

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ И РАДИОЭЛЕКТРОНИКИ
(ТУСУР)

КАФЕДРА РАДИОЭЛЕКТРОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
И ЭКОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА (РЭТЭМ)

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ
«**Экологическая токсикология**»

для подготовки бакалавров по направлениям
05.03.06(022000) - «Экология природопользования»
20.03.01 (280700) «Техносферная безопасность»

Разработчик:
Доцент кафедры РЭТЭМ
_____ Е.Г.Незнамова

Томск, 2014

Содержание:

Введение. Предмет и задачи токсикологических исследований	4
1.Токсикометрия	7
1.1.Основные показатели токсичности.....	7
1.2.Система измерения токсикологических воздействий на экосистемы.....	11
2. Классификация и краткие характеристики основных групп токсикантов	20
2.1.Понятие «токсикант».....	20
2.2.Классификации токсикантов.....	21
2.3.Токсикодинамические характеристики наиболее опасных и распространенных токсикантов.....	36
3. Основные закономерности воздействия токсикантов на живые системы на клеточном и организменном уровнях организации живой материи	53
3.1.Общие закономерности.....	53
3.2.Свойства молекул токсиканта, определяющие степень токсичности вещества.....	55
3.3. Возможные механизмы взаимодействия токсикантов с рецепторами на клеточном уровне.....	61
3.3.1. Действие молекул токсиканта на элементы межклеточного пространства.....	61
3.3.2. Действие молекул токсикантов на структурные элементы клеток.	62
3.4. Основные закономерности воздействия токсикантов на живые системы на уровне организма.....	70
4. Защита от токсикантов в повседневной жизни	79
4.1. Бытовые токсиканты.....	79

4.2. Действия антидотов (противоядий) и первая помощь при отравлениях.....	81
5. Основные закономерности воздействия токсикантов на природные системы.....	85
5.1. Ксенобиотический профиль среды и его формирование.....	88
5.2. Персистирование и трансформация экополлютантов в среде.....	91
5.3. Накопление экополлютантов в живых системах.....	98
5.4. Экотоксикодинамические эффекты.....	102
Список литературы.....	110

ВВЕДЕНИЕ

Предмет и задачи токсикологических исследований

Определений токсикологии существует немало. Самым простым определением токсикологии по-видимому, можно считать определение, непосредственно вытекающее из названия науки: «toxicon – яд», «logos – наука». Таким образом, токсикология - наука о ядах.

В основе всех определений лежит представление о токсикологии, как о науке, изучающей особую группу веществ, именуемую ядами, ядовитыми, вредными, отравляющими веществами. Понятие «яд», как показывает практика, тоже весьма расплывчато. Отравиться можно любым веществом – это может быть даже пищевой продукт высокого качества, если употребленное количество превысило тот объем (позже мы это назовем дозой), с которой организм в состоянии справиться. Иными словами – «все хорошо в меру», если выразиться бытовым языком или, вспомнив знаменитый закон толерантности, перейти на язык экологии, обозначив кривую толерантности и определив для отдельного вида организма по конкретному веществу пессимальные и оптимальные зоны.

В любом случае, понятие «яд» неотделимо от понятия «организм». Ядовитые вещества изучаются с целью выявления, определения характера их взаимодействия с организмами. Эти закономерности и изучает токсикология. **Токсикология – область науки, изучающая законы взаимодействия живого организма и ядов. Соответственно, экологическая токсикология - область знаний, изучающая механизмы взаимодействия экосистем с различными веществами с точки зрения токсикологических эффектов последних.**

Позже в рамках экотоксикологии стали выделять один из её разделов, получивший название «токсикология окружающей среды». Существует тенденция использовать термин «экотоксикология» только для обозначения суммы знаний, касающихся эффектов химикатов на экосистемы, исключая человека. Термин «токсикология окружающей среды» предлагается использовать только для исследований прямого действия загрязнителей окружающей среды на человека.

Объектом исследований при этом являются механизмы, динамика развития, проявления неблагоприятных эффектов действия токсикантов и продуктов их превращения в окружающей среде на человека.

Цель токсикологии, как области человеческой деятельности - непрерывное совершенствование системы мероприятий, средств и методов, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья и профессиональной работоспособности отдельного человека, коллективов и населения в целом в условия повседневного контакта с химическими веществами и при чрезвычайных ситуациях.

Эта цель достигается путем решения фундаментальных и прикладных токсикологических задач:

1. Оценка токсичности веществ - установление количественных характеристик причинно-следственных связей между фактом воздействия определенного химического вещества и развитием различных форм токсического процесса. Данный раздел токсикологии называется *«токсикометрия»*. Результаты токсикометрических исследований в медицинской практике используют для разработки системы нормативных и правовых актов, обеспечивающих химическую безопасность населения; оценки риска

действия токсикантов в условиях производства, экологических и бытовых контактов.

2. Изучение механизмов, лежащих в основе токсического действия различных химических веществ, закономерностей формирования токсического процесса, его проявлений. Эта задача решается в рамках раздела токсикологии *«токсикодинамика»*. Токсикодинамические характеристики веществ необходимы для разработки медикаментозных средств профилактики и терапии интоксикаций, средств и методов предупреждения и минимизации пагубных последствий развития иных форм токсического процесса; совершенствования методов диагностики интоксикаций и оценки функционального состояния лиц, подвергшихся воздействию сверхнормативных доз токсикантов.

3. Выяснение механизмов проникновения токсикантов в организм, закономерностей их распределения, метаболизма и выведения. Совокупность методических приемов, используемых для решения задачи, и накопленных сведений формируют раздел токсикологии – *«токсикокинетика»*. Знания токсикокинетики ксенобиотиков необходимы для разработки надежной системы профилактики токсических воздействий; диагностики интоксикаций, выявления профессиональной патологии, проведения судебно-медицинской экспертизы; они широко используются в процессе создания новых противоядий и схем их оптимального использования; совершенствования методов форсированной детоксикации организма.

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

Все упомянутые задачи решаются в ходе экспериментальных исследований на животных, в процессе лечения острых и хронических отравлений человека в условиях клиники, эпидемиологических исследованиях групп населения, подвергшихся воздействию токсикантов.

1. ТОКСИКОМЕТРИЯ.

1.1. Основные показатели токсичности

Основные параметры, используемые в токсикологических исследованиях, подразделяются на общие и клинические.

Клинические параметры используются преимущественно в медицинской практике и интересуют, прежде всего, медиков. Поэтому мы ограничиваемся лишь их перечислением:

- *условная смертельная доза* (минимальная доза токсиканта, вызывающая смерть человека при однократном воздействии (мг/кг));

- *пороговая концентрация ядов в крови* (концентрация яда в крови, при которой обнаруживаются первые симптомы отравления (мг/мл));

- *критическая концентрация* (концентрация яда в крови, соответствующая развернутой клинической картине отравлений (мг/мл));

- *смертельная концентрация* (концентрация яда в крови, при которой обычно наблюдается смертельный исход (мг/мл)).

В основе общих параметров токсикометрии лежит установление предельно-допустимых концентраций (ПДК) вредных веществ в различных средах.

Предельно-допустимая концентрация химического соединения во внешней среде – *такая концентрация, при взаимодействии которой на организм*

человека периодически или в течение всей жизни - прямо или опосредованно через экологические системы, а также через возможный экономический ущерб – не возникает соматических (телесных) или психических заболеваний (в том числе скрытых и временно компенсированных) или изменений состояния здоровья, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, обнаруживаемых современными методами исследования сразу или в отдельные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Основанием для установления ПДК является концепция пороговости вредного воздействия веществ.

Порог вредного действия (однократного и хронического) – *это минимальная концентрация (доза) вещества в объекте окружающей среды, при воздействии которой в организме (при конкретных условиях поступления вещества и стандартной статистической группе биологических объектов) возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология.*

Порог однократного действия обозначается символом $L_{i\max}$, встречается и другое обозначение – $Uniac$; порог хронического действия - символом $L_{i\text{mch}}$.

Среднесмертельная (смертельная доза) - *вызывает гибель 50% (100%) подопытных животных при определенном способе введения внутрь (перорально, на кожу и т.д. кроме ингаляционного) в течении двух недель последующего наблюдения. Обозначается DL_{50} (DL_{100}), размерность – мг/кг., в частях на миллион (в англоязычной литературе: ppm – parts permillion).*

При этом под **дозой** имеется в виду *количество вещества, воздействующее на организм. Доза за единицу времени называется уровнем дозы.*

Дозы выражаются в единицах массы или объема вредного вещества на единицу массы животных (мг/кг, мм/кг).

Экспозиция («expositio» лат. – выставление напоказ). *Воздействие на объект какого-либо фактора в течении какого-либо времени.* Иногда употреблением этого термина заменяют термин «уровень дозы».

CL₅₀ - концентрация, вызывающая гибель 50% (100%) подопытных животных при ингаляционном воздействии. Обозначается **CL₅₀** (**CL₁₀₀**), размерность – мг/м³, мг/л., в частях на миллион (в англоязычной литературе: ppm – parts permillion)

Под **токсичностью**, как мерой несовместимости химического вещества с жизнью биологического объекта, понимают величину обратную абсолютному значению средней смертельной дозы ($1 / DL_{50}$) или концентрации ($1 / CL_{50}$).

Величины средних смертельных доз или концентраций выбраны потому, что эти величины, соответствующие гибели 50% подопытных объектов, наиболее статистически достоверны.

Обмениваясь веществом и энергией с окружающей средой, организм (и любой биологический объект) представляет собой открытую систему, в которую поступают вещества и из которой вещества выводятся. Поэтому уместно говорить о величине допустимого поступления (скорости поступления) какого-либо вещества, имея в виду, что эта величина не выводит систему за пределы гомеостаза. Величину допустимого поступления определяют за сутки и за неделю.

Допустимое суточное поступление (acceptable daily intake – ADI) – приемлемая скорость поступления вещества в организм за сутки, часто в условиях продолжающегося воздействия. При введении этого

показателя в качестве гигиенического норматива или осуществлении мониторинга с учетом допустимой скорости поступления в качестве эталонного уровня соответствующий период усреднения данных составляет около суток.

Допустимое поступление за неделю (acceptable weekly intake – AWI) – скорость поступления вещества в организм, оцененная за период, равный одной неделе, часто в условиях продолжающегося воздействия. При использовании этого показателя в качестве гигиенического норматива или осуществлении мониторинга с использованием его в качестве эталонного уровня, период усреднения данных составляет одну неделю (7 суток).

Допустимые остаточные количества – ДОК или ПДК_{пр} (в англоязычной литературе – maximum permissible levels – MPL, т.е. максимально допустимый уровень – МДУ) – это такие количества веществ в продуктах питания, которые в течение неограниченно продолжительного времени не могут вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья контингентов населения, потребляющих эти продукты, или отрицательно влиять на последующие поколения.

Показатель – КВИО (коэффициент возможности ингаляционного отравления) представляет собой отношение концентрации насыщенных паров вещества в воздухе при 20° С к средней смертельной концентрации вещества для мышей (при 2-х часовой экспозиции и 2-х недельном сроке наблюдения). Чем ниже смертельная концентрация, тем большее значение имеет КВИО. Этот коэффициент должен приниматься во внимание при установлении величины ПДК.

При установлении регламента ПДК необходимо уменьшение заведомо токсичной концентрации. Это уменьшение характеризуется коэффициентом запаса,

который устанавливается для каждого вещества с учетом количественных и качественных особенностей его действия.

И. В. Саноцким были сформулированы положения к обоснованию величины коэффициента запаса. Он должен увеличиваться:

- с увеличением абсолютной токсичности;
- с увеличением КВИО;
- с увеличением зоны острого действия;
- с увеличением кумулятивных свойств (см. раздел 3);
- при значительных различиях в видовой чувствительности подопытных животных;
- при выраженном кожно-резорбтивном действии (для веществ, находящихся в газовой фазе).

1.2. Система измерения токсикологических воздействий на экосистемы

В настоящее время в нашей стране в наибольшей степени применяется комплекс показателей ПДК. Действуют более 1900 ПДК вредных химических веществ для водоемов, более 500 для атмосферного воздуха и более 130 для почв.

Для нормирования содержания вредного вещества в атмосферном воздухе установлены два норматива — разовый и среднесуточный ПДК (мг/м³).

Максимально разовая предельно допустимая концентрация

(ПДК_{м.р.}) — это такая концентрация вредного вещества в воздухе, которая не должна вызывать при вдыхании его в течение 20 или 30 мин рефлекторных реакций в организме человека (ощущение запаха, изменение световой чувствительности глаз и др). Характеризует зависимости возникновения рефлекторных реакций организмов от доз веществ.

Среднесуточная предельно допустимая концентрация (ПДК_{с.с.}) — это такая концентрация вредного вещества в воздухе, которая не должна оказывать на человека прямого или косвенного вредного воздействия при неопределенно долгом (годы) воздействии. Характеризует зависимости возникновения резорбтивных реакций организмов от доз веществ.

Для веществ 1 класса опасности нет различий в значениях ПДК_{м.р.} и ПДК_{с.с.} Для 3-го и 4-го классов опасности ПДК существенно различаются. Кроме того, для некоторых веществ (обладающих, например, резким запахом), рефлекторное воздействие ощущается намного раньше, чем резорбтивное. В этих случаях ПДК_{м.р.} = ПДК_{с.с.} В других случаях резорбтивные реакции начинаются существенно раньше рефлекторных. Тогда ПДК_{м.р.} может превышать ПДК_{с.с.} Например, для оксида азота (IV) ПДК_{м.р.} в атмосферном воздухе населенных пунктов примерно вдвое больше ПДК_{с.с.} (соответственно 0.085 и 0.04 мг/м³), для оксидов азота (II) — в 10 раз (соответственно 0.6 и 0.06 мг/м³).

При содержании в воздухе нескольких загрязняющих веществ, обладающих суммацией действия (аддитивностью), например, диоксидов серы и азота; озона, диоксида азота и формальдегида, сумма их концентраций не должна превышать при расчете единицы:

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

C_1, C_2, \dots, C_n — фактические концентрации вредных веществ в воздухе или воде;

$\text{ПДК}_1, \text{ПДК}_2, \dots, \text{ПДК}_n$ — максимально разовые предельно допустимые концентрации вредных веществ, которые установлены для их изолированного присутствия мг/м³.

Под **предельно допустимой концентрацией вредного вещества в почве (ПДК, мг/кг)** понимают

такую максимальную концентрацию, которая не может вызвать прямого или косвенного влияния на среду, нарушить самоочищающую способность почвы и оказать отрицательное воздействие на здоровье человека.

Для **водной среды ПДК** загрязняющих веществ означает такую концентрацию этих веществ в воде, выше которой она становится непригодной для одного или нескольких видов водопользования. ПДК загрязняющих веществ устанавливаются отдельно для питьевых вод и рыбохозяйственных водоемов.

Требования к качеству вод в водоемах, используемых для рыбохозяйственных целей (ПДК_{в.р.}), специфичны и в большинстве случаев более жестки, чем таковые для водных объектов хозяйственно-бытового назначения. Так, рыбохозяйственные ПДК для ряда моющих веществ в три раза ниже норм, установленных для водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования; для нефтепродуктов — в шесть раз, а тяжелых металлов (например, цинка) - в сто раз. Объяснить это ужесточение требований к качеству воды в рыбохозяйственных водоемах нетрудно, если вспомнить, что при переходе вредных веществ по пищевой (трофической) цепи происходит их биологическое накопление до опасных для жизни количеств.

Интегральными показателями для воды являются **БПК и ХПК**.

БПК – биологическая потребность в кислороде – количество кислорода, использованного при биохимических процессах окисления органических веществ (исключая процессы нитрификации) в 1 литре воды за определенное время инкубации пробы (2,5,20,120 суток). Единица измерения БПК - мг О₂/л.

ХПК – химическая потребность в кислороде, Определение количества кислорода, эквивалентное

количеству расходуемого окислителя, необходимого для окисления всех восстановителей, содержащихся в воде. Единица измерения ХПК - (мг О₂/л). ХПК является показателем, характеризующим степень и динамику самоочищения природных вод. Если ХПК превышает БПК, то это свидетельствует о высоком содержании биохимически неокисляющихся органических веществ.

Предельно допустимый выброс или сброс. Научно обоснованные нормы ПДК в приземном слое атмосферы должны обеспечиваться контролем нормативов для всех источников выбросов — от стационарных до передвижных (транспортных). Такими нормативами являются предельно допустимые выбросы – **ПДВ (г/с)**. Это *максимальные выбросы в единицу времени для данного природопользователя по данному компоненту, которые создают в приземном слое атмосферы концентрацию этого вещества C_i , не превышающую ПДК, с учетом фонового (существующего) загрязнения $C_{ф1}$, и эффекта суммации веществ одностороннего действия.*

Концентрацию $C_{ф1}$, принимают по данным центра санитарно-эпидемиологического надзора (ЦСЭН) в мг/м³; величину C_i в мг/м³ для данного природопользователя рассчитывают по определенным методикам, учитывая условия рассеивания и массу выбросов M , в г/с. Та максимальная масса, при которой выполняется условие по ПДК, и будет ПДВ г/с. При расчете веществ одностороннего действия используют специальные таблицы и методику, разработанную Главной геофизической обсерваторией им. А. Воейкова. Величины ПДВ, в зависимости от условий работы, пересчитываются из граммов в секунду на тонны в квартал (в год). Расчет ПДВ проводится либо самим природопользователем, либо организацией, имеющей на это лицензию. Вступают они в действие после утверждения специально

уполномоченными организациями (подразделениями Минприродных ресурсов и ЦСЭН), корректируются не реже одного раза в пять лет и служат основой для расчета выплат за загрязнение среды данным природопользователем. Все это справедливо для стационарных источников выбросов.

Для транспортных средств величины ПДВ устанавливаются соответствующими ГОСТами и ОСТами как в виде величин выбросов для данного стандартного испытания, так и в виде пробеговых выбросов на километр пути.

В случае, если природопользователь не может достичь величины ПДВ (по причине очень больших C_{ϕ} или по существенным технологическим факторам), назначаются **временно согласованные выбросы (ВСВ)** с обязательным установлением графика их постоянного снижения до ПДВ и разработкой конкретных мер для этого. ВСВ устанавливаются приблизительно на уровне выбросов предприятий с наиболее совершенной или аналогичной технологией.

Не назначаются ПДВ только для веществ, действие которых недостаточно изучено и для которых вместо ПДК временно вводится **ориентировочно безопасные уровни воздействия — ОБУВ** (до недавнего времени такое положение было с диоксинами).

Величина ПДВ для стационарных источников зависит от факторов:

- от площади рассеивания вещества (чем больше площадь рассеивания вещества, тем больше и разрешенная масса выбросов, часто определяется высотой трубы – источника выбросов);

- от размеров частиц вещества (чем легче частицы, меньше вертикальное перемешивание слоев, ровнее

местность и больше температура газов (или скорость их выброса), тем больше ПДВ);

- от класса опасности вещества.

Классы опасности химических соединений. В зависимости от токсичности все химические соединения могут быть подразделены на 4 класса опасности. На основе установленного класса опасности составляют определенный перечень необходимых профилактических мероприятий (например, меры безопасности при работе с различными веществами), а также позволяют предварительно оценивать сравнительную опасность воздействия тех или иных веществ на организм человека. В основе подразделений веществ на классы лежат установленные нормативы ПДК (таблица 1.1).

Таблица 1.1. Зависимость класса опасности вещества от характеристик токсичности

Показатели токсичности	Классы опасности			
	I чрезвычайно опасные	II высоко опасные	III умеренно опасные	IV мало опасные
ПДК _{рз} , мг/м ³	менее 0,1	0,1-1,0	1-10	более 10
ЛД ₅₀ при введении в желудок, мг/кг массы тела	менее 1,5	15-150	150-5000	более 5000

К первому классу опасности (чрезвычайно опасные) относят тяжелые металлы, органические вещества циклического строения (диоксины, бензапирен, гексахлоран); ко второму (высокотоксичные загрязнители) – кобальт, бор, никель, молибден, медь, сурьма, хром, сероводород, бензол, оксиды азота, кислородные соединения хлора, соединения меди и никеля; к третьему (умеренно опасные) – барий, ванадий, вольфрам, марганец, стронций, уксусную кислоту, этанол,

фенол, диоксид свинца, уксусный и муравьиный альдегиды; к четвертому (малоопасные) - диоксид и монооксид углерода, хлориды цинка, алюминия, марганца.

К комплексным показателям, определяющим, скорее, не уровень антропогенного воздействия на экосистему, а состояние экосистемы при данном уровне воздействия (ответную реакцию) относятся допустимые нормы антропогенной нагрузки на окружающую среду — это максимально возможные антропогенные воздействия на природные ресурсы или комплексы, не приводящие к нарушению устойчивости экологических систем.

Для оценки общей устойчивости экосистем к антропогенным воздействиям используют следующие показатели:

- запасы живого и мертвого органического вещества;
- эффективность образования органического вещества или продукции растительного покрова;
- видовое и структурное разнообразие сообщества изучаемого биотопа.

Таким образом, при определении данного показателя необходимо использовать данные мониторинга биологических объектов.

Показателями могут служить, в простейшем случае, **масса живого органического вещества (биомасса)**, продуцированная и накопленная на единице площади или объема исследуемой экосистемы. Единица измерения – кг/га, г/см²; г/см³. Первичная продукция – биомасса, накопленная на уровне продуцентов, как правило, определяет показатель вторичной продукции (биомассы, использованной и накопленной на уровне консументов), и поэтому может служить основным показателем продуктивности экосистемы.

Существует мнение, что чем значительнее биомасса, тем стабильнее среда. С одной стороны, это справедливо.

Но существуют экосистемы, уровень биомассы которых крайне низок и, тем не менее, они остаются относительно стабильными. Скорее, следует оценивать межгодовую изменчивость показателя «биомасса». Сравнительно невысокая изменчивость показателя биомассы свидетельствует о постоянстве потока энергии, проходящего через трофические уровни такого сообщества, следовательно, о его стабильности. Известно, что техногенные нагрузки могут вызывать высокую межгодовую изменчивость этого показателя. Вероятно, отдельные элементы сообщества являются чувствительными к данному антропогенному фактору или, снижают свою резистентность по отношению к иным факторам абиотической природы.

Большое значение, начиная с Конференции ООН в Рио-де-Жанейро (1992) придают такому показателю, как биологическое разнообразие.

Считается, что чем выше структурное и видовое разнообразие экосистем, тем большее число комбинаций структурных элементов может создать она в ответ на внешнее антропогенное воздействие. По большей части это верно и, тем не менее, существуют сообщества, в которых при относительно низком видовом разнообразии наблюдается стабильно высокие показатели биомассы (например, сообщества припоселковых кедровников Томской области). Сообщество, расположенное в пригородной промышленной зоне а, следовательно, испытывающее техногенную нагрузку, обладает высоким средним значением видового разнообразия, но оно низкопродуктивно и обнаруживает высокую межгодовую изменчивость биомассы. Известно, что резкие колебания продуктивности – вполне вероятная черта антропогенно измененных сообществ. Следовательно, *при оценке состояния экосистемы необходимо использовать*

комплекс показателей, описывающих уровень существующей антропогенной нагрузки.

Потенциальная способность природной среды перенести ту или иную антропогенную нагрузку без нарушения основных функций экосистем определяется термином «емкость природной среды», или экологическая емкость территории.

Таким образом, регулирование качества природной среды должно начинаться с определения нагрузок, допустимых с экологической точки зрения, а региональное природопользование должно соответствовать экологической «выносливости» территории.

В заключение необходимо отметить - несмотря на большой набор параметров, характеризующих уровни воздействия вещества, не существует общепринятой системы оценки токсичности веществ для экосистем.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И КРАТКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСНОВНЫХ ГРУПП ТОКСИКАНТОВ

2.1. Понятие «токсикант» или «яд»

Несмотря на многочисленные попытки, дать этой группе веществ однозначного определения не удается.

Еще в начале XIX века основоположник научной токсикологии Матео Жозе Бонавентура Орфила (1814) писал: "Яд - вещество, которое в малом количестве, будучи приведенным в соприкосновение с живым организмом, разрушает здоровье или уничтожает жизнь". Также определял "яд", спустя практически сто лет, и один из пионеров отечественной токсикологии профессор Российской военно-медицинской академии Косоротов Д.П. (1907): "Ядами называются вещества, которые, будучи введены в организм в малых количествах, в силу своих химических свойств, могут причинить расстройство здоровья или самую смерть"(цит. по С.А. Куценко, 2003).

В этих определениях подчеркивается одна важная, по мнению авторов, характеристика ядов: малое количество, необходимое для провокации отравления. Однако, что считать малым количеством? Ответ на этот вопрос носит весьма субъективный характер. В настоящее время науке известны вещества, вызывающие смерть животного, при введении в дозах, равных нескольким нанограммам (ботулотоксин). Вместе с тем самым распространенным "ядом" современности является спирт и его суррогаты, вызывающие отравление при поступлении в организм в количестве десятков и сотен грамм.

Вот почему существуют определения, в которых "малое количество", как свойство "ядов", упускают вовсе:

"Ядом называется всякое химическое вещество, способное причинить смерть или серьезный вред здоровью

своим действием на ткани или соки тела" (Пеликан Е., 1878, цит. по С.А. Куценко, 2003).

Накопленные человечеством знания давно привели к пониманию того факта, что практически любое химическое вещество, в зависимости от действующего количества, может быть безразличным, полезным, вредным для организма, то есть выступать в качестве яда.

Впервые на это указал еще в XV веке выдающийся врач, химик, основоположник ятрохимии Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс). В своей оправдательной речи, сказанной им по поводу обвинения в отравлении больных ядами (солями металлов, которые он применял в качестве лекарств), Парацельс произнес: "Все есть яд. Ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства".

В настоящее время человечеству известно около 10 миллионов химических соединений. Из них более 60 тысяч широко используются в быту, медицине, на производстве и в сельском хозяйстве. Это количество продолжает из года в год увеличиваться (примерно на 1000 наименований ежегодно). И большая их часть при определенных обстоятельствах может причинить серьезный вред здоровью.

2.2. Классификации токсикантов.

Полная классификация токсикантов возможна только по принципу их химического строения. Она-то и положена в основу наиболее подробных справочных пособий по токсикологии как у нас в стране, так и за рубежом. Однако с точки зрения экологической токсикологии, приведенная далее классификация токсикантов позволяющая идентифицировать химическую опасность по различным признакам, наиболее приемлема.

Токсиканты можно распределить:

По происхождению

1. Токсиканты естественного происхождения
 - 1.1. Биологического происхождения
 - 1.1.1. Бактериальные токсины
 - 1.1.2. Микотоксины
 - 1.1.2. Растительные яды
 - 1.1.3. Яды животного происхождения
 - 1.2. Неорганические соединения небиологического происхождения
 - 1.3. Органические соединения небиологического происхождения
2. Токсиканты антропогенного происхождения
 - 2.1. Синтетические токсиканты
 - 2.1.1. Неорганические соединения
 - 2.1.2. Органические соединения
 - 2.2. Вовлеченные в круговорот из естественной среды
 - 2.2.1. Неорганические соединения
 - 2.2.2. Органические соединения

2. По способу использования человеком предполагает следующее разделение токсикантов: производственные, топлива и масла, пестициды, удобрения, лекарства и косметику, пищевые добавки, побочные продукты химического синтеза, примеси и отходы.

3. По условиям воздействия на человека: загрязнители компонентов окружающей среды, производственные токсиканты, бытовые токсиканты, токсиканты, вредные привычки и пристрастия (табак, алкоголь, наркотики), поражающие факторы при специальных условиях воздействия (в условиях аварий и

катастроф; боевые отравляющие вещества и диверсионные агенты).

Краткие характеристики отдельных групп токсикантов

Токсиканты биологического происхождения

Бактериальные токсины

Самые токсичные соединения. По большей части бактериальные токсины представляют собой высокомолекулярные соединения, как правило, белковой, полипептидной или липополисахаридной природы, обладающие антигенными свойствами. В настоящее время изучено более 150 токсинов.

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

Бактерии могут продуцировать и токсические вещества относительно простого строения. Среди них формальдегид, ацетальдегид, бутанол.

Микотоксины. С практической точки зрения наибольший интерес представляют вещества, продуцируемые микроскопическими грибами, способные заражать пищевые продукты человека и животных. К таковым относятся, в частности, некоторые эрготоксины, продуцируемые грибами группы *Claviceps* (спорынья, маточные рожки).

Отмечается воздействие на центральную нервную систему, сокращение мускулатуры матки. Отравление

зерном, зараженным спорыньей, в старые времена не редко носили характер эпидемий. В настоящее время в большей степени существует вероятность поражения рогатого скота. Отравление этими веществами человеком случаются при попытках прервать с их помощью беременность.

Многие высшие грибы продуцируют токсические вещества различного строения с широким спектром физиологической активности. Наиболее опасными являются аманитины, аманины и фаллоидины, содержащиеся в бледной поганке и при случайном использовании в пищу гриба вызывающие поражение печени и почек. Другими известными токсикантами являются мускарин, гиромитрин, иботеновая кислота и др. Вещества, синтезирующиеся отдельными видами грибов обладают выраженной галлюциногенной активностью, например псилоцин, псилоцибин (рис. 2.1.).

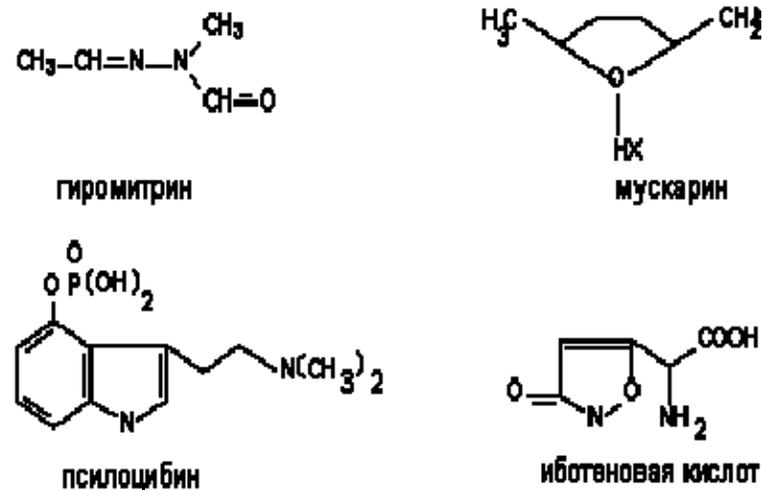


Рисунок 2.1. Некоторые примеры токсичных веществ, содержащихся в высших грибах.

Токсины высших растений

Огромное количество веществ, токсичных для млекопитающих, человека и других живых существ, синтезируется растениями (фитотоксины). Являясь продуктами метаболизма растений, фитотоксины порой выполняют защитные функции, отпугивая потенциальных консументов. Однако по большей части их значение для жизнедеятельности растения остается неизвестным. Фитотоксины представляют собой вещества с различным строением и неодинаковой биологической активностью. Среди них алкалоиды, органические кислоты, терпеноиды, липиды, гликозиды, сапонины, флавоноиды, кумарины. Особенно распространены алкалоиды. Это азотсодержащие органические гетероциклические соединения. В настоящее время известно несколько тысяч алкалоидов, многие из которых обладают высокой токсичностью для млекопитающих и человека (табл. 2.1).

Гликозиды - соединения, представляющие собой продукты конденсации циклических форм моно - или олигосахаридов со спиртами (фенолами), тиолами, аминами и т.д. Неуглеводная часть молекулы называется агликоном, а химическая связь агликона с сахаром - гликозидной. Гликозидная связь достаточно устойчива и не разрушается в водных растворах веществ. Наиболее известны сердечные (стероидные) гликозиды, в которых в качестве агликона выступают производные циклопентанпергидрофенантрена. Эти соединения, продуцируемые растениями самых разнообразных видов, обладают высокой токсичностью, обусловленной отчасти избирательным действием на сердечную мышцу.

Таблица 2.1. Основные группы алкалоидов, продуцируемые растениями

Представители алкалоидов	Растения - продуценты
конин, никотин, лобелин	болиголов, табак, лобелия
гиосциамин, скополамин	белена, скополия
папаверинморфин, кодеин	Мак
хелидонин, сангвинарин	Чистотел
Кофеин, теофиллин	чай, кофе
Аконитин	Борец
соланин	Картофель
эфедрин	Эфедра
колхицин	Безвременник

Сапонины обладают раздражающим действием на слизистые оболочки млекопитающих, а при попадании в кровь вызывают гемолиз эритроцитов (рис. 2.2.).

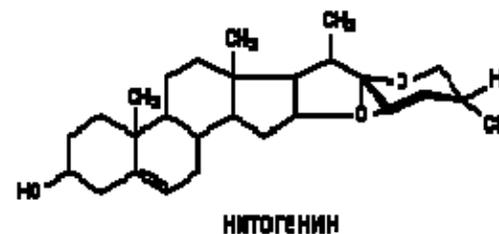


Рисунок 2.2. Структура нитогенина, вещества, образующего сапонин

Кумарины - кислородсодержащие гетероциклические соединения, обладающие антикоагулянтным и

фотосенсибилизирующим действием. Известно несколько сот веществ, относящихся к классу кумаринов.

Многие вещества растительного происхождения широко используются в медицине, например атропин. Ряд фитотоксинов вызывают вредные пристрастия. Это кокаин, никотин, гармин, морфин. Нередко продукты жизнедеятельности растений являются аллергенами. Отдельные фитотоксины обладают канцерогенной активностью. Например, сафрол и близкие соединения, содержащиеся в черном перце, соланин, обнаруживаемый в проросшем картофеле, хиноны и фенолы, широко представленные в многочисленных растениях. Некоторые токсиканты, содержатся в растениях в ничтожных количествах и могут оказывать токсический эффект лишь в форме специально приготовленных препаратов, другие вызывают интоксикацию при поедании растений их содержащих.

Токсины животных (зоотоксины)

Любой живой организм синтезирует огромное количество биологически активных веществ, которые после выделения, очистки и введения другим организмам в определенных дозах могут вызывать тяжелые интоксикации. Однако часть животных самых разных семейств, родов и видов содержат в органах и тканях чрезвычайно токсичные вещества. Некоторые животные являются вторично-ядовитыми, поскольку не продуцируют, но аккумулируют яды, поступающие из окружающей среды. Например, моллюски, накапливающие в тканях сакситоксин, синтезируемый одноклеточными организмами. Часть биологически активных веществ, вырабатываемых животными, являются так называемыми пассивными зоотоксинами, оказывающими действие только при поедании этого животного. Другие - активные

токсины. Они вводятся в организм жертвы с помощью специального аппарата (жала, зубов, игл и т.д.).

Химическое строение зоотоксинов разнообразно. Это и ферменты, и другие протеины, олиго- и полипептиды, липиды, биогенные амины, гликозиды, терпены и др. Часто активный зоотоксин представляет собой сложную смесь большого числа биологически активных веществ. Так, в состав яда скорпионов входят: фосфолиапаза А, фосфолипаза В, ацетилхолинэстераза, фосфатаза, гиалуронидаза, рибонуклеаза. Высокотоксичные соединения относительно простого строения обнаружены в тканях насекомых, моллюсков, рыб и земноводных. Некоторые из них рассматривались в качестве возможных боевых отравляющих веществ.

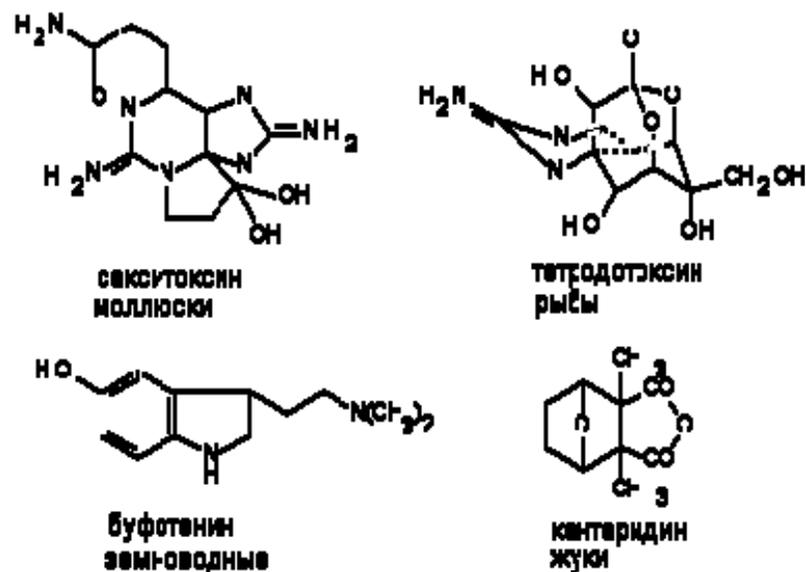


Рисунок 2.3. Структура некоторых зоотоксинов

Сакситоксин и тетродотоксин, являясь избирательными блокаторами натриевых каналов возбудимых мембран, широко используются в лабораторной практике. Буфотенин - известный галлюциноген. Кантаридин - вещество, продуцируемое жуком-нарывником, способно вызывать гибель клеток, с которыми приходит в контакт.

Неорганические соединения естественного происхождения

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

В естественных условиях металлы встречаются в форме руд и минералов. Они определяются в воздухе, почве и воде. Выплавка металлов из руд и использование в самых разнообразных отраслях человеческой деятельности привели к существенному увеличению их содержания в окружающей среде. Наибольшее токсикологическое значение имеют ртуть, кадмий, хром, мышьяк, свинец, бериллий, цинк, медь, таллий.

В группу газообразных поллютантов входят вещества, находящиеся в газообразном состоянии при нормальной температуре и атмосферном давлении, а также пары летучих жидкостей. Среди веществ, представляющих наибольшую опасность: монооксид и диоксид углерода, сероводород, оксиды азота, озон, оксиды серы и др.

Органические соединения естественного происхождения

Основными природными источниками органических соединений являются залежи угля, нефти, вулканическая деятельность. Помимо предельных и непредельных

алифатических углеводородов, большое токсикологическое значение среди представителей группы имеют полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Эти вещества также выделяются при неполном сгорании органических материалов и обнаруживаются в дыме при горении древесины, угля, нефти, табака, а также в каменноугольной смоле.

Токсиканты антропогенного происхождения

Синтетические токсиканты. В современных условиях сложно выделить группу синтетических токсикантов. Практически все вещества так или иначе оказываются участниками каких-либо химических взаимодействий. Основными синтетическими токсикантами могут являться пестициды, лекарственные и косметические препараты, пестициды, синтетические моющие средства, полимерные материалы, растворители органического происхождения, компоненты различных производств, побочные продукты химического синтеза, боевые отравляющие вещества.

Пестициды - вещества, предназначенные для борьбы с вредителями с целью повышения урожайности и сохранения материальных ценностей,

Пестицидами умышленно обрабатывают окружающую среду для того, чтобы уничтожить некоторые виды живых организмов. Наиболее желательным свойством пестицидов, в этой связи, является избирательность их действия в отношении организмов-мишеней. Однако селективность действия подавляющего большинства пестицидов не является абсолютной, поэтому многие вещества представляют опасность для человека. Основной риск, связанный с использованием пестицидов, обусловлен их накоплением в окружающей среде и биоте, перемещением по пищевым цепям, вплоть до человека. Ежегодно в мире регистрируется от 400 тыс. до 2 млн. отравлений пестицидами. Поскольку организмы

"вредителей" адаптируются к действию химических веществ, во всем мире постоянно синтезируются и внедряются в практику десятки и сотни новых соединений. Подробнее пестициды будут рассмотрены в отдельной главе.

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

1. Алифатические углеводороды (пентан, гексан, октан и др.);

2. Галогенированные алифатические углеводороды (хлороформ: CHCl_3 ; четыреххлористый углерод: CCl_4 ; метилхлорид: CH_2Cl_2 ; трихлорэтилен: $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$; винилхлорид: $\text{CH}_2=\text{CHCl}$);

3. Алифатические спирты (этанол, метанол и т.д.);

4. Гликоли и эфиры гликолей (этиленгликоль, диоксан);

5. Ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол).

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

Коммерческие растворители, как правило, представляют собой смесь соединений и включают азот- и серо-органические соединения, а также бензин и некоторые масла. Растворители используют для

производства красителей, лаков, клеев и т.д. Поэтому отравления этими продуктами нередко обусловлены действием именно растворителей. Токсикоманическое пристрастие к вдыханию клеев, также связано с привыканием к состоянию, формирующемуся вследствие действия органических растворителей на ЦНС.

Лекарства, пищевые добавки, косметика. Количество лекарств, выпускаемых в мире, составляет десятки тысяч тон веществ многих сотен наименований. Практически любое лекарственное средство обладает токсичностью и при неправильном его использовании и у людей с повышенной чувствительностью может вызвать неблагоприятные эффекты. В настоящее время ни один медикамент не разрешается к применению до исчерпывающего изучения его переносимости (токсичности), определения оптимальных доз и схем использования по программам, утвержденным специальными государственными структурами (Фармакологический Комитет - в России, Управление пищевых и лекарственных средств - в США). Тем не менее, число отравлений лекарствами неизменно растет. Причиной тому наиболее часто является неконтролируемое со стороны врача использование препаратов, суицидные попытки. Первое место, как причина самоотравления, занимают психофармакологические средства, такие как барбитураты (барбитал, фенобарбитал), бензодиазепины (диазепам), трициклические антидепрессанты (имипрамин) и т.д. (рис. 2.3).

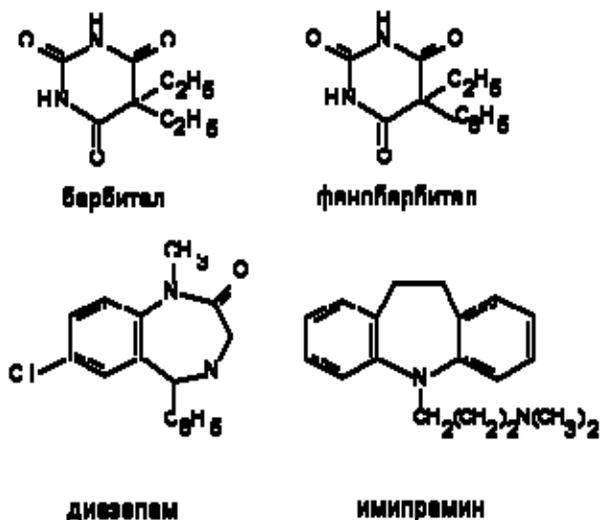


Рисунок 2.3. Структура некоторых препаратов - частых причин острых интоксикаций

Еще одна токсикологическая проблема, связанная с использованием лекарств, это наличие у многих из них так называемых побочных эффектов. Существуют весьма опасные медикаментозные средства, использование которых сопряжено с риском. Оправданием их применения является угроза жизни пациента и отсутствие других медикаментозных средств, устраняющих эту угрозу.

Иногда токсические последствия применения лекарства могут быть связаны с дефектом изучения его безопасности. Классическим примером является тератогенное действие талидомида, не выявленное на доклиническом этапе обследования препарата, и ставшее поводом большого числа человеческих трагедий. Количество лекарств, известных в настоящее время, огромно, многообразны эффекты, вызываемые ими. Раздел токсикологии, в рамках которого изучаются токсические

эффекты, развивающиеся у людей, принимающих те или иные препараты, называется "лекарственная токсикология".

Столь же тщательную проверку на токсичность, как и лекарственные препараты, проходят косметические средства и пищевые добавки (пищевые красители, антиоксиданты, предотвращающие порчу жиров, консерванты, ароматические вещества, вкусовые добавки и т.д.). Острые отравления этими веществами практически не отмечаются. Однако у особо чувствительных лиц возможны неблагоприятные эффекты, связанные с сенсibilизацией организма, особенно при длительном воздействии.

Боевые отравляющие вещества (БОВ). Мысль применить отравляющие газы для военных целей приписывают известному химику профессору Нернсту. После 22 апреля 1915 года, с применения газообразного хлора войсками Германии, началась эпоха использования современных средств массового уничтожения. В ходе Первой мировой войны было применено около 130 тысяч тонн высокотоксичных соединений примерно 40 наименований.

В годы 2-й Мировой войны химическое оружие применяли в крайне ограниченных масштабах. Тем не менее, работы по созданию новых образцов БОВ не прекращались. В фашистской Германии, а позже и других странах, были созданы чрезвычайно токсичные фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ). В качестве БОВ в различное время испытывались такие вещества как хлор, фосген, дифосген, хлорпикрин, мышьяковистый водород, синильная кислота, хлорциан, хлорбензилиденмалонодинитрил (CS), метиларсиндихлорид, 2-хлорвиниларсиндихлорид (люизит), дихлордиэтилсульфид (сернистый иприт),

трихлортриэтиламин (азотистый иприт), изопропиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты (зарин), этил S-2-дизопропил аминоэтил метилфосфотиолат (VX) и многие, многие другие (рисунок 2.4).

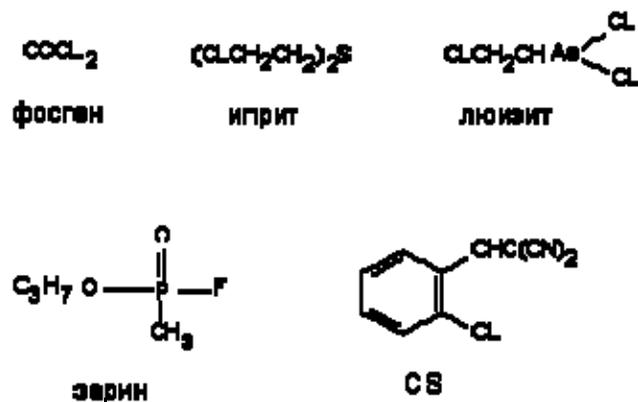


Рисунок 2.4. Структура некоторых боевых отравляющих веществ

В 1993 году была принята Парижская "Конвенция о запрещении применения, разработки и накопления химического оружия". В настоящее время конвенцию подписали более 150 государств. В соответствии с принятыми документами в ближайшие годы предполагается уничтожить запасы химического оружия на планете.

Токсиканты, вовлеченные в круговорот из естественной среды в результате хозяйственной деятельности. Эту группу веществ поставляет, в первую очередь, добывающая и горнорудная промышленность (неорганические химические элементы: черные и цветные металлы, природный газ; органические соединения – нефть и каменный уголь). Часть веществ попадает в атмосферу, гидросферу, эдафосферу в непосредственно

процессе их добычи в неизменном виде, другая часть становится сырьем для химической промышленности, и поступает в среду в процессе использования топлива, эксплуатации транспортных средств, работы промышленных производств.

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

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

2.3. Токсикодинамические характеристики наиболее опасных и распространенных токсикантов

Наибольшую опасность, как экотоксиканты, для человека представляют вещества, длительно сохраняющиеся в окружающей среде и организме и способные, действуя в малых дозах, инициировать хронические интоксикации, аллобиотические состояния и специальные формы токсического процесса.

Группа полигалогенированных полициклических углеводородов включает галогенпроизводные некоторых ароматических углеводородов, например, диоксина, дибензофурана, бифенила, бензола и др.

Галогенированные токсиканты, содержащие один атом кислорода в молекуле, называют дибензофуранами, два атома - диоксинами, если вещества не содержат кислорода - это бифенилы (рис. 2.5). Атомы галогенов (хлора или брома) замещают один и более атомов водорода, входящих в структуру бензольных колец.

Вещества могут образовываться при взаимодействии хлора с ароматическими углеводородами в кислородной среде, в частности, при хлорировании питьевой воды.

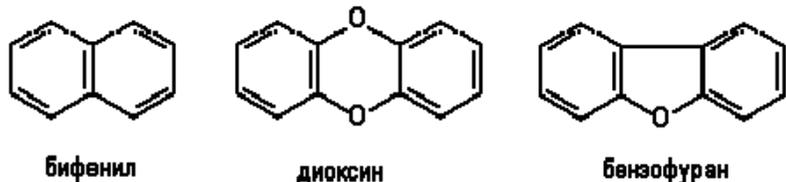


Рисунок 2.5. Структура молекул некоторых полициклических углеводородов

К другим источникам веществ относятся: термическое разложение различных химических продуктов, сжигание осадков сточных вод и других отходов, металлургическая промышленность, выхлопные газы автомобилей, возгорание электрического оборудования, лесные пожары и производство некоторых видов продукции, например, хлорированные фенолы применяются для сохранения древесины.

Среди этой группы необходимо отдельно рассмотреть диоксины. Разнообразие химической структуры диоксинов определяется числом атомов и типом галогена, возможностью изомерии. В настоящее время насчитывается несколько десятков семейств этих ядов, а общее число соединений превышает тысячу. При оценке токсичности 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-диоксина (ТХДД) выявляются значительные межвидовые различия (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Токсичность диоксина для разных видов животных

Вид животного	ЛД ₅₀ , мкг/кг
Морская свинка	0,6-2,5
Крыса	22-45
Обезьяна	менее 70

Продолжение таблицы 2.2.

Кролик	115-275
Мышь	114-280
Собака	менее 300
Хомяк	5000

ТХДД - самый токсичный представитель группы. Примером неблагоприятного воздействия на экосистемы ТХДД является химическая война во Вьетнаме, где американцы и их союзники применили не менее 100 тыс. тонн гербицидов. При этом в окружающую среду поступило 200-500 кг диоксина (более 1 109 смертельных доз для приматов). ТХДД представляет собой кристаллическое вещество. Хорошо растворяется в липидах и органических растворителях, особенно в хлорбензоле. В воде не растворим. Практически не летуч. Вещество отличается необычайной стойкостью, накапливается в объектах внешней среды, организмах животных, передается по пищевым цепям. Во внешней среде ТХДД абсорбируются на органических, пылевых и аэрозольных частицах, разносятся воздушными потоками, поступают в водные экосистемы. В донных отложениях стоячих водоемов яд может сохраняться десятки лет. В почве возможна медленная микробная деградация диоксинов. Период полуэлиминации из почвы определяется конкретными климато-географическими условиями и характером почвы. В Российской Федерации установлен единый регламент на содержание полихлорированных dibenzo-пара-диоксинов и dibензофуранов в почве - 0,133 пг/г. Ежесуточное предельно допустимое поступление диоксина в организм человека в разных странах определено по-разному: от 1 до 200 пг/кг массы.

Токсикокинетика. Диоксины, поступившие в организм с зараженной пищей или ингаляционно, подвергаются медленной биотрансформации. Значительная часть токсикантов накапливается в жировой ткани. Период полувыведения ТХДД у представителей разных видов не одинаков. Он составляет: у мышей, хомяков (в днях) - 15; крыс - 30; морских свинок - 30-94; обезьян - 455; у человека - 2120 (5-7 лет).

Токсикодинамика. Для токсического процесса характерен продолжительный скрытый период. После введения яда в летальных дозах грызунам гибель развивается спустя 3 и более недель. У крупных животных этот период еще более продолжителен. Течение даже острого поражения крайне вялое и растягивается на месяцы.

У разных биологических видов выявляются особенности проявления токсического процесса вследствие пораженности диоксином. У человека и приматов внешне это выражается в потере веса, отеках, хлоракне, внутренне может наблюдаться поражении печени, атрофия тимуса. Характерно эмбриотоксическое, тератогенное, канцерогенное действие.

Полихлорированные бифенилы (ПХБ)

ПХБ это класс синтетических хлорсодержащих полициклических соединений, используемых в качестве инсектицидов. В США для этой цели они производились с 1929 по 1977 год. Кроме того, ПХБ широко использовались при производстве электрооборудования, в частности, трансформаторов и усилителей (охлаждающие жидкости), а также в качестве наполнителей при производстве красителей и пестицидов, смазочных материалов для турбин, гидравлических систем, текстиля, бумаги, флуоресцентных ламп, телевизионных приемников.

Такое широкое использование ПХБ было обусловлено их высокой термостойкостью, химической стабильностью, диэлектрическими свойствами. В 70-е годы XX века в лабораторных и натуральных исследованиях была установлена высокая опасность этих веществ, обусловленная способностью персистировать в окружающей среде и токсичностью для лабораторных животных. В 1979 году производство веществ в США было запрещено.

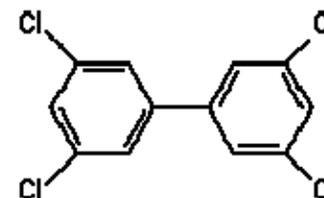


Рисунок 2.6. Структура молекулы ПХБ.

Токсикокинетика. В организм млекопитающих и человека ПХБ могут проникать через кожу, легкие и желудочно-кишечный тракт. На производстве основной способ поступления веществ - через кожные покровы, в то время как в повседневной жизни большее количество веществ поступает в организм с загрязненной пищей. Попав в кровь, вещества быстро накапливаются в печени и мышцах, откуда затем, перераспределяются в жировую ткань. ПХБ метаболизируются в основном в печени с образованием гидроксированных фенольных соединений, возможно дегалогенирование соединений. Основные пути выведения: с желчью в содержимое кишечника и через почки с мочой. В зависимости от строения изомеров период полувыведения ПХБ из организма человека колеблется от 6 -7 до 33 - 34 месяцев.

Токсикодинамика. Наибольшую опасность представляют подострые и хронические воздействия ПХБ, которые приводят к падению веса, хлоракне, выпадению волос, отекам, инволюции тимуса и лимфоидной ткани, угнетению костного мозга, нарушению репродуктивных функций и т.д. Изменения иммунного статуса не однозначны: отмечается как иммуносупрессивное, так и активирующее действие ПХБ.

Хлорированные бензолы (ХБ) - это группа химических соединений, используемых в качестве органических растворителей, пестицидов, фунгицидов, компонентов химического синтеза. Они представляют собой молекулу бензола, в которой атомы водорода замещены 1 - 6 атомами хлора (рис. 2.7)

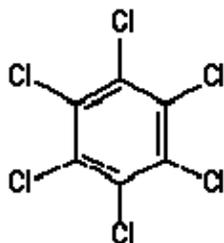


Рисунок 2.7. Структура молекулы гексахлорбензола

Как правило, воздействию веществами люди подвергаются в производственных условиях, однако в последнее время достаточно высокое количество веществ стали обнаруживать в окружающей среде: воздухе, почве, продовольствии, воде. Чем выше степень хлорирования молекулы, тем ниже растворимость в воде, летучесть веществ.

Токсикокинетика. Хлорированные бензолы - липофильные вещества и потому способны к биоаккумуляции в тканях животных и человека. В опытах

на животных показано, что вещества, попавшие в организм метаболизируют в печени до хлорированных фенолов. Часть ксенобиотика, подвергается дегалогенированию. Метаболизм веществ в организме человека практически не изучен. У лиц, подвергшихся воздействию ХБ, метаболиты определялись в крови, жировой ткани, моче, выдыхаемом воздухе. Скорость элиминации низка. Полагают, что ХБ могут депонироваться в тканях человека на период до 15 лет.

Токсикодинамика. Данные малочисленны и противоречивы. Сообщается, что у лиц, подвергшихся острому воздействию 1,2-дихлорбензола, развились беспокойств, головная боль, чувство слабости, тошнота, раздражение глаз и слизистых дыхательных путей.

Тяжелые металлы. Свинец, ртуть, кадмий, медь, никель, кобальт, цинк. Общие характеристики с относительной оценкой токсичности приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Основные биохимические свойства тяжелых металлов

Свойства элемента	Co	Ni	Cu	Zn	Cd	Hg	Pb
Токсичность	У	У	У	У	В	В	В
Время жизни	В	В	В	В	Н	Н	Н
Растворимость	Н	Н	В	В	В	В	В
Подвижность	Н	Н	У	У	В	В	В
Биомагнификация	В	В	У	У	В	В	В
Биоаккумуляция	У	У	В	В	В	В	В

Примечание: В – высокая; У – умеренная; Н - низкая

Кадмий (Cd). Чаще металл образует двухвалентные соединения, включая оксиды, гидроксиды, сульфиды, селениды, теллуриды, галлиды. В водных растворах образует с галлидами комплексные анионы.

Распространение в биосфере. Металл широко распространен в окружающей среде. Он встречается в природе в форме редких минералов гринокит (CdS) и отавит (CdCO₄). Оба соединения обнаруживаются в цинковых и цинково-свинцовых рудах. Потребление кадмия и загрязнение им почвы, воды и воздуха в результате производственной деятельности неуклонно возрастает. Антропогенные источники поступления. Гальванические процессы в производстве, изготовление кадмиево-никелиевых батарей, выплавка цинка и свинца, электроанодирование металлов, производство сплавов (с медью, серебром), стабилизаторов пластмасс, красителей, производство и использование фосфатных удобрений, сжигание отходов, угля, бензина, сигаретный дым, и т.д. Чаще всего в окружающую среду кадмий поступает в виде побочного продукта при выплавке и электролитической очистке Zn.

Токсическое действие: Высокотоксичен, обладает высокой кумулятивной способностью. Пары кадмия, образуемые при плавлении, являются чрезвычайно опасными и являются основной причиной острых смертельных интоксикаций металлами.

Поступление в организм. Поступление кадмия алиментарно - основной путь воздействия, не связанный с производством. Содержание Cd в различных пищевых продуктах составляет до (1,3 мкг/г), а суточное потребление Cd с водой и продовольствием составляет в среднем 10-30 мкг. В сильно загрязненных регионах потребление может составить до 400 мкг/сутки. Особенно много Cd содержится в морепродуктах. Растительные продукты в целом содержат больше Cd, чем мясные.

Ингаляция - другой путь поступления Cd в организм. Средняя концентрация Cd в воздухе в различных регионах неодинакова: в сельской местности - 1-6 нг/м³, в городах -

5-60 нг/м³, промышленных регионах - 20-700 нг/м³. Ежедневное поступление Cd с вдыхаемым воздухом колеблется в интервале от 0,02 мкг/сут до 2 мкг/сутки. Таким образом, даже в сильно загрязненной местности пища и вода - основной источник поражения населения кадмием.

Дополнительный источник поступления кадмия в организм - курение. Дело в том, что табак активно кумулирует кадмий, содержащийся в загрязненной почве. Установлено, что курильщик ежедневно выкуривающий пачку сигарет дополнительно ингалирует около 2 мкг Cd/сутки.

Абсорбция кадмия в первую очередь зависит от пути поступления. Большинство солей кадмия плохо абсорбируются в желудочно-кишечном тракте. По расчетам лишь около 5% вещества, попавшего в желудочно-кишечный тракт, всасывается в кровь, хотя ряд факторов, таких как характер пищи и железодефицитная анемия, могут усиливать поступление вещества. Поступивший в кровь кадмий быстро связывается эритроцитами и альбуминами плазмы. Связавшийся с плазмой металл быстро переходит в различные ткани и органы, преимущественно печень и почки. Период полувыведения кадмия из организма человека составляет по современным оценкам 25-30 лет. Первоначально Cd в неизменном состоянии выделяется через почки. Однако после развития нефропатии происходит значительное увеличение выведения элемента с мочой в комплексе с металлотioneином.

Токсикодинамика. Острая интоксикация может развиваться как при ингаляционном, так и алиментарном поступлении Cd в организм. Проявления хронического воздействия кадмия наиболее отчетливо прослеживаются со стороны дыхательной системы и почек. Другими

эффектами хронического действия металла являются поражения опорно-двигательного аппарата, нарушение функций сердечно-сосудистой системы. Иммуносупрессивное действие кадмия может быть причиной канцерогенеза, встречающегося у работников, контактирующих с металлом. Класс опасности 1.

Ртуть (Hg). *Антропогенные источники поступления:*

- получение ртути и ртутьсодержащих веществ;
- сжигание органического топлива;
- цветная металлургия;
- коксование угля;
- производство хлора и соды;
- сжигание мусора.

Антропогенное поступление в среду в виде паров, водорастворимых солей и органических соединений существенно нарушило биогеохимический цикл ртути. В результате чего в настоящее время наиболее распространенными в окружающей среде являются: металлическая ртуть Hg, ее неорганические соединения — соли двухвалентной ртути типа HgX, ртутьорганические соединения. *Токсическое действие.* Тиоловый яд, следовательно, взаимодействует с белками и обладает широким спектром действия. Особенность паров ртути – нейротоксичность, действие на высшую нервную деятельность. *Признаки острого отравления.* Пары ртути: симптомы появляются через 8-24 часа после отравления. Общая слабость, головная боль, боль при глотании, повышение температуры, кровоточивость, воспаление в полости рта, боли в животе, поражение желудка (тошнота, рвота, жидкий стул), поражение почек. При хроническом отравлении. В основном – действие на центральную нервную систему. Снижение работоспособности, быстрая утомляемость, повышенная возбудимость. Ослабление памяти, беспокойство, неуверенность в себе,

раздражительность, головные боли. Далее – слабость, сонливость, апатия, эмоциональная неустойчивость, дрожание рук, языка, век (в тяжелых случаях всего тела). Повышенная психическая возбудимость, пугливость, общая подавленность, упрямость и раздражительность, ослабление памяти, невралгия. 1-й класс опасности.

Свинец (Pb). *Антропогенные источники поступления.*

- свинцовые и свинцово-цинковые заводы (цветная металлургия);
- выхлопные газы автомобилей
- сточные воды металлообрабатывающего, машиностроительного, нефтехимического, спичечного производств;
- сжигание каменного угля и бытового мусора.

Токсическое действие. Тиоловый яд, но менее токсичен, чем ртуть и мышьяк. Поражает ЦНС, периферическую нервную систему, костный мозг, кровь, сосуды, генетический аппарат, клетки. *Проявление острого отравления* (солями свинца): схваткообразные боли в животе, запор, общая слабость, головокружение, боли в конечностях и пояснице. *Хроническое отравление.* Внешне: свинцовая (черная) кайма по краю десен, землисто-серая окраска кожи, головная боль, головокружение, утомляемость, раздражительность, нарушение сна, ухудшение памяти, эпилептические припадки. Двигательные расстройства: параличи отдельных мышц, дрожания рук, век и языка; боли в конечностях, изменения системы крови – свинцовая анемия, обменные и эндокринные нарушения, нарушения желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. 1-й класс опасности.

Мышьяк (As). *Антропогенные источники загрязнения.*

- металлургия (мышьяк – примесь во многих рудах):
производство Pb, Zn, Ni, Cu, Sn, Mo, W;

- производство серной кислоты и суперфосфата;
- сжигание каменного угля, нефти, торфа;
- производство мышьяка и As-содержащих ядохимикатов;
- кожевенные заводы.

Выбросы в воздух с дымом и со сточными водами.

Токсическое действие. Тиоловый яд, вызывает нарушение обмена веществ, повышение проницаемости стенок сосудов, как следствие, разрушение эритроцитов (гемолиз), разрушение тканей в месте их прямого контакта с мышьяком;

Признаки острого отравления. Рвота, боли в животе, онемение пальцев рук и ног. Затем – судороги, носовые кровотечения, кровоизлияния в различных частях тела. Через 8-15 дней – резкие боли в конечностях, резкая слабость, сонливость, сильные головные боли, судороги, паралич, смерть от паралича дыхания. *Хроническое отравление.* Повышенная утомляемость, потеря веса, тошнота, головокружение, боли в конечностях, желудке, кишечнике, груди, горле, кашель, отек лица и век. Выпадение волос и ногтей, кровоизлияние, потемнение кожи. Раздражительность, рвота, неустойчивый стул, отсутствие аппетита. 1-й класс опасности.

Хром (Cr). *Антропогенные источники поступления.* Выбросы предприятий, занимающихся добычей, получением, переработкой и применением хрома (в том числе гальванические и кожевенные производства). Токсическое действие. Токсичность зависит от валентности:

$Cr(VI) > Cr(III) > Cr(II)$

Поражает почки, печень, поджелудочную железу, обладает канцерогенным эффектом. Раздражающее

действие, Cr (VI) – аллерген. *Признаки острого отравления.* Аэрозольные соединения Cr (VI), хроматы, бихроматы – насморк, чихание, носовые кровотечения, раздражение верхних дыхательных путей; в тяжелых случаях – острая почечная недостаточность.

Признаки хронического отравления. Поражение верхних дыхательных путей и развитие бронхитов и бронхиальной астмы; поражение печени (нарушение функций, развитие цирроза), аллергические заболевания кожи – дерматиты, язвы, «хромовые экземы». При длительном контакте с соединениями хрома возрастает вероятность раковых заболеваний. 2-й класс опасности.

Медь (Cu). *Антропогенные источники поступления.*

- предприятия цветной металлургии;
- медь-содержащие пестициды;
- гальванические производства;
- сжигание угля и нефти.

Токсическое действие. Тиоловый яд. *Признаки острого отравления.* При попадании в желудок $CuSO_4$ – тошнота, рвота с кровью, боль в животе, понос, нарушение координации движений, смерть от почечной недостаточности. При вдыхании аэрозоля – приступы кашля, боли в животе, носовое кровотечение. Повышение температуры. *Признаки хронического отравления.* Расстройства нервной системы, печени почек, нарушение носовой перегородки. 2-й класс опасности.

Оксид углерода (I) – угарный газ (CO).

Антропогенные источники поступления: - бытовые источники (неполное сгорание газа в плитках и топлива в печах);

- пожары (опасность отравления CO; 50% гибели при пожарах – отравление CO);

- химическая промышленность (производство аммиака, соды, синтез метанола, производство

- синтетических волокон, кокса);
- металлургическая промышленность (производство стали);
 - автотранспорт (более половины антропогенного СО).

Содержание СО в выхлопных газах может достигать 12%. Повышение содержания СО в выхлопных газах – на холостом ходу, на малых оборотах, торможении и ускорении. Особенно опасны пробки на дорогах. Летом СО накапливается в зеленых зонах перед дворами, рядом с магистралью на расстояние до 150 метров. Опасно накопление СО в тоннелях и гаражах.

Токсическое действие. СО соединяется с гемоглобином, образуя карбоксигемоглобин, следовательно, нарушается способность крови к переносу кислорода, затем - недостаток кислорода в организме.

Признаки острого отравления. При вдыхании концентрации до 1000 мг/м³ – тяжесть и ощущение сдавливания головы, сильная боль во лбу и висках, головокружение, шум в ушах, покраснение и жжение кожи лица, дрожь, чувство слабости и страха, жажда, учащение пульса, ощущение недостатка воздуха, тошнота, рвота. В дальнейшем при сохранении сознания – оцепенелость, слабость и безучастность, ощущение приятной истомы, затем нарастает сонливость и оцепенение, смутность сознания, человек теряет сознание. Далее – одышка и смерть от остановки дыхания. При концентрации 5 000 мг/м³ – за 20-30 минут – слабый пульс, замедление и остановка дыхания, смерть. При концентрации 14 000 мг/м³ – за 1-3 минуты – потеря сознания, рвота, смерть.

Признаки хронического отравления. Головные боли, головокружение, слабость, тошнота, исхудание, отсутствие аппетита; при длительном контакте – нарушение сердечно-

сосудистой системы, одышка, боли в области сердца. 4-й класс опасности.

Циановодород (HCN) – синильная кислота.
Антропогенные источники поступления. Химическая и металлургическая промышленность; горение полимеров. Синильная кислота и ее соли присутствуют в сточных водах рудообогатительных фабрик, рудников, приисков, гальванических цехов, металлургических заводов.

Токсичность солей синильной кислоты. Циановодород вызывает быстрое ухудшение состояния из-за блокирования дыхательных ферментов в клетках (блокирование цитохромоксидазы в митохондриях). Клетки не могут потреблять кислород и поэтому гибнут.

Признаки острого отравления. 1 мг/м³ – запах. При высоких концентрациях (более 10 000 мг/м³) – почти мгновенная потеря сознания, паралич дыхания и сердца. При меньших концентрациях происходит несколько стадий отравления: а) начальная стадия: царапанье в горле, жгуче-горький вкус во рту, слюнотечение, онемение рта, мышечная слабость, головокружение, острая головная боль, тошнота, рвота; б) вторая стадия: постепенно усиливается общая слабость, боли и чувство стеснения в области сердца, замедление пульса, сильная одышка, тошнота, рвота (стадия одышки). в) стадия судорог: чувство тоски, усиливающаяся одышка, потеря сознания, сильные судороги; г) стадия паралича: полная потеря чувствительности и рефлексов, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, остановка дыхания, смерть.

Хроническое отравление. Головная боль, слабость, быстрая утомляемость, повышение общего недомогания, нарушение координации движений, потливость, повышенная раздражительность, тошнота, боли в подложечной области, боли в сердце. 1-й класс опасности.

Оксиды азота (NO и NO₂). *Антропогенные источники поступления:* сгорание ископаемого топлива, транспорт, производство азотной и серной кислот, бактериальное разложение силоса.

Токсическое действие. NO препятствует переносу кислорода гемоглобином. NO₂ – выраженное раздражающее и прижигающее действие на дыхательные пути, приводит к развитию отека легких; тиоловый яд, блокирует SH-группы белков. *Признаки острого отравления.* NO – общая слабость, головокружение, онемение ног. При более сильном отравлении – тошнота, рвота, усиление слабости и головокружения, снижение кровяного давления. При тяжелом отравлении – синюшность губ, слабый пульс, легкий озноб. Через несколько часов – улучшение состояния, через 1-3 дня – резкая слабость, сильная головная боль, онемение рук и ног, сонливость, головокружение. NO₂. При 8 мг/м³ – запах и небольшое раздражение. При 14 мг/м³ – раздражение глаз и носа. Вдыхание в течение 5 минут 510-760 мг/м³ – пневмония. 950 мг/м³ – отек легких в течение 5 минут. *Хроническое отравление.* NO: нарушение функций органов дыхания и кровообращения; NO₂: воспаление слизистой оболочки десен, хронический бронхит. NO-2-й класс опасности; NO₂ - 3-й класс опасности

Оксид серы (IV) – сернистый газ (SO₂). *Антропогенные источники поступления.* Сжигание угля и нефтепродуктов (минимальные выбросы S – природный газ, максимальные – уголь, нефть (зависит от сорта). В металлургии – при выплавке меди, цинка, свинца, никеля; из сульфидных руд (колчеданов). *Механизм действия.* Оказывает многостороннее общетоксическое действие. Нарушает углеводный и белковый обмен, ингибирует ферменты. Обладает раздражающим действием. Нарушает функцию печени, желудочно-кишечного тракта, сердечно-

сосудистой системы, почек. *Признаки острого отравления.* В легких случаях (концентрация ~ 0,001 % по объему) – раздражение верхних дыхательных путей и глаз. Слезотечение, чихание, першение в горле, кашель, осиплость голоса. При поражении средней тяжести: общая слабость, сухой кашель, боль в носу и горле, тошнота, носовые кровотечения. В тяжелых случаях – острое удушье, мучительный кашель, отек легких, смерть. *Признаки хронического отравления.* Нарушение дыхательной, сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта. Одна из форм поражения – бронхиты: кашель, боли в груди, одышка, слабость, потливость. Поражение печени – токсический гепатит – тяжесть и боль в правой подреберной области, тошнота, горечь во рту. Поражение желудка – боль изжога, тошнота, снижение аппетита, язва желудка и двенадцатиперстной кишки. 2-й класс опасности.

3. ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИКАНТОВ НА ЖИВЫЕ СИСТЕМЫ НА КЛЕТОЧНОМ И ОРГАНИЗМЕННОМ УРОВНЯХ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ

Общие закономерности

Определение токсического процесса. Характер взаимодействия токсиканта или продуктов его превращения в организме со структурными элементами биосистем, лежащее в основе развивающегося токсического процесса, называется механизмом токсического действия.

В основе токсического действия лежат химические реакции токсиканта с определенным структурным элементом живой системы.

В токсикологии (как и фармакологии) *термином "рецептор"* обозначают любой структурный элемент биологической системы, с которым вступает в химическое взаимодействие токсикант. В токсикологии, в отличие от биологии, **вместо термина "рецептор"**, часто используют термин **"структура-мишень"**.

В отношении фрагмента биомолекулы, которая непосредственно участвует в образовании комплекса с химическим веществом, часто используют термин - "рецепторная область". Например, рецептором оксида углерода в организме является молекула гемоглобина, а рецепторной областью - ион двухвалентного железа, заключенный в порфириновое кольцо гема.

Процесс связывания реагирующих веществ подчиняется закону действующих масс. В качестве рецепторов могут выступать целые молекулы белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, липидов или их фрагменты.

По мере эволюционного усложнения организмов формируются специальные молекулярные комплексы, обладающие высоким сродством к отдельным химическим веществам, выполняющим функции биорегуляторов (гормоны, нейромедиаторы и т.д.). Участки биологических систем, обладающие наивысшим сродством к отдельным биорегуляторам, получили название **селективных рецепторов**. Вещества, взаимодействующие с селективными рецепторами в соответствии с законом действующих масс, называются **лигандами селективных рецепторов**.

Рецепторы могут быть "немыми" и активными. "Немой" рецептор - структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с веществом не приводит к формированию ответной реакции (например, связывание мышьяка белками, входящими в состав волос, ногтей). *Активный рецептор - структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с токсикантом инициирует токсический процесс.*

При рассмотрении токсического процесса принимаются постулаты:

1. Токсическое действие вещества выражено тем сильнее, чем большее количество активных рецепторов (структур-мишеней) вступило во взаимодействие с токсикантом;

2. Токсичность вещества тем выше, чем меньше его количество связывается с "немыми" рецепторами, чем эффективнее оно действует на активный рецептор (структуру-мишень), чем большее значение имеет рецептор и повреждаемая биологическая система для поддержания гомеостаза целостного организма.

Любая клетка, ткань, орган содержат огромное количество потенциальных рецепторов различных типов, с

которыми могут вступить во взаимодействие лиганды. Связывание лиганда (как эндогенного вещества, так и ксенобиотика) на рецепторе данного типа является избирательным лишь в определенном диапазоне концентраций.

3. Увеличение концентрации лиганда в биосистеме приводит к расширению спектра типов рецепторов, с которыми он вступает во взаимодействие, а, следовательно, изменению его биологической активности. Это также одно из фундаментальных положений токсикологии, доказанное многочисленными наблюдениями.

3.2. Свойства молекул токсиканта, определяющие степень токсичности вещества

Молекулярный уровень токсичности вещества определяется:

1. Способностью вещества достичь структуры-мишени, взаимодействие с которой инициирует токсический процесс.

2. Характером и прочностью связи, образующейся между токсикантом и структурой-мишенью.

3. Значением структуры-мишени для поддержания основных функций жизнедеятельности организма.

Важнейшим принципом токсикологии является зависимость качественных и количественных характеристик развивающегося токсического процесса от строения действующего вещества. Строение вещества определяет размеры молекулы, её массу, изомерию, растворимость, летучесть, агрегатное состояние при нормальных условиях и химическую активность. Все эти

свойства влияют на токсичность вещества, вместе с тем, ни одно из них не является единственно значимым. Рассмотрим некоторые из этих свойств подробнее.

Размеры молекулы токсиканта

Размеры молекулы токсиканта оказывают влияние на его биологическую активность поскольку:

а) с увеличением молекулярной массы затрудняется процесс поступления токсиканта в организм и распределения его в органах и тканях. Низкомолекулярные, инертные в химическом отношении вещества в виде газа или в форме раствора, как правило, легко проникают в кровь через лёгкие, желудочно-кишечный тракт, иногда и кожу, быстро распределяются в тканях, проходя через гистогематические барьеры. Для высокомолекулярных соединений процесс прохождения через барьерные структуры, как правило, затруднен. Большие молекулы веществ плохо растворимых в воде и липидах (искусственные и естественные полимеры) практически не проникают во внутренние среды организма и, следовательно, не обладают общетоксическим действием;

б) с увеличением молекулярной массы увеличивается число возможных изомерных форм молекулы токсиканта и, одновременно, возрастает специфичность их действия. Поскольку структуры организма, вступающие во взаимодействие с токсикантом, в большинстве случаев имеют вполне определённую пространственную организацию, активность действующего вещества существенно зависит от его конформации. Чем больше молекула, тем отчетливее выступает эта зависимость. Так, низкомолекулярные предельные углеводороды и некоторые их производные действуют практически неспецифично, причем, как на одноклеточные, так и на сложно организованные многоклеточные организмы.

Малые размеры этих молекул обуславливают ограниченное количество их изомерных форм, а следовательно, увеличивают количество участков их неспецифического связывания в организме. С увеличением размеров молекул веществ возрастает число токсикантов, имеющих одинаковую массу и близкое строение, но обладающих совершенно различной токсичностью. Так, из более чем 100 изомеров тетрахлор-пара-дибензодиоксина, высокой токсичностью обладает лишь один: 2,3,7,8-тетрахлор-пара-дибензодиоксин;

в) с увеличением размеров молекулы возрастает вероятность взаимодействия токсикантов с биосубстратом за счет сил Ван-дер-Ваальса. Чем больше размеры молекулы, тем большее число атомов токсиканта контактирует с участком его связывания, тем прочнее формирующаяся при этом связь. Поскольку большие молекулы обладают известной "гибкостью", это в ещё большей степени способствует "прижиманию" лиганда к рецептору. В основном за счет сил Ван-дер-Ваальса нейромедиаторы, гормоны взаимодействуют с рецепторами. Отдельные токсиканты, напоминая строением эндогенные биологически активные вещества, также вступают во взаимодействие с рецепторами, имитируя их эффекты. Такой механизм лежит в основе токсического действия многих алкалоидов, гликозидов, синтетических токсикантов. Если молекулы токсиканта имеют большие размеры, чем молекулы естественного вещества, которое в норме должно взаимодействовать с рецептором, то за счет сил Ван-дер-Ваальса осуществляется его прочная фиксация на рецепторе. Это приводит к экранированию рецепторов от действия эндогенных веществ.

Физико-химические свойства вещества

Физико-химические свойства веществ существенным образом сказываются на их токсичности. Определяющими являются: растворимость в воде, растворимость в липидах, кислотно-основная природа токсиканта. Рассмотрим их подробнее.

1. *Растворимость в воде.* Растворимость токсиканта в воде - необходимое условие его резорбции во внутренние среды организма: что не растворяется, то не действует. Для того, чтобы достичь структуры-мишени, токсикант должен попасть в водную фазу, так как вода - основа межклеточной жидкости организма. Полярность молекулы воды требует и от токсиканта некоторой полярности. Поэтому растворимость вещества в воде зависит от наличия и количества в его молекуле полярных групп и их строения. Некоторые вещества проявляют свойства кислот или оснований и, следовательно, могут находиться в растворе в протонированной или депротонированной форме. Это также сказывается на их растворимости (рис. 3.1).

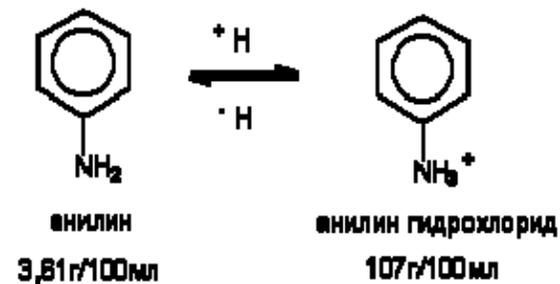


Рисунок 3.1. Схема протонирования анилина и показатели растворимости его форм

Как видно из приведенного рисунка, наличие заряда в молекуле токсиканта существенно сказывается на его

способности растворяться в воде, усиливая диполь-диполь взаимодействие растворителя и растворенного соединения.

2. *Растворимость в липидах.* Растворимость в липидах имеет основное значение для процессов проникновения и распределения больших молекул токсикантов в организме. Кроме того, чем выше растворимость вещества в липидах, тем хуже оно выводится из организма. Мерой жирорастворимости токсикантов является количество вещества, способное к растворению в единице объема жидких масел или органических растворителей. При анализе получаемых результатов следует иметь в виду, что в различных растворителях вещество растворяется по-разному. Нерастворимые в жирах молекулы могут попасть в организм из окружающей среды лишь в том случае, если они проходят через поры биологических мембран, либо переносятся через барьеры с помощью специальных механизмов, например, пиноцитоза. Большие, нерастворимые в липидах вещества, как правило, относятся к числу малотоксичных.

Жирорастворимость и водорастворимость - связанные между собой свойства. Чем полярнее молекула вещества, тем лучше она растворяется в воде и хуже - в липидах. Наибольшей биологической активностью, как правило, обладают токсиканты с промежуточной растворимостью.

3. *Кислотно-основная природа токсиканта.* Многочисленные токсиканты являются слабыми кислотами или основаниями, то есть могут, в зависимости от рН среды, находиться в протонированной или депротонированной форме. Кислоты, находящиеся в протонированной форме - незаряженные молекулы, азотистые основания, напротив, представляют собой

катионы. В депротонированной форме кислоты представляют собой анионы, а основания - не заряжены.

С увеличением рН увеличивается число незаряженных молекул оснований и заряженных анионов кислот. Часто ионизация токсиканта сопровождается усилением его сродства к рецептору, однако одновременно затрудняется прохождение молекулы через биологические барьеры.

4. *Характер химических связей.* Большинство высоко токсичных соединений - инертные в химическом отношении молекулы. Сила межмолекулярного взаимодействия между токсикантом и биологической молекулой-мишенью действует, как правило, локально. Образующаяся связь способна к диссоциации. Высвободившаяся из связи с токсикантом биомишень восстанавливает исходные свойства. В подобных случаях достаточно элиминировать не связавшуюся часть токсиканта из организма для того, чтобы сдвинуть химическое равновесие в сторону разрушения комплекса токсикант-мишень, и, тем самым, устранить действие яда.

Иногда между токсикантом и молекулой-мишенью образуются прочные связи. В этих случаях разрушить комплекс токсикант-биомишень возможно только с помощью других средств, образующих с ядом еще более прочные комплексы. В частности, для восстановления активности ацетилхолинэстеразы, ингибированной фосфорорганическими соединениями (ФОС), применяют вещества из группы оксимов, вступающие во взаимодействие с токсикантами и вызывающие тем самым дефосфорилирование активного центра энзима.

3.3. Возможные механизмы взаимодействия токсикантов с рецепторами на клеточном уровне

Мишенями (рецепторами) для токсического воздействия могут быть:

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

3.3.1. Действие молекул токсиканта на элементы межклеточного пространства

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

Попад в межклеточную жидкость, токсикант может изменять её физико-химические свойства, вступать в химическое взаимодействие с её структурными элементами. Изменение свойств межклеточной жидкости немедленно приводит к реакции со стороны клеток. Возможны следующие механизмы токсического действия, обусловленные взаимодействием токсиканта с компонентами межклеточной жидкости:

1. Электролитные эффекты. Нарушение электролитного состава наблюдается при отравлении

веществами, способными связывать ионы. Так, при интоксикациях фторидами, метаболизирующими с образованием щавелевой кислоты, происходит связывание ионов кальция в крови и межклеточной жидкости, развивается острая гипокальциемия, сопровождающаяся нарушениями нервной деятельности, мышечного тонуса, свертывающей системы крови. Нарушение ионного баланса, в ряде случаев, может быть устранено введением в организм растворов электролитов.

2. pH-эффекты. Интоксикация рядом веществ, несмотря на высокую буферную емкость межклеточной жидкости, может сопровождаться существенным нарушением кислотно-основных свойств внутренней среды организма. Так, отравление метанолом приводит к накоплению в организме муравьиной кислоты, вызывающей тяжелый ацидоз.

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

3.3.2. Действие молекул токсикантов на структурные элементы клеток

Структурными элементами клеток, с которыми взаимодействуют токсиканты, как правило, являются:

- белки;
- нуклеиновые кислоты;
- липидные элементы биомембран;
- селективные рецепторы эндогенных биорегуляторов (гормонов, нейромедиаторов и т.д.).

Взаимодействие токсикантов с белками

Основные функции белков: транспортная, структурная, энзиматическая (белки - биологические катализаторы). Токсический эффект может развиваться при нарушении каждой из этих функций.

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

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

Особое значение в токсикологии придают действию ксенобиотиков на энзимы.

Энзимы - это белки, выполняющие функции биологических катализаторов. Высокая энергия активации многих реакций препятствует их протеканию в условиях температурного режима организма. Примером таковых является расщепление перекиси водорода. *In vitro* предварительное нагревание увеличивает кинетическую энергию молекул H₂O₂, что и инициирует процесс,

который, будучи экзотермическим, в дальнейшем сам поддерживает свое течение. В условиях организма связывание перекиси водорода энзимом пероксидазой приводит к снижению энергии активации, что обеспечивает прохождение реакции в условиях температуры тела.

Регуляция осуществляется различными механизмами, среди которых основные – поддержание определенного количества энзимов, их специфической активности, изменение биодоступности субстратов и т.д. Основные пути регуляции ферментативных процессов представлены на рисунке 3. 2.

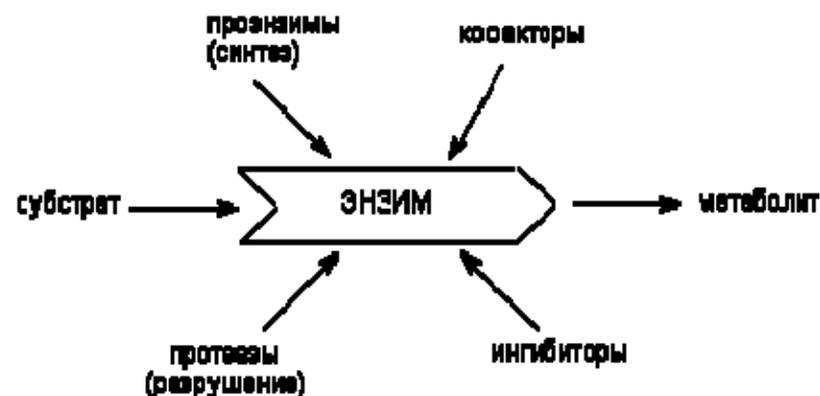


Рисунок 3.2. Пути регуляции ферментативных процессов

Механизмы изменения каталитической активности энзимов токсикантами выражаются в усилении или в угнетении каталитической активности энзимов, а так же в изменении их конформации.

Усиление каталитической активности энзимов.

Активность энзима зависит от наличия в биосредах кофакторов. Функции кофакторов выполняют различные

витамины и ионы металлов. Их поступление в организм необходимо, однако передозировка сопровождается интоксикацией. Особенно опасно перенасыщение организма жирорастворимыми витаминами (А, Д). Стойкое повышение содержания ионов кальция в цитоплазме клеток, отмечаемое при интоксикациях некоторыми веществами, сопровождается чрезмерной активацией ряда ферментов.

Влияние на активность ферментов оказывают вещества, блокирующие процессы их разрушения. Все белковые молекулы в организме имеют определенное время жизни. Процессы непрерывающегося синтеза уравниваются столь же постоянным разрушением белка

В процессе разрушения энзимов принимают участие протеазы и эндопептидазы. Разрушение короткоживущих белков осуществляется также энзимами аппарата Гольджи. Ингибиторами разрушения энзимов (и других белков) являются ингибиторы протеаз или пептидаз. К их числу, относятся некоторые карбамилфосфаты и др.

Разрушение SH-содержащих энзимов иногда начинается с окисления этих групп. Ксенобиотики с высоким восстановительным потенциалом, защищая сульфгидрильные группы, могут предотвращать разрушение энзимов. Эти эффекты также могут лежать в основе токсического процесса.

Особую роль в токсикологии играют механизмы активации лизосомальных ферментов, вызывающих, при выходе в цитоплазму, аутолиз клеток. Посредством такого механизма действуют на организм многочисленные вещества, например, иприты, CCl_4 , и т.д.

Угнетение каталитической активности энзимов.

Снижение активности энзимов при действии токсикантов может быть следствием трех эффектов: подавления

процессов синтеза проэнзимов и кофакторов, активации разрушения, угнетения специфической активности (рис.3.2).

К числу наиболее распространенных кофакторов, помимо металлов, относятся железопорфирины, флавины, никотинамид-адениндинуклеотид (НАД), пиридоксальфосфат, тиаминпирофосфат и др. Отчасти эти вещества синтезируются в организме животных и человека, отчасти попадают с пищей в форме витаминов. Некоторые токсические вещества являются конкурентами кофакторов энзимов. Так, дикумарол конкурентно препятствует утилизации печенью витамина К, необходимого для синтеза протромбина, поэтому через 24 - 96 часа после поступления вещества в организм в токсических дозах возможно развитие кровотечений угрожающих жизни.

Некоторые токсиканты нарушают образование коферментов, предшественники которых поступают в организм с пищей. Так, гидразин и его производные, взаимодействуя с пиридоксалем, содержащимся в клетках, образуют пиридоксальгидразоны (рис. 3.3), которые, в свою очередь, угнетают активность пиридоксалькиназы и блокируют тем самым синтез в организме пиридоксальфосфата. В итоге понижается активность большого числа энзимов, кофактором которых является пиридоксальфосфат (декарбоксилазы, трансминазы и т.д.).

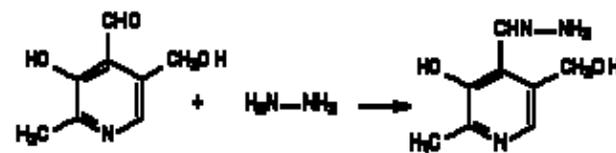


Рисунок 3.3. Взаимодействие гидразина с пиридоксалем с образованием пиридоксальгидразона

К числу полностью синтезируемых в организме кофакторов относятся железопорфирины. Блокада их синтеза приводит к тяжелым последствиям. Так, хроническое отравление свинцом сопровождается нарушением синтеза гема, вследствие чего развивается дефицит гемопротеинов (гемоглобина, миоглобина, гемсодержащих энзимов).

Наиболее часто в основе интоксикации лежит угнетение токсикантом специфической активности энзимов.

Выделяют следующие механизмы ингибиторного действия ксенобиотиков на энзимы:

1. *Конкурентное ингибирование.* В основе взаимодействия лежит конкуренция токсиканта с субстратом за активный центр энзима. При этом реализуются две возможности:

а) *токсикант вступает в превращение вместо субстрата* (конкурентные субстраты). Так, некоторые эфиры холина (пропионилхолин, бутирилхолин и др.) гидролизуются ацетилхолинэстеразой вместо ацетилхолина. Конкурентным ингибитором аконитазы, одного из энзимов цикла трикарбоновых кислот, участвующих в превращении лимонной кислоты в аконитовую, является фторлимонная кислота, образующаяся в процессе метаболических превращений опасного токсиканта фторуксусной кислоты.

б) *взаимодействие токсиканта с активным центром не приводит к его метаболизму* (стабильные ингибиторы). Примерами таких токсикантов являются карбаматы - ингибиторы холинэстеразы.

Конкурентный тип ингибирования развивается также при образовании прочных ковалентных связей между токсикантами и активными центрами некоторых энзимов. Этот вид ингибирования приводит к полному

прекращению ферментативной активности. Таким способом фосфорорганические соединения взаимодействуют с ацетилхолинэстеразой.

Часто, конкурентные ингибиторы энзимов структурно напоминают их субстраты.

2. *Неконкурентное ингибирование.* В данном случае токсикант взаимодействует с добавочным, аллостерическим, центром энзима, *изменяя при этом конформацию активного центра и снижая, тем самым, его сродство к субстрату.* Таким способом упомянутая выше фторлимонная кислота угнетает активность транслоказы, фермента, обеспечивающего активный транспорт цитрата через мембраны митохондрий, а мышьяк и его соединения - SH-содержащие энзимы.

3. *Связывание метаболически значимых металлов.* Для осуществления ферментативной активности энзимы нуждаются в присутствии в среде ионов металлов: Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+ , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} и др. Связывание этих металлов токсикантами приводит к угнетению активности. Особое токсикологическое значение имеют вещества, взаимодействующие с железом, кобальтом, медью, входящими в структуру более сложных простетических групп энзимов (гем-содержащие энзимы, цитохромы, каталаза, пероксидаза, гемоглобин, миоглобин). К числу подобных токсикантов относятся цианиды, сульфиды, монооксид углерода и др.

Взаимодействие токсикантов с нуклеиновыми кислотами

Дезоксирибонуклеиновые кислоты - основной компонент хромосомного аппарата клеток. Рибонуклеиновые кислоты представлены информационной, транспортной, рибосомальной РНК. Их функция - участие в синтезе белка. Многие ксенобиотики

вступают во взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, изменяя их свойства. Механизмы следующие:

Химическая модификация нуклеиновых кислот. К числу веществ, вступающих в химическое взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, относятся нитриты, сернистый, азотистый, кислородный иприты, этиленоксид, этиленмин, гидразин и его производные, гидроксилламин, нитрозамины, аренокисды, полициклические углеводороды, метаболиты афлатоксинов, соединения мышьяка и многие другие вещества. Эти токсиканты, образуют ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в структуру нуклеиновых кислот (рис. 3.4). Измененные таким образом молекулы ДНК могут подвергаться дальнейшей ферментативной и неферментативной трансформации вплоть до разрушения под воздействием эндонуклеаз.

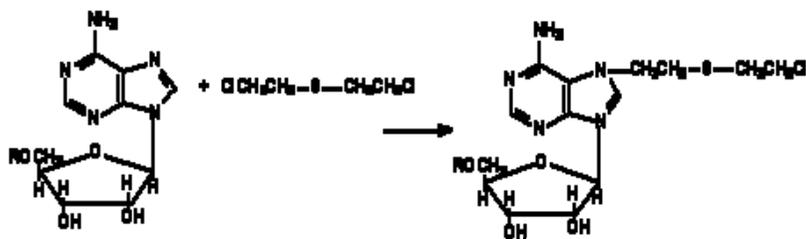


Рисунок 3.4. Взаимодействие аденозина с ипритом

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

Нарушение конформации нуклеиновых кислот.

Многие ксенобиотики образуют нековалентные связи с ДНК. При этом меняется конформация макромолекул. Так, известно высокое сродство к нуклеиновым кислотам производных акридина, которые, встраиваясь в молекулу ДНК между соседними парами оснований (интеркаляция), изменяют её структуру.

Взаимодействие токсикантов с липидами

Важнейшая функция липидов - формирование биологических мембран. Вещества, разрушающие, изменяющие структуру липидов, нарушающие взаимодействие между молекулами липидов (гидрофобные связи) повреждают биологические мембраны и поэтому называются мембранотоксикантами. К числу таких относятся многие спирты, предельные и галогенированные углеводороды, детергенты (поверхностно-активные вещества), а также яды, обладающие фосфолипазной активностью (например, яды змей). Ряд токсикантов оказывает опосредованное мембранотоксическое действие, повышая уровень внутриклеточного Ca^{2+} , активируя эндогенные фосфолипазы, свободнорадикальные процессы в клетках.

3. 4. Основные закономерности воздействия токсикантов на живые системы на уровне организма

Различают три основных типа преимущественного действия токсических веществ — местное, рефлекторное, резорбтивное. Деление это достаточно условно и основано на преобладании того или иного типа реакций.

Местное действие выражается, например, влиянием раздражающих и прижигающих веществ на кожу, слизистые оболочки дыхательных путей, полости

рта, желудка, кишечника. На месте соприкосновения кислот, щелочей, раздражающих газов и жидкостей с тканями возникают ожог, воспалительная реакция, некроз тканей.

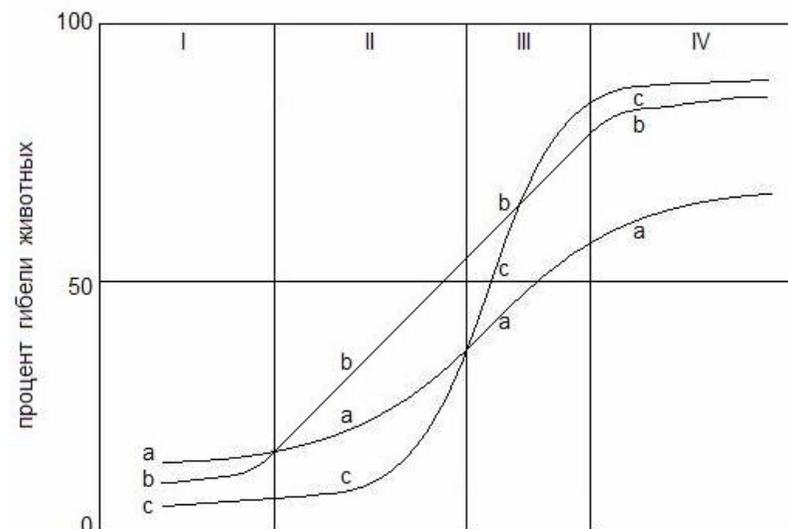
Рефлекторное действие веществ проявляется в результате влияния на окончания центростремительных нервов слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также кожи. Симптоматически это выражается в спазмах носоглотки, отеками слизистой оболочки гортани и развитию, механической асфиксии. Таким влиянием обладают некоторые газы (хлор, фосген, хлорпикрин, аммиак и т. п.).

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

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

Развитие токсического процесса зависит от количества и свойств яда, от индивидуальных особенностей организма, с которым взаимодействует яд, состояния среды, в которой

происходит взаимодействие яда и организма (температура, влажность, атмосферное давление). Зависимость воздействия токсиканта от его дозы определяется характером кривой «доза – эффект». Характер воздействия на организм, популяцию определяется объемом введенного в систему токсиканта. На первый взгляд кажется очевидным, что чем большая введена доза, тем больший вред токсикант наносит системе. В общем, это так. Но показатели «доза» и «эффект» не всегда скоррелированы линейно.



Кривая "доза - эффект"

Рисунок 3.5. Кривые «доза – эффект» для веществ а, в, с А. Голубеву и соавт.)

В большинстве случаев кривые «доза-эффект» выглядят S-образно, а в ряде случаев выражаются в виде гиперболы, экспоненты или параболы. Эти кривые

отражают сложный характер взаимодействия вредного вещества с объектом, качественные и количественные особенности такого взаимодействия в каждом конкретном случае. Из рисунка видно, что на кривых «доза – эффект» имеются различные участки, на которых небольшие изменения концентрации (дозы) вещества вызывают либо значительное увеличение эффекта воздействия, либо приводит лишь к слабому изменению эффекта.

Кроме того, если располагать вещества а, в, с в порядке возрастания эффекта их воздействия, то в различных зонах кривой «доза – эффект» этот порядок будет различным. Так, в зоне I – $a > b > c$, в зоне II – $b > a > c$, в зоне III – $b > c > a$ и в зоне IV – $c > b > a$.

Таким образом, если оценивать токсичность вещества по величине дозы, вызывающей определенный процент гибели животных, то результат сравнительного анализа токсичности веществ может быть различным, в зависимости от того, в какой зоне кривой «доза – эффект» проводится этот анализ. Это обстоятельство обуславливает важность изучения всех зон кривых «доза – эффект».

Особенности повторного воздействия вредных веществ

В случае повторных воздействий вредных веществ на биологический объект, картина возникающих эффектов значительно усложняется. При этом одновременно протекают два процесса: **адаптация** и **кумуляция**.

Вредное вещество может постепенно накапливаться в организме при повторных воздействиях. Это происходит тогда, когда поступление вещества в организм превышает выведение его из организма. Это явление называется материальной кумуляцией.

При этом может происходить нарастание изменений биологического объекта, вызванное повторным

воздействием веществ. Такое явление называется **функциональной кумуляцией** (получается, что материальная кумуляция приводит к функциональной). В этом случае после воздействия вредного вещества не происходит полного восстановления нарушенных функций биологического объекта и в результате накопления незначительных изменений возникает патологический процесс.

Кумуляция может иметь место при комплексообразовании вредного вещества и прочном связывании его в определенном месте организма. Например, накопление радиоактивного стронция в костях, йода в щитовидной железе, тяжелых металлов в почках, накопление липофильных хлорорганических инсектицидов в жировой ткани и т.п.

Кумуляция определяется **коэффициентом кумуляции**, представляющим собой *отношение величины суммарной дозы вещества, вызывающей определенный эффект (чаще смертельный) у 50% подопытных животных при многократном дробном введении, к величине дозы, вызывающей тот же эффект при однократном воздействии*

$$\hat{E}_e = \frac{\sum DL_{50}}{DL_{50}}$$

Коэффициент кумуляции, приближающийся к единице, указывает на резко выраженное кумулятивное действие; если его значение больше 5, то кумулятивное действие слабое.

Адаптация к действию химических веществ – это истинное приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды (особенно химическим), которое происходит без необратимых нарушений данной биологической системы и без превышения нормальных

(гомеостатических) способностей ее реагирования. Такое приспособление иногда называют физиологической, истинной или полной адаптацией. Мы будем в дальнейшем именовать ее просто адаптацией.

Приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды может быть обусловлено изменениями, которые протекают с превышением обычных гомеостатических возможностей. В этом случае говорят о **компенсации (псевдоадаптации) действия веществ**.

Компенсация является временно скрытой патологией, которая со временем может обнаружиться в виде явных патологических изменений (декомпенсации). Таким образом, *при компенсации приспособление организма к окружающей среде достигается за счет нарушения гомеостаза*.

В литературе используется также термин **привыкание**, под которым понимают уменьшение или исчезновение реакции на воздействие вещества после определенного периода его действия. Токсический эффект снова возникает лишь при увеличении дозы (концентрации) действующего вещества. Привыкание может быть связано с различными механизмами, но, как правило, оно является стадией хронического отравления.

В ряде случаев, например, при аллергическом действии, наблюдается *повышение чувствительности организма к воздействию вещества*. Это явление называют **сенсibilизацией**. Сенсibilизирующим действием обладают многие лекарственные препараты, особенно антибиотики, пестициды и другие вещества, применяющиеся в сельском хозяйстве.

Самый быстрый эффект привыкания обеспечиваются при постоянных режимах воздействия определенных концентраций (превышающих пороговые концентрации) –

либо это прерывистое действие (экспозиции и перерывы постоянны), либо постоянное.

Резко и беспорядочно колеблющиеся концентрации без какого-либо стереотипа не вызывают эффекта привыкания.

Комбинированное, комплексное и сочетанное действие.

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

Комбинированное действие веществ может приводить к нескольким случаям (рис.3.6.)

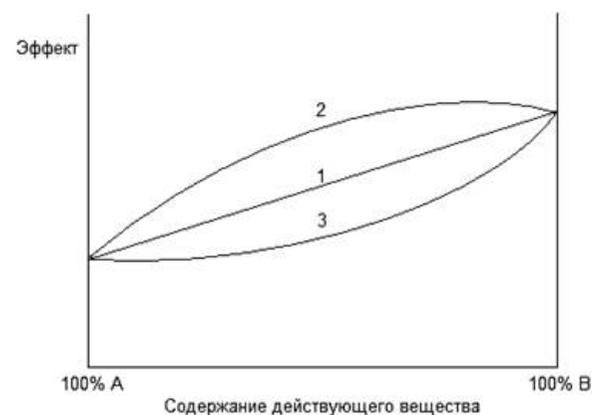


Рисунок 3.6. Варианты эффекта комбинированного действия веществ:

1 – **суммация (аддитивность)** – явление аддитивных эффектов, индуцированных комбинированным воздействием;

2 – **потенцирование (синергизм)** – усиление эффекта действия, эффект больше, чем суммация;

3 – антагонизм – эффект комбинированного воздействия, менее ожидаемого при простой суммации.

Комбинированное воздействие может происходить как при однократном (остром), так и при хроническом воздействии ядов. При однократном действии аддитивный эффект наблюдается у веществ наркотического действия и у раздражающих газов: хлора и оксидов азота, оксидов азота и сернистого газа, сернистого газа и аэрозолей серной кислоты.

Причиной синергизма может быть торможение одним веществом процессов биотрансформации или метаболизма другого вещества. Так, усиление токсического эффекта наблюдалось при комбинированном воздействии некоторых пар фосфорорганических препаратов (подавление холинэстеразы одним веществом и торможение вследствие этого детоксикации другого). Хлорофос и карбофос, хлорофос и метафос, карбофос и тиофос дают эффект потенцирования.

Антагонизм может иметь место при совместном воздействии однотипных по механизму действия вредных веществ. Так, высокие концентрации этилового спирта заметно снижают токсический эффект метилового за счет конкуренции этих спиртов при их метаболизме в организме. При этом в большей степени метаболизируется этиловый спирт, преимущественно расходуя окислитель и исключая возможность летального синтеза формальдегида и муравьиной кислоты из метанола.

Влияние влажности и температуры на проявление токсического эффекта, вызванного воздействием химических соединений.

Часто колебания температуры усиливает токсический эффект воздействия веществ. В связи с этим

высказывались рекомендации о введении поправок к ПДК, учитывающих изменения температуры.

Повышенная влажность воздуха усиливает эффект ряда веществ вследствие образования аэрозолей и гидролиза, способствует нарушению теплоотдачи, увеличивая чувствительность к воздействию вредных веществ.

4. ЗАЩИТА ОТ ТОКСИКАНТОВ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ

4.1. Бытовые токсиканты

Человечество, окружив себя химическими помощниками, постоянно подвергается воздействию токсикантов. Чтобы знать, как защитится от них, необходимо иметь представление о возможном их содержании вокруг себя.

Тяжелые металлы могут содержаться в **красках**. Краска, содержащая свинец, легко обнаруживается по трещинам и характерному шелушению. Тяжелые металлы также могут присутствовать в воде и выхлопных газах автомобилей.

Летучие органические соединения чаще всего являются канцерогенами и тератогенами (особенно — диоксины, фураны). В быту их источниками являются **растворители - моющие** (например, средства для чистки окон на изопропанол (типа «Секунда»), **чистящие и дезинфицирующие вещества, клеи** (специальные клеи, содержащие фенолы, формальдегиды, хлористый винил, этилацетаты, эпихлоргидрины, толуолы (типа «Феникс», «Момент»), **смолы, краски, пестициды**. Опасайтесь растворителей с метилхлоридом (например, в препаратах «Автосмывка» и др.), антисептиков, фунгицидов, клеев, синтетических смол (в них используется пентахлорбензол), протравителей семян с гексахлорбензолом.

Формальдегид выделяется из **прессованных плит** (ДСП), а также из клея. **Синтетические ковры**, дорожки и пледы (из акрилона, нейлона, полиэфира, поливинилхлорида, полиуретана) также содержат формальдегид, входящий в смолы для заключительной

обработки. Известно, что растения способны его перерабатывать.

Строительные работы. **Лаки** на конденсационных смолах (типа паркетного П-257, для мебели Пф-283) выделяют токсичные пары 1—2 месяца после высыхания, а цинко-свинцовистые белила — несколько дней;

Стены и панели из ДСП лучше покрыть герметиком из натуральных смол (типа шеллака). **Линолеум** из поливинилхлорида, как и обои, трубы, покрытия и игрушки из него не использовать — даже импортные (за рубежом изделия из ПВХ запрещены).

Продукты сгорания (CO , NO_2 , SO_2 , ПАУ) обнаруживаются во всех случаях сгорания. В быту следует опасаться табачного **дыма**, плохой вентиляции при работе газовых или плохой вытяжки при растапливании индивидуальных печей; сжигания отходов, листьев, выхода окон на улицу с интенсивным движением.

Асбест применяется как изолятор при настиле полов и покрытии крыш, в облицовочных и огнеупорных панелях. Опасный канцероген. Поражает легкие.

Хлористые соединения содержатся в **хлорсодержащих отбеливателях** и дезинфицирующих веществах (типа «Дихлор», «Гипохлорит натрия», «Дезхлор», «Хлорцин», «Гексахлор»). Хлорзамещенные алкены (три- и тетрахлорэтилены) используются в **химчистках** в качестве растворителей.

Хлористые соединения применяются на станциях **водоподготовки**, следовательно, могут содержаться в питьевой воде.

4.2. Действия антидотов (противоядий) и первая помощь при отравлениях.

В зависимости от пути попадания яда первая помощь может быть различной.

Если яд попал в организм с вдыхаемым воздухом, следует удалить пострадавшего из помещения, где произошло отравление, снять с него одежду, которая может являться дополнительным источником поступления яда. До приезда врача других мероприятий в этом случае, не проводят.

В случае попадания яда на кожу или видимые слизистые оболочки следует немедленно смыть его водой, лучше теплой, с мылом, либо удалить ядовитое вещество механически, не размазывая, ватным тампоном с последующим смыванием водой и обезвреживанием.

Для обезвреживания веществ, разрушающихся в щелочной среде (например, фосфорорганических соединений), используют 5-10 % растворы нашатырного спирта или гидрокарбоната натрия, 2-5 % растворы хлорамина. Некоторые хлорорганические соединения могут быть удалены с кожи органическими растворителями.

При поступлении яда в организм через рот необходимо как можно скорее промыть желудок. Промывание с помощью зонда способствует наиболее полному удалению яда из желудка. Однако, поскольку эта процедура может осуществляться только медицинским работником (врачом, фельдшером, медсестрой), в порядке первой доврачебной помощи и самопомощи рекомендуется удаление яда вызыванием рвоты. Рвота может быть вызвана рефлекторно путем раздражения задней стенки глотки и корня языка, надавливанием на надчревную область или путем применения рвотных средств - раствора апоморфина гидрохлорида. Перед вызыванием рвоты

пострадавшему рекомендуется выпить несколько стаканов бледно-розового раствора перманганата калия. Не следует давать пить солевой раствор при отравлении кислотами, щелочами и другими веществами, вызывающими ожог.

Наряду с механическим удалением яда из желудка применяются иные методы выведения ядов из организмов. Применение антидота позволяет воспрепятствовать воздействию яда на организм, нормализовать основные функции организма или затормозить развивающиеся при отравлении функциональные или структурные нарушения. Антидоты бывают прямого и непрямого действия.

Антидот прямого действия

Прямого действия – осуществляется непосредственное химическое или физико – химическое взаимодействие яда и противоядия.

Основные варианты – сорбентные препараты и химические реагенты.

Сорбентные препараты – защитное действие осуществляется за счет неспецифической фиксации (сорбции) молекул на сорбенте. Результат – снижение концентрации яда, взаимодействующего с биоструктурами, что приводит к ослаблению токсичного эффекта.

Сорбция происходит за счет неспецифических межмолекулярных взаимодействий – водородных и Ван – дер – Ваальсовых связей. Сорбцию возможно осуществлять с кожных покровов, слизистых оболочек, из пищеварительного тракта (энтеросорбция), из крови (гемосорбция, плазмосорбция). Если яд уже проник в ткани, то применение сорбентов не эффективно.

Примеры сорбентов: активированный уголь, каолин (белая глина), окись Zn, ионообменные смолы. Наиболее универсальной является адсорбция активированным углем. Уголь хорошо адсорбирует алкалоиды, гликозиды., многие

жидкие синтетические органические соединения, газы, пары, соли тяжелых металлов. Способ применения: 20-30 г (1-2 столовые ложки) активированного угля размешивают в 100г воды и дают выпить пострадавшему за 5-10 мин до промывания желудка. Замедлить всасывание яда можно с помощью обволакивающих средств (желе, киселя, взвеси крахмала, муки, взбитого яичного белка, молока). Но обволакивающие средства не применяются при отравлении жирорастворимыми ядами (фосфором, анилином и др.).

Химические противоядия – в результате реакции между ядом и противоядием образуется нетоксичное или малотоксичное соединение (за счет прочных ковалентных ионных или донорно-акцепторных связей). Могут действовать в любом месте - до проникновения яда в кровь, при циркуляции яда в крови и после фиксации в тканях.

Примеры химических противоядий:

- для нейтрализации попавших в организм кислот используют соли и оксиды, дающие в водных растворах щелочную реакцию - K_2CO_3 , $NaHCO_3$, MgO .

- при отравлении растворимыми солями серебра (например $AgNO_3$) используют $NaCl$, который образует с солями серебра нерастворимый $AgCl$.

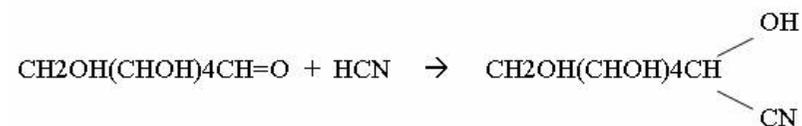
- при отравлении ядами, содержащими мышьяк используют MgO , сульфат железа, которые химически связывают мышьяк.

- при отравлении марганцовокислым калием $KMnO_4$, который является сильным окислителем, используют восстановитель - перекись водорода H_2O_2

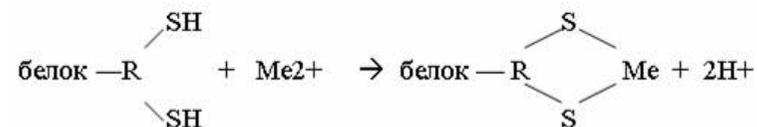
- при отравлении щелочами используют слабые органические кислоты (лимонная, уксусная)

- отравления солями плавиковой кислоты (фторидами) применяют сульфат кальция $CaSO_4$, при реакции получается мало растворимый CaF_2

при отравлении цианидами (солями синильной кислоты HCN) применяются глюкоза и тиосульфат натрия, которые связывают HCN . Ниже приведена реакция с глюкозой:



Очень опасна интоксикация тиоловыми ядами (соединениями ртути, мышьяка, кадмия, сурьмы и др. тяжелых металлов). Тиоловыми такие яды называют по механизму их действия - связыванию с тиоловыми (-SH) группами белков:



Связывание металла с тиоловыми группами белков приводит к разрушению структуры белка, что вызывает прекращение его функций. Результат - нарушение работы всех ферментных систем организма.

Для нейтрализации тиоловых ядов применяются дитиоловые антидоты (доноры SH- групп). Механизм их действия представлен на схеме:

При отравлении метанолом в организме образуются очень токсичные соединения - формальдегид и муравьиная кислота. Они более токсичны, чем сам метанол. Это пример летального синтеза.

Летальный синтез – превращение в организме в процессе метаболизма менее токсичных соединений в более токсичные.

Этиловый спирт C_2H_5OH лучше связывается с ферментом алкогольдегидрогеназой. Это тормозит превращение метанола в формальдегид и муравьиную кислоту. CH_3OH выводится в неизменном виде. Поэтому прием этилового спирта сразу вслед за отравлением метанолом значительно снижает тяжесть отравления.

От правильной и своевременно оказываемой помощи часто зависит не только здоровье, но и жизнь пострадавшего, поэтому оказывать первую помощь нужно только на основе уверенности в своих знаниях.

5. ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИКАНТОВ НА ПРИРОДНЫЕ СИСТЕМЫ

5.1. Ксенобиотический профиль среды и его формирование

Определение ксенобиотического профиля и его составляющих

Из всего многообразия химических веществ для живых организмов значимы лишь те вещества, молекулы которых обладают свойством биодоступности. **Биодоступность** - способность вещества (молекулы) взаимодействовать с живыми организмами немеханическим путем. Как правило, это соединения, находящиеся в газообразном или жидком состоянии, в форме водных растворов, адсорбированные на частицах почвы и различных поверхностях, твердые вещества, но в виде мелко дисперсной пыли (размер частиц менее 50 мкм). Биодоступность ни в коей мере не должна ассоциироваться с токсичностью. Большая часть биодоступных соединений необходима живым организмам для участия в процессах их метаболизма, и потребляется организмами в качестве ресурсов среды обитания. Другая часть, поступая в организм животных и растений, не используются ими как источник энергии, но, действуя в достаточных дозах и концентрациях, способна изменить течение нормальных физиологических процессов. Такие соединения называются чужеродными или ксенобиотиками (от греч. «xenos» - чужой «bios» - жизнь).

Совокупность чужеродных веществ, содержащихся в окружающей среде (воде, почве, воздухе и живых организмах) в форме (агрегатном состоянии), позволяющей им вступать в химические и физико-химические взаимодействия с биологическими объектами

экосистемы составляют ксенобиотический профиль биогеоценоза.

В современных условиях ксенобиотический профиль наряду с температурой, освещенностью, влажностью, является одним из важнейших экологических факторов среды. Он, как и любой другой фактор, может быть описан качественными и количественными характеристиками. Особенностью ксенобиотического профиля является то, что при его оценке необходимо учитывать химсостав не только окружающей абиотической среды, но и чужеродные вещества, содержащиеся в органах и тканях живых существ, поскольку все они рано или поздно потребляются другими организмами (т.е. обладают биодоступностью). Напротив, химические вещества, фиксированные в твердых и нерастворимых в воде объектах (скальные породы, твердые промышленные изделия, стекло, пластмасса и др.), не обладают биодоступностью. И все же их необходимо рассматривать в качестве потенциальных источников формирования ксенобиотического профиля.

Ксенобиотические профили среды, сформировавшиеся в ходе эволюции, можно назвать естественными ксенобиотическими профилями. Они различны в разных регионах Земли и биоценозы, также эволюционно сложившиеся в этих регионах, в той или иной степени адаптированы к соответствующим естественным ксенобиотическим профилям.

Природные катастрофы, а в последние годы и хозяйственная деятельность человека, изменили естественный ксенобиотический профиль многих регионов. Из геологических глубин изымаются и перерабатываются тонны веществ, не включавшихся ранее в геологические круговороты. Химические вещества накапливаются в среде в несвойственных ей количествах и

изменяют естественный ксенобиотический профиль. Эти вещества называются экополлютантами (загрязнителями).

Экополлютант, накопившейся в ксенобиотическом профиле в количестве, достаточном для инициации токсического процесса в биоценозе (на любом уровне организации живой материи), называется экотоксикантом.

Необходимо учитывать, что в реальных условиях на биоценоз действует весь ксенобиотический профиль среды, влияя на биологическую активность отдельного поллютанта. Поэтому в разных регионах (разные ксенобиотические профили, различные биоценозы) количественные параметры трансформации поллютанта в экотоксикант различны.

Формирование ксенобиотического профиля

Формирование ксенобиотического профиля среды определяется, наряду со сложившимися в эволюционном прошлом геохимическими особенностями местности, качественным составом химических элементов и веществ, поступающих в среду в настоящем, а также их количеством. Кроме того, имеет место зависимость формирования от процессов персистирования и трансформации, связанных не только с характеристиками экополлютантов, но и с особенностями конкретного биогеоценоза. Оказывают влияние также физические процессы, способствующие выносу экополлютантов за пределы экосистемы. Источники поступления экополлютантов в среду подразделяются на естественные (природные) и антропогенные.

К числу природных источников биодоступных ксенобиотиков, по данным ВОЗ (1992), относятся: переносимые ветром частицы пыли, аэрозоль морской соли, продукты вулканической деятельности, химические соединения, образующиеся при лесных пожарах, биогенные частицы, биогенные летучие вещества.

Минеральная пыль, в зависимости от происхождения, имеет различный химический состав. Пыль, поднимаемая ветрами, в значительной мере состоит из частиц окиси кремния, в ее состав входят и другие вещества — продукты выветривания горных пород, такие как окислы алюминия и железа, соли кальция. Пыль образованная мельчайшими частицами почвы, кроме минеральных, содержит некоторое количество органических веществ. С дымом лесных пожаров в воздух попадают частицы сажи, то есть углерода, и продукты неполного сгорания древесины — различные органические вещества, в числе которых много фенольных соединений, обладающих мутагенными и канцерогенными свойствами. Вулканическая пыль и пепел содержат некоторое количество растворимых солей калия, кальция, магния. С вулканическими газами в атмосферу попадают окислы серы, азота, углерода, а также хлор.

В период созревания спорангиев мхов и папоротников, цветения высших растений, особенно ветроопыляемых, в приземных слоях воздуха может содержаться значительное количество спор и пыльцы растений. Многие из них обладают аллергенными свойствами и способны вызывать у людей различные аллергические заболевания, которые в этом случае называются поллинозами.

Другим источником ксенобиотиков в среде, значение которого неуклонно возрастает, является деятельность человека (см. раздел 2).

5.2. Персистирование и трансформация экополлютантов в среде

Многочисленные абиотические и биотические процессы в окружающей среде, направлены на элиминацию (удаление) экополлютантов. Многие

ксенобиотики, попав в воздух, почву, воду приносят минимальный вред экосистемам, поскольку время их воздействия ничтожно мало. Вещества, оказывающиеся резистентными к процессам разрушения и, вследствие этого, длительно персистирующие в окружающей среде, как правило, являются потенциально опасными экотоксикантами. К числу веществ, длительно персистирующих в окружающей среде, относятся тяжелые металлы, полициклические полигалогенированные углеводороды (полихлорированные дибензодиоксины и дибензофураны, полихлорированные бифенилы), некоторые хлорорганические пестициды (ДДТ, гексахлоран, алдрин) (табл 5.1.).

Таблица 5.1. Период полуразрушения некоторых ксенобиотиков в окружающей среде

Экополлютант	Период полуразрушения	Среда пребывания
ДДТ	10 лет	Почва
ГХДТ	9 лет	Почва
Атразин	25 месяцев	Вода (pH=7.0)
Фенантрен	138 дней	Почва
Карбофуран	45 дней	Вода (pH=7.0)
Фосфорилтиох олины	21 день	Почва (t +15o C)
Иприт	7 дней	Почва (t +15o C)
Зарин	4 часа	Почва (t +15o C)

Подавляющее большинство веществ подвергаются в окружающей среде различным превращениям -

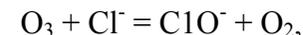
трансформации. Различают два вида трансформации: абиотическую и биотическую.

1. *Абиотическая трансформация* – процессы, происходящие в абиотическом компоненте экосистем. Как правило, идут с малой скоростью. Основными процессами являются *фотолиз, гидролиз, окисление*.

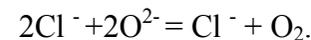
Фотолиз. Свет, особенно ультрафиолетовые лучи, способен разрушать химические связи и, тем самым, вызывать деградацию химических веществ. Фотолиз проходит главным образом в атмосфере, на поверхности почвы и воды. Скорость фотолиза зависит от интенсивности света и способности вещества его поглощать. Ненасыщенные ароматические соединения, например полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), наиболее чувствительны к фотолизу, т.к. активно поглощают энергию света.

Одним из примеров фотолиза является взаимодействие хлора с молекулами озона, следствием которого становится разрушение озонового слоя. Хлор, попадающий в воздух даже в небольших количествах, может оказать заметное влияние на концентрацию озона в верхних слоях атмосферы. Основным источником хлора в атмосфере считаются фреоны — фтор- и фторхлоруглеводороды, например фреон-12, широко используемые в качестве холодильных агентов (от лат. *фригус*—холод). Они используются не только в холодильных установках, но и в многочисленных бытовых аэрозольных баллонах с красками, лаками, инсектицидами. Молекулы фреонов отличаются стойкостью и способны практически без изменений переноситься с атмосферными массами на огромные расстояния. На высотах 15—25 км (зона максимального содержания озона) они подвергаются воздействию ультрафиолетовых лучей и распадаются с образованием атомарного хлора.

Атомарный хлор реагирует с озоном и трансформирует его в обычный кислород:



Образовавшийся монооксид хлора взаимодействует с атомами кислорода и восстанавливает хлор:



Высвобождающиеся атомы хлора вновь реагируют с озоном, вызывая цепную реакцию. Прежде чем хлор окажется связанным с каким-либо другим элементом, например водородом, может произойти разрушение многих тысяч молекул озона.

Свет ускоряет и другие процессы деградации веществ: гидролиз и окисление.

В результате превращения химических веществ в окружающей среде образуются новые вещества. При этом их токсичность иногда может быть выше, чем у исходного агента. Например, в результате фотоокисления паратиона в среде может образовываться параоксон. Токсичность последнего для млекопитающих в несколько десятков раз выше, чем у исходного вещества (рис. 5.1).

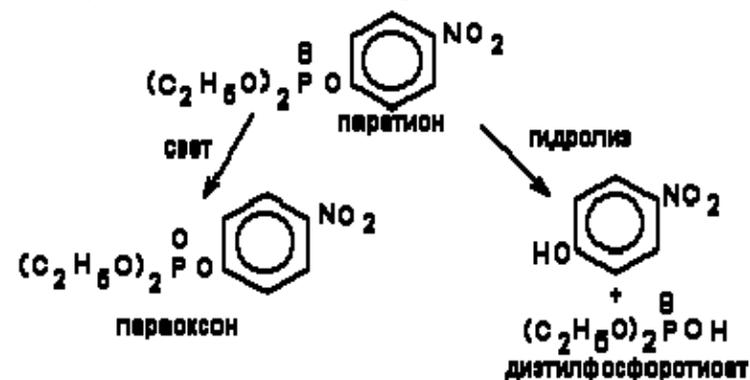


Рисунок 5. 1. Абиотическое превращение паратиона в окружающей среде

Фотохимические превращения в окружающей среде 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты, известного гербицида, может приводить к образованию опасного экополлютанта ТХДД. Многие пестициды (диалкилтиокарбаматы, тиокарбамоилдисульфиды, соли феноксиуксусной кислоты) легко вступают в соединение с нитритами в кислой среде почв. Образующиеся при этом нитрозосоединения, рассматриваются в настоящее время, как возможные канцерогены.

Гидролиз. Вода, особенно при нагревании, быстро разрушает многие вещества. Эфирные связи, например, в молекулах фосфорорганических соединений, высокочувствительны к действию воды, чем определяется умеренная стойкость этих соединений в окружающей среде. Скорость гидролиза также сильно зависит от pH.

Абиотические процессы трансформации чаще всего сопряжены с биотическими процессами.

2. *Биотическая трансформация* – протекает с относительно высокой скоростью, ускорение обеспечивают живые организмы - главным образом бактерии и грибы, которые используют ксенобиотики как питательные вещества. Процесс биотического разрушения идет при участии энзимов. В основе биопревращений веществ лежат процессы окисления, гидролиза, дегалогенирования, расщепления циклических структур молекулы, отщепление алкильных радикалов. Деградация соединения может завершаться его полным разрушением, т.е. минерализацией (образование воды, двуокиси углерода, других простых соединений). Однако, также как и в случае абиотической трансформации, возможно образование промежуточных продуктов биотрансформации веществ, обладающих порой более высокой токсичностью, чем исходный агент. Так, превращение неорганических соединений ртути фитопланктоном может приводить к образованию более

токсичных ртутьорганических соединений, в частности, метилртути.

Подобное явление имело место в Японии на берегах бухты Минамато в 50 - 60х годах. Поступавшая в воду залива ртуть со стоками фабрики по производству азотных соединений, трансформировалась биотой в метилртуть, которая сконцентрировалась в тканях морских организмов и рыбы, служившей пищей местного населения. В итоге у людей, потреблявших рыбу, развивалось неврологическое заболевание, у новорожденных детей отмечались пороки развития. Всего было зарегистрировано 292 случая болезни Минамато, 62 из них закончились гибелью людей.

Таким образом, процесс трансформации веществ в окружающей среде может приводить к образованию более токсичных веществ, чем исходные (вспомните «летальный синтез» в организмах). Это положение относится, прежде всего, к супертоксикантам, т.к. многие вещества все же включаются, после абиотической трансформации в биологические круговороты и входят в состав живых организмов.

Процессы элиминации физической природы (не связанные с разрушением). Для этих процессов характерно изменение концентрации ксенобиотиков в регионе, путем их перераспределения в компонентах среды. К таким процессам относятся:

а) испарение и выпадение осадков. Загрязнитель с высоким давлением пара может легко испаряться из воды и почвы, а затем перемещаться в другие регионы с током воздуха. Это явление лежит в основе повсеместного распространения относительно летучих хлорорганических инсектицидов, таких как линдан или гексахлорбензол.

Оксиды азота и серы, находящиеся в атмосфере, быстро вымываются дождями и попадают на почву в виде слабых растворов азотной, азотистой, серной и сернистой

кислот. Вблизи действующего вулкана (или работающего предприятия) кислотность дождевой воды может стать опасно высокой и подавить рост и развитие растений, водных и почвенных животных.

б) перемещение с токами атмосферы. Атмосферные токи постоянно циркулируют в пределах всей биосферы, увлекая и перенося частицы пыли. Перемещение воздушных масс над поверхностью Земли определяется вращением планеты, неравномерностью нагрева ее поверхности Солнцем, образованием зон пониженного и повышенного давления, рельефом. На разных высотах скорость, направление воздушных потоков сильно различается. Мелкодисперсная пыль (1-10 мкм) длительно сохраняется в воздухе, более крупные пылевые частицы быстрее оседают на почву и в воду в месте образования. При этом, чем выше выброс, тем на большее расстояние рассеиваются поллютанты. Полициклические ароматические углеводороды бензпирен и родственные ему соединения как естественного (главным образом вулканического), так и антропогенного происхождения активно включаются в биосферный круговорот веществ, переходя из одной среды в другую. При этом, как правило, они связаны с твердыми частицами атмосферной пыли.

в) сорбция веществ на взвешенных частицах в воде, с последующим осаждением приводит к их элиминации из толщи воды, но накоплению в донных отложениях. Осаждение резко снижает биодоступность загрязнителя.

г) движение грунтовых вод. Перераспределению водорастворимых веществ способствуют дожди и движение грунтовых вод. Например, гербицид атразин, используемый для защиты широколиственных растений в сельском и парковом хозяйстве США, повсеместно присутствует в поверхностных водах. По некоторым

данным до 92% исследованных водоемов США содержат этот пестицид. Поскольку вещество достаточно стойкое и легко растворимо в воде оно мигрирует и в грунтовые воды и там перемещается.

5.3. Накопление экополлютантов в живых системах

Биоаккумуляция. Многие ксенобиотики способны накапливаться в тканях живых организмов. *Процесс, посредством которого организмы накапливают токсиканты, извлекая их из абиотической фазы (воды, почвы, воздуха) и из пищи (трофическая передача), называется биоаккумуляцией.* Результатом биоаккумуляции являются негативные последствия как для самого организма при достижении поражающей концентрации в критических тканях, так и для организмов, использующих данный биологический вид, в качестве пищи.

Водная среда обеспечивает наилучшие условия для биоаккумуляции соединений. Здесь обитают мириады водных организмов, фильтрующих и пропускающих через себя огромное количество воды, экстрагируя при этом токсиканты, способные к кумуляции. Гидробионты накапливают вещества в концентрациях, порой в тысячи раз больших, чем содержится в воде. Например, превышение концентрации тяжелых металлов в губках, моллюсках, водорослях составляет 1000 – 10 000 раз; кадмия креветками – 175; ДДТ устрицей – 70 000.

Факторы, влияющие на биоаккумуляцию

Склонность экотоксикантов к биоаккумуляции зависит от ряда факторов.

1. Персистирование ксенобиотика в среде. Степень накопления вещества в организме, в конечном счете,

определяется его содержанием в среде. Вещества, быстро элиминирующиеся, в целом, плохо накапливаются в организме. Исключением являются условия, при которых поллютант постоянно привносится в окружающую среду (регионы близ производств и т.д.). Так, синильная кислота, хотя и токсичное соединение, в силу высокой летучести не является, по мнению многих специалистов, потенциально опасным экополлютантом. Правда, до настоящего времени не удалось полностью исключить, что некоторые виды заболеваний, нарушения беременности у женщин, проживающих близ золотодобывающих предприятий, где цианиды используются в огромных количествах, не связаны с хроническим действием вещества.

2. Особенности растворимости ксенобиотика.

Наибольшей способностью к биоаккумуляции обладают жирорастворимые (липофильные) вещества, медленно метаболизирующие в организме. Жировая ткань, как правило, основное место длительного депонирования ксенобиотиков. Так, спустя много лет после воздействия, высокое содержание ТХДД обнаруживали в жировой ткани и плазме крови ветеранов армии США, участников вьетнамской войны. Но многие липофильные вещества склонны к сорбции на поверхностях различных частиц, осаждающихся из воды и воздуха, что снижает их биодоступность. Например, сорбция бензпирена гуминовыми кислотами снижает способность токсиканта к биоаккумуляции тканями рыб в три раза. Рыбы из водоемов с низким содержанием взвешенных частиц в воде аккумулируют большее количество ДДТ, чем рыбы из эвтрофических водоемов с высоким содержанием взвеси.

3. Биоаккумулятивные процессы могут быть избирательно связаны с этапами жизненного цикла организмов. Так, у детенышей тюленя на первом году жизни концентрация загрязняющего вещества в организме

может увеличиваться в десятки раз, в то время как у кормящих матерей, передающих с молоком токсикант детенышам, он может уменьшиться на 90%. Другим примером служат процессы миграции. При миграции на большие расстояния жиры интенсивно используются. Следовательно, ранее накопленная концентрация токсикантов в организме, растет. При этом загрязняющие вещества могут переходить в кровь, поражая важнейшие органы животного, вызывая эффекты, вплоть до летальных. Например, содержание ДДТ в мозге мексиканской летучей мыши в конце миграции увеличилось в 40-160 раз.

4. Биоаккумуляция обладает свойством избирательности и, как выяснилось, по интенсивности накопления токсиканта имеются не только межвидовые различия, но и внутривидовые и даже, внутривидовые. Так, уровень накопления радионуклидов среди отдельных особей, использующих в качестве места питания один биотоп, сильно различалось. Связано это с эволюционными особенностями каждого животного (предпочтение разных мест выпаса, предпочтительное поедание тех или иных частей растений). Сыграл роль также физиологических фактор, выразившейся в избирательности всасывания компонентов пищи в желудке.

Значение биоаккумуляции

Биоаккумуляция может лежать в основе не только хронических, но и отсроченных острых токсических эффектов. Как уже отмечалось, быстрая потеря жира, в котором накоплено большое количество вещества, приводит к выходу токсиканта в кровь. Мобилизация жировой ткани у животных нередко отмечается не только в период миграции, но и в период размножения. В экологически неблагоприятных регионах это может

сопровождаться массовой гибелью животных при достижении ими половой зрелости.

Стойкие поллютанты могут также передаваться потомству. У птиц и рыб - с содержимым желточного мешка, у млекопитающих - с молоком кормящей матери. При этом возможно развитие эффектов у потомства, не проявляющихся у родителей.

Биомагнификация. Химические вещества могут перемещаться по пищевым цепям от организмов-жертв, к организмам-консументам. *Перемещение может сопровождаться увеличением концентрации токсиканта в тканях каждого последующего организма - звена пищевой цепи. Этот феномен называется биомагнификацией.* Особенно характерен для высоко липофильных веществ. Так, для уничтожения комаров на одном из калифорнийских озер применили ДДТ. После обработки содержание пестицида в воде составило 0,02 частей на миллион (ppm). Через некоторое время в планктоне ДДТ определялся в концентрации 10 ppm, в тканях планктоноядных рыб - 900 ppm, хищных рыб - 2700 ppm, птиц, питающихся рыбой - 21000 ppm.

В наземных экосистемах для борьбы с переносчиком «голландской болезни», поражающей вязы, вязовым заболонником *Scolytes multistriatus*, деревья обрабатывали ДДТ. Часть пестицида попадала в почву, где его поглощали дождевые черви и накапливали в тканях. У поедающих преимущественно дождевых червей перелетных дроздов развивалось отравление пестицидом. Часть из них погибала, у других нарушалась репродуктивная функция - они откладывали стерильные яйца. В результате, борьба с заболеванием деревьев привела к почти полному исчезновению перелетных дроздов в ряде регионов США.

5.4. Экотоксикодинамические эффекты

В соответствии с представлением об уровнях организации биологических систем экологию подразделяют на аутэкологию, демэкологию, синэкологию. В соответствии с этим, в экотоксикологии изучаются экологические эффекты на уровне организма, популяции и биоценоза.

1. Уровень организма (аутэкологический) - проявляются снижением резистентности к другим действующим факторам среды, понижением активности, заболеваниями, гибелью организма, канцерогенезом, нарушениями репродуктивных функций и т.д.

2. Уровень популяции (демэкологический) - проявляются гибелью популяции, ростом заболеваемости, смертности, уменьшением рождаемости, увеличением числа врожденных дефектов развития, нарушением демографических характеристик (соотношение возрастов, полов и т.д.), изменением средней продолжительности жизни, культурной деградацией.

3. Уровень биогеоценоза (синэкологический) - проявляются изменением популяционного спектра ценоза, вплоть до исчезновения отдельных видов и появления новых, не свойственных данному биоценозу, нарушением межвидовых взаимоотношений.

В случае оценки экотоксичности лишь одного вещества в отношении представителей только одного вида живых существ, в полной мере могут быть использованы качественные и количественные характеристики, принятые в классической токсикологии (величины острой, подострой, хронической токсичности, дозы и концентрации, вызывающие мутагенное, канцерогенное и иные виды эффектов и т.д.). Однако в более сложных системах, экотоксичность цифрами (количественно) не

измеряется, она характеризуется целым рядом показателей качественно или полуколичественно, через понятия «опасность» или «экологический риск».

В зависимости от продолжительности действия экотоксикантов на экосистему можно говорить об острой и хронической экотоксичности.

Острая экотоксичность. Острое токсическое действие веществ на биоценоз может явиться следствием аварий и катастроф, сопровождающихся выходом в окружающую среду большого количества относительно нестойкого токсиканта или неправильного использования химикатов.

Истории уже известны такие события. Так, в 1984 году в г. Бхопал (Индия) на заводе американской химической компании по производству пестицидов «Юнион Карбайд» произошла авария. В результате в атмосферу попало большое количество пульмонотропного вещества метилизоцианата. Будучи летучей жидкостью, вещество образовало нестойкий очаг заражения. Однако отравлению подверглись около 200 тыс. человек, из них 3 тысячи - погибли. Основная причина смерти - остро развившийся отек легких.

Другой известный случай острой токсикоэкологической катастрофы имел место в Ираке. Правительством этого государства была закуплена большая партия зерна а качестве посевного материала. Посевное зерно с целью борьбы с вредителями подвергалось обработке фунгицидом метилртутью. Однако эта партия зерна случайно попала в продажу и была использована для выпечки хлеба. В результате этой экологической катастрофы отравление получили более 6,5 тыс. человек, из которых около 500 погибли.

В 2000 году в Румынии, на одном из предприятий по добыче драгоценных металлов, в результате аварии

произошла утечка синильной кислоты и цианид-содержащих продуктов. Токсиканты в огромном количестве поступили в воды Дуная, отравив все живое на протяжении сотен километров вниз по течению реки.

Величайшим экологическим бедствием является использование высокотоксичных химических веществ с военными целями. В годы первой мировой войны воюющими странами было использовано на полях сражений около 120 тыс. тонн отравляющих веществ. В результате отравление получили более 1,3 млн. человек, что можно рассматривать, как одну из крупнейших в истории человечества экологических катастроф.

Хроническая экотоксичность. С хронической токсичностью веществ, как правило, ассоциируются сублетальные эффекты. Часто при этом подразумевают нарушение репродуктивных функций, иммунные сдвиги, эндокринную патологию, пороки развития, аллергизацию и т.д. Однако хроническое воздействие токсиканта может приводить и к смертельным исходам .

В большинстве случаев экотоксиколог сталкивается со случаями именно хронической экотоксичности. По сути, хроническое воздействие экотоксикантов - основная проблема экологии.

Механизмы экотоксичности

По-видимому, в каждой экосистеме механизмы экотоксичности могут быть уникальны. В общем, можно выделить **прямое, опосредованное и смешанное действие экотоксикантов.**

Прямое действие - это непосредственное поражение организмов определенной популяции или нескольких популяций (биоценоза) экотоксикантом или совокупностью экотоксикантов данного ксенобиотического профиля среды. Примером веществ с подобным механизмом действия на человека является

кадмий. Этот металл накапливается в организме даже при минимальном его содержании в среде и при достижении критической концентрации инициирует токсический процесс.

Опосредованное - это действие ксенобиотического профиля среды на биотические или абиотические элементы среды обитания популяции, в результате которого условия и ресурсы среды перестают быть оптимальными для её существования.

Многие токсиканты способны оказывать как прямое, так и опосредованное, т.е. смешанное действие. Примером веществ, обладающих смешанным механизмом экотоксического действия, являются в частности гербициды 2,4,5-Т и 2,4-Д, содержащие в качестве примеси небольшое количество 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксин (ГХДД).

В современной литературе приводятся многочисленные примеры механизмов действия химических веществ на живую природу, позволяющие оценить их сложность и неожиданность. Рассмотрим некоторые из них.

1. Прямое действие токсикантов, приводящее к массовой гибели представителей чувствительных видов. Применение эффективных пестицидов приводит к массовой гибели вредителей: насекомых (инсектициды) или сорняков (гербициды). На этом экотоксическом эффекте строится стратегия использования химикатов. Однако в ряде случаев отмечаются сопутствующие негативные явления. Так в Швеции, в 1950-1960 гг. для обработки семян зерновых культур широко использовали метилртутидицианамид. Концентрация ртути в зерне составляла более 10 мг/кг. Периодическое склевывание протравленного семенного зерна птицами привело к тому, что через несколько лет была отмечена массовая гибель

фазанов, голубей, куропаток и других зерноядных пернатых от хронической интоксикации ртутью.

При оценке экологической обстановки необходимо иметь в виду основной закон токсикологии: чувствительность различных видов живых организмов к химическим веществам всегда различна. Поэтому появление поллютанта в окружающей среде даже в малых количествах может быть пагубным для представителей наиболее чувствительного вида. Так, хлорид свинца убивает дафний в течение суток при содержании его в воде в концентрации около 0,01 мг/л, малоопасной для представителей других видов.

2. Прямое действие ксенобиотика, приводящее к развитию аллобиотических состояний и специальных форм токсического процесса. В конце 80-х годов в результате вирусных инфекций в Балтийском, Северном и Ирландском морях погибло около 18 тысяч тюленей. В тканях погибших животных находили высокое содержание полихлорированных бифенилов (ПХБ). Известно, что ПХБ, как и другие хлорсодержащие соединения, такие как ДДТ, гексахлорбензол, диелдрин обладают иммуносупрессивным действием на млекопитающих. Их накопление в организме и привело к снижению резистентности тюленей к инфекции. Таким образом, непосредственно не вызывая гибели животных, поллютант существенно повышал их чувствительность к действию других неблагоприятных экологических факторов. Классическим примером данной формы экотоксического действия является увеличение числа новообразований, снижение репродуктивных возможностей в популяциях людей, проживающих в регионах, загрязненных экотоксикантами, например на территории Южного Вьетнама, загрязненного - диоксинами.

3. Эмбриотоксическое действие экопеллютантов.

Хорошо установлено, что ДДТ, накапливаясь в тканях птиц, таких как краквя, скопа, белоголовый орлан и др., приводит к истончению скорлупы яиц. В итоге птенцы не могут быть высижены и погибают. Это сопровождается снижением численности популяции птиц. Примеры токсического действия различных ксенобиотиков (в том числе лекарственных препаратов) на эмбрионы человека и млекопитающих широко известны.

4. Прямое действие продукта биотрансформации поллютанта с необычным эффектом. Полевые наблюдения за живородящими рыбами (карпозубые) в штате Флорида позволили выявить популяции с большим количеством самок с явными признаками маскулинизации (своеобразное поведение, модификация анального плавника и т.д.). Эти популяции были обнаружены в реке, ниже стока завода по переработке орехов. Первоначально предположили, что стоки содержат маскулинизирующие вещества. Однако исследования показали, что такие вещества в выбросах отсутствуют: сточная вода не вызывала маскулинизацию. Далее было установлено, что в сточных водах содержался фитостерон, (образуется в процессе переработки сырья), который попав в воду реки подвергался воздействию обитающих здесь бактерий и превращался при их участии в андроген. Последний и вызывал неблагоприятный эффект (рис. 5.2).

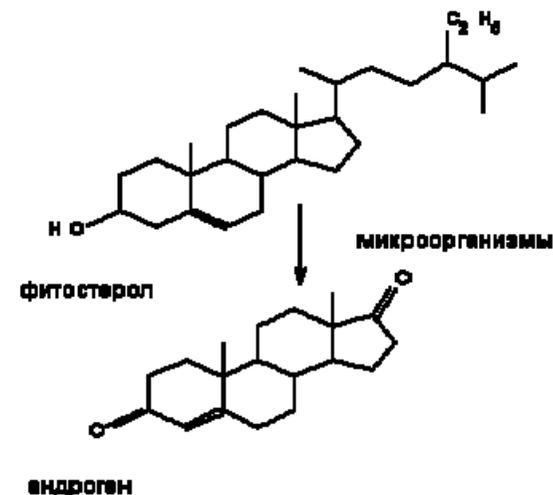


Рисунок 5.2. Превращение фитостерола в андроген при участии микроорганизмов.

Таким образом, взаимодействие ксенобиотика с биотическим компонентом среды (микроорганизмы) может стать причиной существенных популяционных эффектов в биоценозе.

5. Опосредованное действие путем сокращения пищевых ресурсов среды обитания. Для борьбы с вредителями лесного хозяйства, гусеницами елового листовертки-почкоеда в одном из регионов Канады применили фосфорорганический пестицид, быстро деградирующий в среде. В результате резкого снижения числа гусениц от бескормицы погибло около 12 млн птиц.

6. Взрыв численности популяции вследствие уничтожения вида-конкурента. В США после начала применения синтетических пестицидов для борьбы с некоторыми видами вредителей растений стали интенсивно размножаться малочисленные ранее виды клещей-хлопкоедов. Количество опасных видов таких

клещей увеличилось с 6 до 16. Это явление объясняют тем, что в мире насекомых существует сложная система взаимоотношений, и количество особей в популяции растительноядных насекомых зачастую контролируется другими видами, которые либо паразитируют на этих насекомых, либо ведут себя по отношению к ним как хищники. Воздействие пестицидов может оказаться более выраженным на представителей видов-хищников. В итоге - гибель врагов приводит к взрыву численности растительноядных насекомых.

Нетрудно заметить, что приведенные в качестве примеров механизмы экотоксического действия веществ на животных при иных условиях вполне могут реализоваться и в отношении человека.

Список использованной литературы:

1. Безопасность России. Правовые, социально-экономические и научно-технические аспекты. Экологическая диагностика /Под.ред. В.В. Клюева.- М.: МГФ «Знание» Машиностроение, 2000. - 495с.
2. Келина Н.Ю. Безручко Н.В. Токсикология в таблицах и схемах. Ростов на Дону: Феникс, 2006.-142с.
3. Куценко С.А. Основы токсикологии. - СПб, 2002.- 638с.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов – 4-е изд., перераб. И доп. – М.: Высш.шк., 1990.- 352с.
5. Лукашевич О.Д., Колбек М.В. Практические работы по экологии и охране окружающей среды. Методическое пособие. – Томск: Изд-во Томского государственного архитектурно-строительного университета, 2004.-81с.
6. Незнамова Е.Г. Пространственно-временная структура лесных сообществ мелких млекопитающих Томского Приобья автореф. дисс. на соиск. уч.ст. к.б.н. _ Томск –2003.-20с.
7. Розанов С.И. Общая экология: Учебник для техн направлений и специальностей. 3-е изд., стер.- СПб.: Изд-во «Лань», 2003.-288с.
8. Саноцкий И. В. Концепция пороговости реакций живых систем на внешние воздействия и ее следствия в проблеме противохимической защиты биосферы//Всесторонний анализ окружающей природной среды. Труды 1 советско-американского симпозиума.- Л.: Гидрометеиздат, 1975.
9. Стадницкий Г. В., Родионов А. И. – Экология. – М.: «Высш. шк.» – 1988г.
10. Тупикин Е.И. Общая биология с основами экологии и природоохранной деятельности: Учеб. пособие

для сред. профобразования.- 4-е изд., испр. и доп.- М.:
Издательский центр «Академия», 2004.-384с.

11. Хотунцев Ю.Л. Экология и экологическая
безопасность: Учеб. Пособие для студ. Высш. пед. учеб.
заведений.- М.: Изд.центр «Академия», 2002.-480с.