптимальных сроков и доз введения на основе глубокого изучения токсикокинетики ядов и механизмов их токсического действия.

В настоящее время антидоты разработаны лишь для ограниченной группы токсикантов. В соответствии с видом антагонизма к токсиканту они могут быть классифицированы на несколько групп (таблица 6).

Таблица 6-Противоядия, используемые в клинической практике

Вид антагонизма	Противоядия	Токсикант
1.Химический	ЭДТА, унитиол и др. Со-ЭДТА и др. азотисто-кислый Na амилнитрит диэтиламинофенол антитела и Fab- фрагменты	тяжелые металлы цианиды, сульфиды -//- -//- гликозиды ФОС паракват токсины
2.Биохимический	кислород реактиваторы ХЭ обратим. ингибит. ХЭ пиридоксин метиленовый синий	СО ФОС ФОС гидразин метгемоглобино- образователи
3.Физиологический	атропин и др. аминостигмин и др. сибазон и др. флюмазенил налоксон	ФОС, карбаматы холинолитики, ТАД, нейролептики ГАМК-литики бензодиазепины опиаты
4.Модификация метаболизма	тиосульфат Na ацетилцистеин этанол 4-метилпиразол	цианиды ацетаминофен метанол, этиленгликоль

Краткая характеристика механизмов антидотного действия

Обычно выделяют следующие механизмы антагонистических отношений двух химических веществ:

- 1) химический;
- 2) биохимический;
- 3) физиологический;
- 4) основанный на модификации процессов метаболизма ксенобиотика.

Антидоты с **химическим антагонизмом** непосредственно связываются с токсикантами. При этом осуществляется нейтрализация свободно циркулирующего яда.

Биохимические антагонисты вытесняют токсикант из его связи с биомолекулами-мишенями и восстанавливают нормальное течение биохимических процессов в организме.

Физиологические антидоты, как правило, нормализуют проведение нервных импульсов в синапсах, подвергшихся атаке токсикантов.

Модификаторы метаболизма препятствуют превращению ксенобиотика в высокотоксичные метаболиты, либо, ускоряют биодетоксикацию вещества.

Антидоты, связывающие токсикант (химические антагонисты)

В XIX в. полагали, что сфера действия противоядий, основанных на способности химически взаимодействовать с токсикантом, ограничена. Считалось, что антидоты могут оказывать пользу только в тех случаях, когда яд ещё находится в кишечном канале, если же он успел проникнуть в кровеносную систему, то все средства подобного рода оказываются бесполезными. Лишь в 1945 г. Томпсону и коллегам удалось создать средство, нейтрализующее токсикант во внутренних средах организма, и опровергнуть неверное предположение. Созданным препаратом был 2,3-димеркаптопропанол - Британский антилюизит (БАЛ).

В настоящее время антидоты с химическим антагонизмом широко используют в практике оказания помощи отравленным.

Прямое химическое взаимодействие

Антидоты этой группы непосредственно связываются с токсикантами.

При этом возможны:

- химическая нейтрализация свободно циркулирующего токсиканта;
- образование малотоксичного комплекса;
- высвобождение структуры-рецептора из связи с токсикантом;
- ускоренное выведение токсиканта из организма за счет его "вымывания" из депо.

К числу таких антидотов относятся глюконат кальция, используемый при отравлениях фторидами, хелатирующие агенты, применяемые при интоксикациях тяжелыми металлами, а также Со-ЭДТА и гидроксикобаламин - антидоты цианидов. К числу средств рассматриваемой группы относятся также моноклональные антитела, связывающие сердечные гликозиды (дигоксин), ФОС (зоман), токсины (ботулотоксин).

По химическому строению комплексообразователи классифицируются на следующие группы:

1. Производные полиаминполикарбоновых кислот (ЭДТА, пентацид и т.д.);
2. Дитиолы (БАЛ, унитиол, 2,3-димеркаптосукцинат);
3. Монотиолы (d-пенициламин, N-ацетилпенициламин);
4. Разные (десфериоксамин, прусская синь и т.д.).

Производные полиаминполикарбоновых кислот активно связывают свинец, цинк, кадмий, никель, хром, медь, марганец, кобальт. Дитиольные комплексообразователи используются для выведения из организма мышьяка, ртути, сурьмы, кобальта, цинка, хрома, никеля (таблица 7).

Таблица 7 - Преимущественное сродство комплексообразователей к некоторым металлам

Комплексообразователь	Металл
Унитиол (БАЛ)	Hg, As, Sb, Co, Zn, Cr, Ni
Димеркаптоксукцинат	Hg, Pb
Д-пеницилламин	Cu, Hg, Pb
Диэтилдитиокарбамат	Cu, Tl, Ni
ЭДТА	Pb, Cd, Ni, Cr, Cu, Mn, Co

Монотиольные соединения образуют менее прочные комплексы с металлами, чем дитиольные, но в отличие от последних всасываются в желудочно-кишечном тракте и потому могут назначаться через рот. Десфериоксамин избирательно связывает железо, а прусская синь (ферроцианат калия) - таллий.

Препараты, содержащие кобальт. Известно, что кобальт образует прочные связи с циан-ионом. Это дало основание испытать соли металла (хлорид кобальта) в качестве антидота при отравлении цианидами. Был получен положительный эффект. Однако неорганические соединения кобальта обладают высокой токсичностью, следовательно, малой терапевтической широтой, что делает сомнительной целесообразность их применение в клинической практике. Ситуация изменилась после того, как в опытах на животных была показана эффективность гидроксикобаламина для лечения отравлений цианистым калием. Препарат весьма эффективен, мало токсичен, но дорог, что потребовало поиска других соединений. Среди испытанных средств были: ацетат, глюконат, глутамат, гистидинат кобальта и кобальтовая соль ЭДТА. Наименее токсичным и эффективным оказался последний препарат (Paulet, 1952), который и используется в некоторых странах в клинической практике.

Антитела к токсикантам. Для большинства токсикантов эффективные и хорошо переносимые антитоды не найдены. В этой связи возникла идея создания универсального подхода к проблеме разработки антитодов, связывающих ксенобиотики, на основе получения антител к ним. Теоретически такой подход может быть использован при интоксикациях любым токсикантом, на основе которого может быть синтезирован комплексный антиген (см. раздел "Иммунотоксичность"). Однако на практике существуют значительные ограничения возможности использования антител (в том числе моноклональных) в целях лечения и профилактики интоксикаций. Это обусловлено:

- сложностью (порой непреодолимой) получения высокоафинных иммунных сывороток с высоким титром антител к токсиканту;
- технической трудностью изоляции высокоочищенных IgG или их Fab-фрагментов (часть белковой молекулы иммуноглобулина, непосредственно участвующая во взаимодействии с антигеном);
- "моль на моль" - взаимодействием токсиканта и антитела (при умеренной токсичности ксенобиотика, в случае тяжелой интоксикации, потребуется большое количество антител для его нейтрализации);
- не всегда выгодным влиянием антител на токсикокинетику ксенобиотика;
- ограниченностью способов введения антител;
- иммуногенностью антител и способностью вызывать острые аллергические реакции.

В настоящее время в эксперименте показана возможность создания антитодов на рассматриваемом принципе в отношении некоторых фосфорорганических соединений (зоман, малатион, фосфакол), гликозидов (дигоксин), дипиридилов (паракват) и др. Однако в клинической практике препараты, разработанные на этом принципе, применяется, в основном, при отравлении токсинами белковой природы (бактериальные токсины, змеиные яды и т.д.).

Опосредованная химическая нейтрализация.

Некоторые вещества не вступают в химическое взаимодействие с токсикантом при введении в организм, но существенно расширяют ареал "немых" рецепторов для яда.

К числу таких противоядий относятся метгемоглобинообразователи - антидоты цианидов и сульфидов, в частности: азотистокислый натрий, амилнитрит, 4-метиламинофенол, 4-этиламинофенол (антициан) и др. Как и прочие метгемоглобинообразователи, эти вещества окисляют двухвалентное железо гемоглобина до трехвалентного состояния.

Как известно, основным механизмом токсического действия цианидов и сульфидов, попавших в кровь, является проникновение в ткани и взаимодействие с трехвалентным железом цитохромоксидазы, которая утрачивает при этом свою физиологическую активность (см. раздел "Механизм действия"). С железом, находящимся в двухвалентном состоянии (гемоглобин), эти токсиканты не реагируют. Если отравленному быстро ввести в необходимом количестве метгемоглобинообразователь, то образующийся метгемоглобин (железо трехвалентно) будет вступать в химическое взаимодействие с ядами, связывая их и препятствуя поступлению в ткани. Более того концентрация свободных токсикантов в плазме крови понизится и возникнут условия для разрушения обратимой связи сульфид- и/или циан-иона с цитохромоксидазой.

Биохимический антагонизм

Токсический процесс развивается в результате взаимодействия токсиканта с молекулами (или молекулярными комплексами) - мишенями. Это взаимодействие приводит к нарушению свойств молекул и утрате ими специфической физиологической активности. Химические вещества, разрушающие связь "мишень-токсикант" и восстанавливающие тем самым физиологическую активность биологически значимых молекул (молекулярных комплексов) или препятствующие образованию подобной связи, могут использоваться в качестве антидотов.

Данный вид антагонизма лежит в основе антидотной активности кислорода при отравлении оксидом углерода, реактиваторов холинэстеразы и обратимых ингибиторов холинэстеразы при отравлениях ФОС, пиридоксальфосфата при отравлениях гидразином и его производными.

Кислород используют при интоксикациях различными веществами, однако специфическим противоядием он является для оксида углерода. Оксид углерода (угарный газ) имеет высокое сродство к двухвалентному железу гемоглобина, с которым образует прочный, хотя и обратимый комплекс - карбоксигемоглобин. Карбоксигемоглобин не способен осуществлять кислородтранспортные функции.

Метиленовый синий. Еще одним примером биохимического антагониста является метиленовый синий, используемый при интоксикациях метгемоглобинообразователями. Этот препарат при внутривенном введении в форме 1 % раствора увеличивает активность НАДН-зависимых метгемоглобинредуктаз и, тем самым, способствует понижению уровня метгемоглобина в крови отравленных. Необходимо помнить, что при введении в избытке метиленовый синий сам может стать причиной метгемоглобинообразования.

Физиологический антагонизм.

Механизм действия многих токсикантов связан со способностью нарушать проведение нервных импульсов в центральных и периферических синапсах (см. разделы "Механизм действия", "Нейротоксичность"). В конечном итоге, не смотря на особенности действия, это проявляется либо перевозбуждением либо блокадой постсинаптических рецепторов, стойкой гиперполяризацией или деполяризацией постсинаптических мембран, усилением или подавлением восприятия иннервируемыми структурами регулирующего сигнала. Вещества, оказывающие на синапсы, функция которых нарушается токсикантом, противоположное токсиканту действие, можно отнести к числу антидотов с физиологическим антагонизмом. Эти препараты не вступают с ядом в химическое взаимодействие, не вытесняют

его из связи с ферментами. В основе антидотного эффекта лежат: непосредственное действие на постсинаптические рецепторы или изменение скорости оборота нейромедиатора в синапсе (ацетилхолина, ГАМК, серотонина и т.д.).

Впервые возможность использовать противоядия с таким механизмом действия была установлена Шмидебергом и Коппе (1869), выделившими из мухомора мускарин и показавшими, что эффекты алкалоида противоположны, вызываемым в организме атропином и, что атропин предупреждает и устраняет симптомы мускаринового отравления. Позже стало известно, что атропин ослабляет токсические эффекты, вызываемые также пилокарпином и физостигмином, а последний, в свою очередь, может ослабить эффекты, вызываемые токсическими дозами атропина. Эти открытия послужили основанием для становления учения о "физиологическом антагонизме ядов" и "физиологических противоядиях". Понятно, что специфичность физиологических антидотов ниже, чем у веществ с химическим и биохимическим антагонизмом. Практически любое соединение, возбуждающее проведение нервного импульса в синапсе, будет эффективно в той или иной степени при интоксикациях веществами, угнетающими проведение импульса, и наоборот. Так, холинолитики оказываются достаточно эффективными при отравлении большинством холиномиметиков, а холиномиметики, в свою очередь, могут быть использованы при отравлениях антихолинэргическими токсикантами. При этом твердо установлено: выраженность наблюдаемого антагонизма конкретной пары токсиканта и "противоядия" колеблется в широких пределах от очень значительной, до минимальной. Антагонизм никогда не бывает полным. Это обусловлено:

- гетерогенностью синаптических рецепторов, на которые воздействуют токсикант и противоядие;
- неодинаковым сродством и внутренней активностью веществ в отношении различных субпопуляций рецепторов;

- различиями в доступности синапсов (центральных и периферических) для токсикантов и противоядий;

- особенностями токсико- и фармакокинетики веществ.

Чем в большей степени в пространстве и времени совпадает действие токсиканта и антидота на биосистемы, тем выраженнее антагонизм между ними.

В качестве физиологических антидотов в настоящее время используют:

- атропин и другие холинолитики при отравлениях фосфорорганическими соединениями (хлорофос, дихлофос, фосфакол, зарин, зоман и др.) и карбаматами (прозерин, байгон, диоксакарб и др.);

- галантамин, приридостигмин, аминостигмин (обратимые ингибиторы ХЭ) при отравлениях атропином, скополамином, ВЗ, дитраном и другими веществами с холинолитической активностью (в том числе трициклическими антидепрессантами и некоторыми нейролептиками);

- бензодиазепины, барбитураты при интоксикациях ГАМК-литиками (бикукуллин, норборнан, бициклофосфаты, пикротоксинин и др.);

- флюмазенил (антагонист ГАМК_A-бензодиазепиновых рецепторов) при интоксикациях бензодиазепинами;

- налоксон (конкурентный антагонист опиоидных μ -рецепторов) - антидот наркотических анальгетиков.

Механизмы действия физиологических антидотов определяются их фармакологической активностью (см. соответствующие разделы руководств по фармакологии). Однако дозы и схемы применения веществ в качестве антидотов порой существенно отличаются от рекомендуемых к применению при других видах патологии. Так, предельная суточная доза атропина для взрослого человека составляет 1 мг. При тяжелых интоксикациях ФОС препарат иногда приходится вводить длительно, внутривенно в суммарной дозе более 100 мг в сутки.

Противоядия, модифицирующие метаболизм ксенобиотиков.

Как известно многие ксенобиотики подвергаются в организме метаболическим превращениям. Как правило, это сопряжено с образованием продуктов, значительно отличающихся по токсичности от исходных веществ, как в сторону её уменьшения, так, порой, и в сторону увеличения. Ускорение метаболизма детоксицируемых ксенобиотиков и угнетение превращения веществ, подвергающихся биоактивации - один из возможных подходов к разработке противоядий. В качестве средств, модифицирующих метаболизм, могут быть применены препараты, изменяющие активность ферментов первой и второй фаз метаболизма: индукторы и ингибиторы микросомальных ферментов, активаторы процессов конъюгации, а также вещества, модифицирующие активность достаточно специфично действующих энзимов, и потому активных лишь при интоксикациях вполне конкретными веществами.

Используемые в практике оказания помощи отравленным препараты могут быть отнесены к одной из следующих групп:

А. Ускоряющие детоксикацию:

- тиосульфат натрия - применяется при отравлениях цианидами;
- бензанал и другие индукторы микросомальных ферментов - могут быть рекомендованы в качестве средств профилактики поражения фосфорорганическими отравляющими веществами;

- ацетилцистеин и другие предшественники глутатиона - используются в качестве лечебных антидотов при отравлениях дихлорэтаном, некоторыми другими хлорированными углеводородами, ацетаминофеном.

Б. Ингибиторы метаболизма.

- Этиловый спирт, 4-метилпиразол - антидоты метанола, этиленгликоля.

Лекарственные формы и схемы применения основных противоядий представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Лекарственные формы и схемы применения некоторых противоядий

АНТИДОТЫ	ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ
1	2
амилнитрит, пропилнитрит	ампулы по 0,5 мл для ингаляции. Отравление цианидами
антициан	ампулы по 1,0 мл 20 % раствора; внутривенно по 0,75 мл внутримышечно. Отравление цианидами
атропина сульфат	ампулы по 1,0 мл 0,1% раствора; внутривенно, внутримышечно. При интоксикациях ФОС первоначальная доза 2 - 8 мг, затем по 2 мг через каждые 15 мин до явлений переатропинизации. Отравление ФОС, карбаматами
десфериоксамин (десферал)	порошок 500 мг во флаконе для приготовления раствора для инъекций. При тяжелом отравлении солями железа вводят 15 мг/кг/ч внутривенно
дигоксин- специфичные FАВ- антитела	порошок во флаконах. Содержимое одного флакона связывает 0.6 мг дигоксина.
дипироксим	ампулы по 1,0 мл 15 % раствора, внутримышечно, внутривенно. Можно повторять введение каждые 3 - 4 часа, либо обеспечить постоянную внутривенную инфузию 250 - 400 мг/ч. Отравление ФОС
дикоболтовая соль ЭДТА	ампулы по 20 мл 1,5 % раствора внутривенно, капельно медленно. Отравление цианидами
димеркапрол (БАЛ)	ампулы по 3 мл 10 % раствора. Вводить 3 - 5 мг/кг каждые 4 часа внутримышечно в течение 2 дней, затем 2 - 3 мг/кг каждые 6 часов в течение 7 дней. Отравления мышьяком, свинцом, ртутью

Продолжение таблицы 8

1	2
метиленовый синий	ампулы по 20 мл или флаконы по 50 √ 100 мл 1 % раствора в 25 % растворе глюкозы ("хромосмон"). При отравлениях цианидами, метгемоглобинообразователями (анилин, нитриты, нитробензол и т.д.)
налоксон	ампулы по 1,0 мл 0,1 % раствора. Начальная доза 1 - 2 мг внутривенно, внутримышечно, подкожно. Назначать повторно при рецидивах проявлений отравлений наркотическими анальгетиками
натрия нитрит	ампулы по 10 - 20 мл 2 % раствора, внутривенно, капельно. Отравление цианидами
натрия тиосульфат	ампулы по 10 - 20 мл 30 % раствора, внутривенно. Отравления цианидами, соединениями ртути, мышьяка, метгемоглобинообразователями
пенициламин	к капсулы по 125 - 250 мг, таблетки по 250 мг. Вводить по 1 г в сутки, разделив на 4 дозы. Внутрь перед едой. Интоксикации свинцом, мышьяком
пиридоксин гидрохлорид	ампулы по 3 - 5 мл 5 % раствора, внутримышечно, внутривенно при интоксикациях гидразином
пралидоксим (2- ПАМ)	постоянная внутривенная инфузия 250 - 400 мг/ч. Интоксикация ФОС
тетрацин-кальций (ДТПА)	ампулы по 20 мл 10 % раствора, внутривенно капельно в 5 % растворе глюкозы. Отравления ртутью, мышьяком, свинцом
унитиол	ампулы по 5 мл 5 % раствора, внутримышечно по 1 мл на 10 кг массы тела каждые 4 часа первые 2 дня, каждые 6 часов последующие 7 дней. Отравления мышьяком, ртутью, люизитом

Продолжение таблицы 8

1	2
физостигмин	раствор 1 мг/мл для внутримышечных или внутривенных инъекций. Начальная доза 1 мг. Назначать повторно при рецидивах проявлений отравлений М-холинолитическими препаратами
флумазенил	ампулы по 500 мкг в 5 мл. Начальная доза 0,2 мг внутривенно. Дозу повторяют до восстановления сознания (максимальная суммарная доза - 3 мг). Отравления бензодиазепинами. Не вводить пациентам с судорожным синдромом и при передозировке трициклических антидепрессантов!
этанол	начальная доза рассчитывается на достижение уровня этанола в крови не менее 100 мг/100 мл (42 г/70 кг) - в виде 30 % раствор внутрь по 50 - 100 мл; в виде 5% раствора внутривенно. Отравления метанолом, этиленгликолем
ЭДТА-Са	вводить 50 - 75 мг/кг/сут внутримышечно или внутривенно за 3 - 6 приемов в течение 5 дней; после перерыва повторить курс. Отравления свинцом, другими металлами

Разработка новых антидотов.

Поводом для создания эффективного противоядия является либо случайное обнаружение факта антагонизма веществ, либо целенаправленное и глубокое изучение механизмов действия токсиканта, особенностей его токсикокинетики и установление на этой основе возможности химической модификации токсичности. В любом случае, пока не найден относительно активный антагонист, процесс разработки антидотов идет сложно.

После выявления антагониста начинается планирование и проведение целенаправленных, порой длительных исследований по выбору из большого

числа аналогов исходного вещества таких средств, которые в наибольшей степени соответствуют требованиям:

- высокая эффективность,
- хорошая переносимость,
- дешевизна.

Примером подобного подхода является разработка антидотов мышьяка и мышьякорганических соединений. Первым в ряду препаратов этой группы был димеркаптопропанол (БАЛ - британский антилюизит) вещество, разработанное группой Томпсона в годы 2-й Мировой войны в Великобритании. Вещество представляет собой жирорастворимый хелатирующий дитиол, достаточно токсичный, но активно связывающий мышьяк, входящий в структуру отравляющего вещества люизита. Введенные в практику позже 2,3-димеркаптосукцинат и димеркаптопропансульфоновая кислота также содержат в молекуле дисульфидные группы, однако они являются более растворимыми в воде (следовательно, более удобными для применения) и менее токсичными соединениями. Сама идея использовать дитиолы в качестве антидотов мышьяксодержащих веществ родилась из представлений о механизмах действия люизита, а именно его способности взаимодействовать с дисульфидными группами биологических молекул.

Антидот. Выбор дозы разрабатываемого антидота осуществляется, как правило, эмпирически. На ранних этапах исследования его эффективность оценивается при введении животным в нескольких дозах. В этих опытах и вырабатываются оптимальные схемы, которые в дальнейшем корректируются результатами исследований переносимости препарата. На заключительных этапах оценивается эффективность рекомендуемой схемы (дозы). Способ введения противоядия при его экспериментальном изучении должен соответствовать способу применения в клинической практике.

Важной характеристикой препаратов является стабильность их лекарственных форм. Нестабильные при хранении препараты, не смотря на

их порой высокую эффективность, не могут найти широкое применение в практике. По этой причине не получил широкого распространения высокоэффективный реактиватор холинэстеразы HI-6.

Перспективы

К настоящему времени изучены токсикометрические, токсикокинетические и токсикодинамические характеристики десятков тысяч ксенобиотиков. Токсикологами постоянно "отслеживается" роль химических веществ, как причин острых интоксикаций среди населения. Накопленные данные позволяют формулировать прогноз, относительно перспектив разработки новых противоядий.

1. Противоядия могут быть разработаны лишь для ограниченного количества ксенобиотиков.

Во-первых, маловероятна разработка лечебных антидотов в отношении токсикантов, в основе механизма действия которых лежит альтерация биологических систем (например, денатурация макромолекул, разрушение биологических мембран) и образование прочных ковалентных связей с биомолекулами (например, действие алкилирующих агентов на белки и нуклеиновые кислоты). Сроки, в течение которых антагонисты подобных веществ оказываются эффективными, крайне непродолжительны и ограничены временем, необходимым для взаимодействия токсиканта с молекулами-мишенями (минуты).

Во-вторых, антидоты к малотоксичным (но порой весьма опасным) токсикантам редко оказываются достаточно эффективными. Установлено, что чем менее токсично вещество, тем менее специфично его действие, тем больше механизмов, посредством которых оно инициирует развитие токсического процесса. Поскольку антагонизм веществ никогда не бывает абсолютным (см. выше) и, как правило, развивается по вполне конкретному механизму, антидоты к малотоксичным веществам в большинстве случаев

способны "прикрыть" лишь один, из многочисленных механизмов действия яда и потому не обеспечивают надлежащей защиты организма. Подавляющее большинство химических веществ относится к числу малотоксичных.

2. Противоядия следует разрабатывать лишь для ограниченного количества ксенобиотиков и вполне конкретным условиям оказания помощи.

Известно более 10 миллионов химических соединений, большая часть которых теоретически может стать причиной острых отравлений. Уже одно количество потенциальных токсикантов показывает, насколько нереалистичной является постановка задачи на разработку антидотов к любому из них. И действительно, такая задача не корректна ни с теоретической, ни с практической точки зрения.

Вместе с тем, антидот требуется всегда, когда помощь должна быть оказана быстро и большому количеству пострадавших, когда нет возможности сделать это в условиях хорошо оснащенной, специализированной клиники. Критериями, позволяющими определить вещества, разработка антидотов к которым имеет смысл в современных условиях, могут быть:

- потенциальная возможность применения токсиканта с военными и полицейскими целями;
- большие масштабы производства и высокая вероятность формирования массовых поражений людей при авариях и катастрофах;
- высокая токсичность ксенобиотика, в сочетании с обратимостью действия на системы-мишени;
- установленные механизмы токсического действия, позволяющие предполагать возможность разработки противоядия;
- наличие данных о существовании веществ-антагонистов.

Список использованных источников:

1. Келина Н.Ю., Токсикология в таблицах и схемах./Н.Ю. Келина, Н.В. Безручко. – Ростов н/Д: Феникс, 2006. – 144 с.
2. Осипова В.Н., Основы физиологии человека и промышленной токсикологии: Курс лекций. / под ред. Е.А. Резчикова. – М.: МГИУ, 2006. - 162 с.
3. Вредные вещества в промышленности: справочник. В трех томах. /под ред. Н.В.Лазарева и Э.Н.Левиной. - Л.: Химия, 1976.
4. Вредные химические вещества. Азотсодержащие органические соединения: справоч.изд. /под ред. Б.А.Курляндского [и др.] - Л.: Химия, - 1992. - 432 с.
5. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп: справоч.изд. /под ред. В.А.Филова [и др.] - Л.: Химия, - 1988. - 512 с.
6. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп: справоч.изд. /под ред. В.А.Филова [и др.] - Л.: Химия, - 1989. - 562 с.
7. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов: справоч.изд. /под ред. В.А.Филова [и др.] - Л.: Химия, 1990. - 732 с.
8. Голиков, С.Н., Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов, АМН СССР - Л.: Медицина, 1986. - 280 с.
9. Давыдов, В.Ф. Вопросы медицинской токсикологии в курсе фармакологии / В.Ф. Давыдов - Горький, 1982. - 75 с.
10. Лужников Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников - М.: Медицина, 1982. -368 с.
11. Лужников Е.А., Острые отравления /Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова - М.: Медицина, 1989. - 432 с.

12. Основы общей промышленной токсикологии (руководство). /под ред. Н.А.Толоконцева и В.А.Филова. - Л.: Медицина, 1976. - 304 с.

13. Трахтенберг И.М., Проблема нормы в токсикологии / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель, Ф.А. Оникиенко - М.: Медицина, 1991. - 208 с.