

3.2. Токсикология. Основные определения

Задачи токсикологии

В основе общей токсикологии лежит учение о движении токсических веществ в организме: пути их поступления, распределения, метаболического превращения (биотрансформации) и выведения.

Задачи токсикологии

1. Обнаружение и характеристика токсических свойств химических веществ, которые способны вызвать в организме животных или человека патологические изменения, а также изучение условий, при которых эти свойства возникают, наиболее ярко проявляются и исчезают. Взаимодействие яда с организмом изучается в двух аспектах: как влияет вещество на организм (токсикодинамика) и что происходит с веществом в организме (токсикокинетика).
2. Определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества.
3. Изучении клинических и патоморфологических признаков отравления при различных путях поступления яда в организм. Большое теоретическое и практическое значение имеет определение «избирательной токсичности» яда, т.е. его способности в большей степени повреждать определенные клетки или ткани, не затрагивая при этом другие, с которыми он находится в непосредственном контакте. Получение такой информации необходимо для изыскания эффективных противоядий (антидотов) и других средств лечения, а также способов предупреждения отравлений.
4. Разработка основ экстраполяции на человека полученных в эксперименте данных. При экстраполяции экспериментальных данных на человека рекомендуется руководствоваться следующим правилом: если смертельные дозы для обычных четырех типов лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки и кролики) различаются незначительно (в 3 раза и меньше), существует высокая вероятность (<70 %) того, что для человека они будут такими же.

Понятие о вредном веществе. Объекты воздействия вредного вещества

Одним из центральных понятий токсикологии является понятие о вредном веществе.

В роли яда может оказаться практически любое вещество, попавшее в живой организм или экосистему в количестве, способном вызвать опасные для жизни нарушения. Некоторые вещества, находясь в организме в определенном количестве, необходимы для жизнедеятельности, некоторые оказывают в определенных количествах благотворное влияние на организм. Одно и то же вещество может быть вредным (ядом), лекарством и необходимым для жизни средством в зависимости от его количества и условий взаимодействия с организмом.

Величина и положение зон положительного и отрицательного воздействия могут быть разными в зависимости от свойств самого вещества, от объекта, на который это вещество действует, от условий взаимодействия вещества с организмом или экосистемой. Для некоторых веществ такого положительного воздействия может вообще не быть. Это относится прежде всего к некоторым ксенобиотикам.

Ксенобиотики - чужеродные для организмов соединения. К ним относятся промышленные загрязнения, пестициды, препараты бытовой химии, лекарственные средства, т.е. вещества, не образующиеся в живом объекте, а синтезируемые искусственно человеком. Попадая в окружающую среду, ксенобиотики могут нарушать природные процессы в биосфере. Изучение путей попадания, миграции и превращений ксенобиотиков в биологических объектах необходимо для разработки мер по охране окружающей среды.

Для некоторых веществ может не быть зоны отрицательного воздействия при малых дозах веществ. Это так называемые заменяемые вещества, недостаток которых может быть компенсирован другими веществами. Для большинства веществ существуют зоны отрицательных эффектов как при больших, так и при малых концентрациях. Например, соединения хрома, присутствующие в некоторых биогеохимических аномалиях и попадающие в окружающую среду с промышленными и хозяйственно-бытовыми сточными водами, представляют опасность для живых организмов. Допустимые концентрации соединений хрома: в воздухе рабочей зоны - 0,01 мг/м³ (Cr₂O₃, хроматы), среднесуточная концентрация в атмосферном воздухе населённых мест - 0,0015 мг/м³ (Cr₂O₃), в молоке - 0,1 мг/кг, в мясе - 0,2 мг/кг.

Превышение этих концентраций приводит к различным заболеваниям. К числу профессиональных заболеваний относят рак лёгких, бронхов и верхних дыхательных путей, возникший после контакта с хромом в производственных условиях. Соединения хрома (особенно шестивалентного) обладают мутагенной активностью, вызывают аллергические дерматиты и экзему, оказывают раздражающее действие на кожу. Имеются сведения о влиянии хрома на репродуктивную функцию и развитие эмбрионов.

В то же время хром - биологически активный элемент, он участвует в обмене нуклеиновых кислот, входит в состав ферментных систем. Среднесуточная физиологическая потребность взрослых людей в хrome составляет 150-200 мг/сут. При недостатке хрома у животных наблюдались угнетение роста, сокращение продолжительности жизни, нарушения обмена глюкозы, белка, поражение роговицы.

При рассмотрении вредных воздействий на организм вещества, их вызывающие, называют вредными веществами (или ядами). Иногда используется также название "токсагент" или "токсикант". Экоотоксикантом называют токсичное и устойчивое в условиях ОС вещество, способное накапливаться в организмах до опасных уровней концентраций.

Вредные вещества, образующиеся в организме, называются эндогенными, образующиеся вне организма - экзогенными (чуждые живому организму). Вредными для организма следует считать реакции, которые еще находятся в пределах физиологических колебаний, но переходят в патологические в условиях длительного постоянного воздействия вызвавших их раздражителей. Установить точно и определенно этот переход очень сложно, как и провести четкие границы между патологическим и физиологическим. Порог вредного действия вещества - минимальная концентрация (или доза), которая вызывает изменения в организме, характеризующиеся следующими признаками: 1) изменения достоверно отличаются ($p < 0,05$) от контроля и выходят за пределы ($> 2\sigma$) физиологических колебаний показателя для данного вида животных, для данного времени года; 2) достоверных ($p < 0,05$) изменений по сравнению с контролем нет, однако наблюдаются скрытые нарушения равновесия с внешней средой (сужение возможности адаптации), выявляемые, в частности, при помощи функциональных и экстремальных нагрузок; 3) изменения достоверно ($p < 0,05$) отличаются от

контроля, находятся в пределах физиологической нормы, однако стойко сохраняются (в пределах эксперимента на животных - более одного месяца).

Вредные вещества характеризуются степенью токсичности и опасности.

► **Токсичность** - это мера несовместимости вещества с жизнью

► **Опасность вещества** - это довольно широкое понятие, характеризующее вероятность вредного воздействия вещества в реальных условиях производства и применения. Поэтому опасность вещества не может характеризоваться одной величиной для всех случаев, а имеет ряд параметров. Эти параметры будут подробно рассмотрены в разделе токсикометрии.

Эффект от вредного влияния вещества на биологический объект определяется не только свойствами самого вещества, но и свойствами биологического объекта.

Вредные вещества могут воздействовать на различные элементы окружающей среды. По уровню усложнения организации этих элементов (иерархическому уровню) их можно расположить в следующем порядке:

Макромолекулы ⇒ Органеллы ⇒ Клетки ⇒ Органы ⇒ Организмы ⇒ Популяция ⇒ Сообщества (Экосистемы)

Изучение воздействия веществ можно производить на любом уровне, однако по мере объединения компонентов в более крупные объекты, у них возникают качественно новые (так называемые эмерджентные свойства), отсутствующие на предыдущем уровне. Такие свойства обычно нельзя предсказать, исходя из свойств предыдущего, более низкого уровня. Из этого следует, что данные о токсичности веществ, полученные на одном уровне, не могут быть механически перенесены на другой уровень. При усложнении объекта воздействия могут возникать новые эффекты взаимодействия вещества и объекта, не наблюдавшиеся на более низком иерархическом уровне. Каждый уровень имеет свои особенности, из которых для целей охраны окружающей среды наиболее важны наряду с основным уровнем - организмами — уровни популяций и сообществ.

Основные типы классификации вредных веществ (ядов) и отравлений

Имеется большое количество различных классификаций вредных веществ и отравлений, отражающих, с одной стороны, многообразие свойств веществ и их биологического действия, с другой - разнообразие подходов к данной проблеме различных специалистов.

Все классификации вредных веществ можно разделить на две группы:

- общие, основанные на каком-либо общем принципе оценки,
- специальные, отражающие связь между отдельными физико-химическими или другими свойствами веществ и проявлениями их токсичности.

Основные виды классификаций вредных веществ приведены в табл. 3.1.

Таблица 3.1. Классификация вредных веществ

Общие	Специальные
По химическим свойствам (химическая)	По типу развивающегося понижения содержания кислорода в тканях организма (патофизиологическая)
По цели применения (практическая)	По механизму взаимодействия с ферментными системами
По виду токсического действия	По характеру биологического последствия отравления
По "избирательной токсичности"	По степени канцерогенной активности и пр.
По агрегатному состоянию	

Н.В. Лазарев разработал биолого-физико-химическую классификацию веществ, в основу которой положена взаимосвязь биологического действия с физико-химическими свойствами веществ, в частности с их липофильностью. В системе Н.В. Лазарева вещества расположены по группам в соответствии с возрастающими значениями их коэффициента распределения в системе масло-вода. К каждой следующей группе отнесены соединения с коэффициентом распределения в 10 раз более высоким, чем в предыдущей группе. В первую группу системы включены неэлектролиты со значением коэффициента распределения от 10-3 до 10-2, во вторую - со значениями от 10-2 до 10-1, а в последнюю, девятую группу - от 105 и выше. Система Лазарева имела важное значение в установлении связей физико-химических свойств веществ с их биологической активностью.

Наиболее широко используется химическая классификация, разделяющая химические свойства вещества на органические, неорганические, элементоорганические и далее в соответствии с химической номенклатурой.

По цели применения можно выделить:

- промышленные яды, которые, в свою очередь, можно подразделить на органические растворители, топливо, красители, хладагенты (фреоны), химические реагенты, пластификаторы и т.д.;
- ядохимикаты в зависимости от их назначения (пестицидов) различают: инсектоакарициды - против членистоногих, зооциды - для уничтожения грызунов, фунгициды - уничтожающие бактерии, гербициды - губительно действующие на растения, к которым относятся также дефолианты - для удаления листьев растений и десиканты - для их высушивания, репелленты - отпугивающие насекомых и пр.;
- лекарственные средства, имеющие свою фармакологическую классификацию;
- бытовые химикаты;
- яды животного и растительного происхождения;
- боевые отравляющие вещества.

В табл. 3.2 приведена классификация токсичности

Таблица 3.2. Классификация токсичности

Показатель	Классы токсичности			
	1	2	3	4
Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15-150	151-5000	Юолее 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	100-500	501-2500	Более 2500
Средняя смертельная концентрация	Менее 500	500-5000	5001-50000	Более 50000

Вредные вещества по степени воздействия на организм подразделяются на четыре класса:

- 1-й - чрезвычайно токсичные;
- 2-й - высоко токсичные;
- 3-й - умеренно токсичные;
- 4-й - малотоксичные.

Для определения класса токсичности можно использовать линейность зависимостей функций: $F=f(\lg C)$.

Подобные зависимости дают высокий коэффициент корреляции и могут быть использованы при машинном анализе.

Классификация по "избирательной токсичности" делит вредные вещества на:

- ▶ "сердечные яды" (сердечные гликозиды, соли бария, калия и др.);
- ▶ "нервные яды" (фосфорорганические соединения, угарный газ, алкоголь и др.);
- ▶ "яды печени" (хлорированные углеводороды, фенолы, альдегиды);
- ▶ "почечные яды" (соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота);
- ▶ "яды крови" (анилин и его производные, нитриты, мышьяковистый водород);
- ▶ "желудочно-кишечные яды" (концентрированные кислоты и щелочи, соединения тяжелых металлов и мышьяка) и т.п..

В классификации отравлений вещества делят по причине возникновения отравлений, по характеру развития отравлений и по химической природе вредных веществ и их групп или классов. Случайные отравления возникают независимо от воли пострадавшего. Преднамеренные отравления связаны с осознанным применением токсичного вещества с целью самоубийства (суицидальные отравления) или убийства (криминальные отравления).

Отравления различаются согласно конкретным условиям (место) их возникновения: производственные, бытовые и ятрогенные (вследствие ошибки медицинского персонала). По характеру развития отравлений различают острые отравления и хронические. Острые отравления развиваются при однократном поступлении в организм токсической дозы и отличаются резким, ярко выраженным началом заболевания. При хронических отравлениях происходит длительное, иногда дискретное поступление вредных веществ в малых (субтоксических) дозах. При этом признаки заболевания появляются не сразу и не так ярко выражены, как при острых отравлениях.

Химические вещества могут оказывать разнообразное вредное воздействие на живой организм. Они могут вызывать воспаления, дистрофические изменения, лихорадку, аллергические заболевания. Вредные вещества вызывают изменения в нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, костной системах, в мочевыделительной и половой системе, крови, органах пищеварения и дыхания, коже и её придатках. Вредные химические вещества могут оказывать воздействие в виде отдалённых последствий. К ним относится нарушение развития плода (эмбриотропное и тератогенное действие), повреждение наследственного аппарата клетки (мутагенное действие) и злокачественное перерождение клетки (канцерогенное или бластомогенное действие).

Общая характеристика реакции организма человека на воздействие токсических веществ

В промышленности используется большое количество разнообразных химических веществ, многие из которых оказывают неблагоприятное влияние на здоровье работающих. Действие различных

промышленных ядов определяется химической структурой веществ, его физиологическими свойствами, агрегатным состоянием. Пути поступления промышленных ядов различны: ингаляционный (через органы дыхания), через кожу, главным образом это относится к органическим растворителям, хорошо растворяющимся в липидах. Возможно поступление через желудочно-кишечный тракт. Также различны и пути выведения токсических веществ и их метаболитов. Основным являются почки, но возможно выделение через желудочнокишечный тракт, органы дыхания (с выдыхаемым воздухом). Последний наиболее характерен для веществ, обладающих высокой летучестью (бензола, толуола и др.).

Токсическое действие промышленных ядов, пути их циркуляции, биотрансформации и метаболизма в организме человека зависят прежде всего от их химической активности, физико-химических свойств, так как их биологический эффект является результатом химического взаимодействия между данным веществом и биологическими субстратами организма на органном, клеточном, молекулярном и других уровнях.

Характер и выраженность действия токсического вещества на организм работающих в значительной степени определяются действующей концентрацией (уровнем содержания данного вещества в воздухе рабочей зоны) и временем воздействия. Токсические вещества в зависимости от их свойств и экспозиции (действующих концентраций, времени воздействия) могут вызывать острые и хронические отравления. Острые интоксикации, как правило, развиваются при аварийных ситуациях, в случаях грубого нарушения технологического процесса, техники безопасности. Симптоматика хронических отравлений определяется характером действия токсического вещества, индивидуальной чувствительностью организма к воздействию.

В современных условиях труда благодаря совершенствованию технологических процессов, внедрению санитарно-гигиенических мероприятий, значительно снизились концентрации химических веществ в воздухе рабочей зоны, что обусловило исчезновение острых отравлений и выраженных форм хронических интоксикаций. В профпатологической клинике преобладают легкие, иногда стертые формы отравлений, диагностика которых и, особенно ранняя, вызывает определенные трудности. Последние связаны с неспецифичностью выявляемых патологических изменений, трудностью подтверждения их профессиональной принадлежности. Вместе с тем, именно раннее выявление самых начальных признаков профессиональных отравлений является ведущим путем их профилактики, так как своевременное проведение адекватных лечебно-профилактических мероприятий позволяет достичь регрессии клинико-лабораторных, функциональных проявлений интоксикации.

Для раннего выявления нарушений организма, вызванных воздействием промышленных ядов, используются разработанные информативные комплексы диагностических показателей, позволяющие оценить как специфическое, так и неспецифическое действия токсических веществ.

По характеру действия на организм человека выделяют следующие группы токсических веществ:

- ▶ вещества раздражающего действия;
- ▶ вещества с преимущественным действием на систему крови;
- ▶ нейротропные яды;
- ▶ гепатотропные яды;
- ▶ промышленные аллергены и другие.

Подобное деление весьма условно, характеризует лишь ведущее направление действия ядов и не исключает политропный характер их действия. Вместе с тем приведенная группировка облегчает выбор наиболее чувствительных, в ряде случаев специфических диагностических критериев,

определяет программу и объем медицинских осмотров работающих в контакте с промышленными токсическими веществами.

При действии низких концентраций промышленных токсических веществ, раннее выявление начальных признаков неблагоприятного воздействия на организм диктует необходимость использования широкого комплекса диагностических методов, включая специфические тесты. К последним относятся исследования содержания токсических веществ или их метаболитов в биосубстратах, исследования крови при воздействии гематотропных веществ, показателей порфиринового обмена при воздействии свинца и др. Для оценки значимости изменений показателей у рабочих, подвергающихся воздействию ОВПФ, необходимо знать пределы колебаний этих показателей в норме.

Важное значение имеет оценка этих показателей в динамике, т.е. сопоставление с результатами медицинских осмотров, проводимых при приеме на работу и периодических. Отрицательная динамика показателей может служить ранним сигналом неблагоприятного воздействия химических веществ на здоровье работающих.