

БАКАЛАВРИАТ И МАГИСТРАТУРА

ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Т. В. Извекова, А. А. Гущин, Н. А. Кобелева



www.e.lanbook.com



**ЭБС
ЛАНЬ**

**Т. В. ИЗВЕКОВА,
А. А. ГУШИН,
Н. А. КОБЕЛЕВА**

ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Под общей редакцией доктора химических наук,
профессора В. И. Гриневича

РЕКОМЕНДОВАНО

*ФУМО по укрупненной группе специальностей
и направлений подготовки «Химические технологии»
в качестве учебного пособия для студентов вузов,
обучающихся по направлению подготовки
«Энерго- и ресурсосберегающие процессы
в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии»*



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
МОСКВА
КРАСНОДАР
2020

УДК 615.9
ББК 52.84я73

И 33 Извекова Т. В. Основы токсикологии : учебное пособие / Т. В. Извекова, А. А. Гущин, Н. А. Кобелева ; под общей редакцией В. И. Гриневича. — Санкт-Петербург : Лань, 2020. — 152 с. : ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-8114-4242-3

Учебное пособие подготовлено на основе требований федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования. Содержит краткий лекционный материал, список литературы и вопросы для самоконтроля. Приведены термины и основные понятия токсикологии, факторы, определяющие токсические эффекты, принципы токсикологического нормирования и классификации вредных веществ.

Предназначено для бакалавров высших учебных заведений, обучающихся по направлению подготовки «Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии» (профиль «Защита окружающей среды и промышленная экология»), «Техносферная безопасность» (профиль «Инженерная защита окружающей среды»), магистрантов по направлению «Техносферная безопасность» (магистерская программа «Промышленная экология и рациональное использование природных ресурсов») и аспирантов направления «Химические науки» (профиль «Экология»).

УДК 615.9
ББК 52.84я73

Рецензенты:

В. Л. СТАРОДУМОВ — доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой гигиены Ивановской государственной медицинской академии;
В. Е. КОГУТ — зам. руководителя Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ивановской области.

Обложка
П. И. ПОЛЯКОВА

© Издательство «Лань», 2020
© Коллектив авторов, 2020
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2020

1. ВВЕДЕНИЕ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

[1–4, 10, 13–14, 30–33, 36, 43, 44]

Как наука в современном понимании этого слова токсикология насчитывает уже более 100 лет.

История становления токсикологии уходит в далекие времена Гиппократа (460–377 гг. до н. э.), Галена (около 130–200 гг.), Парацельса (1493–1541 гг.), Рамаццини (1633–1714 гг.). Предметом их исследований являлись тогда в основном растительные яды, угарный газ (оксид углерода), некоторые металлы.

Изучение последствий воздействия токсичных веществ на организм животных, т. е. экспериментальная токсикология берет свое начало во второй половине прошлого столетия. В России пионером этих исследований был Е. В. Пеликан (1824–1884), за рубежом — Лехман (Lehman (1858–1940)). В 20–30-х гг. в СССР появились первые переводные и оригинальные монографии и руководства по токсикологии, авторами которых были: Гендерсон и Хаггард (Henderson & Haggard — 1930), Штаркенштейн, Рост и Поль (Starckenstain, Rost & Paul — 1929), Церник (Cernik — 1938), Н. В. Лазарев (1938) и др.

Основоположниками токсикологии (в том числе промышленной токсикологии) в нашей стране являются Н. В. Лазарев (1882–1973), Н. С. Правдин (1882–1954).

В настоящее время токсикология является вполне сложившейся, самостоятельной научной дисциплиной. Ведущими организациями в области токсикологии являются Институт токсикологии МЗ РФ (г. Москва), НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН РФ (г. Москва), Санкт-Петербургский санитарно-гигиенический медицинский институт и т. д. Значительный вклад в развитие токсикологии внесли труды И. В. Саноцкого, С. Н. Голикова, Л. А. Тиунова, Н. А. Толоконцева, В. А. Филова, Е. И. Люблиной, А. А. Голубева, И. П. Улановой и др.

Прогрессирующие наука, техника и промышленность, а вместе с ними и число известных химических соединений, непрерывно стимулируют и развитие токсикологии: появляются новые ее разделы (*токсикокинетика, биохимическая, промышленная и экологическая токсикология*), углубляются знания в традиционных отраслях (*токсикометрия, изучение механизмов действия ядов, их биотрансформации, профилактика и лечение интоксикаций*). Это неизбежно приводит и к многообразию научных трактовок рассматриваемых явлений, и в особенности к терминологической неоднозначности. Зачастую один и тот же термин интерпретируется по-разному. В то же время для обозначения одного понятия нередко используются несколько разных терминов. Поэтому далее нами будет использоваться лишь наименее спорная и наиболее широко применяемая **терминология**.

Токсикология (*греч.* toxicon — «яд» и logos — «учение») — наука, изучающая взаимодействие яда и организма.

Данное определение является наиболее общим. Уточняя, можно сказать, что

токсикология — наука, изучающая эффекты и потенциальную опасность действия токсичных веществ на биологические объекты.

Термины «токсичное вещество», «яд», «вредное вещество», «токсин», «токсагент», «загрязняющее вещество», «ксенобиотик» («чуждый животному» — лат.) в дальнейшем мы будем считать тождественными.

Представленные в литературе определения токсичных веществ в целом различаются лишь лексически и являются схожими по своей сути. Ниже приведены некоторые из этих определений, согласно которым **токсичное вещество — это:**

– *вещество, которое при контакте с биологическим объектом может вызвать отклонения от его нормального (естественного) функционирования;*

– *химический компонент среды обитания, по своему количеству (реже — качеству) не соответствующий врожденным или приобретенным свойствам организма;*

– *химический фактор нарушения способности к авторегуляции — гомеостаза;*

– *всякий фактор, имеющий тенденцию нарушать равновесие между индивидом и ОС.*

Явление токсичности (если исключить эндотоксины) представляет собой нарушение равновесия организма с внешней средой, т. е. случай, когда интенсивность химического воздействия превышает адаптационную емкость конкретного биологического объекта. Следовательно, *токсичность является мерой несовместимости вещества с жизнью данного биологического объекта.*

Существует еще достаточно много подходов к определению понятия «токсичность». На наш взгляд, несмотря на кажущуюся простоту, термин «токсичность», очевидно, неоднозначен. Возможно, при его интерпретации необходимо учитывать соответствующий аспект рассмотрения этого понятия (табл. 1.1).

Таблица 1.1

К определению понятия «токсичность»

Аспект	Подход к определению понятия «токсичность»
Химический	Способность химических веществ вызывать нарушения в результате взаимодействия с макромолекулами биологических объектов
Биологический	Явление, основанное на способности живых организмов реагировать на воздействие экзогенных химических соединений
Физиологический	Степень химического воздействия, нарушающего функционирование биологических объектов на различных уровнях
Биохимический	Результат вмешательства ксенобиотиков в течение биохимических реакций, приводящий к нарушению процессов жизнедеятельности
Патологический	Мера химического повреждения тканей и нарушения гомеостаза
Клинический	Степень риска возникновения отравления (заболеваний химической этиологии)
Фармакологический	Выраженность побочного действия лекарств и риск уменьшения широты терапевтического действия
Гигиенический	Критерий вредности (порог вредного воздействия)
Судебно-медицинский	Степень вероятности тяжелого отравления
Экологический	Возможность неблагоприятного влияния на качество объектов окружающей среды
Социальный	Опасность химического загрязнения окружающей среды

Наиболее общее, четкое и лаконичное определение понятия «токсичность» дал Н. В. Лазарев (1964) [2]:

токсичность — есть способность химических соединений оказывать вредное действие немеханическим путем.

Между тем и это определение также не лишено недостатков. Так, оно слишком расширяет толкование термина, ибо не все эффекты токсического действия (например, канцерогенез) можно связать с токсичностью как таковой. С другой стороны, при таком подходе явление неоправданно суживается до свойств вещества, тогда как токсичность есть результат диалектического взаимодействия чувствительности организма и свойств вещества.

Экосистема, как любой целостный организм, как и биосфера в целом, обладает иерархической структурой, что отражает следующая схема (по Миллеру) (рис. 1.1).

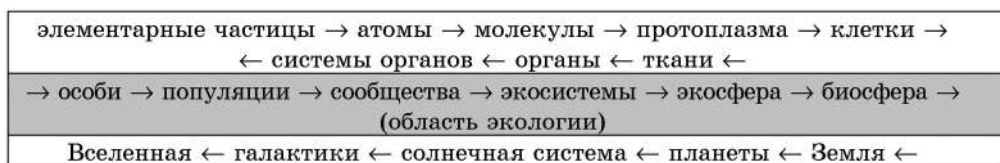


Рис. 1.1

Иерархические уровни экосистем

Установлено, что токсичные вещества могут действовать на любой иерархический уровень экосистемы.

Вещества существенно различаются по токсичности. Чем в меньшем количестве вещество способно вызывать повреждение организма, тем оно токсичнее (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Сравнительная токсичность некоторых веществ для белых мышей
(доза, вызывающая гибель при внутрибрюшинном способе введения)

Вещество	Источник	Токсичность (ЛД ₅₀), мкг/кг
Ботулотоксин	Бактерии	0,0003
Тетанотоксин	Бактерии	0,001
Батрахотоксин	Земноводные	2
Тайпоксин	Змеи	2
Рицин	Растения	3
Тетродотоксин	Рыбы	8
Сакситоксин	Простейшие	9
Латротоксин	Пауки	10
Бунгаротоксин	Змеи	14
Диоксин	Синтетический	200
Курарин	Растения	500
ДФФ	Синтетический	1000
Иприт	Синтетический	8600
Цианид натрия	Синтетический	10 000
Таллия сульфат	Соль	35 000
Атропин	Растения	90 000
Метанол	Синтетический	1 000 000

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

Для обозначения количества вещества, действующего на биологический объект, используют понятие — *доза*. Например, введение в желудок крысе весом 250 г и кролику весом 2000 г токсиканта в количестве 500 мг означает, что животным введены дозы, равные соответственно 2 и 0,25 мг/кг (более подробно понятие «доза» будет рассмотрено ниже).

Более того, показано, что *токсичность* — *эмерджентное свойство*, т. е. эффект воздействия на более высокий уровень экосистем не определяется суммой свойств (эффектов) для низких уровней. Так, например, при отравлении организма некачественной пищей наиболее вероятным эффектом является расстройство желудка, в то время как на клеточном или молекулярном уровне никаких изменений не происходит. Отсюда еще один важный вывод — *токсичные вещества действуют не только на отдельные элементы или уровни биологического объекта, но и на их связи*.

Действие ядов может быть общим и местным. Хотя общее действие развивается в результате всасывания яда в кровь, при этом также может наблюдаться относительная избирательность, выражающаяся в преимущественном поражении тех или иных органов и тканей, например нервная система при отравлении марганцем, кроветворные органы при отравлении оксидом углерода и т. д. При местном действии преобладает повреждение тканей по месту соприкосновения их с ядом: явления раздражения, воспаления, ожоги кожных покровов и слизистых. *Местное действие* может сопровождаться и общими эффектами при постепенном всасывании ядов или продуктов распада тканей.

Различают также *острые и хронические отравления*.

Острые отравления характеризуются:

- относительной кратковременностью действия (обычно не более суток);
- поступлением в организм яда в сравнительно больших количествах (при авариях, ошибочном приеме внутрь, разбрызгивании и т. п.);
- яркими клиническими проявлениями непосредственно в момент поступления или через небольшой (обычно не более нескольких часов) скрытый (латентный) период.

В развитии острого отравления, как правило, различают две фазы: первая — *неспецифическое* действие (головная боль, слабость, тошнота и др.), вторая — *специфическое* действие (например, отек легких при отравлении оксидом азота или распад печени при всасывании тетрахлорметана).

Хронические отравления возникают постепенно, при длительном действии ядов, проникающих в организм в относительно небольших количествах непрерывно, малыми дозами через некоторые промежутки времени или беспорядочно.

Токсикология как наука имеет свои задачи и методы.

Задачи токсикологии весьма многообразны; отметим лишь самые основные:

- токсикологическая оценка химических соединений и их санитарно-гигиеническая и экологическая регламентация — установление соответствующих нормативов (прежде всего, предельно допустимых концентраций);
- регламентация при комбинированном, комплексном и сочетанном действии токсичных веществ;
- исследование механизмов действия яда, патогенеза и судьбы яда в организме, в том числе специфического действия, в различных органах и системах;
- разработка научных основ экстраполяции полученных в экспериментах с животными данных на человека, а также методов прогнозирования (расчетного определения) токсикологических характеристик и др.

В результате воздействия химических веществ на биологические объекты (см. ниже) могут проявляться и специфические, и общетоксические (неспецифические) эффекты. Соответственно и **методы** их исследования делятся на *специфические* и *неспецифические*.

В основе *неспецифических* (интегральных) положен принцип, сущность которого состоит в том, что независимо от точки приложения действия яда нарушение общего состояния организма проявляется в виде неспецифических функциональных сдвигов. Примерами интегральных показателей служат, например, для отдельных организмов — функциональное состояние центральной нервной системы, изменение массы и температуры тела, потребление кислорода и т. д., для экосистем — численность и продуктивность популяций, соотношение видов и др.

Специфические методы направлены на выявление действия, которое характерно (точнее говоря, специфично) для того или иного соединения или класса веществ. Так, например, нарушение кроветворной функции характерно для хронического действия бензола, угнетение некоторых ферментов — для фосфорорганических соединений, паралитическое действие — для трикрезилфосфата и т. д. Для выявления специфического действия используются физиологические, клинические, биохимические и другие методы, позволяющие характеризовать функциональные, структурные или обменные изменения, обусловленные действием яда.

В заключение к вводной части отметим, что при освоении излагаемых далее основ токсикологии неизбежно придется столкнуться с некоторым числом терминов, обыкновенно считающихся чисто медицинскими. Вместе с тем для полного понимания материала достаточно, как правило, знания биологических дисциплин в объеме средней школы. В целом же при изучении токсикологии необходимо быть весьма широко подготовленным, уметь пользоваться знаниями и владеть методами многих наук.

2. КЛАССИФИКАЦИИ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ [1, 4, 5]

Количество известных химических веществ так велико, а характер их биологического действия столь многообразен, что не представляется возможным найти единый принцип, удовлетворительно отражающий связь между какими-либо признаками или свойствами веществ и их биологическим действием. Это не позволяет создать единой и полной классификации веществ, отвечающей всем требованиям токсикологии. Поэтому в первую очередь используют традиционную систематику, предусматривающую деление всех веществ на неорганические и органические, по их химическим и физико-химическим свойствам и др. Данные классификации в дальнейшем лишь перечислены. Несколько подробнее рассмотрены классификации, имеющие непосредственное отношение к токсическому действию веществ.

2.1. Общие классификации

1. *По химическим свойствам.*

2. *По агрегатному состоянию.*

3. *По цели применения:*

- промышленные яды;
- пестициды, ядохимикаты;
- боевые отравляющие вещества;
- лекарственные препараты.

4. *По токсической избирательности:*

- специфические (с избирательным, сильным направленным воздействием);
- неспецифические (общетоксическое, «размазанное» воздействие).

5. *По величине параметров токсикометрии* (см. главу 15).

6. *По виду токсического действия* (табл. 2.1).

В свою очередь, указанные в таблице 2.1 классы веществ также подразделяются на более мелкие, например:

• **нервные яды:**

- нервнопаралитические и судорожные;
- наркотики, поражающие паренхиматозные органов;
- вещества, оказывающие чисто наркотическое действие;

• **кровяные яды:**

- вещества, вызывающие угнетение костного мозга;
- вещества, изменяющие гемоглобин;
- гемолизитики¹ и др.

¹ Гематотоксичность — свойство химических веществ (соединения свинца и меди, мышьяка, фосфора, фенилгидразин, нитробензол, некоторые лекарства), действуя на организм немеханическим путем, избирательно нарушать функции клеток крови или ее клеточный состав (как в сторону уменьшения, так и увеличения числа форменных элементов).

**Классификация веществ
по виду токсического действия [1, 4, 5]**

Группа веществ	Эффект воздействия	Примеры веществ
Нервные (нейротропные)	Нарушение функций центральной и периферийной нервной системы, судороги, паралич	Углеводороды, спирты жирного ряда, анилин, H_2S , тетраэтилсвинец, фосфорорганические соединения
Раздражающие	Поражение верхних и глубоких дыхательных путей	Хлор, NH_3 , SO_2 , NO_2 , туманы кислот, фосген, ароматические у/в
Прижигающие	Поражение кожи и слизистых, нарывы, язвы	Неорганические кислоты и щелочи, некоторые органические кислоты, ангидриды
Ферментные	Нарушение структуры и инактивация ферментов	HCN и ее соли, As и его соединения, соли Hg, фосфорорганика
Печеночные	Структурные изменения ткани печени	Хлорированные у/в, селен, бромбензол, фосфор
Кровяные	Изменение состава и структуры крови	CO , NO_x , гомологи бензола, ароматические смолы, Pb и его соединения
Аллергены	Изменения в реактивной способности организма	Некоторые соединения Ni, производные пиридина, алкалоиды
Мутагены	Воздействие на генетический аппарат клетки	Этилендиамин, соединения Pb, Hg, оксиды этилена, некоторые хлорированные углеводороды
Канцерогены	Образование злокачественных опухолей	3,4-бензпирен, асбест, каменноугольная смола, ароматические амины, азо- и diaзосоединения

2.2. Специальные классификации

1. По характеру возможных биологических последствий (смерть, болезнь, травма и т. п.).
2. По механизму взаимодействия с ферментами².
3. По степени канцерогенной активности.
4. По типу развивающегося уменьшения содержания кислорода в организме.

Специальные классификации весьма узки (исходя уже из названия) и, на наш взгляд, могут представлять интерес только для достаточно ограниченного круга токсикологов и медиков. Поэтому выше лишь перечислены некоторые из этих классификаций. Для более подробного ознакомления с ними необходимо обратиться к соответствующей специальной литературе.

² Фермент — биологический агент, катализирующий большинство химических реакций, лежащих в основе жизнедеятельности клетки и организма.

3. СВОЙСТВА ТОКСИКАНТА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ [2, 4, 6–9, 18, 36, 45]

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

Строение биологических систем, особенности их морфофункциональной организации в значительной степени неизменны в масштабах исторически обозримого времени. В этой связи, поскольку вещество обладает вполне определенными свойствами, оно оказывает на организм (биологическую систему) воспроизводимый с известным постоянством эффект. Изменение свойств действующего фактора (воздействие другим веществом) будет сопровождаться качественными и/или количественными изменениями развивающихся эффектов. *Важнейшим принципом токсикологии является зависимость качественных и количественных характеристик развивающегося токсического процесса от строения действующего вещества.*

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

3.1. Размеры молекулы [7, 9, 36]

Размеры молекулы токсиканта оказывают влияние на его биологическую активность в силу ряда причин.

1. *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 легкие, желудочно-кишечный тракт, иногда и кожу, быстро распределяются в тканях, проходя через гистогематические барьеры³. Однако уже для низкомолекулярных соединений способность проникать через барьеры во многом определяется растворимостью. Гидрофильные молекулы даже с молекулярной массой 50–100

³ Гистогематический барьер — общее название физиологических механизмов, находящихся между кровью и тканевой жидкостью, регулирующих обменные процессы между кровью и тканями, тем самым обеспечивая постоянство состава и физико-химических свойств тканевой жидкости, а также задерживающих переход в нее чужеродных веществ из крови.

обладают ограниченной способностью проникать, например, через слизистые оболочки.

Для высокомолекулярных соединений процесс прохождения через барьерные структуры, как правило, затруднен. С другой стороны, липофильные вещества⁴ порой, несмотря на большие размеры молекул, относительно легко проходят через биологические барьеры. 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.

2. 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 определенную пространственную организацию, активность действующего вещества существенно зависит от его конформации⁵. 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.

3. 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.

Для группы высокомолекулярных веществ (полимеры), однако, также достаточно характерно неспецифическое действие. Оно может быть обусловлено, например, модификацией коллоидно-осмотического давления крови [16].

4. С увеличением размеров молекулы возрастает вероятность взаимодействия токсикантов с биосубстратом⁶ за счет сил Ван-дер-Ваальса (см. ниже).

⁴ Липофильные вещества (от греч. lipos — «жир», filio — «любить») — жирорастворимые вещества (неполярные или слабополярные), хорошо смешиваемые с жирами и растительными маслами. Являются по сути синонимом гидрофобности.

⁵ Конформация — геометрические формы, которые могут принимать молекулы органических соединений при вращении атомов или групп атомов (заместителей) вокруг простых связей при сохранении неизменными порядка химической связи атомов (химического строения), длины связей и валентных углов.

⁶ Субстрат — (от позднелат. substratum — основа, подстилка): 1) в химии — вещество, подвергающееся превращению под действием фермента; 2) в биологии — основа (предмет или вещество), к которой прикреплены животные или растительные организмы, а также среда постоянного обитания и развития организмов (например, питательная среда для микроорганизмов).

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 еще большей степени способствует «прижиманию» лиганда к рецептору, то есть увеличению его афинности⁷. В основном за счет сил Ван-дер-Ваальса нейромедиаторы, гормоны (и другие эндогенные биорегуляторы) взаимодействуют с рецепторным аппаратом клеток, органов, тканей. Однако силы эти, как правило, невелики, и сразу после воздействия происходит диссоциация комплекса биорегулятор — рецептор. Отдельные токсиканты, напоминая строением эндогенные биологически активные вещества, также вступают во взаимодействие с рецепторами, имитируя (агонисты) их эффекты. Такой механизм лежит в основе токсического действия многих алкалоидов (никотина, анабазина и др.), гликозидов, синтетических токсикантов и т. д. Если токсикант имеет существенно большие размеры, чем естественный агонист, то за счет сил Ван-дер-Ваальса осуществляется его прочная фиксация на рецепторе. Это приводит к экранированию рецепторов от действия агонистов, их блоку (антагонисты). Так действуют, например, атропин и курарин на, соответственно, М- и Н-холинорецепторы и т. д. Среди токсичных веществ значительно большее число является антагонистами соответствующих молекул-биорегуляторов.

3.2. Геометрия молекулы токсиканта [7, 9, 36]

Химическая формула, как правило, несет недостаточно информации о свойствах вещества, в частности о геометрии молекулы. Вместе с тем изучение зависимости «строение — активность» в токсикологии возможно только с учетом представлений о пространственной организации молекул токсиканта.

Молекулы веществ могут быть ригидными и гибкими. Ригидные молекулы имеют постоянную пространственную организацию. Это прежде всего вещества, образованные циклическими радикалами, содержащие поливалентные мостиковые связи (алкалоиды, полигалогенированные дибензофураны, бенз(а)пирен и многие другие). Конформация «гибких» молекул, содержащих в структуре алифатические цепи, группы, соединенные простыми связями, всегда неопределенна, за счет постоянного изменения во времени взаиморасположения радикалов. Однако и у этих веществ порой можно выделить предпочтительную конформацию. Так, наиболее вероятна форма молекулы 1,2-дихлорэтана, при которой атомы хлора находятся в наибольшем удалении друг от друга (транс-изомер) (рис. 3.1).

Большое количество химических веществ, отличающихся высокой токсичностью, существует в форме изомеров. Основные формы изомерии — это структурная, оптическая, геометрическая, таутомерия.

⁷Афинность — отражает степень сродства токсиканта к рецептору данного типа. Измерение афинности токсиканта к рецептору, по сути, представляет собой экспериментальное изучение зависимости между количеством вещества, добавляемого в инкубационную среду, и количеством образующегося в результате взаимодействия токсикант-рецепторного комплекса.

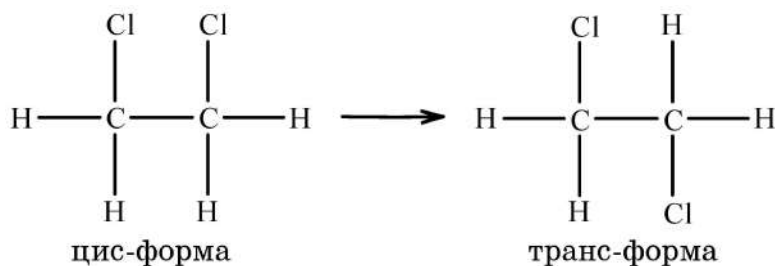


Рис. 3.1

Цис- и транс-форма дихлорэтана

У низкомолекулярных веществ, таких как дихлорэтан, различия пространственной организации изомеров незначительно сказываются на их биологической активности. Как уже указывалось, такие молекулы по большей части вызывают малоспецифичные эффекты: например, нарушение проницаемости возбудимых биологических мембран, образование ковалентных связей с молекулами белков, нуклеиновых кислот и т. д. Значительные различия наблюдаются при действии крупных молекул токсикантов, преимущественно взаимодействующих с определенным образом пространственно организованными специфическими рецепторами для эндогенных биорегуляторов. Так, если оценить размеры большинства известных нейромедиаторов, то выясняется, что молекулярная масса большинства из них лежит в интервале 160–190. Молекулы ацетилхолина и адреналина состоят из 26 атомов, серотонина — 25, норадреналина — 23. Естественно ожидать, что и токсиканты, взаимодействующие с рецепторами этих нейромедиаторов, должны иметь близкие размеры и, следовательно, вполне определенную пространственную организацию. В этом случае роль изомерии в биологической активности веществ возрастает. Аналогичны рассуждения применительно к токсикантам — конкурентным ингибиторам многих ферментов (например, ингибиторам ацетилхолинэстеразы: фосфорорганическим соединениям и карбаматам).

Основные закономерности, определяющие влияние изомерии на токсичность веществ, состоят в следующем.

1. *Чем специфичнее взаимодействие вещества и рецептора, тем отчетливее различия в действии изомеров.* Поскольку токсичность в значительной степени определяется специфичностью взаимодействия токсиканта со структурами-мишенями, имеющими большое значение в поддержании гомеостаза в организме, можно утверждать, что чем выше токсичность вещества, тем существеннее различия биологической активности его изомеров.

2. *Если асимметричный атом в молекуле токсиканта занимает ключевую позицию, определяющую во многом его эффект, то различия в действии изомеров, как правило, существенны.* И напротив, если асимметричный атом находится в положении, не определяющем биологический эффект, то стереоизомеры обладают практически одинаковой токсичностью.

3. *Чем жестче конформация рецептора, тем более выражены различия активности, действующих на него изомеров токсиканта.* Так, структурная гибкость Н-холинорецепторов ганглионарных и нейромышечных синапсов вы-

ражена настолько, что стереоизомеры веществ, взаимодействующих с ними, обладают практически одинаковой активностью.

Различия в токсичности стереоизомеров могут быть связаны не только с особенностями их токсикодинамики, но и токсикокинетики (активный транспорт через мембраны, метаболизм). Так, алкалоид L-скополамин быстро разрушается эстеразой плазмы крови кролика на L-троповую кислоту и тропин (скопин), утрачивая биологическую активность. D-скополамин не разрушается энзимом и поэтому действует значительно дольше.

3.3. Физико-химические свойства вещества [2, 6, 36]

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

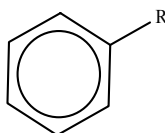
1. Растворимость в воде.

Растворимость токсиканта в воде — необходимое условие его резорбции во внутренние среды организма: *corpora non agunt nisi soluta* (что не растворяется, то не действует). Для того чтобы достичь структуры-мишени, токсикант также должен попасть в водную фазу, так как вода — основа межклеточной жидкости организма. Полярность молекулы воды требует и от токсиканта известной полярности. Поэтому *растворимость вещества в воде зависит от наличия и количества в его молекуле полярных групп и их строения* (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Растворимость некоторых производных бензола в воде (г/100 г; 30°C)

R	-C ₂ H ₅	-J	-Br	-Cl	-CH ₃	-F	-NO ₂	-SO ₃ H
г/100 г воды	не раств.	0,034	0,045	0,049	0,057	0,15	0,19	раств.



Некоторые вещества проявляют свойства кислот или оснований и, следовательно, могут находиться в растворе в протонированной или депротонированной форме, это сказывается на их растворимости (рис. 3.2).

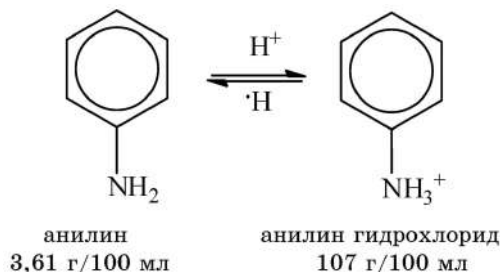


Рис. 3.2

Растворимость анилина и его протонированного производного

Как видно из рисунка 3.2, наличие заряда в молекуле токсиканта существенно сказывается на его способности растворяться в воде, усиливая диполь-дипольное 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. Так, растворимость амидопирина (г/100 г; 37°C) в бензоле составляет 0,81; в топленом сале — 1,7; растительном масле — 2,0; смеси бензола и лецитина (1:1) — 12,6; хлороформе — 120,6.

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 и т. д. (см. главу 14).

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. В этой связи важной для токсикологии характеристикой является коэффициент распределения вещества в средах: масло/вода или гептан/вода. Для некоторых веществ их биологическая активность пропорциональна величине этого коэффициента (табл. 3.2)

Таблица 3.2

**Зависимость токсичности алифатических спиртов
от их жиро- и водорастворимости***

Параметры	CH ₃ OH	C ₂ H ₅ OH	C ₃ H ₇ OH	C ₄ H ₉ OH	C ₅ H ₁₁ OH	C ₆ H ₁₃ OH	C ₈ H ₁₇ OH
ЛД ₅₀ в/в (мМ/кг) Мыши	177	53,7	18,2	5,09	2,09	1,01	0,53
Гемолиз эритроцитов кролика (М)	7,43	4,11	0,80	0,44	0,18	0,06	0,02
Угнетение активности каталазы на 50% (М)	3,6	3,47	2,36	1,95	1,33	—	—

Примечание. * Жирорастворимость увеличивается с увеличением молекулярной массы спирта.

Четкую корреляцию можно проследить лишь в гомологичных рядах токсикантов, при этом оцениваемые эффекты, как правило, неспецифичны (денатурация энзима, нарушение свойств биологических мембран, наркоз, повреждение клетки, смерть).

Для специфического взаимодействия токсиканта со структурой-мишенью растворимость в воде или липидах имеет неупорядоченное значение.

3. Кисотно-основная природа токсиканта.

Многочисленные токсиканты являются слабыми кислотами или основаниями, т. е. могут, в зависимости от pH среды, находиться в протонированной или депротонированной форме. Кислоты, находясь в протонированной форме — незаряженные молекулы, азотистые основания, напротив, представляют собой катионы. В депротонированной форме кислоты представляют собой анионы, а основания — не заряжены. *Сила кислоты или основания определяется способностью к диссоциации, которая характеризуется величиной константы диссоциации (K_a или pK_a — отрицательный десятичный логарифм значения K_a). Чем выше значение pK_a , тем легче осуществляется процесс протонирования вещества.* Основания с высоким значением pK_a — более сильное основание; кислота с высоким pK_a — слабая кислота. Так, диметиламин (pK_a 10,7) — более сильное основание, чем N-метиланилин (pK_a 4,7); фенол (карболовая кислота pK_a 9,9) — более слабая кислота, чем бензойная кислота (pK_a 4,2). Соотношение ионизированной и неионизированной форм токсиканта в среде помимо величины pK_a определяется pH среды. С увеличением pH 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.

Сильные кислоты и щелочи (полностью диссоциирующие в водных растворах) при действии на ткани организма, резко изменяя pH, вызывают денатурацию макромолекул клеток. Этот процесс лежит в основе химического ожога покровных тканей.

3.4. Стабильность в среде

Биологическое действие токсикант может оказывать лишь при условии его достаточной стабильности в окружающей среде и средах организма. Если вещество нестабильно, то развивающийся эффект связан с воздействием продуктов его превращения. Активные в химическом отношении вещества редко становятся непосредственными причинами общетоксического действия. Эти вещества либо уже в окружающей среде вступают в химические реакции, превращаясь в более инертные, но относительно стабильные соединения, либо реагируют с покровными тканями организма (кожей, слизистыми), растрачивая свой химический потенциал на их альтерацию (местное действие).

После попадания в организм большая часть ксенобиотиков с различной скоростью подвергается биотрансформации. Так, при поступлении в желудочно-кишечный тракт пептиды и белковые молекулы (например, тетанотоксин) быстро инактивируются пептидазами и протеиназами. В процессе разрушения токсикантов различного строения участвует и кишечная флора. Метаболизм ксенобиотиков завершается в крови и тканях после их резорбции. Поэтому порой очень трудно решить, какое именно вещество является непосредственно действующим началом развивающегося токсического процесса.

3.5. Химические свойства

Взаимодействие токсиканта с молекулами-мишенями организма подчиняется тем же закономерностям, что и любая другая химическая реакция, протекающая *ex vivo*⁸, и, следовательно, во многом зависит от его химических свойств.

Большинство высокотоксичных 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.

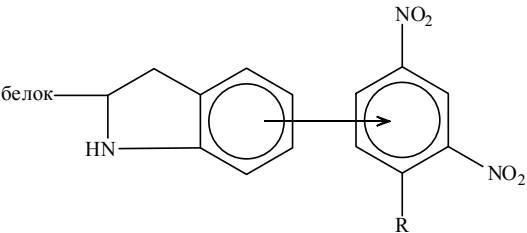
Иногда между токсикантом и молекулой-мишенью образуются прочные связи. В этих случаях разрушить комплекс токсикант — биомишень порой возможно только с помощью других средств, образующих с ядом еще более прочные комплексы. В частности, для восстановления активности ацетилхолинэстеразы, ингибированной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

3.5.1. Типы химических связей, образующихся между токсикантами и молекулами-мишенями организма

При взаимодействии токсиканта с биологическими структурами-мишенями могут образовываться различные типы химических связей (табл. 3.3).

Таблица 3.3

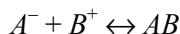
Различные типы связей, формирующихся между токсикантами и молекулами-мишенями организма

Вид связи	Пример	Энергия связи (кДж/моль)
Ионная	белок — $\text{NH}_3^+ \cdots \cdots \text{OOC} - \text{R}$	20
Ковалентная	$\text{белок} - \text{S} - \text{Hg} - \text{R}$ $\text{белок} - \text{O} - \text{P} \begin{matrix} \nearrow \text{R} \\ \searrow \text{R} \\ \parallel \text{O} \end{matrix}$	40–600
Донорно-акцепторная		4–20

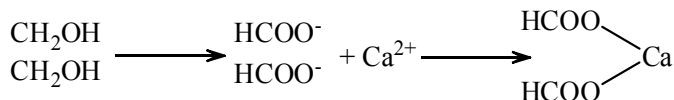
⁸ *Ex vivo* — «вне организма».

Вид связи	Пример	Энергия связи (кДж/моль)
Ион-дипольная	$\text{белок} - \text{NH}_3^+ \cdots \text{O} \begin{array}{l} \nearrow \text{H}^+ \\ \searrow \text{H}^+ \end{array}$	8–20
Диполь-дипольная	$\text{белок}^+ \cdots \text{O}^- - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH}_2 \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array}$	4–12
Водородная	$\text{белок} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdots \text{H} - \text{O} - \text{R}$	4–28
Ван-дер-Ваальса	$\text{белок} - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{R}$	1–4
Гидрофобная	$\text{белок} - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{R}$	1–6

Ионная связь. В водных растворах многие вещества диссоциируют с образованием ионов. Между положительно и отрицательно заряженными ионами токсиканта и эндогенными ионами-мишенями начинают действовать силы электростатического притяжения. Вследствие притяжения возникает химическая связь. Связь такого типа называется электровалентной или ионной. Образованные катионами и анионами вещества не несут электрического заряда.



Токсические последствия подобного взаимодействия в организме развиваются в случае образования нерастворимого в воде комплекса иона-токсиканта с биологически значимым ионом-мишенью. Например, при интоксикации фторидами ион фтора может вступать во взаимодействие с ионом кальция. В итоге образуется нерастворимый фторид кальция. Развивающаяся гипокальциемия имеет определенное значение для развития и проявления интоксикации. Аналогичным образом действует щавелевая кислота, образующаяся в организме в процессе метаболизма этиленгликоля при интоксикации последним:



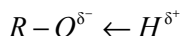
Поскольку степень диссоциации многих веществ в водном растворе существенно зависит от pH среды, количество образовавшихся за счет ионной связи комплексов токсикант — мишень также зависит от этого показателя.

Ковалентная связь. Для образования ковалентной связи взаимодействующие атомы должны иметь на внешней электронной орбите неспаренные электроны. Эти электроны занимают одну и ту же орбиталь, а образовавшаяся общая пара формирует силу притяжения между атомами. В результате образования такой общей пары электронов каждый из взаимодействующих атомов приобретает «завершенный набор» электронов и образовавшееся соединение становится стабильным. Энергия ковалентной связи велика и составляет 200–400 кДж/моль.

Высокая стабильность связи этого типа означает практически необратимый характер присоединения токсиканта к структуре-мишени. Примерами веществ, образующих с биомолекулами подобную связь, являются ФОС (взаимодействуют с серином, входящим в структуру активного центра ацетилхолинэстеразы), иприты (взаимодействуют с пуриновыми основаниями нуклеиновых кислот), а также целый ряд других распространенных токсикантов (метилбромид, метилхлорид, этиленоксид и др.). Вследствие прочности образовавшейся связи разрушение комплекса токсикант — биомишень возможно только с помощью специальных средств (например, реактиваторов ХЭ при интоксикации ФОС). Восполнение содержания поврежденной токсикантом биологической структуры возможно также за счет синтеза ее *de novo*⁹. Так, восстановление активности АХЭ в тканях лабораторных животных, отравленных зоманом, происходит со скоростью синтеза энзима нервными клетками.

Координационная связь — это ковалентная связь, в которой обобществленную пару электронов предоставляет только один из участвующих в связи атомов. Один из атомов является донором, а другой — акцептором электронной пары, поэтому эту связь называют также донорно-акцепторной. Акцепторами часто являются катионы металлов или атомы переходных металлов (Zn, Cu, Fe), входящих в состав молекулы. Таким образом, в частности, оксид углерода взаимодействует с железом гемоглобина, с образованием карбоксигемоглобина.

Водородная связь. Ковалентная связь между атомом водорода и электроотрицательным атомом (кислород, азот, сера и т. д.) более или менее поляризована.



Вследствие этого атом водорода приобретает незначительный положительный заряд. Если вблизи такого атома находится молекула или группа, содержащая анион или электроотрицательный атом, между ними образуется слабая связь, называемая водородной.

Водородная связь может образовываться как между молекулами, так и между атомами внутри молекул. Энергия связи невелика и в водном растворе составляет около 20 кДж/моль. Ее прочность во многом зависит от строения взаимодействующих веществ, в частности от степени электроотрицательности атомов, связанных с водородом. Электроотрицательность атомов возрастает в ряду:

⁹ De novo — «заново».

H =	P <	C =	S =	I <	Br <	Cl =	N <	O <	F
2,1	2,1	2,5	2,5	2,5	2,8	3,0	3,0	3,4	4,0

Водородные связи имеют очень большое значение для поддержания пространственной структуры белков, нуклеиновых кислот и других высокомолекулярных соединений. Вещества, способные разрушать водородную связь, могут нарушать пространственную структуру макромолекул (явление интерколации: встраивание молекул акридина, этидиумбромиды между плоскостями, образуемыми витками спирали молекулы ДНК).

В состав молекул токсикантов также входят группы, способные участвовать в образовании водородных связей. Если эти группы (Х-Н) являются структурными элементами «активного» радикала токсиканта, то они участвуют в образовании сложной связи вещества с молекулой-мишенью. Поскольку водородные связи являются по сути электростатическими, их сила ослабевает в присутствии веществ, обладающих свойствами диэлектриков («неэлектролитов»).

Связи Ван-дер-Ваальса. Форма электронного облака молекул квазистабильна, то есть не изменяется до тех пор, пока на нее не действуют внешние силы. Под влиянием электромагнитных полей электронные облака молекул деформируются. При этом безразлично, вызвано ли появление деформирующих сил воздействием внешних полей или поле сформировано близлежащими ионами, диполями, аполярными молекулами. Степень деформированности электронного облака зависит от энергетических характеристик воздействующих полей и поляризуемости самой молекулы. Способность электронного облака к деформации (поляризуемость) зависит от размеров молекулы. У больших молекул она больше, чем у малых, поскольку сместить электроны, находящиеся на значительном удалении от ядра атома, легче.

Деформирующее воздействие полей превращает неполярные молекулы в диполи, так как центры максимальной плотности положительного и отрицательного зарядов молекулы несколько разъединяются в пространстве. Сформировавшийся диполь называют индуцированным, или временным, поскольку он перестает существовать сразу после прекращения действия деформирующих сил. Две близлежащие неполярные молекулы могут взаимно индуцировать образование временных диполей и таким образом взаимодействовать друг с другом. Силы взаимодействия, формирующиеся между временными диполями, называются силами Лондона-Ван-дер-Ваальса. Энергия образующейся связи мала, однако она существенно возрастает при увеличении числа участков контакта между взаимодействующими молекулами. Со стороны токсиканта это могут быть ароматические, гетероциклические, алкильные радикалы; со стороны рецептора — неполярные участки молекул аминокислот (лейцин, валин, аланин, пролин и др.). Вклад каждой $-CH_2-$ группы алкильной цепи во взаимодействие оценивается в 2–4 кДж/моль. При тесном контакте больших неполярных молекул энергия связи может достичь очень больших величин. Поэтому при образовании комплекса токсикант — биомшень силы Ван-дер-Ваальса могут обеспечивать очень прочную фиксацию ксенобиотика. Действующая сила, ответственная за формирование связи, обратно пропорциональна седьмой степени расстояния

между взаимодействующими молекулами. Поэтому она не может обеспечить притяжение молекул токсиканта, свободно циркулирующих в биосредах, к рецептору. В этом процессе первостепенную роль играют силы электростатического взаимодействия. Однако после того как контакт между токсикантом и рецептором осуществился, силы Ван-дер-Ваальса обеспечивают его ориентацию и плотную фиксацию.

Гидрофобное взаимодействие. Гидрофобные связи формируются в водной среде, когда молекулы взаимодействующих веществ контактируют друг с другом неполярными (гидрофобными) участками. В отличие от взаимодействия Ван-дер-Ваальса и донорно-акцепторного взаимодействия, которые также формируются при взаимодействии неполярных групп, образование гидрофобных связей обусловлено свойствами воды, без участия которой взаимодействие происходить не может. В соответствии с теорией молекулы воды связаны друг с другом водородными связями, образуя трехмерную структуру (кластер), напоминающую структуру льда. На границе поверхности, разделяющей неполярную молекулу и молекулы воды, образование такой структуры затрудняется. При контакте двух неполярных молекул, растворенных в воде, общая площадь поверхности, разделяющей воду и эти молекулы, уменьшается. Вследствие этого мобилизуется часть молекул воды, организованных в кластер. В противоположность всем другим химическим связям и взаимодействиям гидрофобная связь, таким образом, обусловлена преобразованием растворителя (воды), а не растворенных взаимодействующих веществ. Движущей силой образования связи является рост энтропии целостной системы растворитель — растворенные молекулы. Структурная организация гидрофобных, взаимодействующих молекул возрастает (уменьшение энтропии), но при этом существенно дезорганизуется (энтропия возрастает) структура растворителя (воды).

Гидрофобные связи имеют большое значение при взаимодействии неполярных молекул ксенобиотиков с клеточными и внутриклеточными мембранами, для образования их комплексов с белками, при этом возможно нарушение конформации макромолекул.

В процессе взаимодействия низкомолекулярного вещества с биомолекулой практически всегда формируется несколько типов связей (рис. 3.3), поскольку молекула токсиканта, как правило, включает полярный (иногда даже ионизированный) и неполярный фрагменты.

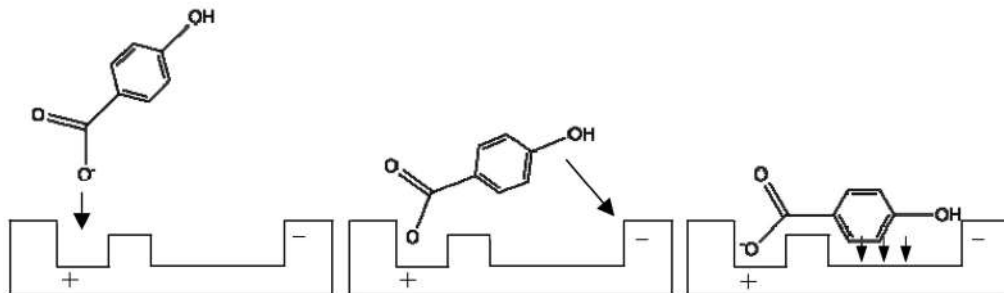


Рис. 3.3

Этапы взаимодействия молекулы токсиканта с биомолекулой

Ионные связи, за счет которых осуществляется притяжение молекулы к биомишени, мало специфичны (аналогично ион-дипольному и диполь-дипольному взаимодействию). Взаимодействие между неполярными группами также неспецифично. Однако, если в структуре мишени (например, рецепторе для эндогенных биорегуляторов) полярные и неполярные группы пространственно организованы, между этими участками и особыми участками молекулы токсиканта образуются специфичные связи, обусловленные пространственной организацией молекулы токсиканта. Такое взаимодействие можно сравнить с ориентацией намагниченных стрелок в магнитном поле. После ориентации молекулы с помощью ионного (диполь-дипольного) взаимодействия между ней и рецептором формируется тесный контакт, и образуются связи за счет водородных сил и сил Ван-дер-Ваальса. Образующийся комплекс тем более прочен, чем более комплементарна молекула токсиканта рецептору.

4. ФАКТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЯДА И ОРГАНИЗМА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ [10, 13, 39, 44, 46, 47]

При анализе последовательности событий, определяющих развитие токсического эффекта, прежде всего, необходимо обратить внимание на участие в этом процессе следующих групп факторов:

- факторы, связанные с химическими и физико-химическими свойствами самого яда;
- факторы, обусловленные биологическими особенностями организма;
- факторы окружающей среды.

4.1. Факторы, связанные с химическими и физико-химическими свойствами самого яда

4.1.1. Связь «яд — рецептор» [39]

Если токсический эффект является местным (т. е. развивается либо до всасывания яда в кровь, либо становится ярко выраженным после всасывания), то он определяется кинетикой и механизмом взаимодействия между ядом и рецептором (как местом приложения яда). Термин «рецептор» был введен П. Эрлихом и охарактеризован как *определенный участок крупных молекул*.

Рецепторами могут быть:

- ферменты (например, ацетилхолинэстераза);
- аминокислоты (гистидин);
- витамины;
- гормоны¹⁰.

Среди функциональных групп этих молекул активными в отношении токсичных веществ могут быть сульфгидрильные, аминогруппы, гидроксильные, карбоксильные, фосфорсодержащие.

Существует зависимость между характером действия токсичного вещества и прочностью его связи с рецептором (табл. 4.1).

Чем больше энергия этой связи, тем сильнее специфическое действие яда.

Таблица 4.1

Энергия связи и специфичность действия яда

Тип связи	Энергия связи, кДж/моль	Пример
Ковалентная	200–500	Специфическое действие, например блокировка гидроксильных групп в активных центрах эстераз
Ионная	20–40	
Водородная	8–20	Неспецифическое действие, например наркотическое, общая слабость, головная боль
Ван-дер-Ваальса	2–4	

¹⁰ Гормон — активное химическое вещество, которое вырабатывается в организме специализированными клетками, тканями или органами и оказывает влияние на деятельность других органов и тканей.

4.1.2. Химическая структура — эффект [39, 44, 46]

Не существует общих закономерностей типа «токсичность — структура соединения», однако некоторые правила, действующие в рамках определенных классов соединений или гомологических рядов, установлены:

– *правило Ричардсона*: в гомологическом ряду углеводородов токсичность возрастает. Это правило применимо для веществ алифатического ряда, спиртов (кроме метилового), однако оно не подтверждается для рядов ароматических соединений;

– *правило кратных связей*: токсичность органических соединений возрастает с увеличением числа ненасыщенных связей, например от этана ($\text{CH}_3\text{—CH}_3$) к этилену ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) и далее к ацетилену ($\text{CH}\equiv\text{CH}$);

– *правило разветвленных цепей*: токсичность органических веществ снижается с увеличением разветвленности цепи. Это правило справедливо для многих линейных и циклических углеводородов и спиртов (известно, например, что изогептан и изооктан менее ядовиты, чем гептан и октан, пропиловый и бутиловый спирты — более сильные наркотики, нежели изопропиловый и изобутиловый, и т. п.);

– замыкание цепи углеродных атомов ведет к увеличению силы действия углеводородов (пары циклопропана, циклогексана, цикlopentана и их гомологов действуют сильнее, чем пары соответствующих метановых углеводородов — пропана, пентана, гексана);

– введение в молекулу гидроксильной группы обычно ослабляет силу действия соединения в связи с увеличением его растворимости (так, например, спирты менее токсичны, чем соответствующие углеводороды);

– изменение характера действия (как правило, возрастание токсичности) наблюдается при введении в молекулу атомов галогенов, метильных, амино- и нитрогрупп. Так, введение в молекулу органических соединений хлора и фтора придает им раздражающие свойства и, как правило, увеличивает их токсичность.

4.1.3. Физико-химические свойства — токсический эффект [46, 47]

Токсический эффект существенно зависит от физико-химических свойств вещества:

– растворимость вещества и токсический эффект связаны неоднозначно. Растворимость влияет не только на скорость проникновения веществ, но и на характер действия. Так, при исследовании зависимостей «растворимость — токсический эффект» в «водной» части организма и в «органической» («липидной») установлено, что чем больше растворимость вещества в липидах, тем ярче выражено его нейротропное¹¹, в частности наркотическое, действие. Действительно, чем выше коэффициент распределения масло — вода, т. е. отношение растворимости в липидах к растворимости в воде, тем больше связывается яд не с кровью, а с тканями, богатыми липидами (в данном случае с нервной тканью);

¹¹ Нейротропное — оказывающие действие на нервную систему — центральную и периферическую.

– с увеличением *летучести* растет концентрация вещества в воздухе и, следовательно, его опасность;

– *агрегатное состояние* влияет на характер вредного действия и скорость его проявления. Так, известно, что металлическая ртуть в виде жидкости почти не токсична, но очень опасна в виде паров;

– и др.

4.2. Факторы, обусловленные биологическими особенностями организма (видовые, генетические, возрастные, половые, влияние биоритмов)

4.2.1. Биоритмы [48]

Временной фактор, определяющий токсический эффект и связанный с внутренними «биологическими часами», до самого последнего времени не привлекал внимание токсикологов.

Между тем уже достаточно давно было известно, что у каждого биологического объекта существуют так называемые *биоритмы* — *колебания активности внутренней среды организма, имеющие различные периоды и отличающиеся по амплитуде*. Наиболее выраженными являются колебания сезонные и суточные (циркадные).

Ниже (табл. 4.2) приведен пример, иллюстрирующий различия в степени проявления фармакологического эффекта у мышей в разное время года.

Таблица 4.2

Экспериментальное обоснование существования биоритмов

Время года	Препарат, доза, характер воздействия	Время до засыпания, мин	Время сна, мин
Зима	а) Мединал (0,175 г/кг) – гипнотическое действие	66	360
	б) Кофеин (4 мг/кг) – возбуждающее действие	104	317
Весна	а) То же	56	470
	б)	79	470
Лето	а) То же	93	242
	б)	87	384
Осень	а) То же	120	190
	б)	156	177

Этот пример наглядно свидетельствует о наличии сезонных биоритмов (в данном случае о большей предрасположенности мышей к засыпанию весной относительно осени).

Данный факт очень важен для токсикологов. Так, токсикологические эксперименты на животных, осуществляемые с целью обоснования предельно допустимых концентраций, приходится по причине существования сезонных биоритмов проводить в сумме по три-четыре месяца на протяжении всего года. Более того, когда в первом эксперименте не удастся «попасть» на минимально действующую, пороговую концентрацию, опыт повторяют в следующем году.

Не менее важное значение для реакций взаимодействия организма и яда имеют и биоритмы с суточной периодичностью.

Сегодня известно достаточно много примеров существования суточных биоритмов, оказывающих, в частности, влияние на эффективность действия токсичных веществ.

Вот некоторые из них:

- максимальное количество радионуклидов в щитовидной железе человека наблюдается весной, а минимальное — летом;

- в период с 15 до 3 ч в печени происходит накопление гликогена, а в период с 3 до 15 ч — его расходование;

- максимальное количество сахара в крови имеет место приблизительно в 9 ч утра, а минимальное — в 18 ч (отсюда — существующая рекомендация врачей для диабетиков принимать лекарственные препараты, например инсулин, утром);

- внутренняя среда клеток в первой половине суток (с 3 до 15 ч) кислая, а во второй (с 15 до 3 ч) — щелочная;

- уровень кровяного давления ниже всего в 9 ч утра, а выше всего в 18 ч;

- содержание гемоглобина в крови максимально в 11–13 ч, минимально — в 16–18 ч;

- в ночное время суток организм менее устойчив к вирусам, действию токсичных веществ, излучениям (т. е. большинство лекарств лучше принимать на ночь) и т. д.

Несмотря на то что существование биоритмов доказано, вопросы токсикологии, связанные с их изучением, в настоящее время практически не разрабатываются.

4.2.2. Пол

Вопрос о влиянии половых особенностей организма на характер и степень проявления токсического эффекта относится, по-видимому, к числу наименее выясненных. Соответствующие данные (статистические, полученные на людях в условиях случайных отравлений, так же, как и результаты экспериментов на животных) очень противоречивы. Так, *известно, что к одним ядам или группам ядов значительно более чувствительными являются женские особи (это характерно для многих органических ароматических соединений и др.), к другим (нейротропные препараты и т. д.) — мужские*. Экспериментально показано, например, что при хроническом отравлении белых мышей при ежедневных инъекциях под кожу по 0,1–0,2 мл 30%-ного этилового спирта к концу второй недели погибли 84% самцов и только 30% самок.

Сложность проблемы обусловлена объективной сложностью самой постановки исследований, где важную роль играют такие факторы, как продолжительность наблюдений (в особенности в условиях хронического отравления), индивидуальная и видовая чувствительность, статистическая репрезентативность и др.

4.2.3. Возраст [47, 48]

Влияние возраста на проявление токсического эффекта при воздействии на организм различных ядов также не является однозначным: одни вещества оказываются более токсичными для молодых особей, другие — для старых. *В качестве самого общего вывода по результатам экспериментов на животных можно сказать, что молодые и старые особи чаще всего более чувствительны к воздействию вредных веществ, чем половозрелые, взрослые животные.*

В целом проблему возрастной чувствительности к ядам можно охарактеризовать словами Н. В. Лазарева: «Вопрос о возрастной чувствительности к ядам должен ставиться „не вообще“, не абстрактно, ибо нет оснований общего для всех ядов решения. Это не значит, что нет никакой надежды на установление более широких обобщений. Это значит лишь, что эти обобщения, как всегда, должны основываться на фактах и требовать в различных случаях соответствующего неодинакового объяснения».

4.2.4. Видовая чувствительность [1, 5, 44, 48, 49]

Факт различной видовой чувствительности к ядам давно известен. Знание особенностей возникновения и протекания интоксикаций¹² у различных видов живых организмов важно, прежде всего, потому, что данные о токсичности тех или иных веществ, получаемые при исследовании их действия на животных, в большинстве случаев должны быть экстраполированы на человека.

В настоящее время установлено, что видовое различие биологических объектов по отношению к ядам прежде всего зависит от особенностей обмена веществ. Важное (а иногда и определяющее) значение имеют также следующие факторы: степень сложности и дифференцированность центральной нервной системы, уровень развития регуляторных механизмов физиологических функций, продолжительность жизни, масса, особенности кожных покровов и т. д.

4.2.5. Индивидуальная вариабельность

Тот факт, что различные представители одного и того же вида, пола и возраста на одну и ту же дозу яда реагируют неодинаково, — хорошо известен.

В основе большой вариабельности индивидуальной чувствительности к ядам лежит биохимическая индивидуальность. Именно поэтому огромное значение в токсикологии имеет репрезентативность¹³ исследуемых объектов и статистическая обработка результатов.

¹² Интоксикация — отравление организма образовавшимися в нем самом или поступившими извне токсическими веществами.

¹³ Репрезентативность — важнейшее свойство той или иной выборки информации, состоящее в отражении (представлении) ею особенностей всей генеральной совокупности.

4.3. Факторы окружающей среды [48, 50]

4.3.1. Температура

Токсический эффект ядов, изучавшийся в различных температурных условиях, в общем случае проявляется по-разному. Тем не менее для большинства веществ в определенной зоне он оказывался наименьшим и усиливался как при повышении, так и при понижении окружающей температуры.

Следует отметить также, что *воздействие измененной температуры внешней среды на теплокровных животных и человека почти всегда оказывается вторичным. Первичным является изменение функционального состояния — нарушение терморегуляции, потеря воды, изменение дыхания и кровообращения и т. п.*

4.3.2. Барометрическое давление

Исследования в этой области находятся в зачаточном состоянии. Примеры влияния повышенного барометрического давления на действие токсических агентов пока неизвестны, хотя, несомненно, гипербария, вызывающая изменения многих физиологических функций, не может не влиять на эффект взаимодействия яда и организма.

Опубликованы данные, что понижение барометрического давления до 500–600 мм рт. ст. усиливает токсическое действие монооксида углерода, что, однако, не позволяет сделать более широкие обобщения.

4.3.3. Время воздействия

Одно и то же вредное вещество в одной и той же дозе может быть введено в организм быстро и медленно, в полной дозе и дробно. Во всех случаях токсический эффект часто оказывается различным.

Первым количественным обобщением в этом вопросе применительно к веществам, поступающим через дыхательные пути, является формула Габера:

$$\omega = C \times \tau,$$

где ω — уровень токсического эффекта; C — концентрация яда; τ — время его воздействия.

Известно, однако, что эта формула справедлива лишь для некоторых веществ (в частности, ароматических углеводородов) и только в определенных пределах, когда время и концентрация не слишком велики и не слишком малы.

Хьюбнер (Heubner) разделил все вещества на две группы: *хроноконцентрационные* яды и *концентрационные*. Типичными примерами хроноконцентрационных веществ, токсический эффект при воздействии которых существенно зависит от фактора времени, являются фосген, яды, блокирующие ферментные системы, и др. К ядам, при воздействии которых токсический эффект от времени практически не зависит, относятся HCN, многие летучие наркотики, местноанестезирующие вещества — кураре, кокаин. Обобщение Хьюбнера также весьма условно и имеет значение в тех случаях, когда проникновение яда в организм происходит очень быстро и с постоянной скоростью.

В целом же вопрос о соотношении между тремя переменными ω , C и t чрезвычайно сложен и неоднозначен.

Кроме того, большое влияние на токсический эффект оказывает также «прерывистость» воздействия. *Непрерывным* считают воздействие, когда концентрация яда в течение всего времени поступления остается постоянной. Если же периоды вдыхания яда чередуются с интервалами вдыхания чистого воздуха в определенной закономерности, такое воздействие называют *прерывистым*. Наконец, в случае, когда концентрация яда во время его воздействия изменяется беспорядочно, воздействие называют *интермиттирующим*. То есть прерывистое воздействие является частным случаем интермиттирующего. В интерпретации этих явлений также нет однозначности.

5. СТАДИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ С БИОЛОГИЧЕСКИМ ОБЪЕКТОМ

Последовательность взаимодействия токсичного вещества с биологическим объектом схематично изображена на рисунке 5.1.

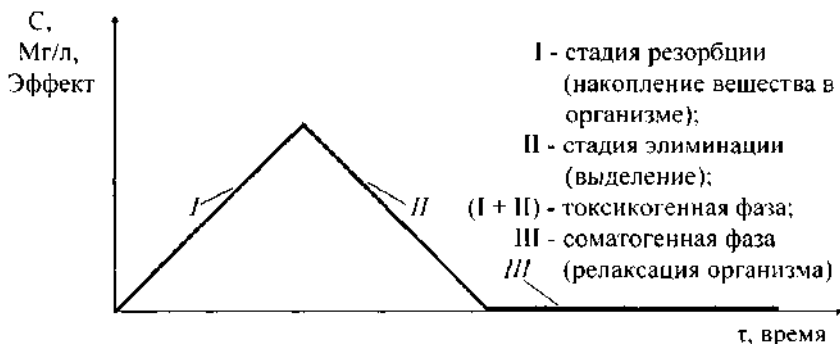


Рис. 5.1
Стадии взаимодействия токсичных веществ
с биологическим объектом

К токсикогенной фазе обычно относят специфические проявления действия яда на организм, а к соматогенной, наступающей после разрушения или удаления токсического агента, — формирование основных симптомов отравления, включая компенсаторные реакции и восстановительные процессы. Такое деление на две клинические фазы, введенное Е. А. Лужниковым в 1982 г., является, очевидно, условным. Действительно, известно, что компенсаторные механизмы могут включаться в патологический процесс уже в самом начале его развития, когда токсикогенный фактор еще продолжает действовать, поэтому отнесение их целиком к соматогенной фазе представляется спорным.

Длительность каждой фазы зависит от многих факторов — условий ввода-вывода, мест накопления веществ в организме и т. д. Обобщая, можно выделить 3 варианта (рис. 5.2) развития эффекта во времени:

- эффект нарастает и убывает пропорционально концентрации вещества (рис. 5.2, кривая 1);
- эффект снижается, несмотря на сохранение высокой концентрации яда на биологической мишени (рис. 5.2, кривая 2);
- развитие эффекта отстает от нарастания концентрации и проявляется после определенного латентного периода (рис. 5.2, кривая 3).

Кинетика токсического эффекта как раздел токсикокинетики в настоящее время разработана недостаточно. Большинство токсикокинетических моделей (см. главу 14) связано с исследованием зависимости концентрации яда в биологических средах организма от времени воздействия. Между тем токсический эффект не всегда напрямую связан лишь с количеством вещества на биологической мишени.

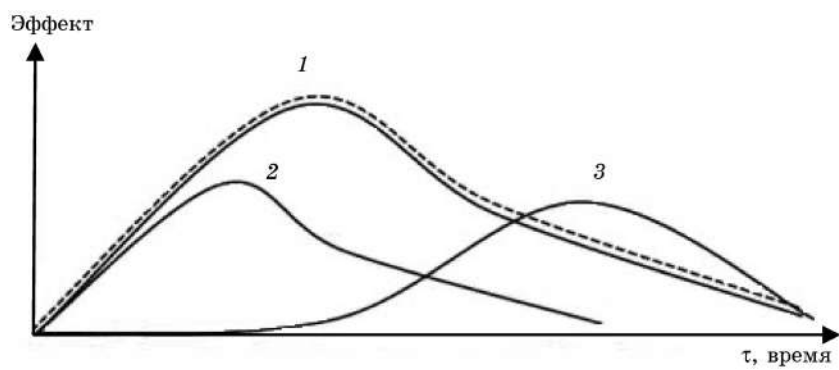


Рис. 5.2
Варианты развития токсического эффекта с течением времени

6. ГОМЕОСТАЗ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ [13, 17, 51–56]

Одним из наиболее существенных методологических вопросов в токсикологии является вопрос о критериях вредного действия. Он еще более важен и спорен, когда речь идет об экологическом (а не о санитарно-гигиеническом) нормировании, не основывающемся на принципе антропоцентризма.

Уже давно признано, что изолированное рассмотрение объектов внешней среды не достигает цели интерпретации наблюдаемых эффектов. Опубликовано много работ, доказывающих необходимость комплексной оценки среды обитания человека, среди которых особо отметим монографию Н. В. Лазарева [13].

Тем не менее, регламентация мигрирующих в ОС веществ все еще проводится по интегральным химическим, а не по биологическим и медицинским (и не по совокупным экологическим) показателям, что наносит ущерб здоровью населения и влечет экономические потери.

В основе действующих санитарных стандартов (и всей системы оценки токсичности и опасности) лежит концепция пороговости действия ядов. Ее теоретической базой являются представления о гомеостазе и толерантности биологических объектов.

Наиболее часто понятие гомеостаза отождествляется с «постоянством внутренней среды», т. е. применяется в том классическом понимании, в котором его дал Клод Бернар.

❖ **Гомеостаз** — способность биологического объекта поддерживать относительное постоянство своих характеристик при изменении внешних условий, т. е. способность к авторегуляции.

Для отдельных живых организмов — это способность сохранять состав внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций. Поясним это определение схемой (рис. 6.1).

Оптимальное значение функции биологического объекта $\eta_{\text{опт}}$, которое поддерживают гомеостатические механизмы, колеблется в относительно небольшом интервале — так называемом гомеостатическом плато (на рис. 6.1 — между пунктирными линиями) — и соответствует некоторому диапазону значений доз (концентраций) воздействия.

Рассмотрим два крайних случая:

1) $C < C'_{\text{лим}}$; $D < D'_{\text{лим}}$.

Содержание вещества в организме крайне мало и недостаточно для его нормального функционирования. Так, суточная потребность в хrome для человека составляет 150–200 мкг [55, 56]. При недостатке хрома наблюдается угнетение роста, поражения роговицы, ломкость волос и ногтей и т. д.

2) $C > C_{\text{лим}}$; $D > D_{\text{лим}}$.

Содержание вещества в организме настолько велико, что он не справляется с его переработкой и наступают его необратимые изменения. При этом биологические последствия (токсические эффекты) могут быть самыми разными.

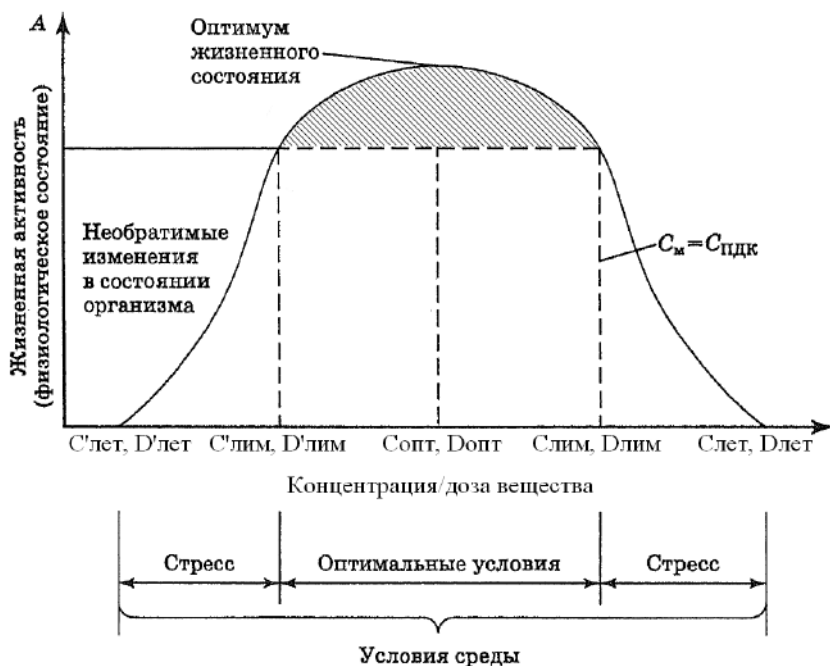


Рис. 6.1

Схема к определению понятий «гомеостаз» и «толерантность»

Заштрихованная область — оптимальное значение функции биологического объекта; Слет, Слим, Сопт, См, Спдк — соответственно летальная, лимитирующая, оптимальная, максимальная, предельно допустимая концентрации [17].

Величины $C'_{\text{лим}}$ и $C'_{\text{лим}}$ ($D'_{\text{лим}}$ и $D_{\text{лим}}$) называются *пределами толерантности* (сопротивляемости, резистивности) биологического объекта относительно действия токсичных веществ.

Механизмы толерантности могут быть общими и частными. Первые проявляются при воздействии на биологический объект любыми ксенобиотиками; вторые — характерны лишь для определенных групп химических веществ. Механизмы толерантности могут осуществляться на различных иерархических уровнях организации живых саморегулирующихся систем (табл. 6.1).

Так или иначе, необходима их интеграция в зависимости от масштаба воздействия на уровне как минимум целостного организма, а в широком смысле — на уровне всей экосистемы.

Таким образом, биологический объект устойчив к действию токсичных веществ в том случае, когда не превышены пределы его толерантности. Реальный риск необратимых изменений при их превышении заставляет назначать так называемые области запаса (см. главу 6) при нижнем и верхнем пределах (заштрихованы на рис. 6.1). При этом концентрацию (дозу) токсичного вещества ($C'_{\text{лим}}$ ($D'_{\text{лим}}$)) можно назвать *необходимой*, а ($C_{\text{лим}}$ ($D_{\text{лим}}$)) — *предельно допустимой*.

**Механизмы толерантности
на различных иерархических уровнях экосистем**

Уровень	Примеры механизмов толерантности
Организменный	Толерантность организма обеспечивается совокупностью механизмов, протекающих на всех уровнях при регулирующем влиянии ЦНС и гормонов
Органный (системный)	Ускорение метаболизма ядов в крови, инактивации в печени и связывания белками; ограничение диффузии газов в легких; ускорение выделения почками; повышение сопротивляемости гистогематических барьеров
Клеточный	Физико-химическое связывание ядов в клетке, повышение устойчивости белков цитоплазмы и синтез белков
Рецепторный	Уменьшение или увеличение популяции рецепторов, изменение их чувствительности
Молекулярный	Индукция ферментов, ответственных за обезвреживание ядов или ингибирование ферментов, обуславливающих их активацию

7. КОНЦЕПЦИЯ ПОРОГОВОСТИ ДЕЙСТВИЯ [19, 46, 57]

На основе понятий «гомеостаз» и «толерантность» формулируется **концепция пороговости действия опасных факторов**, в том числе токсичных веществ.

❖ *Существует минимальная концентрация (доза) вещества в объекте окружающей среды, при действии которой в нем (при конкретных условиях поступления вещества и стандартной статистической группе биологических объектов) возникают изменения, выходящие за пределы физиологических реакций, или скрытая, временно компенсируемая патология¹⁴.*

Концепция пороговости токсического действия чрезвычайно важна. Она предполагает высокое качество ОС и полную безопасность для биологического объекта при условии загрязнения этой среды ниже определенного уровня.

Главным порогом многие считают порог (предел) хронического действия Lim_{ch} (см. главу 8), который приближен к ПДК. Поэтому одним из источников ошибки при установлении санитарного стандарта является вариабельность¹⁵ биологических объектов и их характеристик, в особенности в отношении порогов действия ядов.

Первая причина такой ситуации — недостаточность самой вероятностной оценки биологического события, вторая — недостаточная определенность самого понятия «вредное действие».

Ошибка при установлении ПДК приводит к крайне неблагоприятным результатам. При этом опасно как завышение, так и занижение ПДК, так как последнее, помимо отрицательных экономических (а значит, и социально-гигиенических) последствий, может вызвать и прямые биологические эффекты, связанные с дефицитом содержания веществ во внешней среде (рис. 6.1).

Действительно, «вредное действие» (и, следовательно, критерии вредности) не всегда может быть оценено однозначно. Они должны отличаться для разных условий поступления вещества в организм, разных категорий (контингентов) населения, целей применения и др. То есть должны различаться стандарты для рабочей зоны и мест постоянного проживания населения, для лечебных воздействий и т. п. (см. главу 8).

Вопрос о возможности установления порога вредного действия для химических соединений не вызывает сомнения у большинства авторов, а ранее (см. обзоры Н. С. Правдина — 1934 г., Н. В. Лазарева — 1938 г.) — в этом вообще не сомневался никто. В настоящее время этот вопрос остается спорным в отношении мутагенов и бластомигенов¹⁶. Не был он решен и в 1970 г. на Ме-

¹⁴ Патология — болезненное отклонение от нормального состояния или процесса развития.

¹⁵ Вариабельность — изменчивость организмов, заключающаяся в том, что потомки одних родителей или принадлежащие к одному и тому же виду или расе отличаются друг от друга, отклоняются от «типа».

¹⁶ Бластомиген — вещество, приводящее к возникновению опухолей.

ждународном симпозиуме по данной проблеме, созданном Американской ассоциацией гигиенистов.

Между тем пороговость действия вредных факторов (в том числе и радиационных) обосновывается теоретически, исходя из отличий живого организма от неживого (непрерывный обмен веществом и энергией с внешней средой, постоянное восстановление своей структуры, постоянное изменение организма в направлении приспособления к внешней среде, в том числе и в процессе репродукции).

Запишем следующее выражение:

$$D_r = D_0 - (D_{\text{excr}} + D_{\text{met}}),$$

где D_r — доза токсичного вещества, достигшая рецептора; D_0 — доза токсичного вещества, введенная в биологический объект; D_{excr} и D_{met} — дозы токсичного вещества, соответственно выделенные из объекта и обезвреженные в процессе продвижения яда к рецептору. Даже из этого упрощенного выражения следует вывод о пороговости эффекта действия, так как при относительно постоянной устойчивости объекта, т. е. при условии, что $(D_{\text{excr}} + D_{\text{met}})$ не уменьшается пропорционально уменьшению D_0 , разность $[D_0 - (D_{\text{excr}} + D_{\text{met}})]$ становится больше нуля начиная лишь с некоторого значения $D_0 = D_{\text{кр}2}$. Экспериментальные данные показывают, что это условие соблюдается.

С концепцией пороговости действия тесно связан принцип реакции на уровне целостности организма. Имеется в виду, что «простое» связывание яда рецептором не означает биологически существенного реагирования с ним. Так, на изолированных эритроцитах человека было показано, что связывание мембраной клетки ионов свинца до определенного предела не ведет к увеличению выхода в инкубационную среду калия и гемоглобина. Таким образом, перестройка молекул может происходить без явных функциональных изменений биологического объекта. Возникновение «биологически существенного» эффекта зависит от «значимости» субстрата в жизнедеятельности клетки, наличия запасного метаболического пути, эффективности реакции приспособления и восстановления (активация ферментов, ускорение обмена веществ и др.). Повреждение развивается только тогда, когда скорость этого процесса (инактивация¹⁷, дегенерация¹⁸ и др.) превышает скорость процессов приспособления и восстановления. Указанные явления, кстати, хорошо изучены при фракционированном применении ионизирующей радиации, и именно эти факты лежат в основе представлений о пороговости прямого действия радиации [19].

Пороговость вредного действия внешних факторов очевидна также при анализе множества экспериментальных кривых «доза — эффект».

Необходимо отметить, что существуют и сторонники беспороговой («линейной») теории токсического действия. Они полагают, что встреча даже одной молекулы химического раздражителя с одной молекулой, к примеру нуклеиновой кислоты, может породить дефектный клон клеток, способный перейти к по-

¹⁷ Инактивация — потеря или уменьшение активности чего-либо.

¹⁸ Дегенерация — процесс разрушения клеток или органов.

томству. Многие авторы до сих пор считают, что генез мутаций или модификаций по сути не может иметь порога, ибо речь идет о реакциях, происходящих на уровне молекул, входящих в состав хромосом. На этом уровне любые количества экзо- или эндогенных токсикантов способны якобы вызвать значительную, иногда роковую, перестройку.

Их оппоненты говорят об абсурдности этого утверждения, поскольку, полагают они, если даже какое-то число молекул токсичного вещества «прорвется» через барьеры систем защиты, оно не сможет вступать в реакцию с биосубстратом, пока не достигнет определенного энергетического предела.

Практический аспект описанных споров вряд ли можно переоценить: речь идет о возможности или невозможности установления ПДК для веществ, оказывающих мутагенное или бластомогенное действие¹⁹.

Многие токсикологи идут по пути полного исключения выраженных бластомогенов из производственной среды. К таким веществам в настоящее время отнесены 6 продуктов в США (Список TVL1, 1972): бензидин, β-нафтиламин, нитрозодиметиламин, β-пропиолактон, 4-диметиламиназобензол и диметилсульфат; 9 веществ в Германии (Список МАК-Verte 1, 1972): 4-аминодифенил, мышьяк, асбест, бензидин, бензол, бериллий, хром, 2-нафтиламин и никель.

Данный подход невозможен по многим причинам, например:

- невозможность запрета добычи и переработки нефти, каменного угля, производства и укладки асфальта;
- невозможность обнаружения бесконечно малых количеств веществ аналитическими методами.

Таким образом, существует два подхода к определению понятия *«вредное действие»*:

1) *«повреждающее» действие*: здесь в качестве порогов указываются показатели явной патологии: воспаление, дегенерация, наркобиоз, нарушение функций, наркотические или судорожные симптомы и т. д.;

2) *любая реакция на внешнее воздействие*.

Оба подхода имеют очевидные изъяны. Наиболее корректным является следующий подход.

1. Приоритет медицинских показаний, имеющих строгое научное обоснование. Последнее возможно при соблюдении условия № 2.

2. Определенные условия научного исследования: репрезентативность, статистические группы (достаточный набор видов животных, возможность воспроизведения опытов, определение «информационного шума»); обоснование переноса данных на человека (вероятностная обработка результатов и оценка явлений, массовые социологические исследования соотношения условий производства, быта и состояния здоровья) и др.

3. Четкая формулировка понятий. Наиболее перспективным и точным на сегодняшний день, по-видимому, следует считать следующее.

¹⁹ Бластомогенное действие — способность лекарственных средств вызывать злокачественные новообразования. Если у лекарственных средств выявляют такое побочное действие, его тут же запрещают к клиническому применению.

Порог вредного действия вещества — 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 Lim_{ac} , порог хронического действия — символом Lim_{ch} [57].

Характеризуется следующими признаками:

- изменения достоверно (с доверительной вероятностью $\alpha \geq 0,95$) отличаются от контроля и выходят за пределы (среднеквадратическое отклонение $\pm 2\sigma$) физиологических колебаний показателя для данного вида животного для данного времени года;

- достоверных ($\alpha \geq 0,95$) изменений по сравнению с контролем нет; наблюдаются скрытые нарушения равновесия с внешней средой (сужение возможности адаптации), выявляемые, например, при помощи функциональных или экстремальных нагрузок (реакции выходят за $\pm 2\sigma$ соответствующей нормы);

- изменения достоверно ($\alpha > 0,95$) отличаются от контроля, находятся в пределах физиологической нормы, однако устойчиво сохраняются в экспериментах на животных — более 1 мес.

Эти признаки являются неотъемлемым дополнением и расшифровкой концепции пороговости действия, сформулированной нами выше.

Отметим, что в целом концепция пороговости имеет бесчисленное множество опытных свидетельств. Между тем для некоторых факторов воздействия и видов эффектов (чаще всего генетических) порог токсического действия, по-видимому, отсутствует. Это справедливо для некоторых химических веществ и жестких излучений. В этом случае возникновение токсических эффектов в биологических объектах носит случайный (вероятностный, стохастический) характер. Детерминированные же эффекты, характерные для подавляющего числа факторов воздействия (в том числе и для подавляющего числа химических веществ), соответствуют концепции пороговости действия. *В настоящее время эта концепция является теоретической основой нормирования (установления ПДК) содержания токсичных веществ в ОС.*

8. ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ТОКСИКОМЕТРИИ. НОРМИРОВАНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЙ ПРИРОДНЫХ ОБЪЕКТОВ [4, 6, 8, 42, 46, 53, 57–61]

8.1. Система ПДК

Полностью устранить загрязнение ОС невозможно. Весь вопрос в том, чтобы соответствующие воздействия не выходили за пределы толерантности и гомеостатических способностей биологических объектов. Эта задача в настоящее время решается в основном благодаря нормированию загрязнений ОС. Наиболее полно в настоящее время разработана система санитарно-гигиенического нормирования химических загрязнений, иногда называемая также системой ПДК.

Первые значения ПДК для воздуха рабочей зоны были определены в 1925 г. В 1949 г. были установлены ПДК некоторых веществ для атмосферного воздуха.

Наиболее общее и полное определение предельно допустимой концентрации дано И. В. Саноцким в 1971 г.

***Предельно допустимая концентрация** химического соединения во внешней среде — такая концентрация, при действии 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 или психических заболеваний (в том числе скрытых и временно компенсируемых) или изменений в состоянии здоровья, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, обнаруживаемых современными методами исследования сразу или в отдаленные сроки жизни настоящего или последующих поколений.*

Основанием для установления ПДК является концепция *пороговости вредного действия веществ*.

Именно это определение должно быть и в большинстве случаев является базой для используемых в настоящее время определений нормативов системы ПДК, приводимых ниже. Отметим лишь, что американский аналог — TLV (*Threshold limit value* — величина порогового предела) — существенно отличается от указанного определения:

– TLV — это уровень воздействия, которому могут подвергаться почти все рабочие при повторном ежедневном воздействии без эффекта. Имеется в виду, что поскольку существует широкая вариабельность в индивидуальной чувствительности, небольшой процент работающих может испытывать дискомфорт при концентрациях некоторых веществ на уровне или ниже предельных величин. Еще меньший процент рабочих может иметь повреждения более серьезные, вызывающие аггравацию²⁰ предшествующего заболевания, или приводящие к профессиональному заболеванию (TLV, list, 1973).

²⁰ Аггравация — преднамеренное преувеличение тяжести фактически имеющихся болезненных симптомов и субъективных болезненных ощущений. В отличие от симуляции в основе аггравации лежит действительно болезненное расстройство.

Очевидно, что определение ПДК по Санocchi, приведенное выше, значительно конкретнее и строже.

Ниже даны определения наиболее широко используемых нормативов системы ПДК.

1) $\text{ПДК}_{\text{рз}}$ — предельно допустимая концентрация химического вещества в воздухе рабочей зоны, мг/м^3 . Эта концентрация при ежедневной (кроме выходных дней) работе в пределах 8 ч (или другой продолжительности, но не более 41 ч в неделю) в течение всего рабочего стажа не должна вызывать заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследования в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений. Численное значение $\text{ПДК}_{\text{рз}}$ используется при классификации опасности веществ (табл. 8.3) [20].

2) $\text{ПДК}_{\text{мр}}$ — предельно допустимая максимальная разовая концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м^3 . Эта концентрация при вдыхании в течение 30 мин не должна вызывать рефлекторных (в том числе субсенсорных) реакций в организме человека.

3) $\text{ПДК}_{\text{сс}}$ — предельно допустимая среднесуточная концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м^3 . Эта концентрация не должна оказывать на человека прямого или косвенного воздействия при неопределенно долгом (годы) вдыхании [21].

(Для одного и того же вещества $\text{ПДК}_{\text{рз}} > \text{ПДК}_{\text{мр}} \geq \text{ПДК}_{\text{сс}}$.)

4) $\text{ВДК}_{\text{рз}}$ (ОБУВ) — временная допустимая концентрация (ориентировочный безопасный уровень воздействия) химического вещества в воздухе рабочей зоны, установленная расчетным путем, мг/м^3 (временный норматив — 2 года).

5) $\text{ВДК}_{\text{ав}}$ (ОБУВ) — временная допустимая концентрация (ориентировочный безопасный уровень воздействия) химического вещества в атмосферном воздухе, установленная расчетным путем, мг/м^3 (временный норматив — 3 года) [22].

6) $\text{ПДК}_{\text{хл}}$ — предельно допустимая концентрация химического вещества в воде водоема хозяйственно-питьевого и коммунально-бытового водопользования, мг/л . Эта концентрация не должна оказывать прямого или косвенного влияния на организм человека в течение всей его жизни и на здоровье последующих поколений и не должна ухудшать гигиенические условия водопользования [23].

7) $\text{ПДК}_{\text{рх}}$ — предельно допустимая концентрация химического вещества в воде водоема, используемого для рыбохозяйственных целей, мг/л [24].

8) $\text{ВДК}_{\text{в}}$ (ОБУВ) — временная допустимая концентрация (ориентировочный безопасный уровень воздействия) химического вещества в воде, установленная расчетным путем, мг/л (временный норматив — 3 года) [25].

9) $\text{ПДК}_{\text{п}}$ — предельно допустимая концентрация химического вещества в пахотном слое почвы, мг/кг . Эта концентрация не должна вызывать прямого или косвенного отрицательного влияния на прикасающиеся с почвой среды и здоровье человека, а также на способность почвы к самоочищению [26].

10) $\text{ВДК}_{\text{п}}$ (ОДК) — временная допустимая концентрация (ориентировочная допустимая концентрация) химического соединения в почве, установленная расчетным путем, мг/кг (временный норматив — 3 года) [27].

11) ПДК_{пр} (ДОК) — предельно допустимая концентрация (допустимое остаточное количество) химического соединения в продуктах питания (в англоязычной литературе — maximum permissible levels — MPL, т. е. максимально допустимый уровень — МДУ), мг/кг.

Это такие количества веществ в продуктах питания, которые не могут вызывать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья контингентов населения, потребляющих эти продукты, или отрицательно влиять на последующие поколения.

При установлении ПДК необходим комплексный учет следующих признаков (критериев):

- а) органолептического (вкус, запах, цвет и т. д.);
- б) общесанитарного (учитывающего способность экосистемы и ее составляющих к самоочищению);
- в) санитарно-токсикологического (учитывающего пределы толерантности и гомеостаз).

Во всех случаях величины ПДК должны устанавливаться по так называемому *лимитирующему признаку вредности* (ЛПВ), т. е. наиболее выраженному для данного вещества из указанных выше. Поэтому в справочной литературе рядом с величиной ПДК всегда должен указываться лимитирующий признак вредности. В отечественных справочниках это, к сожалению, большая редкость.

За рубежом в качестве параметров токсикометрии используются аналогичные показатели. Отметим лишь, что наряду с «мг/м³» (единицей, наиболее часто применяемой в нашей и некоторых других европейских странах) для величин ПДК_{рз}, ПДК_{мр}, ПДК_{сс} и соответствующих им ВДК (ОБУВ) широко используются единицы типа «ppm» (part per million) или «ppb» (part per billion) — объемные части на миллион или миллиард.

Переход от одних единиц к другим осуществляется следующим образом:

$$\text{ПДК (мг/м}^3\text{)} = \text{М}/22,4 \cdot \text{ПДК(ppm)} \text{ и } \text{ПДК(ppm)} = 22,4/\text{М} \cdot \text{ПДК(мг/м}^3\text{)},$$

где М — грамм-моль вещества.

8.2. Параметры токсикометрии

Помимо ПДК существует еще целый ряд параметров токсикометрии. Ниже приведены наиболее широко используемые.

8.2.1. Летальная концентрация и доза

Летальная концентрация — $\text{CL}_{i^{21}}(\text{мг/м}^3)$ — и *летальная доза* — $\text{DL}_{i^{22}}$ (мг/кг), где индекс *i* означает процент гибели подопытных животных при определенной экспозиции (условиях введения) и определенном сроке последующего

²¹ CL_{50} — это такая концентрация вещества, при ингаляционном действии которой в течение 2 (4) ч и последующем наблюдении в течение 3 нед. наступает гибель 50% подопытных теплокровных животных.

²² DL_{50} — то же при однократном введении веществ в желудок, брюшную полость или нанесении на кожу (стандартные условия проведения экспериментов для получения параметров токсикометрии).

наблюдения. При этом время экспозиции (для CL_j) или условия введения (для DL_i), а также срок последующего наблюдения указываются дополнительно. Дозы выражаются в единицах массы или объема вредного вещества на единицу массы животных (мг/кг, мм/кг).

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. В этом контексте 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 — ΔDI) — 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 — ΔWI) — 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 сут).

8.2.2. Эффективная концентрация и доза

Эффективная концентрация — CE_i (мг/м³) — и *эффективная доза* — DE_i (мг/кг) — концентрация и доза, приводящие к возникновению определенного токсического эффекта. Например, CN_{50} (DN_{50}) концентрация (доза), вызывающая наркоз у 50% подопытных животных.

Рядом с величинами CE и DE , естественно, всегда должен указываться вид токсического действия (возникающего эффекта).

8.2.3. Среднее летальное и эффективное время

Среднее летальное (TL_i) и *эффективное* (TE_i) время — время, за которое при стандартных условиях испытаний у i процентов подопытных животных соответственно наступает летальный исход или возникает определенный токсический эффект.

Известно, что при увеличении количества наблюдений за счет индивидуальной чувствительности величины с индексом «0» (например, CL_0 или DL_0) имеют тенденцию к снижению, а параметры с индексом «100» (например, CL_{100} или DL_{100}) — к возрастанию. Поэтому наиболее статистически корректными являются величины, характеризующие соответствующие эффекты (гибель, наркоз, заболевание и т. д.) для половины подопытных животных (например, CL_{50} или DL_{50}), а такие параметры, как CL_0 и CL_{100} , DL_0 и DL_{100} , CE_0 и CE_{100} , TE_0 и TE_{100} , приводимые в справочной литературе, носят условный характер, поскольку они не имеют статистической значимости.

8.2.4. Пределы хронического, специфического и острого действия

Пределы (пороги) хронического, специфического и острого действия —

Lim_{ch} (chronic), Lim_{sp} (specific), Lim_{ac} (acute).

Так, Lim_{ac} — предел (порог) однократного острого действия — минимальная концентрация (доза) вещества, вызывающая изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций. Биологический показатель воздействия, по изменению которого установлен порог, указывается в скобках — например, $\text{Lim}_{\text{ac}}(2)$ — и имеет цифровые обозначения.

Аналогичны определения порогов хронического (Lim_{ch}) и специфического действия (Lim_{sp}), отличающиеся лишь типом и уровнем токсического эффекта.

В литературе часто приводятся также значения:

– Lim_{ir} — порог раздражающего действия на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз, мг/м^3 , цифровые обозначения указываются в применении к Lim_{ac} . Величины порога раздражающего действия для человека приведены по субъективным ощущениям в течение 1 мин; в случае изменения экспозиции время указывается дополнительно.

– Lim_{olf} — порог ощущения запаха, мг/м^3 .

Зоны действия:

– зона острого (однократного) действия:

$$Z_{\text{ac}} = \text{CL}_{50} / \text{Lim}_{\text{ac}};$$

– зона специфического действия:

$$Z_{\text{sp}} = \text{Lim}_{\text{ac}} / \text{Lim}_{\text{sp}};$$

– зона хронического действия:

$$Z_{\text{ch}} = \text{Lim}_{\text{ac}} / \text{Lim}_{\text{ch}};$$

– зона биологического действия:

$$Z_{\text{biol}} = \text{CL}_{50} / \text{Lim}_{\text{ch}}.$$

Указанные параметры токсикометрии можно условно расположить в последовательности, схематично отражающей соотношение между уровнем биологического действия и величиной параметра (рис. 8.1).

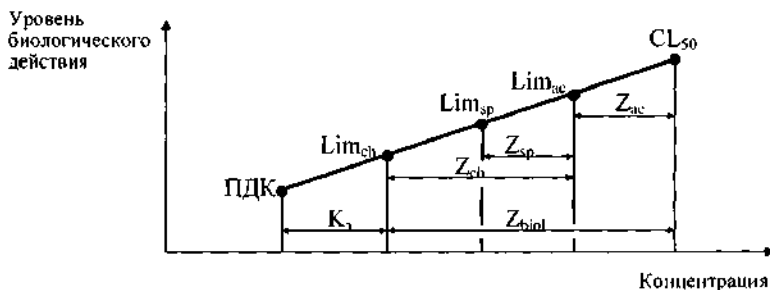


Рис. 8.1

Параметры токсикометрии и уровень биологического действия

8.2.5. КВИО

Наиболее распространенный показатель КВИО — *коэффициент возможности ингаляционного отравления* (КВИО) — параметр, введенный И. В. Са-ноцким в 1962 г. для оценки наряду с токсичностью потенциальной опасности вещества. Он представляет собой отношение концентрации насыщенных паров вещества в воздухе при 20°C к средней смертельной концентрации вещества для мышей (при 2-часовой экспозиции и 2-недельном сроке наблюдения).

Опасность яда — широкое понятие, так как характеризует вероятность возникновения и развития отравления веществом в реальных условиях производства и применения.

Действительно, говоря о *токсичности*, имеют в виду *степень физиологической активности вещества*, т. е. *меру его способности вызывать нарушения нормальной жизнедеятельности*. В этом понимании как меры несовместимости с жизнью токсичность является характеристикой пары «вещество — биологический объект» и не учитывает конкретных условий применения (действия) вещества. Так, не зная заранее этих условий, можно утверждать, что свинец токсичнее, чем, допустим, ацетон, так как установленные величины ПДК для свинца на несколько порядков жестче. Если же оценивать ситуацию, когда, к примеру, на пол производственного помещения одновременного попали 1 кг ацетона и 1 кг свинцовой пыли, то ингаляционно опаснее окажется ацетон, благодаря своей несоизмеримо большей летучести. Таким образом, *реальная опасность вещества, а следовательно, и потенциальный токсический эффект (биологические последствия), есть результат взаимодействия не двух, а трех составляющих — яда, организма и условий внешней среды (температура, влажность и др.)*.

К сожалению, в настоящее время опасность яда не может быть измерена одним показателем, а имеет много параметров, характеризующих ее в большей или в меньшей степени с потенциальной и реальной сторон.

Наиболее обоснован анализ двух групп количественных показателей опасности:

- потенциальной возможности поступления в организм. К данной группе показателей должна быть отнесена абсолютная токсичность, поскольку с ее увеличением уменьшается количество вещества, которое при действии на биологический объект вызывает отравление;

- компенсаторных свойств организма по отношению к данному яду. Чем меньше способность компенсировать повреждения, вызванные тем или иным веществом, тем оно опаснее.

Показатель опасности КВИО учитывает соотношение токсичности и летучести вещества:

$$\text{КВИО} = C_{20} / \text{CL}_{50, \text{M}(120)},$$

где C_{20} — максимально достижимая концентрация (концентрация насыщенных паров) вещества при 20°C; $\text{CL}_{50, \text{M}(120)}$ — половинная летальная концентрация для белых мышей при экспозиции 120 мин.

Для установления величины безопасного гигиенического 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 определяется отношением минимально действующей концентрации в хроническом опыте к ПДК.

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

- с увеличением абсолютной токсичности;
- с увеличением КВИО;
- с уменьшением зоны острого действия;
- с увеличением кумулятивных свойств (коэффициент кумуляции, зона хронического действия, зона биологического действия);
- при значительных различиях в видовой чувствительности подопытных животных;
- при выраженном кожно-резорбтивном действии (для веществ, находящихся в газовой фазе).

Численно коэффициент запаса обычно принимается не менее 3 и не более 20. При развитии необратимых эффектов коэффициент запаса должен быть увеличен.

Поэтому можно сказать, что *КВИО* — одна из форм выражения *эффективной токсичности*, которая позволяет проводить сравнение опасности отдельных веществ между собой в конкретных условиях их воздействия.

8.2.6. Зависимость «доза — эффект»

Зависимость «доза — эффект» может быть прослежена на всех уровнях организации живой материи: от молекулярного до популяционного. При этом в подавляющем большинстве случаев будет регистрироваться общая закономерность: *с увеличением дозы — увеличивается степень повреждения системы*; в процесс вовлекается все большее число составляющих ее элементов.

В зависимости от действующей дозы практически всякое вещество в определенных условиях может оказаться вредным для организма. Это справедливо для токсикантов, действующих как местно (табл. 8.1), так и после резорбции во внутренние среды (табл. 8.2).

Таблица 8.1

Зависимость между концентрацией формальдегида во вдыхаемом воздухе и выраженностью токсического процесса (Р. М. Misiak, J. N. Miceli, 1986)

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

**Зависимость между концентрацией этанола в крови
и выраженностью токсического процесса (T. G. Tong, D. Pharm, 1982)**

Концентрация мг/100 мл	Клинические проявления
20–99	Изменение настроения; прогрессирующее нарушение координации движений, сенсорных функций; изменение поведения
100–199	Выраженные нарушения мышления; увеличение времени реакции на внешние раздражители; атаксия
200–299	Тошнота; рвота; выраженная атаксия
300–399	Гипотермия; дизартрия; амнезия; 1-я стадия анестезии
400–700	Кома; угнетение дыхания; смерть

Необходимость рекомендаций по формальдегиду обусловлена тем, что его проникновение в организм человека через дыхательные пути главным образом связано с его наличием в воздухе помещений. При этом концентрации могут быть достаточно высокими, чтобы вызвать нарушения здоровья [35, 61].

По имеющимся данным, минимальная концентрация, вызывающая раздражение глаз у человека — $0,36 \text{ мг/м}^3$ в течение 4 ч. Повышение частоты мигания и покраснение конъюнктивы возникает при $0,6 \text{ мг/м}^3$, что рассматривается как равное NOAEL²³. Признаков кумуляции эффекта при более длительном воздействии не отмечено.

Запах формальдегида может вызывать у некоторых лиц субъективные жалобы на сенсорное раздражение; человек может ощущать запах формальдегида при концентрациях ниже $0,1 \text{ мг/м}^3$, однако это не рассматривается как неблагоприятное воздействие на здоровье. NOAEL в значении $0,6 \text{ мг/м}^3$ (по реакции мигания) корректируется с учетом фактора оценки 5, выводимого из стандартного отклонения пороговых значений для раздражения слизистой носа, что ведет к величине $0,12 \text{ мг/м}^3$, которое округлено до $0,1 \text{ мг/м}^3$. Такая концентрация в воздухе помещений, по всей вероятности, не несет с собой риска развития повышенной чувствительности либо сенсибилизации как для взрослых, так и для детей. Это значение относится к краткосрочным (30 мин) воздействиям, и этот порог не должен быть превышен в течение любых дополнительных 30-минутных интервалов в тот же день.

Таким образом рекомендуемый предельный уровень воздействия формальдегида — не выше $0,1 \text{ мг/м}^3$ за период не более 30 мин — может использоваться в качестве меры профилактики сенсорного раздражения для общего населения.

Оценка долгосрочных последствий, включая злокачественные опухоли, основанная на подходе NOAEL с использованием оценочных факторов, так же как и расчетов на биологически мотивированных моделях, дает аналогичные результаты со значениями приблизительно $0,2 \text{ мг/м}^3$. Эти значения выше рекомендуемого предельного содержания $0,1 \text{ мг/м}^3$ для профилактики краткосроч-

²³ No Observable Adverse Effect Level — уровень, не вызывающий видимых неблагоприятных изменений.

ных воздействий. Таким образом, использование краткосрочных (30 мин) значений $0,1 \text{ мг/м}^3$ также будет предупреждать отдаленные последствия для здоровья, включая злокачественные опухоли [35, 43, 61].

На проявление зависимости «доза — эффект» оказывает существенное влияние внутри- и межвидовая изменчивость организмов. Действительно, особи, относящиеся к одному и тому же виду, существенно отличаются друг от друга по биохимическим, физиологическим, морфологическим характеристикам. Эти отличия в большинстве случаев обусловлены их генетическими особенностями. Еще более выражены, в силу тех же генетических особенностей, межвидовые различия. В этой связи дозы конкретного вещества, в которых оно вызывает повреждение организмов одного и того же и тем более разных видов, порой очень существенно различаются. Следовательно, зависимость «доза — эффект» отражает свойства не только токсиканта, но и организма, на который он действует. На практике это означает, что количественную оценку токсичности, основанную на изучении зависимости «доза — эффект», следует проводить в эксперименте на различных биологических объектах и обязательно прибегать к статистическим методам обработки получаемых данных.

Кривая «доза — эффект» (точнее, зависимость биологических последствий от уровня воздействия) является строго индивидуальной для каждой пары «вещество — биологический объект» (см. рис. 8.2) [2].

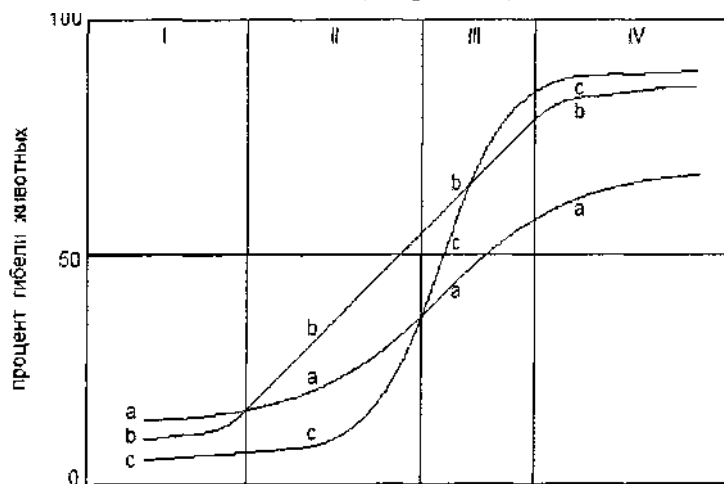


Рис. 8.2

Типичные кривые «доза — эффект» для веществ a, b, c
(по А. А. Голубеву и соавт.)

На рисунке 8.2 представлены типичные виды таких кривых. В большинстве случаев они представляют собой S-образные кривые, 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. На кривых «доза — эффект» имеются различные участки, на которых небольшие изменения концентрации (дозы) вещества либо вызывают зна-

чительное увеличение эффекта воздействия, либо приводят лишь к слабому изменению эффекта.

Из рисунка видно, что 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 видно, что 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».

При изучении действия токсиканта на организм следует различать эффекты, выраженность которых градуально зависит от действующей дозы (например, понижение артериального давления) и эффекты типа «все или ничего» (пал/выжил). При этом следует учитывать, что эффекты первого типа можно практически всегда преобразовать в форму, пригодную для оценки эффектов второго типа. Для определения зависимости «доза — эффект» в группе обычно прибегают к двум типам построения эксперимента:

- с образованием подгрупп исследуемых животных;
- без образования подгрупп.

Таковы наиболее часто употребляемые параметры токсикометрии. Их величины широко используются для различных классификаций токсичных веществ, две из которых приведены ниже (табл. 8.3).

Таблица 8.3

Классификация опасности веществ по степени воздействия

№	Показатель	Класс опасности			
		1 — чрезвычайно опасные	2 — высоко опасные	3 — умеренно опасные	4 — мало опасные
1.	ПДК _{рз} , мг/м ³	менее 0,1	0,1–1,0	1,0–10,0	более 10,0
2.	DL ₅₀ , ж, мг/кг ^{*)}	менее 15	15–150	150–5000	более 5000
3.	DL ₅₀ , к, мг/кг ^{**)}	менее 100	10–500	500–2500	более 2500
4.	CL ₅₀ , мг/м ³	менее 500	500–5000	5000–50 000	более 50 000
5.	КВИО	более 300	300–30	30–3	менее 3
6.	Z _{ac}	менее 6,0	6,0–18,0	18,0–54,0	более 54,0
7.	Z _{ch}	более 10,0	10,0–5,0	5,0–2,5	менее 2,5

Примечания. *) — при введении в желудок, **) — при нанесении на кожу.

Точное значение параметров токсикометрии для человека не установлено, при экстраполяции данных, полученных на подопытных животных, следует пользоваться правилами:

1. Если смертельная доза для обычных 4 типов животных различаются менее чем в 3 раза, высока вероятность (>70%) того, что для человека смертельная доза будет той же.

2. Ориентировочно смертельная доза для человека может быть найдена по линии регрессии в координатах смертельная доза для определенного вида мунус масса тела взрослой особи данного вида (DL_{взр. особ.} – m).

9. ОБОСНОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИКОМЕТРИИ ДЛЯ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ

Обоснование параметров токсикометрии является одной из основных задач токсикологии и одновременно одной из самых сложных.

При проведении экспериментальных токсикологических исследований, в особенности имеющих целью обоснование предельно допустимых концентраций ядов во внешней среде, их продолжительность и условия проведения устанавливаются заранее. Естественно, что они в максимально возможной степени должны соответствовать реальным условиям, моделируемым в эксперименте. Наиболее целесообразно продолжительность такого эксперимента устанавливать исходя из соотношения той доли жизни, в течение которой человек может подвергаться воздействию яда, и всей его жизни. Аналогичное соотношение должно быть сохранено и для выбранных подопытных животных.

Работы по установлению ПДК_{рз} проводят в три этапа:

- обоснование временных допустимых концентраций ВДК_{рз};
- обоснование ПДК_{рз};
- корректировка ПДК_{рз} в результате анализа условий труда работающих и состояния их здоровья.

Для обоснования ПДК_{рз} необходимы все сведения об изучаемом веществе: условия применения и производства, агрегатное состояние при поступлении в воздух, химическая формула, молекулярная масса, плотность, растворимость в воде, кислотах и органических растворителях, температуры кипения и плавления, токсичность и характер воздействия при однократном введении и др.

Токсичность и характер воздействия получают следующими путями:

- введением в легкие вместе с вдыхаемым воздухом;
- введением в желудок с пищей и без нее;
- введением в брюшную полость и мышечную ткань;
- нанесением на кожу и слизистые оболочки рта, носа и глаз.

Исследования проводят, как правило, на белых мышах и белых крысах. Одно из обязательных условий получения достоверных результатов — однородность животных в экспериментальных группах. Для правильной статистической обработки данных в каждой группе должно быть не менее 6 животных на каждую исследуемую концентрацию или дозу. При изучении ингаляционного поступления токсичных веществ в организм их подают в затравочную камеру в том же агрегатном состоянии, в каком они находятся в воздухе рабочей зоны. Мыши затравливаются в течение 2 ч, крысы — в течение 4 ч, и наблюдение за животными продолжается в течение двух недель. Во время наблюдений описывают характер токсического действия, регистрируют число погибших животных, изучают патологические изменения в органах и тканях.

Определение летальных концентраций (LC) и доз (LD) осуществляется путем ингаляционного воздействия, введения токсичных веществ или их рас-

творов, эмульсий, суспензий в желудок или нанесения на кожу животного. Так, при определении LD_{50} используют зонд, посредством которого через 3 ч после приема пищи токсичное вещество вводится в желудок. При этом максимальная разовая доза не должна превышать 10 г/кг. Дальнейшее наблюдение за животными продолжается также в течение двух недель с регистрацией всех изменений в их поведении и жизнедеятельности.

Ниже (в табл. 9.1) приведены стандартные условия проведения некоторых токсикометрических исследований.

Наиболее важным и ответственным этапом установления $ПДК_{рз}$ является определение минимально действующей (пороговой) концентрации (ПК) в длительном (хроническом) эксперименте. Опыты проводятся в специальных затравочных камерах, выполненных из стойких к агрессивному воздействию материалов (стекло, нержавеющая сталь, фторопласт и т. п.). Необходимые концентрации токсичных веществ в этих камерах создаются специальными дозаторами, к которым предъявляются высокие требования:

- стабильность концентрации подаваемого вещества;
- адекватность агрегатного состояния в затравочной камере его состоянию в воздухе рабочей зоны;
- равномерность распределения подаваемого вещества в воздушной среде камеры;
- исключение возможности попадания вещества на волосяной покров (кожу) и проникновения с пищей в организм животного.

Таблица 9.1

**Стандартные условия проведения экспериментов
для получения параметров токсикометрии**

Показатель	Вид животных	Условия опыта
CL_{50}	Мыши массой (20±2) г Крысы массой (220±20) г	Ингаляция в течение 2–4 ч (2 ч для мышей и 4 ч для крыс) при последующем сроке наблюдения в 3 нед.
DL_{50}	То же	Введение в желудок, в брюшную полость, под кожу, нанесение на кожу, ингаляция в течение 15 мин
Lim_{lr}	Любой вид(*)	Ингаляция в течение 4 ч, исследования проводят через 15 мин после затравки, используют не менее двух интегральных методов
Lim_{ac}	Два вида (обязательны крысы)	

Примечание. (*) — При гарантии безопасности исследования могут проводиться на человеке при ингаляции в течение 1 мин.

Эксперимент по хроническому воздействию хронических веществ на организм животных проводят в течение 4 мес. В качестве подопытных животных используют белых крыс, которых затравливают в затравочных камерах по 4 ч в день пять раз в неделю. Концентрацию исследуемого вещества в затравочной камере рассчитывают на основе летальных концентраций, полученных в краткосрочных опытах. Обычно изучают воздействие двух-трех концентраций, с помощью которых устанавливают подпороговую и пороговую концентрации (ППК и ПК) по функциональным, биохимическим и другим показателям. Ис-

следование каждой концентрации проводят на 36–48 животных обоих полов, которые должны быть равноценными по основным показателям: масса, рост и др. Наблюдение за животными проводят до начала затравки, во время хронического эксперимента и после прекращения затравки, в так называемый восстановительный период.

Определение подпороговой и пороговой концентраций (ППК и ПК) в хроническом эксперименте позволяет выявить особенности действия токсичного вещества, возможность адаптации животных к его воздействию, дает возможность выбрать значение ПДК. Переход к этому показателю осуществляется путем умножения пороговых концентраций на коэффициент запаса, который изменяется от 3 до 20. Коэффициент запаса особенно важен в тех случаях, когда имеет место эффект синергизма, увеличивается значение КВИО, расширяется зона хронического действия, возрастает коэффициент кумуляции, уменьшается зона острого действия и т. п.

Для утверждения ПДК_{рз} и включения его в санитарное законодательство разрабатывают и утверждают методику определения токсичного вещества в воздухе, обеспечивающую необходимую точность.

Обоснование ПДК токсичных веществ в атмосферном воздухе населенных мест проводят экспериментально с точно заданными условиями, которые обеспечивают большую точность и позволяют установить нормативы, не дожидаясь появления неблагоприятных последствий для здоровья населения. Эксперименты проводят в два этапа.

1. *Определение пороговой и подпороговой концентрации ощущения запаха и иногда раздражающего действия.*

Эти исследования выполняются с помощью волонтеров (добровольцев) на специальных установках, обеспечивающих подачу токсичных веществ в зону дыхания в строго дозируемых количествах. После проведения многократных опытов полученные результаты подвергают статистической обработке для установления подпороговых и пороговых концентраций. Эти же материалы используют впоследствии для обоснования ПДК_{мр}.

2. *Изучение действия токсичных веществ при их длительном воздействии на подопытных животных.*

Продолжительность исследований в затравочных камерах составляет не менее 4 мес., причем в отличие от исследований по обоснованию ПДК_{рз} токсичное вещество подается в затравочную камеру не 4 ч в сутки, а постоянно, т. е. подопытные животные подвергаются воздействию изучаемого вещества круглосуточно в течение 4 мес. Так же, как и при обосновании ПДК_{рз}, животные подвергаются воздействию нескольких концентраций токсичного вещества, подаваемого в затравочную камеру. Обычно выбирают три концентрации:

- на уровне порога запаха;
- выше в 3–5 раз;
- ниже в 3–5 раз.

При отсутствии запаха у исследуемого вещества концентрации рассчитывают по специальным формулам в зависимости от гигиенических, токсикометрических показателей, физико-химических параметров или особенностей

структуры вещества. По материалам исследований с волонтерами и длительной затравкой подопытных животных устанавливают ПДК_{сс}. Основным критерием здесь служит концентрация, оказавшаяся наименьшей при различных реакциях (запах, раздражающее воздействие и т. д.) организмов человека и животных. При этом особое внимание уделяется возможности проявления отдаленных последствий, а именно — возникновению эмбриотропных²⁴, гонадотропных²⁵, канцерогенных²⁶ и других эффектов.

Аналогично проводят и экспериментальное обоснование величин предельно допустимых концентраций в воде, почве и продуктах питания.

Еще совсем недавно существовало немало возражений, касающихся обоснования санитарных стандартов на лабораторных животных и других объектах. В настоящее время доказано, что в целом экспериментальные модели дают вполне удовлетворительные результаты: при острых воздействиях совпадения с чувствительностью человека отмечаются в 70% случаев, при хронических воздействиях — в 95% случаев.

Наиболее трудная и наименее формализованная часть токсикометрии состоит в установлении коэффициента запаса (K_3) при перенесении экспериментальных данных, полученных для животных, на человека.

И. В. Саночкин предложена формула

$$K_3 = \alpha \times \frac{\text{КВНО} \times Z_{ch}}{Z_{ac}}.$$

Эта формула может быть дополнена в части детализации коэффициента пропорциональности (α) с учетом видовой чувствительности, характера действия яда и т. п. В целом, однако, подавляющее большинство санитарных стандартов, установленных на животных, с успехом проходит клинико-гигиеническую апробацию.

Достаточно серьезным является и *вопрос об организации токсикологических исследований при разработке и внедрении новых технологических процессов и производств*. Существующая в настоящее время последовательность включает три этапа.

1. Предварительная токсикологическая оценка вещества начинается при разработке проектного задания или исходных материалов для проектирования. На данном этапе проводится рассмотрение теоретических схем реализации технологических процессов и литературных сведений о физико-химических свойствах, токсичности и опасности исходных, промежуточных и конечных продуктов. Расчетным путем определяются временные показатели (обычно временные допустимые концентрации, см. главу 9); возможно ориентировочное регламен-

²⁴ Эмбриотропный эффект — свойство яда оказывать действие на эмбрион и на регуляцию его развития.

²⁵ Гонадотропный эффект — гормоны, вырабатываемые передней долей гипофиза и оказывающие стимулирующее действие на развитие и функцию половых желез — гонад.

²⁶ Канцерогенный эффект — постоянное присутствие генома (ДНК или РНК) инфекционного агента или его части в каждой опухолевой клетке.

тирование по аналогии с близким по химическому строению веществом при экстраполяции или интерполяции в рядах одного класса соединений. Ориентировочные показатели доводят до сведения санитарно-эпидемиологических и природоохранных органов для оценки и контроля ими за работой лабораторных и пилотных установок (когда воздействию малоизученного вещества подвергаются не более 100 человек).

2. Полная токсикологическая оценка вещества должна быть завершена до приема промышленного объекта в эксплуатацию и включает: эксперименты на животных, токсикологические испытания технологических опытных образцов, изучение возможных отдаленных последствий, обследование работающих на лабораторных и пилотных установках, разработку и утверждение методики анализа вещества в соответствующем объекте на данном уровне.

К моменту пуска технический руководитель (главный инженер) предприятия должен иметь токсикологический паспорт на каждое новое вещество, ПДК для которого отсутствует.

3. Клинико-статистическое натурное исследование осуществляется в течение первых трех лет работы новой установки, процесса, производства, но, в целях изучения отдаленных последствий, а также комбинированного, комплексного и сочетанного действия вещества, может продолжаться и дольше.

Основная задача этого этапа — проверка, подтверждение или корректировка экспериментальных величин ПДК.

10. ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

При повторном воздействии токсичных веществ могут иметь место несколько эффектов.

10.1. Кумуляция (биоаккумуляция, депонирование)

Повторное действие яда тесно связано с кумуляцией в организме самого яда или вызванных им изменений. Слово «кумуляция» означает скопление.

*Накопление массы яда в организме называют **материальной** кумуляцией, а накопление вызванных ядом изменений — кумуляцией **функциональной**.* Так как без функциональной кумуляции невозможно хроническое отравление, то нередко под кумуляцией понимают лишь накопление эффекта при повторном воздействии вещества.

Для промышленной токсикологии вопрос оценки кумулятивных свойств особенно важен, и степень кумуляции учитывается при переходе от экспериментальных данных, полученных в «хроническом» опыте, к предельно допустимым концентрациям (чем выше кумулятивные свойства яда, тем ниже предельно допустимая концентрация, предупреждающая хроническое отравление).

Количественно эффект функциональной кумуляции характеризуется *коэффициентом* (K_{cum}) и *индексом* (I_{cum}) кумуляции.

Коэффициентом кумуляции (K_{cum}) называют отношение суммарной дозы, вызывающей определенный эффект при дробном (n) введении, к величине дозы, вызывающей тот же эффект при однократном (1) действии, например:

$$K_{cum} = DL_{50, n} / DL_{50, 1}.$$

В зависимости от частоты повторных опытов и величины повторной дозы эффект, конечно, может быть различным. Обычно опыты проводятся ежедневно, дозы же выражаются в долях DL_{50} и составляют чаще всего 0,1, 0,2 и $0,5DL_{50}$.

Индекс кумуляции I_{cum} уточняет расчет K_{cum} введением дозы, вызывающей гибель 50% животных в течение первых 24 ч после введения (D_1). Тогда, обозначив дозу, приводящую к гибели в более длительный срок (точнее, до двух недель), как D_2 , имеем

$$K_{cum'} = D_2 / D_1$$

и

$$I_{cum} = 1 - 1/K_{cum'} = 1 - D_2/D_1.$$

По величине I_{cum} все вещества классифицируют на две группы:

– яды, при однократном введении которых гибель животных растянута во времени и $D_1 > D_2$;

– яды, которые вызывают гибель сразу или вскоре после введения; при этом $D_1 \sim D_2$.

Поздняя гибель после однократного введения свидетельствует о том, что кумулятивные свойства веществ первой группы выше, нежели второй. Для веществ второй группы $I_{cum} \sim 0$, а для ядов первой — I_{cum} тем больше, чем выше его кумулятивные свойства.

Для сравнительной оценки способности ядов к кумуляции по величине K_{cum} также предложена соответствующая классификация:

- $K_{cum} < 1$ — сверхкумуляция;
- $K_{cum} = 1-3$ — выраженная;
- $K_{cum} = 3-5$ — средняя;
- $K_{cum} > 5$ — слабая.

В основу этой классификации был положен коэффициент, определенный при дробном введении $1/20 DL_{50}$.

Другими показателями опасности развития хронического отравления служит величина зоны хронического Z_{ch} и зоны биологического действия Z_{biol} (см. п. 8.2.4).

10.2. Адаптация

Свойство живого организма приспосабливаться к сдвигам в условиях существования путем изменения процессов жизнедеятельности называется *адаптируемостью*.

При воздействии любого фактора в силу его качественной или количественной необычности в биологическом объекте возникают процессы, выражающиеся в адекватных этому воздействию изменениях в различных системах и на различных структурных уровнях. Результат этих процессов, обеспечивающий нормальное существование в измененных условиях, называется *адаптацией*. Процессы адаптации могут развиваться в течение очень разных периодов времени — от долей секунды до нескольких лет.

Адаптацию как приспособление биологического объекта к изменению условий внешней среды, происходящее без необратимых нарушений и без превышения нормальных гомеостатических возможностей его реагирования часто называют *истинной*. Адаптацию же, при которой возникает частичная скрытая патология, происходит частичное перерождение органа (гомеостаз при этом, естественно, нарушен) характеризуют также как *компенсацию* (псевдоадаптацию или функциональную адаптацию). Совокупность всех приспособительных процессов и возникающих при этом изменений часто обозначают как *полную адаптацию*.

В заключение отметим, что термин «адаптация» все же чаще используется при описании реакций организма, вызванных изменением условий существования в ходе эволюционного процесса, нежели воздействия антропогенных факторов.

Механизмы адаптационных процессов, протекающих в организме при воздействии токсических факторов, аналогичны тем, которые имеют место в случае привыкания (см. ниже), однако проявление соответствующих изменений, как правило, менее значительно и менее интенсивно.

10.3. Привыкание

Для обозначения приспособления биологического объекта к периодическому воздействию вещества используется термин *привыкание*. Говоря о привыкании, обычно имеют в виду уменьшение или полное исчезновение чувствительности организма к воздействию вещества после определенного периода этого воздействия.

Реакцию организма при привыкании к нему можно разделить на три фазы.

1. Фаза первичных реакций — период поиска путей адаптации организма к изменившимся условиям внешней среды. Здесь происходит функциональная активация систем, осуществляющих биотрансформацию яда. Эти реакции отличаются неустойчивостью, вариабельностью и практической невоспроизводимостью, расплывчатостью границ.

2. Вторая фаза характеризуется уменьшением реакции на воздействие и достижением максимума привыкания. Внешне — это благополучная фаза для организма. Между тем именно здесь могут развиваться сдвиги функций ряда систем и органов, в том числе и патологические изменения.

3. Третья фаза (выраженная интоксикация) не является обязательной и связана со срывом привыкания. Это ведет к явной патологии, а пониженная чувствительность к агенту, вызвавшему привыкание, оборачивается повышенной чувствительностью к нему.

В значительной мере эффект привыкания зависит от режима воздействия токсичных веществ (рис. 10.1).

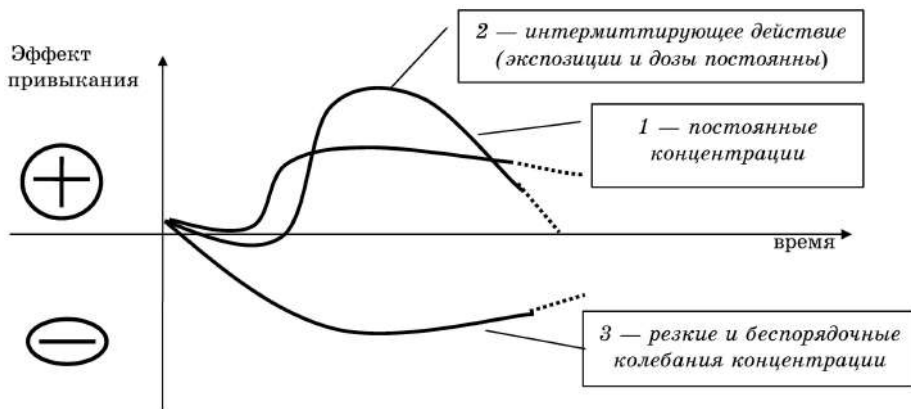


Рис. 10.1

Развитие фаз привыкания при ингаляции в разных режимах

Механизмы привыкания различны, однако наиболее часто (в особенности это характерно для веществ, обладающих неспецифическим, преимущественно наркотическим, действием) в организме возникают следующие изменения (без рассмотрения механизмов на молекулярном и клеточном уровне):

– снижение реактивности центральной нервной системы. При этом, как правило, повышается возбудимость подкорковых отделов мозга и увеличивается корреляция между силой раздражения и силой рефлекса. Чем глубже привы-

вание, тем лучше способность нервной системы к суммации возбуждающих импульсов;

- нарушения в работе желез внутренней секреции (со стороны гормонов гипофиза), связанные со сдвигами реактивности ЦНС по отношению к воздействию фактору;

- увеличение иммунологической реактивности организма в результате выработки дополнительных антител;

- сдвиги со стороны системы крови;

- уменьшение функциональных и морфологических изменений отдельных органов (например, жировая и белковая дистрофия печени).

Исследование процессов привыкания имеет большое практическое значение. Так, выявление симптомов привыкания (например, при периодических медицинских осмотрах) указывает на то, что качество окружающей природной среды (продуктов питания) или условия труда должны быть улучшены.

11. КОМБИНИРОВАННОЕ, КОМПЛЕКСНОЕ И СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированным называют одновременное или последовательное действие нескольких токсичных веществ при одном и том же пути поступления.

Комплексным называют действие одного или нескольких токсичных веществ, одновременно поступающих в организм разными путями.

Сочетанным называют одновременное действие химического соединения и нехимического фактора внешней среды (температура, радиация, шум и др.).

При комбинированном, комплексном и сочетанном действии могут иметь место несколько эффектов. Для обозначения этих эффектов существует огромное количество терминов, причем некоторые из них имеют разные, а иногда и диаметрально противоположные, толкования. Так, существует система обозначений по Ренцу, по Бюрги, по Мошковскому. Между тем в последнее время большинство токсикологов использует систему терминов, предложенную в 1959 г. Боллом²⁷ (Ball), как наиболее простую и четкую.

Согласно терминологии Болла, существует четыре основных типа эффектов:

1) *однородное действие (аддитивность, суммация)* — случай, когда компоненты действуют на одну и ту же систему рецепторов так, что один компонент может быть заменен другим без изменения вида токсического действия, а общий эффект является простой суммой отдельных воздействий;

2) *независимое действие* — случай, когда результат воздействия каждого фактора (вещества) не зависит от действия любого другого фактора (вещества). То есть при независимом действии полагают, что компоненты действуют на разные звенья в механизме взаимодействия яда и организма таким образом, что получаемые эффекты не связаны друг с другом;

3) *синергизм (потенцирование)* — усиление эффекта совместного воздействия;

4) *антагонизм* — ослабление эффекта совместного воздействия.

При синергизме и антагонизме токсический эффект при существовании нескольких факторов (веществ) воздействия не может быть определен, исходя из эффективности отдельных компонентов (рис. 11.1).

Формализованно это можно представить следующим образом. Если функцию отклика (вектор реакции) биологического объекта записать как

$$Y = f(x_1, x_2, \dots, x_n),$$

где $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ — вектор внешних воздействий, то при разложении функции $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ в биномиальный ряд получим следующую аппроксимацию:

²⁷ Система была предложена для характеристики эффектов, возникающих при комбинированном действии токсичных веществ, но, по-видимому, может быть применена и в двух других случаях.

$$f(x_1, x_2, \dots, x_n) = a_0 + \sum_{i=1}^n (a_i \cdot x_i) + \sum_{i,j=1}^n (a_{ij} \cdot x_i \cdot x_j), \quad (11.1)$$

где a_0 , a_i и a_{ij} — эмпирически найденные коэффициенты, значения которых определяют отклик биологического объекта при изменении внешних воздействий.

Тогда, например, для двух факторов x_1 и x_2 имеем:

– при аддитивности воздействия

$$Y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2; \quad (11.2)$$

– в случае синергизма

$$Y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_{12} x_1 x_2; \quad (11.3)$$

– в случае антагонизма

$$Y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 - a_{12} x_1 x_2. \quad (11.4)$$

При независимом действии отклик биологического объекта выражается аппроксимацией типа:

$$Y = a_0 + \sum_{i=1}^n (a_i \cdot x_i), \quad (11.5)$$

только при условии «линейности» эффектов (когда эффект зависит лишь от величины действующего фактора и не увеличивается на единицу воздействия).

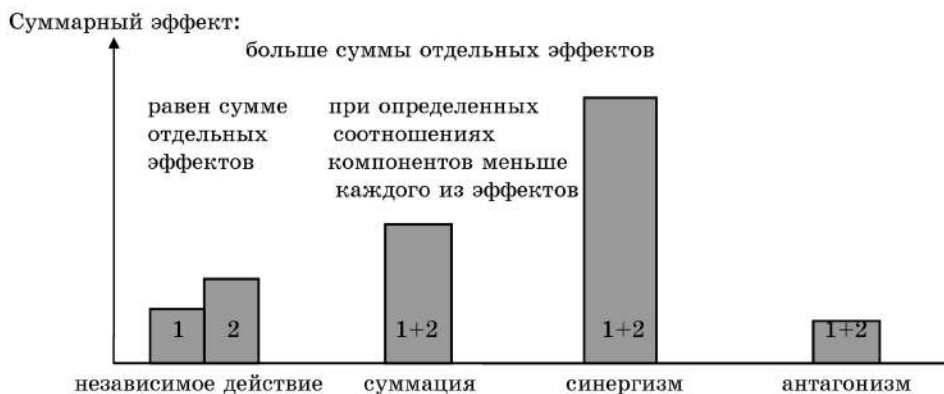


Рис. 11.1

Эффекты суммации, синергизма и антагонизма

Таким образом, в реальных условиях при воздействии токсичных веществ на биологические объекты в общем случае может возникнуть 12 различных вариантов (рис. 11.2).

К сожалению, в настоящее время действующая в нашей стране система санитарно-гигиенического нормирования регламентирует лишь:

– случаи 1–3, когда требуется, чтобы интенсивность каждого из одновременно и независимо действующих факторов (токсичных веществ или веществ и иных, нехимических факторов внешней среды) не превышала его предельно допустимого уровня (для токсичных веществ — значения соответствующей ПДК);



Рис. 11.2
Варианты совместного воздействия

– случай 4, при котором, согласно существующей нормативной документации, сумма отношений фактических (измеренных) концентраций токсичных веществ к соответствующим предельно допустимым значениям не должна превышать единицы (формула Аверьянова (11.6), см. п. 11.1).

11.1. Особенности комбинированного действия

Комбинированное действие токсичных веществ можно представить следующей схемой (рис. 11.3).

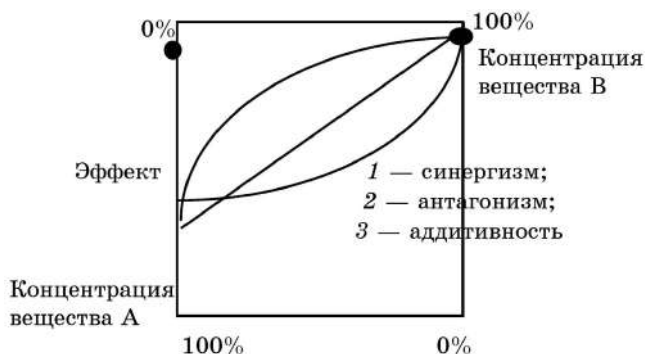


Рис. 11.3
Диаграмма комбинированного действия веществ

Рассмотрим возможности нормирования при комбинированном действии.

а) Аддитивность

Как уже упоминалось выше в случае, если при комбинированном действии токсичных веществ наблюдается эффект аддитивности (суммации), их содержание регламентируется формулой Аверьянова:

$$\sum_{i=1}^n \left(\frac{C_i}{\text{ПДК}_i} \right) \leq 1, \quad (11.6)$$

где C_i — фактическая (измеренная) концентрация i -го вещества; ПДК_i — его предельно допустимая концентрация; n — число воздействующих веществ.

Данная формула, как уже указывалось выше, отражена в действующих нормативных документах [6] и имеет официальный статус.

Среди групп веществ, для которых свойственно однородное действие, отметим, например, $\text{NO}_x + \text{SO}_2$; $\text{Cl}_2 + \text{NO}_2$; $\text{SO}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4$ и т. д. Всего в справочной и нормативно-технической литературе в настоящее время указываются более 50 комбинаций токсичных веществ, обладающих эффектом суммации комбинированного действия.

б) Синергизм

Санитарно-гигиеническая регламентация в том случае, когда при комбинированном действии веществ имеет место эффект синергизма на сегодняшний день не имеет утвержденного нормативного статуса, носит дискуссионный характер и находится на стадии научно-практических разработок. Наиболее обоснованным, на наш взгляд, является следующий способ учета данного эффекта:

$$\sum_{i=1}^n \left(\frac{C_i \cdot k_i}{\text{ПДК}_i} \right) \leq 1, \quad (11.7)$$

где k_i — коэффициент усиления при совместном воздействии, определяемый экспериментально для каждой пары (или иного количества в группе) веществ. Так, например, для пары $\text{NO}_x + \text{CO}$ численные значения соответствующих коэффициентов составляют: $k(\text{NO}_2) = 3$ и $k(\text{CO}) = 1,5$ ($k_i > 1$).

Эффектом синергизма помимо NO_x и CO обладают, например, практически все фосфорорганические препараты (карбофос, дихлофос и т. д.).

в) Антагонизм

Явление антагонизма известно для большого количества промышленных вредных веществ: оксида азота и сернистого ангидрида, метана и оксида углерода, стирола и формальдегида, оксида углерода и толуола.

Нормирование при антагонизме токсичных веществ могло бы быть осуществлено также, как и в случае синергизма, только соответствующие коэффициенты будут иметь значения меньше единицы и называться коэффициентами ослабления. Например, для пары CO и CO_2 они составляют $k(\text{CO}) = 0,8$ и $k(\text{CO}_2) = 0,5$ ($k_i < 1$).

Заметим, что коэффициенты k_i являются аналогами коэффициентов a_{ij} в формальных выражениях (11.1)–(11.5) для синергизма и антагонизма.

Хорошо изученным примером антагонизма токсичных веществ является пара «оксид углерода — толуол». Так, эксперименты по контролю состояния 25 белых мышей при хроническом действии оксида углерода (0,05 мг/л) и толуола привели к результатам, представленным в таблице 11.1.

Таблица 11.1

Комбинированное действие оксида углерода и толуола при их хроническом 30-суточном непрерывном воздействии на белых мышей

Наименование вещества	Концентрация, мг/л	Погибло, ед.	Выжило, ед.	Смертность, %
Контроль		0	25	0
Оксид углерода	0,05	1	24	4
Толуол	0,6	24	1	96
Оксид углерода + толуол	0,05+0,6	13	12	52

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

11.2. Особенности комплексного действия

Нормирование при комплексном действии могло бы осуществляться следующим образом:

$$\frac{C_a}{\text{ПДК}_a} + \frac{C_в}{\text{ПДК}_в} + \frac{C_n}{\text{ПДК}_n} \leq 1,$$

где C_a , $C_в$, C_n , ПДК_a , $\text{ПДК}_в$, ПДК_n — реальные (С) и предельно допустимые концентрации вещества соответственно в атмосферном воздухе, воде и пище.

Суммарная доза воздействия D_{sum} в случае комплексного воздействия складывается из отдельных доз (D):

$$D_{\text{sum}} = D_a + D_в + D_n + \dots$$

К сожалению, в настоящее время нормируется лишь содержание токсичных веществ в отдельных объектах, тогда как давно уже назрела необходимость перехода к комплексному нормированию. Помимо указанного способа оно может осуществляться с использованием целого ряда параметров, уже сейчас часто встречающихся в зарубежной литературе, а в последнее время и в отечественной:

- ADI (acceptable daily intake) — допустимое суточное поступление;
- AWI (acceptable weekly intake) — допустимое недельное поступление;
- и др.

На основе этих показателей разрабатываются (в том числе и в нашей стране) величины допустимых остаточных количеств (ДОК) — аналогов ПДК с учетом комплексного действия. В зарубежной литературе аналогом ДОК является показатель MPL (maximum permissible level).

11.3. Особенности сочетанного действия

В настоящее время накоплено довольно много данных о сочетанном действии токсичных веществ и факторов внешней среды. Ниже приведены некоторые примеры:

- повышенная температура в большинстве случаев усиливает эффект воздействия токсичных веществ (вследствие, вероятно, увеличения растворимости и ускорения химических реакций);
- повышенная влажность также потенцирует токсический эффект (из-за гидролиза и увеличения вероятности образования аэрозолей);
- вибрация и токсичные вещества также обладают эффектом синергизма;

– воздействие шума аддитивно с действием химических соединений, а малые уровни шума могут вызывать и сопротивление воздействию токсичного вещества;

– сильное потенцирование токсического действия вызывают ионизирующие излучения. В особенности это характерно в отношении канцерогенов и мутагенов. Так, персоналу всех АЭС не разрешается курить. После аварии на Чернобыльской АЭС отмечен значительный рост числа онкологических заболеваний, обусловленный, по мнению специалистов, усилением действия канцерогенов, содержащихся в основном в выбросах автотранспорта.

Между тем известен целый ряд веществ (CO , NO_2 , цианиды, нитрилы и др.), оказывающих гипоксическое действие, приводящее к ослаблению эффектов, вызываемых радиацией.

Нормирование содержания токсичных веществ с учетом сочетанного действия довольно сложно и в настоящее время практически не разработано. Вместе с тем уже сейчас, по-видимому, можно использовать подход, аналогичный случаям потенцирования и антагонизма при комбинированном действии. Кроме того, существуют предложения об установлении, например, региональных ПДК с учетом физико-географических и климатических условий (в Сочи — одни ПДК, а в Магадане — другие).

12. ОБЩАЯ СХЕМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ОРГАНИЗМ — ТОКСИЧНОЕ ВЕЩЕСТВО»

Общую схему взаимодействия «организм — токсичное вещество» можно с некоторыми упрощениями представить следующим образом (рис. 12.1).

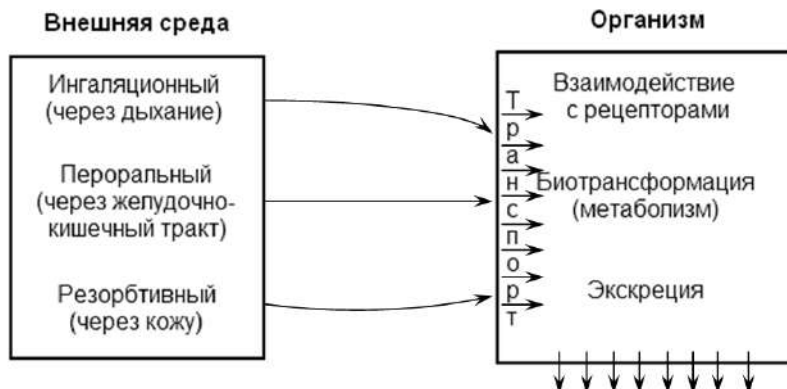


Рис. 12.1

Общая схема взаимодействия «организм — токсичное вещество»

12.1. Поступление

В реальных условиях поступление токсичных веществ в организм осуществляется при дыхании, через желудочно-кишечный тракт и кожу. Рассмотрим основные особенности этих путей поступления.

а) *Ингаляционный — поступление с дыханием*

Всасывание токсичных веществ через дыхательную систему относится к наиболее быстрому пути поступления в организм, так как поверхность легочных альвеол составляет около 100–120 м², а толщина клеточных мембран легких весьма мала. Газообразные соединения и аэрозоли (как не претерпевающие изменений в организме, так и подверженные биотрансформациям), проникая через альвеолы, с током крови разносятся по всему организму.

Эффективность поступления ядов через дыхательные пути определяется главным образом их агрегатным состоянием, физико-химическими свойствами и дальнейшей судьбой в организме.

Среди факторов, влияющих на токсический эффект при ингаляции ядов, отметим следующие:

- частота дыхания и емкость легких;
- коэффициент задержки в организме. Известно, что в состоянии равновесия при невысоких концентрациях в воздухе у людей задерживается бензола — 40–65%, толуола — 41–63%, трихлорэтилена — 74–96% и т. д.;
- коэффициент распределения «вода — воздух» и «липиды — воздух» (иными словами, растворимость в воде и тканях). Так, чем выше значение коэффициента распределения «вода — воздух», тем больше вещества поступает из воздуха в кровь;

– для аэрозолей: размер частиц, их форма, плотность, гигроскопичность, электрический заряд, а также коэффициент задержки в дыхательном тракте и доля задержанных частиц, попадающая со слюной и пищей в желудочно-кишечный тракт.

б) Пероральный — поступление через желудочно-кишечный тракт

Поступление токсичных веществ через рот может происходить при приеме пищи, курении и др. Некоторые вещества, в особенности липидорастворимые, могут всасываться в кровь уже в полости рта. Всасывание в желудке зависит от характера его содержимого и степени наполнения. Большое значение при этом имеет сильно кислая среда в желудке ($\text{pH} \sim 2$). Это обстоятельство способствует подавлению диссоциации токсичных веществ



смещению равновесия данной реакции влево и всасыванию вещества в кровь в молекулярной форме ($\text{pH}_{\text{крови}} \sim 7.1$). Вещество, таким образом, диссоциирует лишь в крови.

в) Резорбтивный — проникновение через кожные покровы

Через кожу могут проникать газообразные, жидкие и твердые вещества, преимущественно неэлектролиты (для электролитов кожа практически непроницаема, за исключением, в незначительной мере, тяжелых металлов и их солей). Общая поверхность кожи взрослого человека составляет $\sim 2 \text{ м}^2$, а ее масса $\sim 4 \text{ кг}$.

Процессы проникновения ядов через кожу весьма сложны вследствие особенностей ее строения. Существуют три пути возможного поступления при диффузии веществ через:

- эпидермис;
- волосяные фолликулы;
- выводные протоки сальных и потовых желез.

Основным условием поступления веществ через кожу является их липидорастворимость, сочетающаяся с растворимостью в воде. Из других факторов, способствующих прохождению веществами кожного барьера, следует отметить температуру, поверхность соприкосновения и длительность контакта.

Повреждения кожи безусловно способствуют проникновению токсичных веществ. Для многих ядов известна проницаемость кожи не только снаружи внутрь, но и наоборот.

12.2. Транспорт

Независимо от пути поступления в организм токсичные вещества попадают в ток крови. При этом различные яды и их метаболиты транспортируются в разных формах.

Так, например, нереагирующие электролиты частично растворяются в жидкой части крови, частично проникают в эритроциты, где сорбируются, по-видимому, на молекуле гемоглобина. Для многих органических ксенобиотиков известно связывание с белками плазмы, в первую очередь с альбуминами. Считают, что любые металлы (за исключением щелочных, которые транспортиру-

ются в свободном состоянии в виде ионов) также существуют в виде соединений с белками. Для некоторых металлов большое значение имеет транспорт с клетками крови, главным образом с эритроцитами. Например, 90–99% мышьяка, свинца циркулирует с эритроцитами, хотя ионизированная форма этих металлов образует комплексы с белками плазмы.

12.3. Распределение и депонирование

В принципе, токсичные вещества накапливаются во всех органах и тканях. При этом в первой фазе поступления яда в организм определяющим будет кровоснабжение органа, лимитирующее достижение равновесия «кровь/ткань» (динамическое равновесие). Однако в дальнейшем основным фактором, влияющим на распределение яда, становится сорбционная емкость органа (статическое равновесие).

Для липидорастворимых веществ наибольшей сорбционной емкостью обладают жировая ткань и органы, богатые липидами (костный мозг, семенники и др.). Так, диэтиловый эфир и хлороформ больше всего содержатся в жире, са- ле, менее всего — в легких, желчи, моче. Металлы имеют тенденцию накапливаться в тех же тканях, где они содержатся нормально как микроэлементы, равно как и в органах с интенсивным обменом веществ (печень, почки, эндокринные железы). Редкие металлы концентрируются в основном в селезенке, костном мозге. В костной ткани накапливаются Ca, Sr, Th, Pb, Be, U, Ba, в почках — Cd, Hg, сульфаты и т. д.

12.4. Превращения

Основные механизмы биотрансформации веществ кратко рассмотрены в главе 14.

12.5. Выделение

Токсичные вещества выделяются через легкие, почки, желудочно-кишечный тракт и кожу, причем часто яды и их метаболиты экскретируются по нескольким каналам.

Большинство летучих неэлектролитов выделяется из организма в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Выделение начинается сразу после прекращения поступления яда в организм и определяется физико-химическими свойствами вещества. Чем меньше коэффициент растворимости его в воде, тем быстрее происходит выделение той части яда, которая находилась в крови и органах. Затягивается же выделение фракции, депонированной в жировых тканях.

Почками быстро выделяются металлы, циркулирующие в виде ионов и в молекулярно-дисперсном состоянии. Это относится в первую очередь к щелочным металлам — Li, Rb, Cs при любом пути поступления в организм, а также Be, Cd, Cu, Cr, V, Mo. Металлы, задерживающиеся преимущественно в печени, мало выводятся через почки, а равномерно распределяющиеся в организме — покидают его двумя путями: быстро — через почки, и более медленно — через желудочно-кишечный тракт.

Выделение через желудочно-кишечный тракт начинается уже во рту со слюной. Так, в слюне обнаружены, например, Hg, Pb и др. Все яды, поступающие перорально, попадают в печень. Большинство из них, как и их метаболиты, образующиеся в печени, транспортируются с желчью в кишечник и выделяются из организма. Летучие неэлектролиты (углеводороды, спирты, эфиры и т. п.) практически не выделяются из организма.

Через кожу выделяются из организма многие неэлектролиты: этанол, ацетон, фенол, хлорированные углеводороды и др. Кроме того, с потом выделяются такие металлы, как Hg, Cu, As. Известно также, что содержание сероуглерода в поте превышает его концентрацию в моче в 3 раза.

13. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Изучение метаболизма ядов имеет не только общебиологический интерес, но является важным и в практическом отношении. Представление о механизмах биотрансформации (прил. 1), о последовательности и скоростях превращения того или иного вещества в организме может быть использовано для активного вмешательства в эти процессы (например, с целью замедления или ускорения образования какого-либо метаболита, ускорения процессов его связывания, выделения и т. п.), т. е. для профилактики и патогенетической терапии, а также с целью диагностики интоксикации.

В протоплазме клеток (рис. 13.1) имеется тончайшая сеть структур, получивших название эндоплазматической сети, или эндоплазматического ретикулума (ЭПР). В некоторых местах ретикулума к образующим его мембранам прикреплены плотные гранулы-рибосомы. Участки этой сети с прикрепленными к ней гранулами названы шероховатой (гранулярной) сетью, а участки, лишенные рибосом, — гладкой (агранулярной) сетью. Эндоплазматическая сеть получила название микросомальной фракции, и ее характерной особенностью является высокая ферментативная активность. Указанные структуры существуют во всех животных клетках, кроме эритроцитов, но в метаболизме ядов основная роль отводится ЭПР клеток печени.

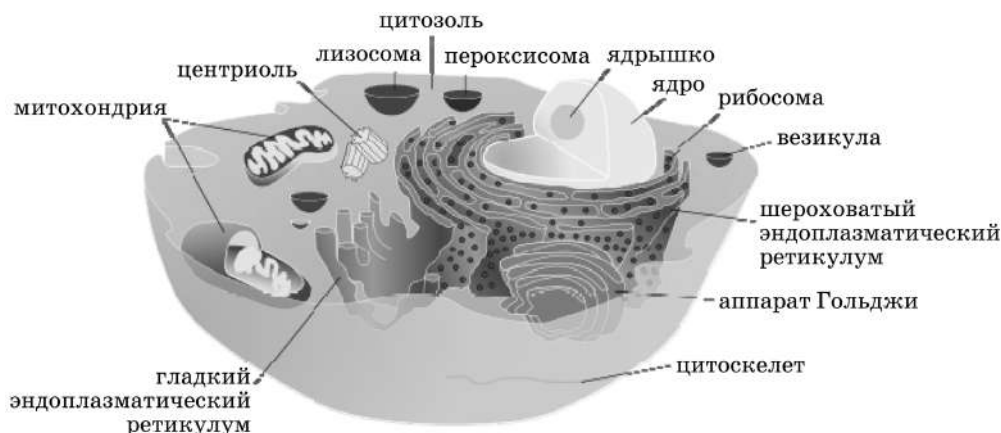


Рис. 13.1

Схема строения живой клетки

Выделяют два вида ЭПР, которые отличаются по структуре и функциям.

- Гладкий ЭПР участвует в биосинтезе липидов (в частности, фосфолипидов и стероидных гормонов) и углеводов, а также в детоксикации ядов. Особенно богаты гладким эндоплазматическим ретикулумом гепатоциты — клетки печени, поскольку там интенсивно происходит метаболизм чужеродных веществ, в частности фармацевтических препаратов. Длительное употребление некоторых препаратов, в частности барбитуратов, стимулирует увеличение количества мембран гладкого ЭПР, из-за чего увеличивается и устойчивость организма к действию не только этих, но и других медикаментов. Особым типом

гладкого ЭПР является саркоплазматический ретикулум мышечных волокон, который накапливает в себе большое количество ионов Ca^+ и высвобождает их в цитоплазму во время мышечного сокращения.

• Шероховатый ЭПР отличается от гладкого наличием большого количества рибосом на его поверхности. К главным функциям относится осуществление конечных этапов биосинтеза секреторных белков, их сортировки и транспорт, а также образование мембран клетки. Во время трансляции, что происходит на мембраносвязанных рибосомах, полипептидная цепь транспортируется в полость ЭПР через специальный белковый комплекс, там происходит фолдинг²⁸ белка. После этого зрелые белки транспортируются с помощью особых везикул к месту назначения. Шероховатый эндоплазматический ретикулум также принимает участие в синтезе, модификации и сортировке мембранных белков и включении в мембраны новых молекул фосфолипидов.

Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза (метаболизма) можно условно разделить на два типа.

1. *Первый (микросомальный) тип биотрансформации* включает молекулярные механизмы, связанные с функционированием систем гладкого эндоплазматического ретикулума, и сопряженные с ним реакции конъюгации (связывания). Эти механизмы реализуются при действии на организм преимущественно органических липотропных (липидорастворимых) соединений.

Наиболее существенную роль при этом играют монооксигеназные ферменты гладкого эндоплазматического ретикулума как фракции микросом. Эти микросомальные ферменты получили название оксидаз со смешанными функциями (ОСФ), микросомальных монооксигеназ, ферментов свободного окисления.

Данный механизм протекает, как правило, в две стадии:

а) *Собственно микросомальные процессы* (окисление, восстановление, гидролиз) — приобретение активных групп (химическая активация) при помощи ОСФ, например:

– гидроксилирование ароматического кольца: $\text{C}_6\text{H}_5\text{--R} \Rightarrow \text{HO--C}_6\text{H}_4\text{--R}$;

– гидроксилирование цепи (ациклическое): $\text{R--CH}_3 \Rightarrow \text{R--CH}_2\text{OH}$;

– дезалкилирование: $\text{R--NH--CH}_3 \Rightarrow \text{R--NH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$;

– разрыв эфирной связи: $\text{R--O--CH}_3 \Rightarrow \text{R--OH} + \text{CH}_2\text{O}$;

– образование сульфоксида: $\text{R--S--CH}_3 \Rightarrow \text{R--SO--CH}_3$

и др.

б) *Реакции конъюгации* составляют вторую стадию биотрансформации липидорастворимых ксенобиотиков, которые в первой стадии при действии микросомальных монооксигеназ приобрели химически активные нуклеофильные группы (--OH , --COOH , --NH_2 , --SH и др.).

Так, вещества, уже имеющие в своем составе указанные реакционноспособные группы, вступают сразу в реакции конъюгации с легко доступными эндогенными субстратами без предварительных превращений с участием ОСФ.

²⁸ Фолдинг белка — образование его пространственной структуры, а также во многих случаях модификация, например присоединение углеводных остатков.

В организме человека и животных наибольшее распространение получили следующие реакции конъюгации, которым подвергается большинство ядов: глюкуроновая, сульфатная, с глутатионом, с глутамином, с аминокислотами, метилирование, ацетилирование.

В общем случае образование конъюгатов — сложный биохимический процесс, в основе которого лежит активирование эндогенного субстрата при участии специфических в каждом случае ферментов.

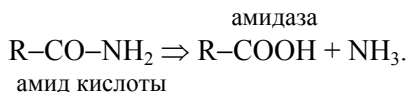
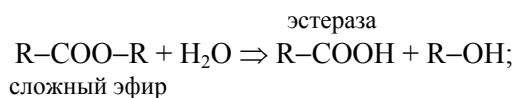
Конъюгирование приводит к образованию более полярной молекулы вещества, становящегося при этом соединением, растворимым в воде и легко выводящимся из организма, например с мочой.

2. *Биотрансформация значительной группы токсичных веществ*, в особенности водорастворимых, не связана с микросомальными монооксигеназами, а осуществляется при реализации молекулярных механизмов, локализованных в цитозоле, митохондриях, пероксисомах и лизосомах и обеспечивающих метаболизм с помощью ферментов.

Это второй (ферментативный) тип метаболических превращений, включающий реакции немикросомального окисления спиртов, альдегидов, карбоновых кислот, алкиламинов и т. д.

Исследования последних лет показали, что к числу ферментов, участвующих во внемикросомальном превращении ксенобиотиков, относятся, например, моноаминоксидаза, алкогольдегидрогеназа, диаминоксидаза, эстераза, каталаза и др.

Суть процесса — образование простых водорастворимых соединений из более сложных при участии ферментов, например:



Биотрансформация по ферментативному механизму также осуществляется преимущественно в печени. Так, 90–98% всего поступающего в организм этилового спирта метаболирует в клетках печени, и лишь 2–10% — в почках и легких.

Следует отметить, что при метаболизме могут образовываться и более токсичные вещества, чем исходные. Такие превращения принято называть летальным синтезом.

14. ЭЛЕМЕНТЫ ТОКСИКОКИНЕТИКИ

Разовьется или нет токсический эффект вслед за поступлением яда в организм, какова будет степень и длительность проявления этого эффекта, в значительной мере зависит от того, что и с какой скоростью будет происходить с ядом в организме.

Токсикокинетика — раздел общей токсикологии, изучающий кинетику прохождения ядов через организм, включая процессы их поступления, распределения, метаболизма (биотрансформации) и выделения.

Большинство *экспериментальных токсикокинетических* задач предусматривает определение концентрации вещества и (или) его метаболита в различные моменты времени и в разных внутренних биосредах: крови, плазме, моче, тканях. Экспериментальная токсикокинетика связана поэтому с использованием широкого набора аналитических методов, которые хорошо зарекомендовали себя для определения ксенобиотиков в организме или отдельных тканях. Среди этих методов следует выделить фото- и спектрофотометрию, полярографию, различные виды хроматографии, флуорометрию, нейтронноактивационный анализ и абсорбционную спектроскопию. Особое место занимают приемы, использующие явление радиоактивности (метод меченых атомов).

Предметом *теоретической токсикокинетики* служит объяснение и предсказание поведения в организме вещества и развития токсического эффекта во времени. Для этого разрабатываются *токсикокинетические модели* — теоретико-математические аналогии процесса, обычно более простые, чем сам процесс, и доступные для анализа. Конечно, любая аналогия беднее явления. Усложняя модель, можно весьма близко подойти к моделируемому явлению. Но этого, как правило, не требуется, так как в противном случае пропадает сама идея моделирования — простота анализа за счет отказа от рассмотрения второстепенных факторов. Так или иначе, количественное описание любого явления всегда предпочтительнее его качественного прототипа. Краткая характеристика отдельных групп токсикантов приведена в приложении 2.

Ниже приведены некоторые из простейших токсикокинетических моделей.

14.1. Поступление ядов в организм

Исходные допущения:

1. Вещество находится во внешней среде, и его концентрация в этой среде не меняется несмотря на поступление вещества в организм, находящийся в среде. Это почти всегда справедливо, учитывая соотношение объемов организма и внешней среды (например, объема производственного помещения).
2. Организм — некоторая однородная система, проникая в которую в силу диффузии, вещество перемешивается и постепенно накапливается до определенного предела. Это допущение является самым условным и вносит наибольшую погрешность в проводимые расчеты.
3. Вещество в организме не изменяется (или изменяется весьма медленно), что существенно упрощает модель (хотя и может быть учтено). Это усло-

вие справедливо для большого круга соединений, особенно органических углеводов, простых эфиров и др.).

Вещество с концентрацией во внешней среде C_0 поступает в организм и накапливается в нем. Пределом накопления является произведение (λC_0) , где λ — коэффициент распределения вещества между организмом и средой (например, при накоплении вдыхаемого вещества в крови λ — коэффициент распределения «кровь/воздух», который для многих веществ может быть заменен легко определяемым опытным путем коэффициентом распределения «вода/воздух»).

Чем больше разность между максимально возможной в данных условиях концентрацией вещества в организме (λC_0) и его фактической концентрацией C в данный момент времени τ , тем интенсивнее происходит процесс поступления в организм (больше движущая сила диффузии), т. е. скорость роста концентрации вещества в организме пропорциональна (с коэффициентом k) этой разности:

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = k \cdot (\lambda \cdot C_0 - C).$$

Разделяя переменные и интегрируя, получим

$$\frac{1}{k} \cdot \frac{\partial C}{(\lambda \cdot C_0 - C)} = d\tau. \ln(\lambda \cdot C_0 - C) = k \cdot \tau + a$$

или

$$\lambda \cdot C_0 - C = A_1 \cdot \exp(-k \cdot \tau),$$

где A_1 — постоянная интегрирования с учетом потенцирования.

Пусть до момента введения организма ($\tau = 0$) в среду он не содержал вредного вещества ($C = 0$), т. е., вводя начальные условия $\tau = 0, C = 0$, находим постоянную интегрирования как $A_1 = \lambda X_0$, и тогда

$$C = \lambda \cdot C_0 \cdot [1 - \exp(-k \cdot \tau)]. \quad (14.1)$$

Данное уравнение является простейшей математической моделью процесса поступления в организм не подвергающихся биотрансформации веществ. Несмотря на ограниченность этой модели, она позволяет достаточно правильно описывать экспериментально обоснованный процесс накопления для ряда веществ.

Графическая модель накопления вещества в организме, адекватная выведенной математической модели (14.1), приведена на рисунке 14.1.

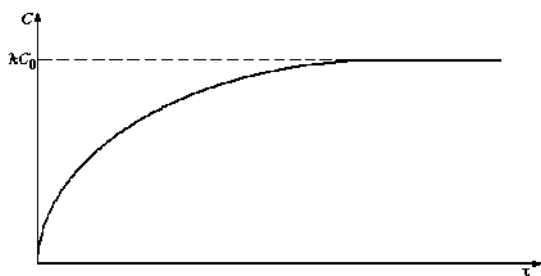


Рис. 14.1

Кинетика накопления вещества в биосистеме

14.2. Выделение ядов из организма

Наиболее простая модель выделения соответствует случаю, когда оно происходит каким-либо одним путем, например только с выдыхаемым воздухом, или только с мочой, или за счет его метаболизма по единственному возможному механизму. В такой ситуации скорость уменьшения вещества пропорциональна (с коэффициентом — χ) его концентрации:

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = -\chi \cdot C.$$

Разделение переменных и интегрирование дает

$$\frac{1}{C} \cdot \partial C = -\chi \cdot \partial \tau. \ln C = -\chi \cdot \tau + a$$

или

$$C = A_2 \cdot \exp(-\chi \cdot \tau),$$

где A_2 — постоянная интегрирования с учетом потенцирования.

Пусть до момента начала выделения ($\tau=0$) организм содержал максимально возможную концентрацию вредного вещества ($C = C_0$), т. е., при начальных условиях $\tau = 0$ и $C = C_0$, постоянная интегрирования $A_2 = C_0$. Тогда

$$C = C_0 \cdot \exp(-\chi \cdot \tau). \quad (14.2)$$

Это простейшая математическая модель процесса выделения вещества из организма. Она соответствует исчезновению вещества в некотором процессе первого порядка. Действительно, большинство процессов биопревращения веществ являются ферментативными и хорошо описываются такими кинетическими уравнениями. Наиболее слабое же место модели — начальные условия, так как выделение веществ из организма (если оно вообще происходит), начинается не по накоплению до максимальной концентрации, а сразу, при поступлении уже первых доз вещества.

Пример графической зависимости, согласующейся с уравнением (14.2) и отражающей исчезновение вещества из биологического объекта за счет его выделения одним путем, приведен на рисунке 14.2.

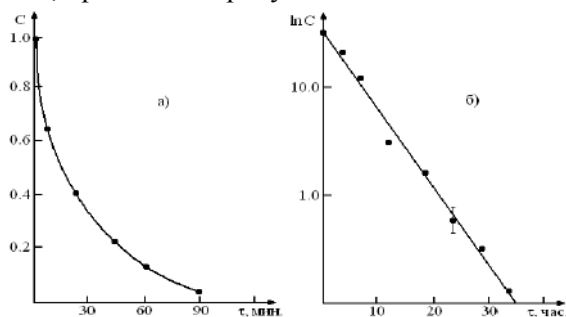


Рис. 14.2

- а) Кинетика гидролиза бутилацетата в крови человека;
б) снижение концентрации бензола в жире крыс.

Заметим, что графическое представление зависимости концентрации токсичного вещества в биологическом объекте от времени в полулогарифмическом масштабе $\ln C - f(\tau)$ позволяет (в случае, когда процесс выделения действительно соответствует кинетике первого порядка и указанная зависимость линейна) легко определить постоянную выделения χ .

14.3. Непрерывное поступление в организм веществ, претерпевающих биотрансформацию

Несколько более сложной является модель, совмещающая уже рассмотренные выше, — модель накопления проникающего из внешней среды вещества в биологическом объекте (для простоты — однофазном), в котором это вещество подвергается превращению по некоторому (одному) механизму.

Скорость изменения концентрации вещества в организме в этом случае можно описать следующим уравнением:

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = k \cdot (\lambda \cdot C_0 - C) - \chi \cdot C,$$

где C_0 — постоянная концентрация вещества во внешней среде; C — текущая концентрация вещества в организме в данный момент времени τ ; λ — коэффициент распределения вещества между внешней средой и биологическим объектом; χ — постоянная процесса трансформации вещества в организме.

Перегруппировывая правую часть:

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = k \cdot \lambda \cdot C_0 - (k + \chi) \cdot C,$$

разделяя переменные:

$$\frac{\partial C}{\partial(k + \chi) \cdot C - k \cdot \lambda \cdot C} = -\partial \tau,$$

и интегрируя:

$$\frac{1}{k + \chi} \cdot \frac{\partial[(k + \chi) \cdot C - k \cdot \lambda \cdot C_0]}{(k + \chi) \cdot C - k \cdot \lambda \cdot C_0} = -\partial \tau,$$

получим

$$\ln[(k + \chi) \cdot C - k \cdot \lambda \cdot C_0] = -(k + \chi) \cdot \tau + a$$

или

$$(k + \chi) \cdot C - k \cdot \lambda \cdot C_0 = A_3 \cdot \exp[-(k + \chi) \cdot \tau],$$

где a и A — постоянные интегрирования соответственно до и после потенцирования.

Выразим текущую концентрацию вещества:

$$C = \frac{1}{k + \chi} \cdot \{k \cdot \lambda \cdot C_0 + A_3 \cdot \exp[-(k + \chi) \cdot \tau]\},$$

и определим постоянную интегрирования из начальных условий (при $\tau = 0, C = 0$):

$$A_3 = -k \cdot \lambda \cdot C_0.$$

Окончательный вид уравнения для концентрации вещества, свободно проникающего в биологический объект и претерпевающего в нем биотрансформации:

$$C = \frac{k \cdot \lambda \cdot C_0}{k + \chi} \cdot \{1 - \exp[-(k + \chi) \cdot \tau]\}. \quad (14.3)$$

Анализ уравнения (14.3) более нагляден при рассмотрении нескольких частных случаев.

1. Накопление вещества происходит значительно быстрее его расщепления, т. е. $k \gg \chi$. Тогда величиной χ можно пренебречь по сравнению с k и получить уравнение, характерное для случая накопления не реагирующих веществ (рис. 14.3, кривая 1):

$$C = \lambda \cdot C_0 \cdot [1 - \exp(-k \cdot \tau)].$$

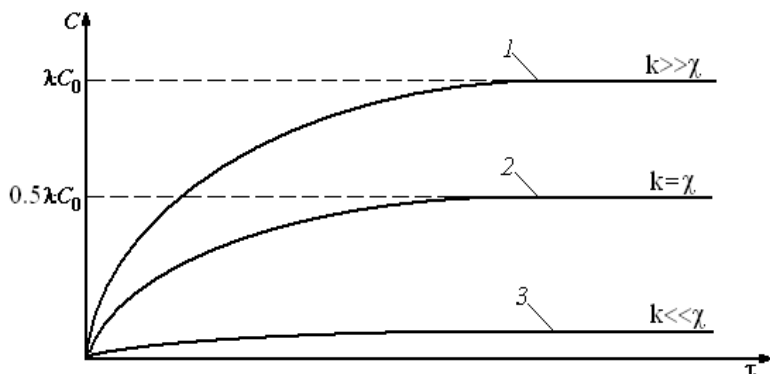


Рис. 14.3

Кинетика поступления в биосистему вещества, претерпевающего биотрансформации

2. Скорости накопления и расщепления одинаковы ($k \approx \chi$). Тогда, заменив два коэффициента одним (например, на k), имеем

$$C = 0,5 \cdot \lambda \cdot C_0 \cdot [1 - \exp(-2 \cdot k \cdot \tau)].$$

Очевидно, что при $\tau \rightarrow \infty$

$$C \rightarrow 0,5 \cdot \lambda \cdot C_0,$$

т. е. насыщение организма веществом, поступающим из внешней среды, достигается в 2 раза быстрее (рис. 14.3, кривая 2).

3. Биотрансформация исходного поступающего вещества происходит значительно быстрее его накопления, т. е. $k \ll \chi$. Тогда

$$C = \frac{k \cdot \lambda \cdot C_0}{\chi} \cdot [1 - \exp(-\chi \cdot \tau)],$$

и при $\tau \rightarrow \infty C \rightarrow (k/\chi) \cdot \lambda \cdot C_0$. Следовательно, и в этом случае накопление вещества в биологическом объекте имеет место, но его предел низок, причем тем ниже, чем меньше k по сравнению с χ .

Наиболее сложным моментом в использовании полученных математических моделей является скудность сведений о коэффициентах k и χ . В настоящее время они определены лишь для очень малого числа соединений. Ниже (табл. 14.1) приведены экспериментальные значения этих коэффициентов для некоторых сложных эфиров (кровь белых крыс).

Таблица 14.1

Экспериментальные значения коэффициентов λ , χ и k

Вещество	λ при 37°C	χ , мин ⁻¹	k , мин ⁻¹
Метилацетат	138	0,005	$5,5 \cdot 10^{-4}$
Этилацетат	97,4	0,01	$2,8 \cdot 10^{-3}$
Бутилацетат	44,4	0,06	$3,5 \cdot 10^{-2}$

В данном разделе нами рассмотрены некоторые простейшие токсикокинетические модели, имеющие, тем не менее, и экспериментальное обоснование, и непосредственное практическое значение. Разумеется, они не охватывают всего многообразия возможных токсикокинетических задач, таких, например, как поступление и (или) выделение веществ двумя, более независимыми путями, учет кинетики метаболитов, влияние межтканевого распределения соединений и т. п. Для более углубленного изучения этих и других вопросов следует обратиться к специальной биомедицинской литературе.

В заключение отметим, что в отличие от кинетики поведения вещества в организме вопросы кинетики развития токсического эффекта (что, может быть, не менее важно) разработаны гораздо слабее. Изучение кинетики токсического эффекта усложняется тем, что токсическое действие в большей мере определяется не содержанием яда в крови (т. е. в организме вообще), а его концентрацией в районе биологической мишени, т. е. биодоступностью.

Положение усложняется и недостаточностью опытного материала по кумулятивным свойствам веществ, реакциям на действие пороговых концентраций и др. Между тем внимание исследователей все больше привлекается к этой проблеме, поэтому следует, видимо, ожидать прогресса в ее решении в недалеком будущем.

15. ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ [19, 37]

15.1. Исторические аспекты

Впервые в исторических хрониках в 1567 г. Парацельс описал заболевание горняков («Шнеебергская легочная болезнь»), которое позднее было идентифицировано как рак легких. Заболевание шахтеров оказалось связанным с воздействием ионизирующих излучений радиоактивного газа радона и короткоживущих продуктов его распада, накапливающихся в воздухе плохо вентилируемых шахт. В конце XIX в. были открыты рентгеновское излучение (1895) и явление радиоактивности (1896). С 1896 г. проводились исследования, свидетельствующие об отчетливом действии ионизирующих излучений на центральную нервную систему и на развитие животных. Скоро лучевая терапия заняла ведущее положение среди методов лечения злокачественных новообразований. Одновременно появились сообщения о патогенных свойствах ионизирующих излучений: в 1896 г. — о дерматитах у лиц, подвергавшихся частому облучению, а в 1902 г. — о лучевом раке кожи. Так, в 1895 г. помощник Рентгена В. Груббе получил радиационный ожог рук при работе с рентгеновскими лучами, а французский ученый А. Беккерель, открывший радиоактивность, получил сильный ожог кожи от излучения радия. В 1903 г. Е. С. Лондон обнаружил возникновение летальных исходов у мышей под влиянием воздействия на них ионизирующего излучения, а Г. Хейнеке обнаружил опустошение кроветворной ткани у животных, погибших в результате облучения. В 1900 г. у ассистента Т. Эдисона К. Далли, который участвовал в экспериментах и демонстрациях коммерческих версий рентгеновских установок, появились первые признаки болезни рук, ампутация не помогла, и в 40 лет он умер от карциномы [38, 42]. К 1907 г. насчитывалось уже 7 зарегистрированных случаев смерти от ионизирующей радиации.

Датой рождения радиационной генетики принято считать 1927 г., когда появилась публикация работы Германа Меллера, в которой показано, что рентгеновские лучи вызывают повышенную частоту появления мутантных потомков у дрозофил, родителей которых подвергали облучению.

С тех пор ионизирующая радиация стала одним из основных инструментов исследования механизмов действия мутагенных факторов на клетки и целостные организмы, используя который биологи пытались решить широкий круг проблем — от изучения воздействия излучений на растворы биополимеров до влияния радиации на эволюцию биосферы.

До 1945 г. исследования были направлены на разработку методов лучевой терапии, а также на выяснение характера вредного действия облучения на профессионалов и обоснование защитных мероприятий. В 1945 г. впервые применено ядерное оружие: при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки погибло 200 тыс. человек. Массовый характер и особенности нового вида поражений человека обусловили необходимость изучения эффектов общего облучения в смертельных дозах и патологических процессов, возникающих в результате

действия радиации. Авария на Чернобыльской АЭС показала, что и в мирных условиях возможны радиационные инциденты с тяжелыми последствиями. Одновременно последствия Чернобыльского инцидента показали значимость проблем, связанных с воздействием сравнительно малых доз облучения. Недостаточно разработанными оказались вопросы совместного длительного воздействия внешнего и внутреннего облучения в малых дозах, комбинированного действия малых доз излучения и вредных токсикантов, сочетания с воздействием психологического стресса и др. Открытой оказалась проблема применения средств, способных снизить эффекты длительного воздействия радиации в малых дозах.

15.2. Классификация ионизирующих излучений

Ионизирующим излучением (ИИ) называют любое излучение, взаимодействие которого с веществом (средой) приводит к образованию ионных пар (электрических зарядов разных знаков).

К ионизирующим относятся корпускулярное и электромагнитное излучения.

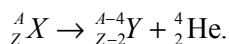
Электромагнитные ионизирующие излучения являются частью широкого спектра электромагнитных излучений, встречающихся в природе или генерируемых искусственными источниками в результате деятельности человека. Расположение ИИ в электромагнитном спектре, основные свойства, а также генерирующие их источники приведены в таблице 15.1.

В радиационной физике за единицу энергии ионизирующих излучений принимается *электрон-вольт* (эВ, eV)²⁹.

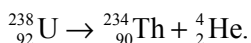
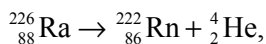
Поток электромагнитного излучения с энергией от 50 эВ до 500 кэВ называется рентгеновским излучением, а выше 500 кэВ — γ -излучением.

К корпускулярному излучению относятся любые частицы, обладающим ненулевой массой, такие как электроны, позитроны, нейтроны, протоны, ядерные фрагменты, осколки деления ядер и нестабильные частицы.

Альфа-распад (α -распад) — самопроизвольное испускание атомными ядрами альфа-частиц (ядер атома гелия (${}^4_2\text{He}$)), при этом массовое число ядра (A) уменьшается на 4, а атомный номер (Z) — на 2:



α -распад наблюдается у тяжелых ядер, начиная с атомного номера 52 (теллур) и массового числа 106, а при атомном номере более 82 и массовом числе больше 200 практически все элементы испытывают альфа-распад.

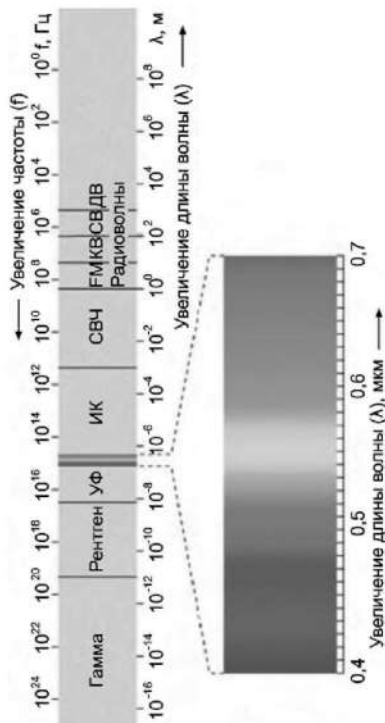


²⁹ 1 эВ — это энергия, приобретаемая одним электроном, движущимся в постоянном поле с разностью потенциалов в один вольт; 1 эВ = 1,602·10⁻¹⁹ Дж.

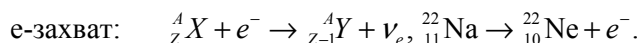
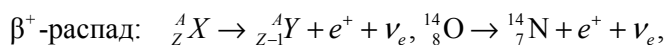
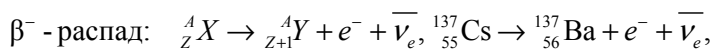
Таблица 15.1

Спектр электромагнитного излучения

Излучение		Диапазон волн, м	Полоса частот, Гц	Энергия кванта, эВ	Природные источники, основные методы возбуждения
тип	вид				
	γ-излучение	10^{-10} – 10^{-15} и менее	$3 \cdot 10^{18}$ – $3 \cdot 10^{23}$ и более	$1,24 \cdot 10^4$ – $1,24 \cdot 10^9$ и более	космические источники, вторичные космические лучи, взаимодействие ус- коренных частиц с атомами, радиоак- тивный распад радионуклидов, ядер- ные реакции и космические процессы
оптическое	рентгеновское	10^{-7} – 10^{-11}	$3 \cdot 10^{15}$ – $3 \cdot 10^{19}$	$12,40$ – $1,24 \cdot 10^5$	звезды и другие космические источни- ки; земные объекты; излучение моле- кул и атомов, излучение возбужденных атомов (нагретые тела)
	ультрафиоле- товое	$4 \cdot 10^{-7}$ – 10^{-8}	$7,5 \cdot 10^{14}$ – $3 \cdot 10^{16}$	$3,1$ – $1,24 \cdot 10^2$	
	видимое	$7,6 \cdot 10^{-7}$ – $4 \cdot 10^{-7}$	$3,95 \cdot 10^{14}$ – $7,5 \cdot 10^{16}$	$3,1$ – $1,24 \cdot 10^2$	
радио- частотное	инфракрасное	10^{-3} – $7,6 \cdot 10^{-7}$	$3,0 \cdot 10^{11}$ – $3,95 \cdot 10^{14}$	$1,24 \cdot 10^{-3}$ – $1,63$	
	децимили- метровое	10^{-3} – 10^{-4}	$3,0 \cdot 10^{11}$ – $3 \cdot 10^{12}$	$1,24 \cdot 10^{-3}$ – $1,24 \cdot 10^{-2}$	
	высокочастотное	10^2 – 10^3	$3,0 \cdot 10^6$ – $3 \cdot 10^{11}$	$1,24 \cdot 10^{-8}$ – $1,24 \cdot 10^{-3}$	
	среднечастотное	10^3 – 10^2	$3,0 \cdot 10^5$ – $3 \cdot 10^6$	$1,24 \cdot 10^{-9}$ – $1,24 \cdot 10^{-8}$	звезды и другие космические объекты, разряды молний, полярные сияния; любые электрические воздействия, живые организмы
	низкочастотное	10^6 – 10^3	3 – $3 \cdot 10^5$	$1,24 \cdot 10^{-14}$ – $1,24 \cdot 10^{-9}$	



Бета-распад (β -распад) состоит том, что ядро самопроизвольно испускает электрон (позитрон) или электронное нейтрино (электронное антинейтрино), переходя в ядро с тем же массовым числом, но с атомным номером на единицу большим или меньшим. Существует три типа β -распада: β -распад (электронный распад: превращение нейтрона в ядре в протон; характерен как для естественных, так и для искусственных радионуклидов, которые имеют излишек нейтронов (т. е. в основном для тяжелых радиоактивных изотопов)), β^+ -распад (позитронный распад: протон в ядре превращается в нейтрон; наблюдается у некоторых искусственных радиоактивных изотопов, у которых в ядре имеется излишек протонов, характерен для радиоактивных изотопов с атомным номером менее 45), e -захват (электронный захват; характерен в основном для искусственных радиоактивных изотопов с атомным номером 45–105 и имеющих излишек протонов; только три естественных элемента претерпевают e -захват: калий-40, лантан-139, лютеций-176). Формула β -распада выглядит следующим образом:



γ -излучение — электромагнитное излучение, относящееся к наиболее высокочастотной части электромагнитного спектра ($\lambda < 10\text{--}10\text{ м}$; $\nu > 3 \cdot 10^{18}\text{ Гц}$). Оно, как правило, сопровождает бета-распад, реже альфа-распад. Рентгеновское излучение подразделяют на мягкое ($E < 50\text{ кэВ}$) и жесткое ($E > 50\text{ кэВ}$). γ -излучение возникает:

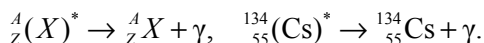
- внутри атомных ядер (при переходах ядра из состояния с большей энергией в состояние с меньшей энергией и энергия испускаемого гамма-кванта находится в интервале от нескольких кэВ до нескольких МэВ);

- при распадах частиц и реакциях и их участием (энергия гамма-квантов составляет до сотен МэВ);

- при прохождении быстрых заряженных частиц через вещество и образуется при их торможении в кулоновском поле ядер вещества («тормозное» гамма-излучение получают на ускорителях частиц; энергия γ -квантов достигает 10 и более ГэВ);

- при соударении электронов большой энергии с интенсивными пучками света (образуются в космическом пространстве, а также в ускорителях, оборудованных лазерами).

Испускание гамма-излучения не приводит к превращениям элементов. В ходе ядерной реакции суммарный электрический заряд и число нуклонов сохраняются.



15.3. Понятие дозы [37]

Для оценки эффективности действия ионизирующих излучений на физический или биологический объект принято учитывать:

- активность нуклида в радиоактивном источнике,
- экспозиционную дозу (дозу излучения), когда речь идет о поглощении ионизирующего излучения в воздухе,
- поглощенную дозу (дозу облучения), при поглощении энергии излучения в облучаемом объекте.

Активность — мера радиоактивности какого-либо количества радионуклида, находящегося в данном энергетическом состоянии в данный момент времени:

$$A = \frac{dN}{dt},$$

где dN — ожидаемое число спонтанных ядерных превращений из данного энергетического состояния за промежутки времени dt .

То есть активность — это величина, характеризующая число распадов в единицу времени. Единицей активности в Международной системе единиц (СИ) служит Беккерель (Бк, Bq). Беккерель — это такая активность радионуклида, при которой в нем за 1 с происходит 1 акт распада: 1 Бк = 1 расп/с. Наиболее распространенной внесистемной международной единицей до введения системы СИ являлась единица Кюри (Ки, Ci). Такой активностью обладает 1 г радия ^{226}Ra .

$$1 \text{ Ки} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Бк}.$$

Для получения представления о количестве энергии ионизирующего излучения, падающей на объект за время облучения, используют величину экспозиционной дозы.

Экспозиционная доза (X) — это количественная характеристика ионизирующей способности рентгеновского или γ -излучения в воздухе (в диапазоне энергий излучения от десятков кэВ до 3 МэВ), измеренная по количеству образованных зарядов (пар ионов) в воздухе по формуле

$$X = \frac{da}{dm},$$

где da — полный заряд ионов одного знака, возникающих в сухом воздухе при торможении всех вторичных электронов, образованных фотонами в малом объеме воздуха; dm — масса воздуха в рассматриваемом объеме.

Единица экспозиционной дозы в системе СИ выражается в *Кулонах на килограмм воздуха* — Кл/кг (C/kg). На практике часто применяют внесистемную единицу Рентген — Р (R).

$$1 \text{ Р} = 2,58 \cdot 10^4 \text{ Кл/кг}.$$

Мерой воздействия излучения на организм является поглощенная доза (D), то есть энергия, переданная единичной массе.

Мерой воздействия излучения на тот или иной объект является доза. *Поглощенная доза* — количество энергии ионизирующего излучения, переданное единице массы поглотителя:

$$D = dE/dm.$$

Единица поглощенной дозы — грей (1 Гр = 1 Дж/1 кг).

Для измерения мощности дозы (dD/dt , гр/с) используются дозиметры на основе газоразрядных счетчиков.

В теле человека доза более 1 Гр может вызывать острую лучевую болезнь. Однако одной величины поглощенной дозы недостаточно, чтобы предсказать последствия облучения. Одна и та же доза, полученная однократно, приводит к более тяжелым воздействиям, чем доза, полученная в несколько приемов. Следует отметить, что разные виды излучения по-разному влияют на организм, так как органы и ткани имеют различную чувствительность.

Для учета различий, связанных с типом излучения, используют эквивалентную дозу.

Доза эквивалентная — поглощенная доза в органе или ткани, умноженная на соответствующий взвешивающий коэффициент для данного вида излучения:

$$H_{T,R} = w_R \cdot D_T.$$

Взвешивающие коэффициенты для отдельных видов излучения при расчете эквивалентной дозы (w_R) — используемые в радиационной защите множители поглощенной дозы, учитывающие относительную эффективность различных видов излучения в индуцировании биологических эффектов (табл. 15.2).

Таблица 15.2

Взвешивающие коэффициенты для различных видов излучения

Тип излучения	Взвешивающий коэффициент (w_R)
Фотоны любых энергий	1
Электроны и мюоны любых энергий	1
Нейтроны с энергией менее 10 кэВ	5
от 10 кэВ до 100 кэВ	10
от 100 кэВ до 2 МэВ	20
от 2 МэВ до 20 МэВ	10
более 20 МэВ	5
Протоны с энергией менее 20 МэВ	5
Альфа-частицы, осколки деления, тяжелые ядра	20

Обычно излучение состоит из нескольких компонент, в таком случае эквивалентная доза будет определяться следующим образом:

$$H_{T,R} = \sum w_R \cdot D_{T,R},$$

где $D_{T,R}$ — средняя поглощенная доза в органе или ткани T; w_R — взвешивающий коэффициент для излучения R.

Единицей эквивалентной дозы является *зиверт* (1 Зв = 1 Дж/ 1 кг).

Мерой риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности является эффективная доза. Она представляет сумму произведений экви-

валентной дозы в органах и тканях на соответствующие взвешивающие коэффициенты:

$$E = \sum w_T \cdot H_T,$$

где H_T — эквивалентная доза в органе или ткани T ; w_T — взвешивающий коэффициент для органа или ткани T (табл. 15.3).

Таблица 15.3

Взвешивающие коэффициенты для различных органов и тканей

Органы или ткани	Взвешивающий коэффициент (w_T)
Гонады	0,20
Костный мозг (красный)	0,12
Толстый кишечник	0,12
Легкие	0,12
Желудок	0,12
Мочевой пузырь	0,05
Грудная железа	0,05
Печень	0,05
Пищевод	0,05
Щитовидная железа	0,05
Кожа	0,01
Клетки костных поверхностей	0,01
Остальное ³⁰	0,05

15.4. Воздействие излучения на живые объекты

Все виды радиации поглощаются веществом при взаимодействии с электронной оболочкой атомов, приводя их к возбужденному состоянию или ионизации, и биологическое повреждение живых клеток происходит из-за действия движущихся электронов независимо от вида ионизирующего воздействия. Для каждого типа радиации сильно отличается пространственное распределение поглощенной дозы: тяжелые частицы создают зону высокой ионизации, а легкие — низкую плотность ионизации.

При воздействии ионизирующего излучения на живые организмы выделяют ряд особенностей [39]:

- высокая эффективность поглощенной энергии. Малые количества поглощенной энергии вызывают глубокие биологические изменения в организме;
- наличие скрытого (инкубационного) периода. Этот период называют периодом мнимого благополучия. Его продолжительность часто сокращается при облучении в больших дозах;

³⁰ «Остальное» включает надпочечники, головной мозг, экстрагепатальный отдел органов дыхания, тонкий кишечник, почки, мышечную ткань, поджелудочную железу, селезенку, вилочковую железу и матку. В тех исключительных случаях, когда один из перечисленных органов или тканей получает эквивалентную дозу, превышающую самую большую дозу, полученную любым из двенадцати органов или тканей, для которых определены взвешивающие коэффициенты, следует приписать этому органу или ткани взвешивающий коэффициент, равный 0,025, а оставшимся органам или тканям из рубрики «Остальное» приписать суммарный коэффициент, равный 0,025.

– действие от малых доз может суммироваться или накапливаться. Этот эффект называется кумуляцией;

– излучение воздействует не только на данный живой организм, но и на его потомство. Это так называемый генетический эффект;

– различные органы живого организма имеют свою чувствительность к облучению. При ежедневном воздействии дозы 0,002–0,005 Гр уже наступают изменения в крови;

– не каждый организм в целом одинаково реагирует на облучение;

– облучение зависит от частоты. Одноразовое облучение в большой дозе вызывает более глубокие последствия, чем фракционированное.

Воздействие ионизирующего излучения на ткани организма:

1. Заряженные частицы. Проникающие в ткани организма альфа- и бета-частицы теряют энергию вследствие электрических взаимодействий с электронами тех атомов, близ которых они проходят. (Гамма-излучение и рентгеновские лучи передают свою энергию веществу несколькими способами, которые в конечном счете также приводят к электрическим взаимодействиям.)

2. Электрические взаимодействия. За время порядка десяти триллионных секунды после того, как проникающее излучение достигнет соответствующего атома в ткани организма, от этого атома отрывается электрон. Последний заряжен отрицательно, поэтому остальная часть исходно нейтрального атома становится положительно заряженной. Этот процесс называется ионизацией. Оторванный электрон может далее ионизировать другие атомы.

3. Физико-химические изменения. И свободный электрон, и ионизированный атом обычно не могут долго пребывать в таком состоянии и в течение следующих десяти миллиардных долей секунды участвуют в сложной цепи реакций, в результате которых образуются новые молекулы, включая и такие чрезвычайно реакционноспособные, как «свободные радикалы».

4. Химические изменения. В течение следующих миллионных долей секунды образовавшиеся свободные радикалы реагируют как друг с другом, так и с другими молекулами и через цепочку реакций, еще не изученных до конца, могут вызвать химическую модификацию важных в биологическом отношении молекул, необходимых для нормального функционирования клетки.

5. Биологические эффекты. Биохимические изменения могут произойти как через несколько секунд, так и через десятилетия после облучения и явиться причиной немедленной гибели клеток или таких изменений в них, которые могут привести к раку.

Процессы взаимодействия ионизирующего излучения с веществом в живых организмах приводят к специфическому биологическому действию, завершающемуся повреждением организма. Существует два основных пути, приводящих к функциональным повреждениям биологических систем, при воздействии на них радиации:

1) прямой или физический — молекулярные связи разрушаются непосредственно в структуре, которая является мишенью для выбитых электронов. Данное воздействие протекает очень быстро и является главной причиной повреждения ДНК в ядрах клеток, приводя к генетическим повреждениям, пере-

даваемым по наследству следующим поколениям клеток, в случае, если эти повреждения не приводят к смертельному исходу или если ДНК не успеет восстановиться, прежде чем произойдет деление клеток;

2) косвенный — когда окончательный вред биологическому объекту, который служит мишенью, наносят реакционноспособные химические группы. За данный вид воздействия ответственен кислород, присутствующий в жидкости клетки. Кислород захватывает свободный электрон, что приводит к образованию иона O_2^- или пероксидный радикал.

Общее число ионизированных процессов на единицу живой ткани (определяется в единицах поглощенной дозы ионизирующего излучения, Гр) может быть одинаковым как при физическом, так и при косвенном процессах, окончательное биологическое воздействие может сильно отличаться в зависимости от мгновенной локальной плотности выделения удельной энергии.

Так, при действии прямого типа, приводящем к разрыву связей в молекуле ДНК, тяжелая ионизированная частица (α -частица) при движении через клетку с большей вероятностью приведет к разрыву обеих нитей молекулы ДНК, чем легкая частица (β -частица), производящая слабую ионизацию (рис. 15.1) [40].

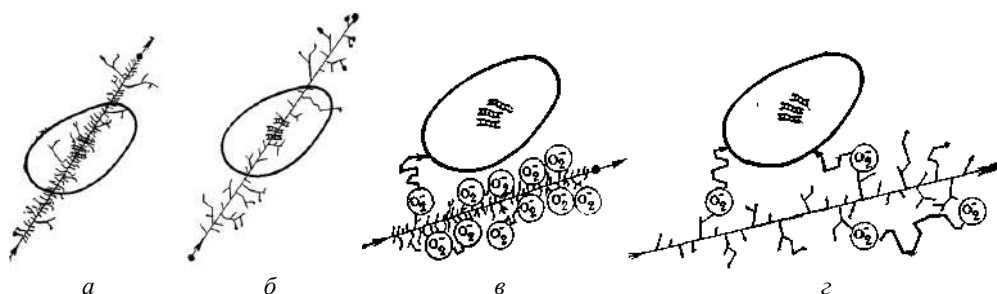


Рис. 15.1

Основные виды биологического действия ионизирующих частиц на живые клетки:
а, б — прямое воздействие; *в, г* — косвенное воздействие при образовании радикалов;
а, в — тяжелые частицы (α -частица, протон); *б, г* — легкие частицы (электроны, β -частица).

Первичное звено этого действия — возбуждение и ионизация молекул, в результате чего образуются свободные радикалы (прямое действие излучения) или начинается химическое превращение (радиолиз) воды (рис. 15.2), продукты которого (радикал OH , пероксид водорода и др.) вступают в химическую реакцию с молекулами биологического объекта [41].

Между тем радикалы, образующиеся при радиолизе воды, относительно короткоживущи и не диффундируют более чем на 35 \AA , поэтому первичные процессы ионизации не вызывают больших нарушений в живых тканях. Основное повреждающее действие связано с косвенными (вторичными) реакциями с радиотоксинами, при которых происходит разрыв связей внутри сложных органических молекул, например SH -групп в белках, хромофорных групп азотистых оснований в ДНК, ненасыщенных связей в липидах и пр.

Влияние, обусловленное взаимодействием свободных радикалов с молекулами белков, нуклеиновых кислот и липидов, связано с образованием органических пероксидов, в результате чего возникают быстропереходящие реак-

ции окисления (рис. 15.3). В результате пероксидного окисления накапливается множество измененных молекул, и, как следствие, начальный радиационный эффект многократно усиливается. Все это отражается прежде всего на структуре биологических мембран, меняются их сорбционные свойства, и повышается проницаемость. Изменения мембран приводит к освобождению и активации ДНК-азы, РНК-азы, катепсинов, фосфатазы и ферментов.

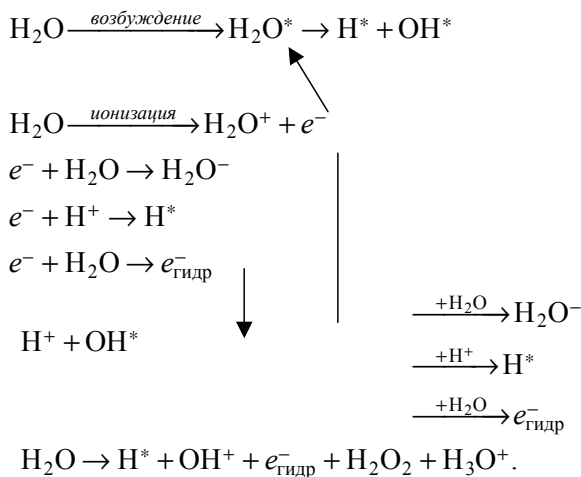


Рис. 15.2

Схема радиолитиза воды

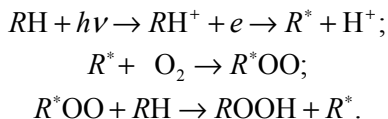


Рис. 15.3

Радиолитиз липидов

При радиолитизе липидов имеет место цепная реакция, а время жизни радикалов типа R^* в 10^6 – 10^8 раз больше, нежели радикалов H^* и OH^* .

Высвобождающиеся гидролитические ферменты проникают в органеллы клетки (из-за повышенной проницаемости мембран), под действием которых происходит дальнейший распад макромолекулярных компонентов клетки, в том числе нуклеиновых кислот и белков.

Таким образом, в основе радиационного поражения клетки лежат нарушение ультраструктур клеточных органелл и связанные с этим изменения обмена веществ. Кроме того, ионизирующая радиация вызывает образование в тканях организма целого комплекса токсических продуктов, усиливающих лучевой эффект, — так называемых радиотоксинов.

Последствия воздействия радиации на биологические объекты подразделяются на две группы.

1. У самого биологического объекта:

- ранние, возникающие сразу — соматические (телесные) эффекты, носящие пороговый характер:

- до 0,25 Гр — нет изменений;
- 0,5–1 Гр — изменения в составе крови (поэтому полагают, что индивидуальная доза 1 Гр является порогом общей лучевой болезни — ОЛБ);
- от 10 Гр — ожоги кожи и слизистых;
- 600–900 Гр — гибель;
- поздние — соматостокхастические (опухоли, лейкозы, быстрое старение и др.) — имеют беспороговый характер и линейную зависимость «доза — эффект».

2. *У потомства (генетические)* — стохастические (вероятностные):

- на 1 Гр: $23 \cdot 10^{-4}$ лейкозов у мужчин и $8 \cdot 10^{-4}$ лейкозов у женщин;
- 10^{-6} опухолей (характерно и для мужчин, и для женщин) и т. д.

В настоящее время установлено, что механизм беспорогового действия ионизирующих излучений связан с повреждением ДНК. Необходимо отметить, что в организме ДНК повреждается постоянно и без повышенного уровня радиации, причем число таких повреждений составляет около $5 \cdot 10^3 \text{ ч}^{-1}$. Вместе с тем в организме работает система репарации — непрерывного залечивания — с такой скоростью, что при нормальном уровне радиационного фона все повреждения восстанавливаются. При увеличении фона система репарации уже не справляется с дополнительными повреждениями.

Ниже (табл. 15.4) приведены данные о видовой чувствительности биологических объектов к ионизирующим излучениям.

Таблица 15.4

Видовая радиочувствительность при γ -рентгеновском облучении

Биологический объект	Индивидуальная доза, DL_{50} , Гр
Овца, осел	1,5–2,0
Человек, собака	2,5–3,0
Обезьяна	2,5–4,0
Мышь	6–15
Крыса	7–9
Кролик, птицы	8–10
Змеи	80–200
Насекомые	10–100
Микроорганизмы:	
– дрожжи	300–500
– растения	10–1500
– простейшие	1000–3000

Радиотоксины образуются начиная с дозы около 10 Гр. Таким образом, говоря о вредном воздействии радиации, следует иметь в виду, прежде всего, токсическое действие образующихся при этом химических соединений.

Сделанный вывод имеет очень важные следствия:

- существует возможность выделить (идентифицировать) радиотоксины и моделировать облучение;
- действие радиации может быть дистанционным (облучение произошло в одном месте, а эффект проявился в другом);

– взяв экстракт из одного биологического объекта и введя его другому, можно переносить лучевую болезнь;

– последствия действия радиации можно лечить.

В настоящее время исследуются и апробируются следующие способы лечения:

– переливание крови;

– пересадка костного мозга;

– введение веществ-восстановителей;

– сорбция радиотоксинов;

– кислородное голодание;

– введение веществ (антидотов, радиопротекторов), препятствующих реакциям образования радиотоксинов:

- β -меркаптоэтиламингидрохлорид или -аскорбинат;

- цистамин;

- аминосульфамидные препараты;

- растительные: женьшень, элеутерококк и др.

В заключение отметим, что огульное осуждение и неприятие заранее любых технологий, связанных с применением ионизирующих излучений, — это не что иное, как досужие домыслы и элементарная неграмотность. Так называемый «мирный атом» уже давно приносит немалую пользу. Помимо широко известных и повсеместно функционирующих атомных станций и двигателей ионизирующие излучения используют, например, для выведения вредных насекомых (например, путем стерилизации самцов), облучения (до 100 Гр) некоторых видов сельскохозяйственных культур (картофель, зерно, клубника и др.). При этом, разумеется, надо соблюдать соответствующие меры безопасности, перед употреблением продуктов питания — проводить их предварительную обработку (кипячение, а иногда и добавление антиоксидантов) и т. д.

16. ДОПУСТИМАЯ НАГРУЗКА НА ЭЛЕМЕНТЫ БИОСФЕРЫ

Введем функцию $\eta'(R, \tau)$ для экосистемы или любого элемента биосферы, меняющуюся в пространстве (R) и во времени (τ) и характеризующую какой-либо показатель состояния, например скорость обмена веществ, продуктивность, количество биомассы и т. п.

Обобщенная функция состояния экосистемы в некотором регионе R может быть записана в виде:

$$\eta(\tau) = \int_R \eta'(R, \tau) dR.$$

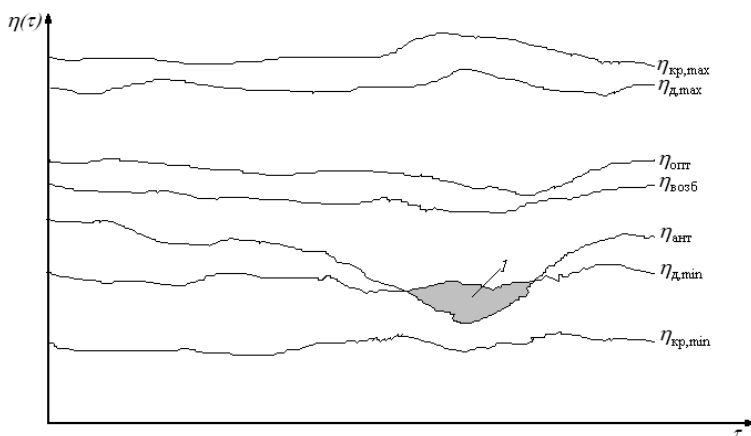


Рис. 16.1

Иллюстрация возможных изменений функций состояния экосистемы или элемента биосферы:

$\eta_{кр, \max}$ и $\eta_{кр, \min}$ — критические максимальные и минимальные пределы изменения; $\eta_{д, \max}$ и $\eta_{д, \min}$ — допустимые максимальные и минимальные пределы изменения; $\eta_{опт}$ — функция нормального (оптимального) состояния экосистемы; $\eta_{возб}$ — функция состояния экосистемы с некоторым возбуждением, т. е. с учетом фона; $\eta_{ант}$ — функция состояния при антропогенном воздействии; I — область необратимых изменений.

Функции $\eta_{кр}$ и $\eta_{д}$ имеют два множества значений, а множество состояний экосистемы между $\eta_{кр, \max}$ и $\eta_{кр, \min}$ соответствует гомеостатическому плато (см. главу 6).

Разность между предельно допустимым и фактическим состоянием в каждый момент времени характеризует экологический резерв биосферы, т. е. за меру экологического резерва можно принять наименьшую величину:

а) *при отсутствии антропогенного воздействия*

$$\left| \eta_{д} - \eta_{возб} \right|;$$

б) *при наличии антропогенного воздействия*

$$\left| \eta_{д} - \eta_{ант} \right|,$$

осредненную в рассматриваемом интервале времени.

17. ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ

В настоящее время разработки в области экологического нормирования (и в России, и за рубежом) находятся в зачаточном состоянии. Это можно объяснить как объективными трудностями (сложность самой проблемы, решаемой, очевидно, лишь в рамках системного анализа), так и идеализацией принципа «антропоцентризма», рассматривающего человека над природой, управляющим ею, а не в качестве ее элемента.

Принцип «антропоцентризма» косвенно связан и с существующей системой санитарно-гигиенического нормирования, ограничивающей воздействие ряда вредных и опасных факторов для человека (на сегодня такие нормативы разработаны для химического и некоторых видов физического загрязнения (шум, ионизирующее излучение, электромагнитные поля)).

Между тем экологическое нормирование следует отличать от санитарно-гигиенического. Действительно, один из основных законов экологии напрямую связывает устойчивость развития экосистем с разнообразием (в том числе видовым) составляющих, а человек далеко не всегда является самым чувствительным из их числа. Поэтому исчезновение или изменения, выходящие за пределы толерантности, вида или объекта, кажущегося «несущественным» с позиции антропоцентризма, непременно приведут к ограничению качества жизни всей экосистемы и в том числе человека.

Формализуем сказанное, вводя следующие обозначения:

$\bar{X} = \forall i \in I (x(i))$ — вектор состояния (параметров) всей экосистемы (например, x_i — параметр, описывающий состояние i -го компонента, $i = 1, 2, \dots, n$);

$\bar{C} = \forall i \in I, \forall j \in J (C_{ij})$ — вектор концентраций загрязняющих веществ в экосистеме (например, C_{ij} — концентрация j -го вещества в i -м компоненте ($j = 1, 2, \dots, m$); (концентрация намеренно выделена в отдельный параметр, хотя могла бы быть включена в вектор состояния);

$\bar{E} = \forall i \in I, \forall j \in J (E_{ij})$ — вектор функций, описывающих поступление во времени j -го загрязняющего вещества в i -й компонент экосистемы.

Очевидно, что задачей экологического нормирования является определение величин C_{ij} , E_{ij} , C и E — концентраций и интенсивности поступления ингредиентов в i -й компонент и всю экосистему с учетом:

- а) фактических значений x_i ;
- б) максимального производственного эффекта;
- в) необходимости выполнения условия:

$$D_i(x_i, C_i) \leq D_i^{кр, \delta},$$

где $D_i(x_i, C_i)$ — величина экологического ущерба, наносимого i -му компоненту загрязнением ОС; $D_i^{кр, \delta}$ — величина критического или предельно допустимого (в зависимости от постановки задачи) воздействия.

При рассмотрении, например, в качестве действующего фактора химического загрязнения $D_i^{kp,\partial}$ соответствует $C_{ij}^{kp,\partial}$, а любая текущая концентрация C_{ij} в i -м компоненте экосистемы должна удовлетворять условию

$$C_{ij} \leq C_{ij}^{kp,\partial}.$$

Известно, что при данной технологии количество отходов (выбросов, стоков, твердых или пастообразных) пропорционально функции «полезности» производства, если под «полезностью» понимать количество выпускаемой продукции V . То есть формально можно считать, что «полезность» является функцией количества отходов, поступающих в природные объекты, а также фактического состояния X . В этом случае требование максимизации полезного эффекта запишется в виде:

$$V(\bar{X}, \bar{E}) \rightarrow \max.$$

В начальном интервале значений \bar{E} ($0 \rightarrow E_{ij} \rightarrow E_{ij}^{kp,\partial}$) функция $V(\bar{X}, \bar{E}) \partial \tau$ будет монотонно возрастающей до тех пор, пока ущерб ОС не достигнет некоторой допустимой величины, сравнимой с «полезностью». После этого дальнейшее возрастание E_{ij} приведет к уменьшению V (рис. 17.1).

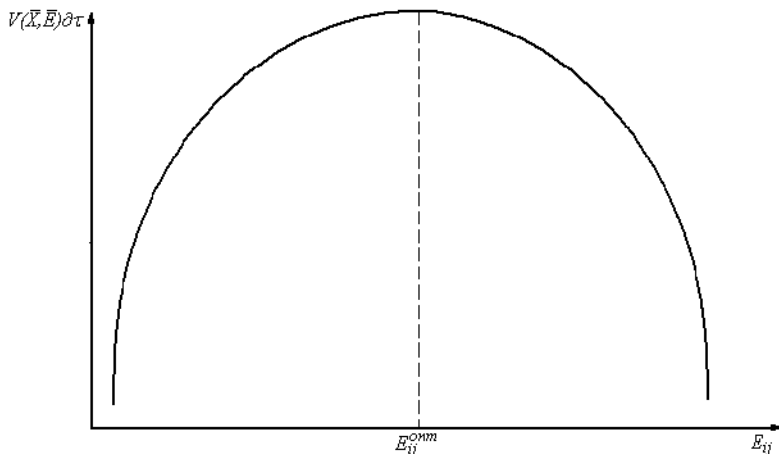


Рис. 17.1

Иллюстрация к оптимизации функции антропогенного воздействия на экосистемы

Предположим, что изменение концентрации вещества в экосистеме $\partial \bar{C} / \partial \tau$ линейно связано с величиной этой концентрации. Тогда

$$\frac{\partial \bar{C}}{\partial \tau} = A \cdot \bar{C} + \bar{E},$$

где $A = \| a_{ij} \|$ — матрица коэффициентов перехода между компонентами системы.

Компоненты вектора \bar{E} определяются как

$$E_{ij} = k_{ij} \cdot B_{ij} \cdot E_j,$$

где E_j — общий выброс загрязняющего вещества j в ОС; K_{ij} — доля вещества j , поступающая в i -й компонент системы; B_{ij} — нормирующий множитель.

Обобщив коэффициенты K_{ij} и B_{ij} , обозначим \bar{K} — вектор, определяемый из условия

$$\bar{E} = \bar{K} \cdot E_j.$$

Решим задачу нахождения E_j^{opt} из условий:

а) $E_j \rightarrow \max$ (исходя из максимизации функции «полезности» V для данной технологии и пропорциональности V и E_j);

б) состояние экосистемы не меняется со временем (стационарное состояние):

$$\frac{\partial \bar{C}}{\partial \tau} = 0.$$

Тогда

$$0 = A \cdot \bar{C} + \bar{E}, \text{ или}$$

в) для i -го компонента существует ограничение:

$$\frac{\bar{K} \cdot E_j}{A} \leq C_{ij}^{кр, \partial}.$$

Решение задачи в данном случае:

$$E_j^{opt} = \min_{\forall i \in I} \left[\frac{C_{ij}^{кр, \partial}}{(-A^{-1} \cdot \bar{K})_i} \right]$$

по компоненту i , для которого максимально допустимая (критическая или предельно допустимая) $C_{ij}^{кр, \partial}$ достигается быстрее всего и который является, следовательно, лимитирующим (самым слабым) компонентом экосистемы в рассматриваемом случае.

Таким образом, экологическое нормирование допускает такое загрязнение ОС, которое не выводит за пределы возможностей саморегуляции и не нарушает нормального функционирования наиболее чувствительного компонента экосистемы.

Данный подход, очевидно, может быть использован и при установлении экологических ограничений по любому другому фактору воздействия, помимо концентраций токсичных веществ.

17.1. Оценка риска действия токсиканта

Все большую известность у нас в стране и за рубежом при ограничении антропогенного воздействия на ОС получают методы, основанные на теории риска, использующей вероятностные оценки.

Человек подвержен действию огромного количества вредных химикатов, следовательно, всегда имеется риск возможного вреда, причиняемого ими.

Очень часто общество нуждается в разумных, обоснованных предложениях о путях снижения риска. Такие предложения могут быть сделаны только на основе информации о вероятности и характере вредного действия. Это и послужило поводом для разработки методологии оценки риска, которая предназначена для его идентификации, характеристики и измерения.

17.2. Исторические аспекты

В 1950-х гг., вследствие установления факта канцерогенности ионизирующих излучений, появилась необходимость оценки риска развития новообразований при облучении. Разработка методики оценки риска канцерогенеза, обусловленного действием химических веществ, была начата в 1960-х гг. как реакция на возрастающее загрязнение окружающей среды. В 1961 г. Управление по Пищевым и Лекарственным Веществам США (FDA) предложило первую редакцию методики. В дальнейшем было разработано и принято несколько реализующих документов. В настоящее время оценка риска — важный инструмент принятия решений на административном уровне во многих странах мира.

17.3. Что такое оценка риска

Риск — вероятность причинения вреда жизни или здоровью граждан, имуществу физических или юридических лиц, государственному или муниципальному имуществу, окружающей среде, жизни или здоровью животных и растений с учетом тяжести этого вреда (ст. 2 Федерального закона «О техническом регулировании» № 184-ФЗ от 27 декабря 2002 г.).

Данное определение интегрирует несколько разноплановых понятий о риске (здоровью, экологический, повреждений имущества), что соответствует совокупному риску. Другими словами, риск — это потенциальная возможность реализации нежелательных последствий некоего события.

Оценка риска строится на анализе конкретной ситуации и состоит в определении вероятности вредного действия изучаемого фактора. Частным случаем является количественная оценка вероятности ущерба здоровью человека, связанного с действием определенных агентов, например химических веществ, находящихся в окружающей среде или на рабочем месте.

Базовой информацией для проведения исследования является токсикологическая характеристика вещества, риск от воздействия которого предполагается оценить. Изучение токсикологической характеристики веществ — сложный процесс, включающий целый спектр технических приемов (табл. 17.1).

Один из возможных методов оценки риска основан на использовании соотношения «риск — выгода». Для этих целей строится зависимость «число несчастных случаев на душу населения — выгода на душу населения» («риск — выгода») (см. рис. 17.2).

Если точка, соответствующая проектной мощности некоторого предприятия, лежит выше прямой вынужденного риска (на рис. 17.2 — т. 2), то данное производство считается экологически неоправданным, если ниже (на рис. 17.2 — т. 1) — оправданным. Следует, однако, учитывать, что для разных социальных

групп и даже для разных людей одно и то же производство может давать различную выгоду и различный риск. Кроме того, такой подход опять же основан на принципе «антропоцентризма» при полном игнорировании множественности и разнообразия экосистем.

Таблица 17.1

**Токсикологическая характеристика вещества,
привлекаемая для оценки риска его воздействия**

Судьба в окружающей среде и способы воздействия на биологические системы (организм)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Источники 2. Стойкость на местности 3. Пути превращения в окружающей среде 4. Возможности биоаккумуляции и биомagniфикации в организмах живых существ: <ul style="list-style-type: none"> – токсикокинетические характеристики – особенности метаболизма
Тесты <i>in vivo</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка острой токсичности: <ul style="list-style-type: none"> – величины ЛД₅₀ и ЛК₅₀ 2. Подострое воздействие: <ul style="list-style-type: none"> – токсичность при 90-суточном скармливании токсиканта – токсичность при 30–90-суточном ингаляционном и/или чрескожном воздействии 3. Хроническое действие: <ul style="list-style-type: none"> – токсичность при пожизненном введении 4. Специальные виды токсичности: <ul style="list-style-type: none"> – раздражающее действие – способность сенсибилизации кожных покровов – тератогенность – канцерогенность – репродуктивная токсичность 5. Избирательная токсичность: <ul style="list-style-type: none"> – нейротоксичность – гепатотоксичность – пульмонотоксичность – нефротоксичность и т. д.
Тесты <i>in vitro</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. мутагенность (исследования на прокариотах, эукариотах) 2. способность вызывать хромосомные aberrации 3. канцерогенность
Натурные исследования	<ol style="list-style-type: none"> 1. эпидемиологические исследования 2. оценка экологического ущерба

Как указывалось ранее, токсические процессы можно отнести к одной из следующих групп:

- формирующиеся по пороговому принципу;
- формирующиеся по беспороговому принципу.

В первом случае причинно-следственная связь между фактом действия вещества и развитием процесса носит безусловный характер. Зависимость «доза — эффект» прослеживается на уровне каждого, подвергающегося воздействию организма, при этом чем больше доза, тем выраженная реакция. Вместе с тем при действии веществ в дозах ниже определенных уровней (порогов) ток-

сический процесс не развивается вовсе (интоксикации, транзиторные токсические реакции).

Во втором случае причинно-следственные связи между фактом действия вещества и развитием процесса носят вероятностный характер. Зависимость «доза — эффект» прослеживается только на уровне популяции: чем больше доза, тем у большей части особей испытываемой популяции регистрируется эффект. При этом вероятность формирования токсического процесса сохраняется при действии на биосистему даже одной молекулы токсиканта (беспороговый эффект), хотя у отдельных организмов эффект может не развиваться даже при очень интенсивных (смертельных) воздействиях (мутагенез, канцерогенез, тератогенез).

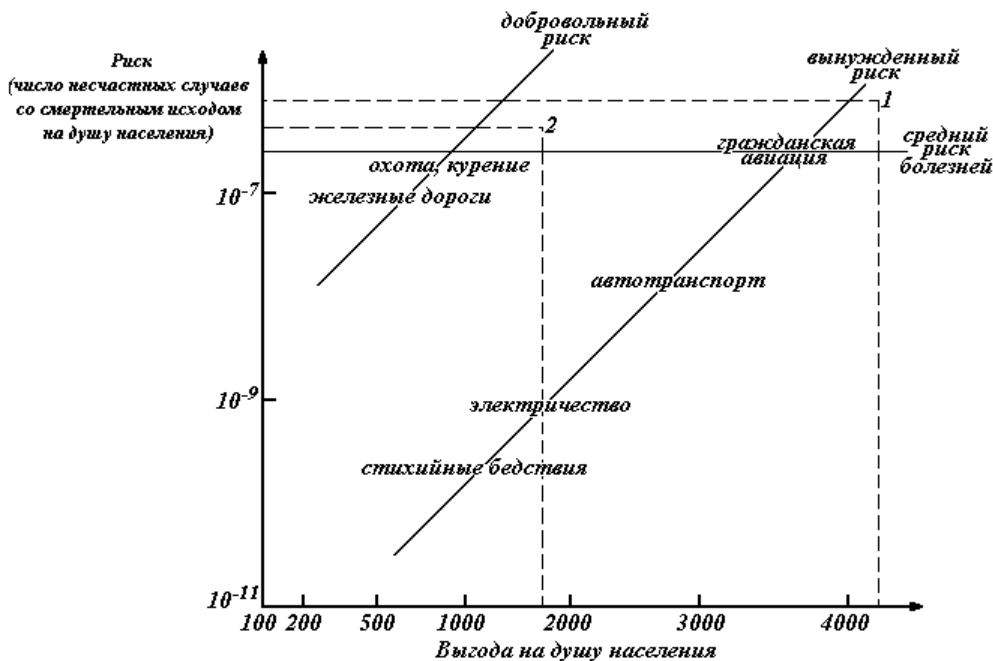


Рис. 17.2

Качественная оценка соотношения «риск — выгода»

В этой связи и количественные характеристики риска определяются в соответствии с двумя операционными схемами.

Токсиканты, способные провоцировать токсические процессы, развивающиеся только по пороговому принципу, могут быть охарактеризованы с помощью критерия «фактор безопасности» (индекс опасности). Оценить риск контакта с таким веществом означает, по сути, определить порог его токсического (или безопасного) действия, выразив его через величины предельно допустимой дозы (ПДД) или предельно допустимой концентрации (ПДК). За рубежом для этой цели используют такие показатели, как: уровень максимального загрязнения (УМЗ), допустимый суточный прием (ДСП), рекомендуемая доза (РД) (соответственно: Maximum Contaminant Level, Acceptable Daily Intake, Reference Dose). Эти характеристики определяются по специальным методикам, в основе которых лежит установление зависимости «доза — эффект», и в даль-

нейшем утверждаются законодательно. В любом случае указанные величины характеризуют количество токсиканта (в миллиграммах на килограмм массы тела или миллиграммах на единицу объема объекта, среды), контакт с которым не приводит к появлению каких бы то ни было неблагоприятных последствий при хроническом действии в популяции, включая группы чувствительных лиц.

В ходе оценки риска измеряют действующие дозы токсикантов, находящихся в окружающей среде (экспозиционные дозы — ЭД), после чего их сравнивают с величинами безопасных доз и концентраций и на этом основании судят о степени риска воздействия.

Часто для оценки риска используют еще одну величину — хронического ежедневного приема (ХЕП). ХЕП характеризует воздействия при контакте с токсикантом на протяжении всей жизни. Единицей измерения ХЕП является величина массы токсиканта, приходящаяся на величину массы тела в единицу времени (мг/кг/сут).

Для химических веществ с определенным порогом токсического действия оценка риска сводится к определению отношения ЭД к РД и т. д. Эти соотношения и называются «индекс опасности».

Порядок расчета индекса опасности $I_{\text{опас}}$, связанной с действием вещества, осуществляется следующим образом:

$$I_{\text{опас}} = \text{ЭД}/\text{РД},$$

где ЭД — экспозиционная доза; РД — рекомендуемая доза (при этом ЭД и РД должны выражаться в одинаковых величинах, применительно к одинаковым временным условиям воздействия — острому, подострому, хроническому).

Если $I_{\text{опас}}$ выше 1, имеется риск, связанный с действием токсиканта.

Риск развития эффектов, развивающихся по беспороговому принципу, должен быть охарактеризован другим способом. В частности, следует установить действующую дозу токсиканта, при которой частота возникновения вызываемого эффекта (канцерогенез) в экспонируемой популяции находится на «допустимом» (выбранном субъективно) уровне. Эта доза рассчитывается путем математического моделирования. Обычно в качестве «допустимого» принимают воздействие, при котором в популяции количество, например, смертей от новообразований увеличится не более чем на 1 случай на миллион ($1 \cdot 10^{-6}$), при условии контакта людей с токсикантом в течение всей жизни. Однако в зависимости от обстоятельств (особенности региона и т. д.) этот уровень может колебаться в диапазоне $1 \cdot 10^{-3}$ – $1 \cdot 10^{-6}$. Такой подход обозначается как методология оценки риска беспорогового действия, а определенная таким образом доза токсиканта в зарубежной литературе получила название виртуальная безопасная доза (virtual safe dose — ВБД). В России, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [28], в основе регламентации канцерогенов лежит определение их ПДК (прил. 3).

За рубежом для веществ, вызывающих беспороговые эффекты (канцерогенез и др.), риск выражают как вероятностную величину. В частности, для оценки риска канцерогенеза используют «фактор канцерогенной активности вещества». Эта величина определяется с помощью расчетных методик на основе экспериментального материала и представляет собой угол наклона зависи-

мости между величинами вероятности развития новообразования и действующей дозы токсиканта (q). Результат умножения величины ХЕП (см. выше) на q дает безразмерную величину риска развития новообразования. Если эта величина превышает установленный уровень, воздействие признается опасным.

Порядок расчета опасности воздействия веществ, связанной с развитием беспороговых эффектов, осуществляется следующим образом:

$$R = 1 - e^{(-ХЕП)q},$$

где R — вероятность развития конкретной опухоли при анализируемой величине ХЕП; ХЕП — величина хронического ежедневного приема, усредненная на 70 лет жизни ($\text{мг/кг} \cdot \text{сут}$); q — фактор канцерогенной активности вещества.

Методика оценки опасности может быть упрощена при условии, что безопасные концентрации вещества уже известны. В этом случае величину ХЕП просто сравнивают с величиной ВБД. Если ХЕП больше, это свидетельствует о превышении допустимого содержания вещества, установленного законодательством.

Целью определения риска иногда являются числовые характеристики вероятности развития определенных неблагоприятных эффектов, например фиброза легких, хронической печеночной недостаточности, новообразования, смерти и т. д.

17.4. Процесс оценки риска

В России оценка риска осуществляется в соответствии с Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду, утвержденный главным государственным санитарным врачом РФ 05.03.2004 [34].

Из-за большого разнообразия условий и свойств токсикантов невозможно создать единый сценарий, позволяющий оценивать риск всех химических веществ во всех возможных ситуациях. Существует методология поэтапного решения задачи, в соответствии с которой можно провести полный анализ различных случаев.

Оценка риска, как правило, осуществляется в соответствии со следующими этапами:

- *идентификация опасности* (выявление потенциально вредных факторов, оценка связи между изучаемым фактором и нарушениями состояния здоровья человека, достаточности и надежности имеющихся данных об уровнях загрязнения различных объектов окружающей среды исследуемыми веществами; составление перечня приоритетных химических веществ, подлежащих последующей характеристике);

- *оценка зависимости «доза — ответ»*: выявление количественных связей между показателями состояния здоровья и уровнями экспозиции;

- *оценка воздействия (экспозиции) химических веществ на человека*: характеристика источников загрязнения, маршрутов движения загрязняющих веществ от источника к человеку, пути и точки воздействия, определение доз и концентраций, воздействовавших в прошлом, воздействующих в настоящем или тех, которые, возможно, будут воздействовать в будущем, установление

уровней экспозиции для популяции в целом и ее отдельных субпопуляций, включая сверхчувствительные группы;

– *характеристика риска*: анализ всех полученных данных, расчет рисков для популяции и ее отдельных подгрупп, сравнение рисков с допустимыми (приемлемыми) уровнями, сравнительная оценка и ранжирование различных рисков по степени их статистической, медико-биологической и социальной значимости, установление медицинских приоритетов и тех рисков, которые должны быть предотвращены или снижены до приемлемого уровня.

Каждый из этих этапов имеет непосредственное отношение к важнейшим характеристикам, определяющим риск от воздействия токсикантов:

- наличия опасных токсикантов в окружающей среде;
- судьбы токсиканта в окружающей среде;
- способа воздействия на организм;
- токсикологических свойств вещества;
- характеристики популяции, на которую действует токсикант;
- вероятности ожидаемого риска для здоровья.

Общая схема алгоритма оценки риска представлена на рисунке 17.3.



Рис. 17.3

Алгоритм оценки риска действия токсиканта

17.4.1. Идентификация опасности и оценка воздействия

В ходе этого этапа определяют, какие вещества оказывают воздействие на организм, пути их поступления в окружающую среду, обладают ли они потенциальной способностью вызывать неблагоприятные эффекты в организме (в том числе канцерогенное, мутагенное и иные), изменять среду обитания.

Все доступные данные по токсикантам собираются, систематизируются и используются для оценки токсического потенциала веществ. Если в среде присутствует большое количество токсикантов, возможно выбрать для анализа некое вещество — индикатор загрязненности.

Оценка воздействия — этап, на котором количественно определяют дозу токсиканта, действующую на организм в конкретной анализируемой ситуации (экспозиционная доза). При этом изучают данные определения содержания вещества в воздухе, воде, почве, пищевых продуктах, элементах биоты. При оценке воздействия определяют популяцию лиц, подвергающихся агрессии, а также частоту, продолжительность действия токсиканта, способ воздействия на организм.

В ходе работы желательно выявить часть населения с повышенной чувствительностью к ксенобиотику. Необходимо тщательно проанализировать пути поступления токсиканта в организм.

В результате получают данные, позволяющие оценить количество вещества, поступающего в организм в течение длительного и пожизненного воздействия:

$$I = \frac{C \cdot R \cdot D}{W \cdot T},$$

где I — количество вещества, поступающего в организм (мг/кг); C — концентрация токсиканта в среде (средняя концентрация за период воздействия: мг/л; мг/м³ и т. д.); R — количество зараженного элемента внешней среды, поступающего в организм в сутки (л/день, г/день); D — кратность и продолжительность воздействия; W — средний вес тела человека за весь период воздействия; T — время, в течение которого получены усредненные данные.

17.4.2. Оценка токсичности, характеристика риска

Третий этап исследования состоит в установлении зависимости «доза — эффект» для изучаемых веществ. Конечная цель этого этапа работы заключается в установлении уровня доз, при которых появляются неблагоприятные эффекты от действия токсиканта на организм. Если эти характеристики уже найдены, но не утверждены законодательно, исследования могут быть продолжены в требуемом объеме. Если данных нет, можно попытаться получить ориентировочные значения токсичности веществ, прибегая даже к расчетным методам. Наконец, рекомендуемая доза может быть определена путем деления установленной в иных исследованиях пороговой дозы на фактор безопасности.

Фактор безопасности является своеобразным допущением, учитывающим неполноту или недостаточность наших знаний о токсичности вещества. Фактор безопасности иногда устанавливается на основе данных, доступных для анализа. Например, в зависимости от фактора безопасности, используемого при оценке риска и установлении допустимого уровня воздействия токсиканта, критерии выбора величины:

– экстраполяция доз, полученных в результате анализа эффектов, развивающихся при длительном воздействии токсиканта на ограниченную группу

лиц; позволяет обезопасить часть населения с повышенной чувствительностью к химическим веществам;

- дополнительное десятикратное снижение допустимого уровня действующих доз, если осуществляется экстраполяция данных, полученных в хроническом опыте на экспериментальных животных;

- дополнительное снижение величины, если экстраполируемые данные получены в остром и подостром опыте на экспериментальных животных;

- суждение научной общественности может быть использовано для дополнительного снижения допустимого уровня действующих доз с целью коррекции неопределенности, обусловленной другими факторами, не указанными в предыдущих случаях.

Характеристика риска — конечный этап работы. На этом этапе обобщается вся информация, использованная и полученная на предыдущих этапах. Итоговый документ по оценке риска составляется в зависимости от цели исследования. Рассчитываются, в случае возможности, количественные характеристики риска, в частности индекс опасности. Часто бывает необходимо указать на неопределенный характер отдельных параметров и т. д.

Если вещество проявляет свойства канцерогена, в документе должно быть представлено значение риска развития новообразований в конкретных условиях, т. е. указано, какое количество дополнительных случаев новообразований возникнет в популяции, на которую действует (или действовал) токсикант, в сравнении с контрольной группой.

17.4.3. Классификация уровней риска [34]

При характеристике риска для здоровья населения, обусловленного воздействием химических веществ, загрязняющих окружающую среду, необходимо ориентироваться на систему критериев приемлемости риска.

В соответствии с этими критериями первый диапазон риска (индивидуальный риск в течение всей жизни, равный или меньше 1×10^{-6} , что соответствует одному дополнительному случаю серьезного заболевания или смерти на 1 млн экспонированных лиц) характеризует такие уровни риска, которые воспринимаются всеми людьми как пренебрежимо малые, не отличающиеся от обычных, повседневных рисков (уровень *De minimis*). Подобные риски не требуют никаких дополнительных мероприятий по их снижению, и их уровни подлежат только периодическому контролю.

Второй диапазон (индивидуальный риск в течение всей жизни более 1×10^{-6} , но менее 1×10^{-4}) соответствует предельно допустимому риску, т. е. верхней границе приемлемого риска. Именно на этом уровне установлено большинство зарубежных и рекомендуемых международными организациями гигиенических нормативов для населения в целом (например, для питьевой воды ВОЗ в качестве допустимого риска использует величину 1×10^{-5} , для атмосферного воздуха — 1×10^{-4}). Данные уровни подлежат постоянному контролю. В некоторых случаях при таких уровнях риска могут проводиться дополнительные мероприятия по их снижению.

Третий диапазон (индивидуальный риск в течение всей жизни более 1×10^{-4} , но менее 1×10^{-3}) приемлем для профессиональных групп и неприемлем для населения в целом. Появление такого риска требует разработки и проведения плановых оздоровительных мероприятий. Планирование мероприятий по снижению рисков в этом случае должно основываться на результатах более углубленной оценки различных аспектов существующих проблем и установлении степени их приоритетности по отношению к другим гигиеническим, экологическим, социальным и экономическим проблемам на данной территории.

Четвертый диапазон (индивидуальный риск в течение всей жизни, равный или более 1×10^{-3}) неприемлем ни для населения, ни для профессиональных групп. Данный диапазон обозначается как De manifestis Risk, и при его достижении необходимо давать рекомендации для лиц, принимающих решения о проведении экстренных оздоровительных мероприятий по снижению риска.

При планировании долгосрочных программ, установлении региональных гигиенических нормативов целесообразно ориентироваться на величину целевого риска — такого уровня риска, который должен быть достигнут в результате проведения мероприятий по управлению риском. В большинстве стран, а также в рекомендациях экспертов ВОЗ величина целевого риска принимается равной 10^{-6} .

Величина целевого риска для условий населенных мест в России составляет 10^{-5} – 10^{-6} .

При обосновании мер по снижению риска развития онкологических заболеваний значение целевого риска представляет собой суммарный канцерогенный риск, связанный с канцерогенным эффектом всех выявленных канцерогенных веществ.

При выборе величины приемлемого риска для канцерогенов в условиях населенных мест обычно ориентируются на степень доказанности канцерогенности исследуемого фактора для человека, численность населения, подверженного воздействию, техническую достижимость профилактических и технологических мероприятий.

Величина целевого риска используется при обосновании региональных нормативов: концентраций, основанных на риске, или региональных уровней минимального риска. Данные величины не могут быть выше федеральных гигиенических нормативов, и их обоснование осуществляется с учетом местных, региональных особенностей.

При установлении региональных уровней минимального риска одновременно учитываются как канцерогенные, так и общетоксические эффекты действия конкретных химических веществ и в качестве итоговой выбирается наименьшая величина.

17.5. Недостатки методологии оценки риска

Методология оценки риска была разработана как инструмент принятия решения административными органами, на основе данных о возможном ущербе здоровью, наносимом оцениваемым фактором. Определенная надежность по-

лучаемых результатов обусловлена использованием экспертами научно обоснованных данных. Однако, поскольку значительная часть информации, необходимой для анализа, остается неоцененной и используемые модели не всегда верифицированы, достоверность результатов страдает, т. е. процесс оценки риска всегда сопряжен с некоторыми неопределенностями, связанными с неполнотой наших знаний о механизмах и характере токсического действия веществ.

Каждый этап оценки риска предполагает формирование определенных выводов при отсутствии исчерпывающей информации, необходимой для этого. В этой связи основные недостатки методологии оценки риска связаны с необходимостью принятия большого числа допущений (экстраполяции данных, моделирования ситуации и т. д.), что сказывается на точности формулируемых выводов.

Существует четыре основных источника появления неопределенности в методологии оценки риска:

- влияние свойств и особенностей окружающей среды на эффекты, вызываемые токсикантами;
- допущения в процессе установления зависимости «доза — эффект»;
- допущения при определении токсикокинетических параметров ксенобиотика;
- неопределенность, обусловленная переходами от одного этапа исследования к другому.

Для правильного отношения к результатам исследования необходимо иметь представление о причинах и механизмах появления неопределенности в процессе оценки риска.

17.6. Экстраполяция данных

Экстраполяция — это процесс распространения выводов (суждений, заключений), полученных для определенных объектов в определенных условиях, на иные объекты и иные условия. Экстраполяция при оценке риска действия токсикантов, как правило, касается переноса данных, полученных на одном виде животных, на другие биологические объекты (другие виды животных, человека), установленные в условиях моделирования непрерывного воздействия — на интермитирующее, результатов, полученных для больших доз воздействия — на малые и т. д. Очевидно, что экстраполяция требует целого ряда допущений, которые и являются источниками неопределенности. Улучшение способов экстраполяции предполагает исчерпывающее знание токсикокинетических и токсикодинамических характеристик токсикантов. В настоящее время для большинства веществ такая информация просто отсутствует.

Необходимость экстраполяции диктуется объективными причинами. Так, оценка токсичности осуществляется в опытах на лабораторных животных. Вместе с тем хорошо известны видовые различия чувствительности к различным токсикантам (табл. 17.2).

Иногда считают, что человек — наиболее восприимчивый вид. В частности, из этого представления исходят при изучении канцерогенной активности

ксенобиотиков. Однако это не так. Изучая и используя на практике явление избирательной токсичности, удалось создать огромное количество препаратов, малотоксичных для людей и высокотоксичных для представителей других видов (антибиотики, противопаразитарные средства, пестициды и т. д.). Поэтому в тех случаях, когда при определении риска основываются на рассматриваемой посылке, может возникнуть существенная переоценка степени риска для человека.

Таблица 17.2

Сравнительная токсичность некоторых веществ для человека и экспериментальных животных (ЛД₅₀; мг/кг — через рот) (А. Rowan, 1983)

Вещество	Человек	Крыса	Мышь	Кролик	Собака
Анилин	350	440	—	—	—
Амитал	43	560	—	575	—
Борная кислота	640	2660	3450	—	—
Кофеин	192	192	620	—	—
Карбофуран	11	5	2	—	—
Линдан	840	125	—	130	120
Аминопирин	—	1380	1850	160	150

Для достоверного выявления «слабых» токсических эффектов вещества, действующего в малых дозах, порой необходимо проведение эксперимента на тысячах лабораторных животных. Ни физически, ни экономически это не осуществимо. Поэтому обычно исследование проводится с использованием высоких доз токсикантов, что позволяет получить статистически значимые результаты. Однако затем необходим этап обратной экстраполяции. Существует несколько математических моделей экстраполяции данных, полученных в опытах с высокими дозами веществ, на малые, но отсутствует информация, какая из этих моделей адекватно характеризует процесс или даже насколько реальны они все. Эти модели хорошо (и главное, практически одинаково) описывают зависимость «доза — эффект» при относительно высоких уровнях воздействия, но при слабых воздействиях, выявляются существенные различия между ними. Причем чем к более малым дозам экстраполируются результаты, тем больше вероятность расхождений. В рамках существующего знания отсутствует возможность экспериментальной верификации этих моделей.

Многие данные, полученные в эксперименте, не могут быть надежно использованы в процессе оценки риска. Так, целый ряд характеристик токсичности веществ получен в условиях, совершенно не соответствующих тем, для которых оценивается риск. Вместе с тем проявления токсического действия, как правило, существенно зависят от условий проведения эксперимента. Дозы, примененные экспериментатором для оценки токсических свойств ксенобиотика, могут существенно отличаться от тех, в которых токсикант действует на организм в реальных условиях. Естественно, и последствия этого воздействия могут быть совершенно иными.

17.7. Различия в механизмах токсического действия и популяционные различия

Особенности механизмов токсического действия веществ могут иметь решающее значение для выбора методологии оценки риска действия ксенобиотиков. Так, принято выделять две группы канцерогенов: взаимодействующие с ДНК (генотоксическое действие) и не взаимодействующие с ДНК (эпигенетическое действие). Современные теории, описывающие химический канцерогенез, выделяют три этапа развития опухоли: инициацию, промоцию, экспрессию. Инициаторы и промоторы с известными допущениями могут быть охарактеризованы соответственно как генотоксиканты и эпигенотоксиканты. Вещества, относящиеся к первой группе, действуют по беспороговому принципу, в то время как эпигенотоксиканты могут быть охарактеризованы соответствующим пороговым значением доз. Методология оценки риска для таких веществ принципиально различна. Однако далеко не для всех канцерогенов установлен механизм их действия. Существующая методика оценки риска действия канцерогенов не учитывает различий механизмов их действия.

Методология расчета риска имеет дело с «типичным» человеком, но хорошо известно, насколько реальные люди отличаются от воображаемого стандарта. Определяемые значения коэффициентов риска рассчитаны на применение в популяции. Однако выраженность ответных реакций индивидов, составляющих популяцию, на токсикант, как ожидается, должна подчиняться закону нормального распределения. В этой связи установление единого индекса опасности для всей популяции приводит к «ущемлению интересов» лиц, чувствительность которых к ксенобиотику выходит за рамки «обычной» с позиции современной статистики (группа лиц с высокой чувствительностью). Таким образом, усреднение коэффициентов риска, использование наиболее вероятных значений этой величины приложимы только к популяции в целом и представляют собой значительные допущения, рождающие неопределенность, при использовании их применительно к конкретному человеку.

В последнее время в токсикологических лабораториях часто используют инбредных животных. Получаемые в этом случае результаты варьируют не в столь широких пределах, как в реальной генетически гетерогенной популяции, каковой, в частности, является популяция людей. Используя такие данные, исследователь может допустить ошибку в отношении возможного риска для тех подгрупп населения, чувствительность которых к токсиканту особенно велика.

17.8. Неопределенность при оценке воздействия и связанная с комбинированным действием токсикантов

Оценка воздействия — самый слабый элемент системы оценки риска. Значения, обычно характеризующие воздействия, являются результатом редких измерений. Дозы, которые получил человек, часто устанавливаются расчетным методом. При этом их определение осуществляется с учетом усредненных характеристик массы организма (70 кг) и потребления человеком (например, 2 л

питьевой воды в сутки, 20 м^3 вдыхаемого воздуха в день, 100 мг почвы, попадающей ежедневно в организм с пищей и вдыхаемым воздухом и т. д.). Такие оценки воздействия адекватно характеризуют лишь небольшую часть населения. В итоге получаются результаты, существенно отличающиеся от реальных.

Уровень воздействия, частота, продолжительность, способ воздействия никогда в полной мере не являются неизменными. Источник воздействия, например зараженная среда, часто не может быть охарактеризован количественно. Обычно для этой цели прибегают к использованию усредненных результатов отдельных измерений, а еще чаще — к расчетным методам. В существенном улучшении нуждаются методики описания поведения токсикантов в окружающей среде.

Факторы окружающей среды, такие как температура, влажность воздуха, скорость ветра, шум, плотность населения, питание, привычки, активность и т. д., — оказывают большое влияние на особенности и выраженность действия ксенобиотиков. Эти факторы сказываются, например, на особенностях токсикокинетики веществ в организме.

Изложенные обстоятельства — важные источники неопределенности, поскольку не могут быть полностью учтены.

В реальных условиях люди не подвергаются изолированному воздействию какого-либо одного химического вещества. Как правило, действуют смеси соединений самого различного состава. Естественно, в лабораторных условиях, с целью получения количественных характеристик токсичности, никогда не удастся воспроизвести все эти бесконечные смеси. А вместе с тем вопрос о том, каков эффект данной комбинации ксенобиотиков, каковы характеристики коергизма компонентов смеси (синергизм или антагонизм) является чрезвычайно важным. В настоящее время существующая методология оценки риска не позволяет решить эту проблему, основываясь на научных представлениях. Существующие методы оценки путем простого суммирования действующих доз ксенобиотиков, составляющих смесь, имеют отчетливый механистический характер.

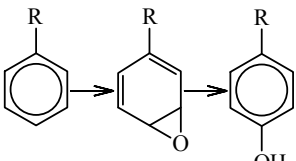
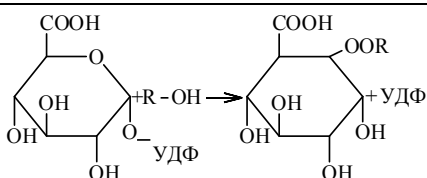
ВОПРОСЫ

1. Основные понятия: токсичность, токсичное вещество, острые и хронические отравления, общее и местное, специфическое и неспецифическое действие.
2. Общие и специальные классификации токсичных веществ.
3. Классификация веществ по виду токсического действия. Коэффициент запаса при переносе результатов токсикометрических экспериментов с животными на человека.
4. Факторы взаимодействия яда и организма, определяющие токсический эффект: факторы, связанные с химическими и физико-химическими свойствами яда.
5. Факторы, определяющие токсический эффект: факторы, обусловленные биологическими особенностями организма.
6. Биоритмы и токсический эффект.
7. Факторы взаимодействия яда и организма, определяющие токсический эффект: факторы окружающей среды.
8. Стадии взаимодействия яда и организма.
9. Гомеостаз и толерантность биологических объектов.
10. Концепция пороговости действия экзогенных факторов.
11. Порог вредного воздействия. Качественные и количественные критерии.
12. Параметры токсикометрии. Понятие ПДК. Лимитирующий признак вредности. Летальные и эффективные концентрации и дозы.
13. Действующие санитарно-гигиенические стандарты качества окружающей среды. Система ПДК.
14. Классификация токсичных веществ по опасности.
15. Параметры токсикометрии: эффективное и летальное время, кривые «доза — эффект», коэффициент возможности ингаляционного отравления.
16. Параметры токсикометрии: пределы и зоны острого, хронического и специфического действия.
17. Правила переноса результатов токсикометрических экспериментов с подопытных животных на человека. Коэффициенты запаса.
18. Стандартные условия определения и последовательность экспериментального обоснования параметров токсикометрии. Подпороговые и пороговые концентрации, летальные концентрации и дозы, предельно допустимые концентрации.
19. Организация токсикометрических исследований при разработке и внедрении новых технологических процессов и производств.
20. Общая схема взаимодействия «токсичное вещество — биологический объект».
21. Особенности комплексного действия токсичных веществ. Возможности нормирования.
22. Особенности комбинированного действия токсичных веществ. Возможности нормирования.

23. Особенности сочетанного действия токсичных веществ. Возможности нормирования.
24. Эффекты совместного действия токсичных веществ: независимое действие, суммация, синергизм, антагонизм.
25. Особенности ингаляционного, перорального и резорбтивного пути поступления ядов в организм.
26. Особенности транспорта, распределения и депонирования токсичных веществ в организме. Выделение ядов.
27. Особенности повторного действия токсичных веществ: адаптация, компенсация.
28. Особенности повторного действия токсичных веществ: привыкание при различных режимах воздействия ядов. Механизмы привыкания.
29. Особенности повторного действия токсичных веществ: кумуляция.
30. Особенности метаболизма липидорастворимых ксенобиотиков.
31. Особенности метаболизма водорастворимых ксенобиотиков.
32. Токсикокинетика: модель накопления вещества в организме при непрерывном поступлении из внешней среды.
33. Токсикокинетика: модель выделения вещества из организма.
34. Токсикокинетика: модель поступления в организм токсичных веществ, претерпевающих биотрансформации.
35. Ионизирующие излучения: особенности токсического действия.
36. Следствия, вытекающие из «токсического действия» ионизирующих излучений. Возможности лечения лучевой болезни.
37. Механизм токсического действия нейротропных ядов.
38. Механизм токсического действия кровяных ядов.
39. Механизм токсического действия тиоловых ядов.
40. Временные допустимые концентрации. Принципы расчета ВДК в атмосферном воздухе населенных мест, водных объектах, продуктах питания и почвах.
41. Временные допустимые концентрации. Расчет ВДК по регрессионным формулам.
42. Временные допустимые концентрации. Расчет ПДК по биологической активности химических связей.
43. Допустимая нагрузка на элементы биосферы. Экологический резерв.
44. Антропоцентризм и проблемы экологического нормирования.
45. Ограниченность действующей системы санитарно-гигиенического нормирования.
46. Общий подход к определению допустимой нагрузки на элементы биосферы. Концепция экологического риска.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

РЕАКЦИИ ТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

Реакции		Примеры лекарственных средств
ОКИСЛЕНИЕ		
Алифатическое гидроксилирование Ароматическое гидроксилирование	$RCH_2CH_3 \longrightarrow R\overset{\text{OH}}{\underset{ }{C}}HCH_3$ 	Этаминал, ибупрофен, бутамид, циклоспорин Фенобарбитал, дефенин, бутандион, анаприлин
О-деалкилирование	$ROCH_3 \longrightarrow ROH + HC \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	Кодеин, индометацин
N-деалкилирование	$RNHCH_3 \longrightarrow RNH_2 + HC \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	Морфин, кодеин, сибазон, имипраимид, теofilлин, эритромицин
Окислительное дезаминирование	$RCH_2NH_2 \longrightarrow NH_3 + HC \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	Норадреналин, адреналин, гистамин, сибазон, фенамин
ВОССТАНОВЛЕНИЕ		
Восстановление альдегидов, кетонов и кислот	$R_1\overset{\text{O}}{\parallel}CR_2 \longrightarrow R_1\overset{\text{OH}}{\underset{ }{C}}HR_2$	Варфарин
Нитроредукция	$RNO_2 \longrightarrow RNH_2$	Нитрозепама, левомитицин, нитрофураны, метронидазол
Азоредукция	$R_1N=NR_2 \longrightarrow R_1NH_2 + R_2NH_2$	Салазопиридазин
ГИДРОЛИЗ		
Гидролиз эфиров	$R_1\overset{\text{O}}{\parallel}COR_2 \longrightarrow R_1COOH + R_2OH$	Кислота ацетилсалициловая, новокаин, дитилин
Гидролиз амидов	$R_1\overset{\text{O}}{\parallel}CNHR_2 \longrightarrow R_1COOH + R_2NH_2$	Лидокаин, новокаинамид, индометацин
КОНЬЮГАЦИЯ		
Глюкуронирование		Морфин, парацетамол, сибазон

Продолжение табл.

	Реакции	Примеры лекарственных средств
Сульфатирование	$ \begin{array}{c} \text{ROH} \longrightarrow \text{R}-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2\text{OH} \\ + \qquad \qquad \qquad + \\ \text{3'-фосфоаденозил-} \quad \text{3'-фосфоаденозил-} \\ \text{5'-фосфо-} \end{array} $	Парацетамол, метилдопа, стероиды
Ацетилирование	$ \begin{array}{c} \text{RNH}_2 + \text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \longrightarrow \text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 + \text{KoAS-SH} \\ \text{KoAS} \quad \text{ацетилкоэнзим А} \quad \text{HNR} \end{array} $	Клоназепам, апрессин, сульфаниламиды, изо니아зид
Метилирование	$ \begin{array}{c} \text{R-X-H} \longrightarrow \text{R-X-CH}_3 \\ + \qquad \qquad \qquad + \\ \text{S-аденозилметионин} \quad \text{S-аденозилгомо-} \\ \qquad \qquad \qquad \text{цистеин} \end{array} $	Нонадреналин, адреналин, морфин, гистамин

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ТОКСИКАНТОВ [45, 56, 62, 63]

1. Токсиканты биологического происхождения

1.1. Бактериальные токсины

По большей части бактериальные токсины представляют собой высокомолекулярные соединения, как правило, белковой, полипептидной или липополисахаридной природы, обладающие антигенными свойствами. В настоящее время выделены и изучены более 150 токсинов (табл. 1).

Таблица 1

**Бактериальные токсины белковой и полипептидной природы
(J. E. Alouf, 1982)**

Общее число	более 150
Продуцируемые:	
– Грампозитивными организмами	около 66%
– Грамнегативными организмами	около 33%
Экстрацеллюлярные	70%
Интрацеллюлярные	30%
Энтеротоксины	20 (13%)
Цитолитические токсины	40 (26%)
Известна энзиматическая активность	16 (10%)

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. К числу таких веществ относится также и пиоцианин, выделяемый псевдомонадами (рис. 1).

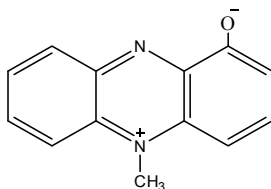


Рис. 1

Низкомолекулярный токсикант, выделяемый бактериями

1.2. Микотоксины

Химическое строение и биологическая активность микотоксинов чрезвычайно разнообразны. Они не представляют собой некую единую в химическом

отношении группы. С практической точки зрения наибольший интерес представляют вещества, продуцируемые микроскопическими грибами, способные заражать пищевые продукты человека и животных. К таковым относятся, в частности, некоторые эрготоксины, продуцируемые грибами группы *Claviceps* (спорынья, маточные рожки), афлатоксины (B_1 , B_2 , G_1 , G_2) и близкие им соединения, выделяемые грибами группы *Aspergillus*, трихотеценовые микотоксины (более 40 наименований), продуцируемые несколькими родами грибов, преимущественно *Fusarium*, охратоксины (В, С), патулин и др. Структура некоторых токсинов представлена на рисунке 2.

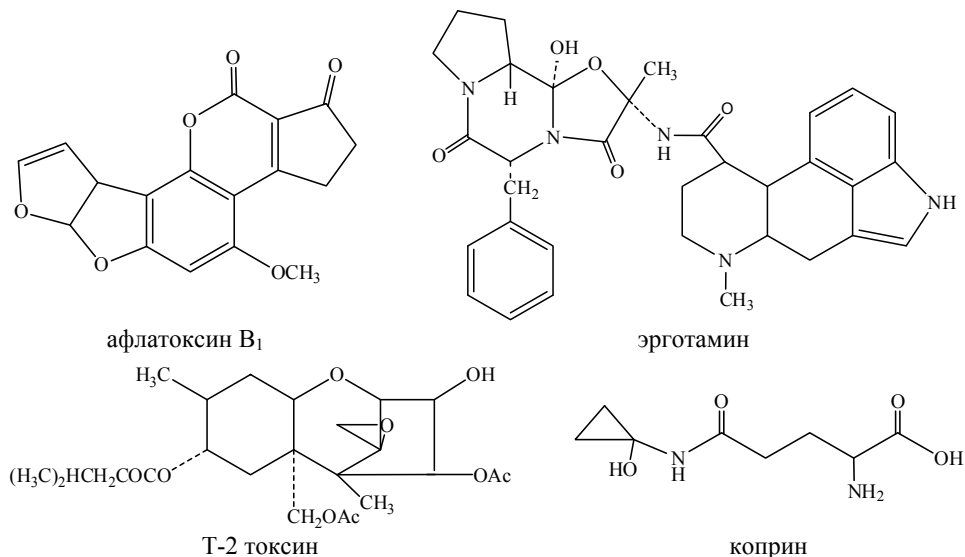


Рис. 2
Структура некоторых микотоксинов

Аналоги эрготамина действуют на центральную нервную систему, вызывают спазм кровеносных сосудов и сокращение мускулатуры матки. Отравление зерном, зараженным спорыньей, в старые времена нередко носило характер эпидемий. В настоящее время подобные эпидемии среди населения практически не отмечаются, однако возможно поражение рогатого скота. Отравление веществами случаются при попытке прервать с их помощью беременность. Аналоги эрготамина — производные эрготина. Одним из известнейшего производного эрготина является галлюциноген диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК).

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

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

которое время рассматривалась возможность использования этих веществ в качестве химического оружия.

Многие высшие грибы также продуцируют токсические вещества различного строения с широким спектром физиологической активности. Наиболее опасными являются аманитины, аманины и фаллоидины, содержащиеся в бледной поганке и при случайном использовании в пищу гриба вызывающие поражение печени и почек. Другими известными токсикантами являются мускарин, гиомитрин, иботеновая кислота и др. Вещества, синтезирующиеся отдельными видами грибов, обладают выраженной галлюциногенной активностью, например псилоцин, псилоцибин и др. (рис. 3).

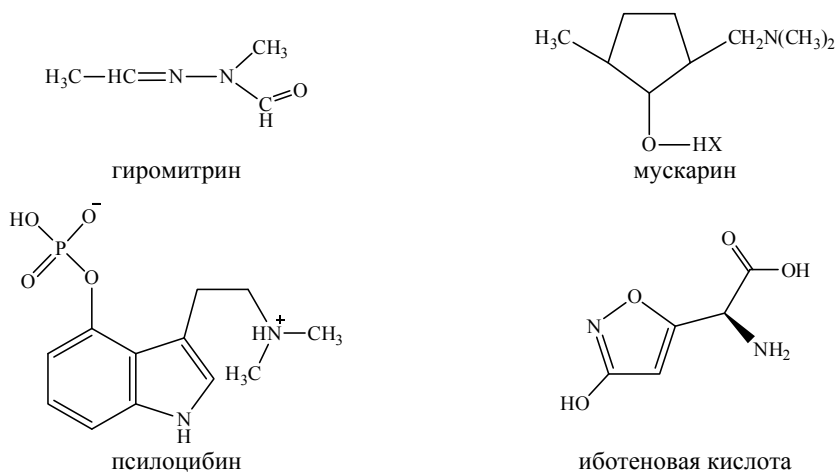


Рис. 3

Некоторые примеры токсичных веществ, содержащихся в высших грибах

1.3. 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, антрахиноны и др. (рис. 4).

Особенно многочислен класс алкалоидов (табл. 2).

Алкалоиды — азотсодержащие органические гетероциклические основания. В настоящее время известно несколько тысяч алкалоидов, многие из которых обладают высокой токсичностью для млекопитающих и человека.

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 доста-

точно устойчива и не разрушается в водных растворах веществ. Наиболее известны сердечные (стероидные) гликозиды, в которых в качестве агликона выступают производные цикlopentanпергидрофенантрена. Эти соединения, продуцируемые растениями самых разнообразных видов, обладают высокой токсичностью, обусловленной отчасти избирательным действием на сердечную мышцу. Известны гликозиды и более простого строения (амигдалин — содержит в качестве агликона CN^-).

Таблица 2

Основные группы алкалоидов, продуцируемые растениями

Группы алкалоидов	Важнейшие представители	Растения
Пиридиновые и пиперидиновые	кониин никотин лобелин	Болиголов Табак Лобелия
Пирролидиновые	гиосциамин скополамин	Белена Скополия
Пирролизидиновые	платифиллин сенецифиллин	Крестовник
Хинолиновые	эхинопсин	Мордовник
Бензилизохинолиновые	папаверин	Мак
Фенантрен-изохинолиновые	морфин кодеин	Мак
Дибензил-изохинолиновые	даурицин	Луносемянник
Бензофенантридиновые	хелидонин сангвинарин	Чистотел
Индольные	галантамин винкамин	Подснежник Барвинок
Имидазольные	пилокарпин	Пилокарпус
Пуриновые	кофеин теофиллин	Чай Кофе
Дитерпеновые	аконитин	Борец
Стероидные	соланин	Картофель
Ациклические	эфедрин	Эфедра
Колхициновые	колхицин	Безвременник

Сапонины — наиболее часто встречаются в виде стероидов спиростанового ряда и пентациклических терпеноидов. Сапонины обладают раздражающим действием на слизистые оболочки млекопитающих, а при попадании в кровь вызывают гемолиз эритроцитов (рис. 5).

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, галантамин, физостигмин, строфантин, дигитоксин и многие, многие другие. Ряд фитотоксинов вызывают вредные пристрастия и являются излюбленным зельем токсикоманов и наркоманов. Среди них: кокаин, никотин, гармин, морфин, канабиноиды и др. Нередко продукты жизнедеятельности растений являются аллергенами. Отдельные фитотоксины об-

ладают 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, содержащих их.

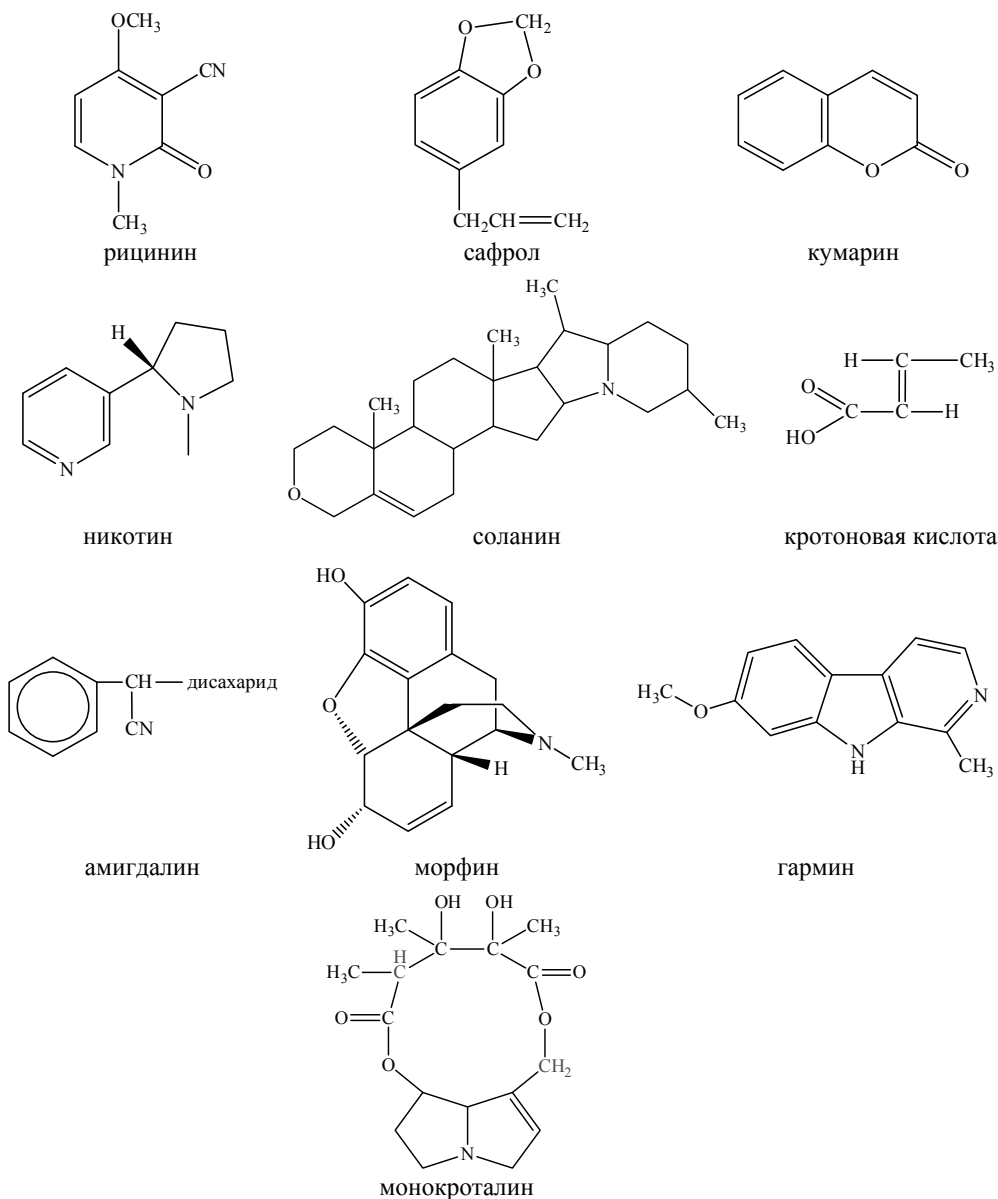
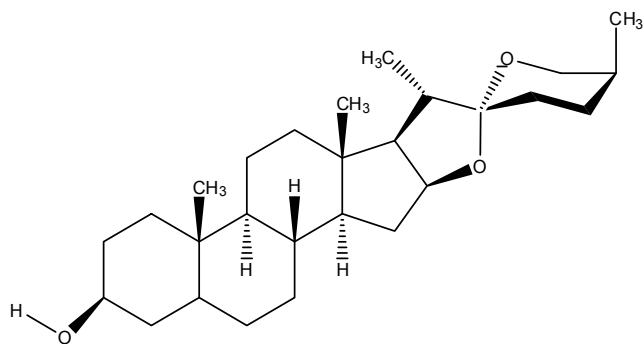


Рис. 4
Структура некоторых фитотоксинов



нитогенин

Рис. 5

Структура нитогенина, вещества, образующего сапонин

1.4. 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, что позволяет выделить их в особую группу ядовитых (опасных) животных. Некоторые животные являются вторично-ядовитыми, поскольку не продуцируют, но аккумулируют яды, поступающие из окружающей среды (моллюски, накапливающие в тканях сакситоксин, синтезируемый одноклеточными организмами). Часть биологически активных веществ, вырабатываемых животными, являются так называемыми пассивными зоотоксинами, оказывающими действие при поедании животного-продуцента. Другие — активные токсины. Они вводятся в организм жертвы с помощью специального аппарата (жала, зубов, игл и т. д.).

Химическое строение зоотоксинов чрезвычайно разнообразно. Это и энзимы, и другие протеины, олиго- и полипептиды, липиды, биогенные амины, гликозиды, терпены и др. Очень 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 и др. В состав яда змей входят вещества, имеющие сложное белковое строение. Ежегодно от укусов ядовитых животных в мире погибает несколько тысяч человек.

Высокотоксичные соединения относительно простого строения обнаружены в тканях некоторых насекомых, моллюсков, рыб и земноводных. Отдельные представители этих веществ рассматривались как возможные боевые отравляющие вещества (сакситоксин, тетродотоксин, батрахотоксин, буфотенин и др.) (рис. 6).

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, и потому его действие определяется способом аппликации.

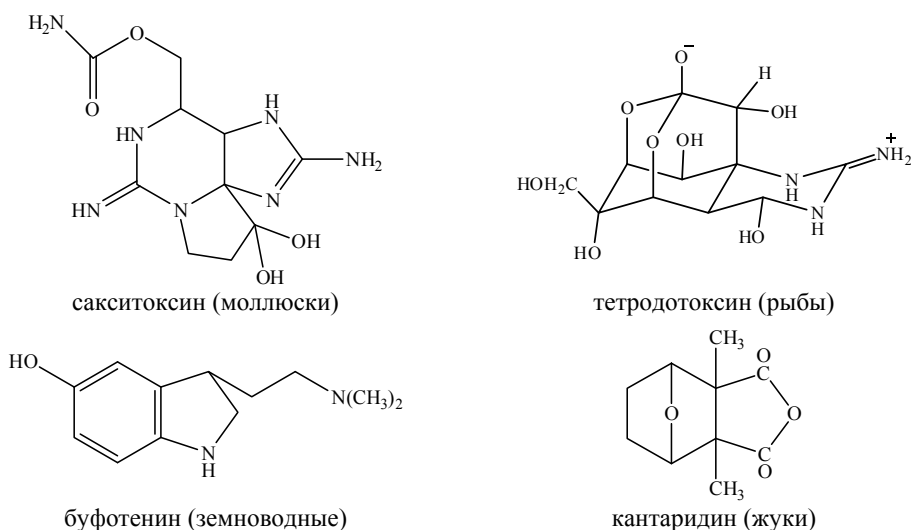


Рис. 6
Структура некоторых зоотоксинов

2. 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 и др. Бериллий широко используется в металлургической промышленности. Кадмий воздействует на человека при проведении сварочных работ и в ходе других производственных процессов. В настоящее время кадмий рассматривается как один из опаснейших экотоксикантов. Ртуть нашла применение в электронной промышленности и производстве фунгицидов. Ранее эпидемии отравлений ртутью имели место на целлюлезно-бумажных производствах. Еще одним важным, с точки зрения токсикологии, металлом является свинец. Широчайшее использование свинца в хозяйственной деятельности приводит к постепенному накоплению металла в окружающей среде.

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

В группу газообразных поллютантов входят вещества, находящиеся в газообразном состоянии при нормальной температуре и атмосферном давлении, а также пары летучих жидкостей. Среди веществ, представляющих наибольшую опасность: монооксид и диоксид углерода (CO , CO_2), сероводород (H_2S), оксиды азота (N_xO_y), озон (O_3), оксиды серы (S_xO_y) и др. Обмен многих поллю-

тантов в атмосфере проходит естественным путем. Так, в процессе вулканической активности в атмосферу выбрасываются оксиды серы, галогены, сероводород. В ходе лесных пожаров выделяется огромное количество CO, оксидов азота, сажи. Основным источником газообразных веществ в атмосфере являются растения. Источниками газообразных загрязнителей антропогенного происхождения являются:

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

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

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

Основные источники и эффекты, вызываемые некоторыми неорганическими соединениями, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Источники и эффекты некоторых неорганических соединений загрязнителей воздуха

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

3. Органические соединения естественного происхождения

Основными природными источниками органических соединений являются залежи угля, нефти, вулканическая деятельность. Помимо предельных и непредельных алифатических углеводородов, большое токсикологическое значение среди представителей группы имеют полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Эти вещества также выделяются при неполном сгорании органических материалов и обнаруживаются в дыме при горении древесины, угля, нефти, табака, а также в каменноугольной смоле и жареной пище. Химическая структура некоторых ПАУ представлена на рисунке 7.

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

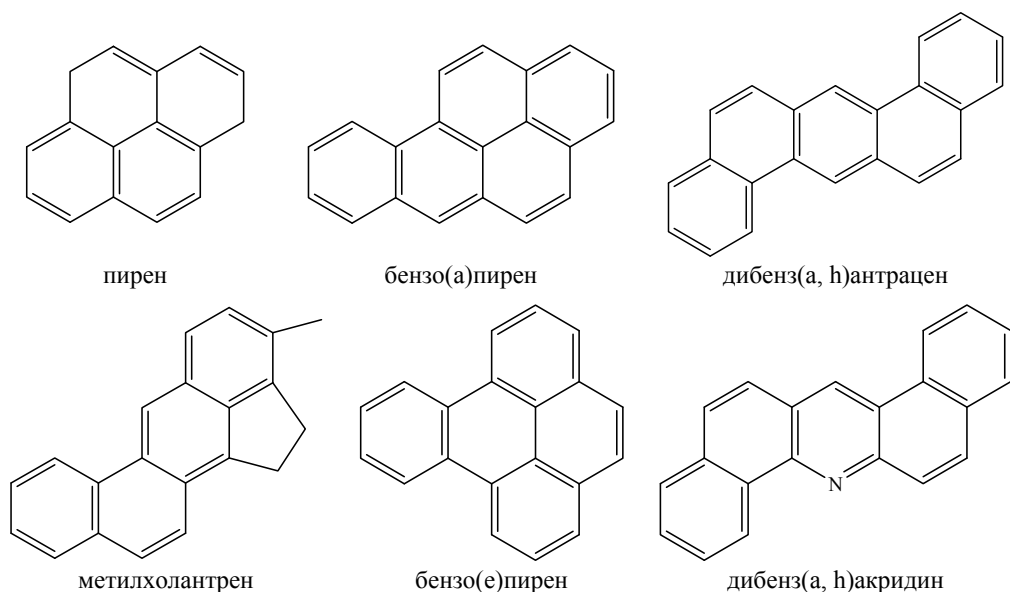


Рис. 7
Структура отдельных представителей
полициклических ароматических углеводородов

4. Синтетические токсиканты

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

4.1. Пестициды

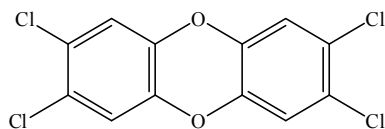
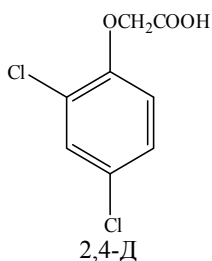
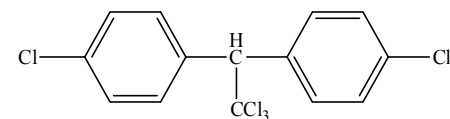
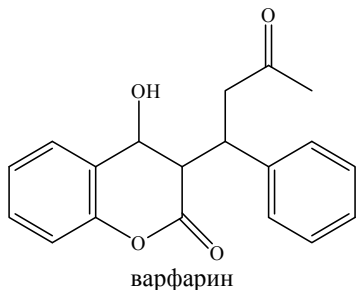
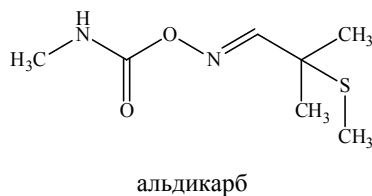
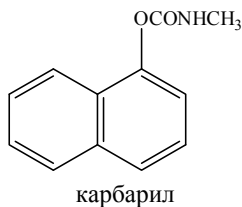
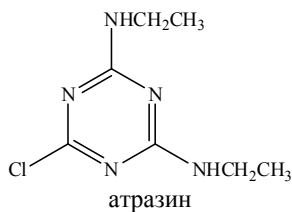
Пестициды — вещества, предназначенные для борьбы с животными- и растениями-вредителями с целью повышения урожайности и сохранения материальных ценностей, созданных человеком. В отличие от других поллютантов пестицидами умышленно обрабатывают окружающую среду для того, чтобы уничтожить некоторые виды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

мире постоянно синтезируются и внедряются в практику десятки и сотни новых соединений. Различные классы пестицидов представлены в таблице 4. Структура некоторых из них представлена на рисунке 7.

Таблица 4

Классы пестицидов

Классы	Основные химические группы
Альгициды	оловоорганические соединения (брестар)
Фунгициды	дикарбоксимиды (каптан) хлорированные ароматические углеводороды (пентахлорфенол) дитиокарбаматы (манеб) соединения ртути (ацетат фенилртути)
Гербициды	амиды, ацетамиды (пропанил) бипиридины (паракват) карбаматы, тиокарбаматы (барбан) феноксикислоты (2,4,-Д) динитрофенолы (динитрокрезол) динитроанилин (трифлуралин) производные мочевины (монурон) триазины (атразин)
Нематоциды	галогенированные алканы (этилен дибромид)
Моллюскоциды	хлорированные углеводороды (байлусцид)
Инсектициды	хлорированные углеводороды аналоги ДДТ (ДДТ) циклодиены (алдрин) хлорированные терпены (токсафен) фосфорорганические соединения (паратион) карбаматы (карбарил) тиоцианаты (летан) динитрофенолы (ДНОК) фторацетаты (ниссол) растительные яды никотин ротеноиды (ротенон) перитроиды (перитрин) аналоги гормонов роста (метопрен) производные мышьяка (арсенат свинца) фторсодержащие соединения (фторид натрия)
Акарициды	сероорганические соединения (овекс) формамидин (хлордимеформ) динитрофенолы (динекс) аналоги ДДТ (хлорбензилат)
Родентициды	антикоагулянты (варфарин) алкалоиды (стрихнина сульфат) фторсодержащие соединения (фторацетат) производные тиомочевины (нафтилтиомочевина) соединения таллия (сульфат таллия)



(2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота)

(2,4,7,8-тетрахлордифенилдигидродиксин)

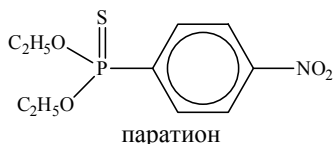


Рис. 7

Структура некоторых пестицидов

Самым известным хлорорганическим инсектицидом является ДДТ. Хотя это вещество синтезировано еще в 1874 г., его инсектицидные свойства были обнаружены лишь в 1939 г. швейцарским химиком Паулем Мюллером, удостоенным за это открытие десять лет спустя Нобелевской премии. ДДТ широко использовался для борьбы с вредителями, однако сейчас, в силу отрицательных токсикологических свойств, запрещен к производству и применению в большинстве развитых стран. Среди других известных хлорорганических пестицидов следует назвать метоксихлор (близкий аналог ДДТ), мирекс, алдрин, хлордан, линдан.

Фосфорорганические инсектициды (ФОИ) представляют собой по большей части эфиры фосфорной и тиофосфорной кислот. В настоящее время это наиболее широко используемые пестициды. Они токсичнее хлорорганических инсектицидов, но менее стойки в окружающей среде и потому менее опасны с точки зрения экологии. Широкое исследование этих веществ началось в 1930-х гг. в лаборатории Герхарда Шрадера в Германии. Токсичность ФОС зависит от строения алкильных радикалов при атоме фосфора. Для млекопитающих и человека производные фосфорной кислоты значительно токсичнее, чем тиофосфорной. Для насекомых имеет место обратная зависимость. Первым широко используемым пестицидом из этой группы был тетраэтилпирофосфат (ТЭПФ). Из-за высокой токсичности для млекопитающих он был позже заменен на другие соединения. Среди наиболее известных ФОИ: паратион, диазинон, хлорофос, карбофос, дисульфотион, малатион. Среди ФОС обнаружены не только эффективные пестициды, но и вещества, чрезвычайно токсичные для человека. Под руководством того же Шрадера на основе ФОС в 1940-х гг. были получены первые фосфорорганические боевые отравляющие вещества (ФОВ), в частности табун. Все ФОС — нейротоксиканты, нарушающие проведение нервных импульсов в центральных и периферических холинэргических синапсах.

Близким ФОС по механизму токсического действия на организм насекомых и млекопитающих является класс инсектицидов из группы карбаматов. Все карбаматы являются эфирами N-метилкарбаминовой кислоты (рис. 8).

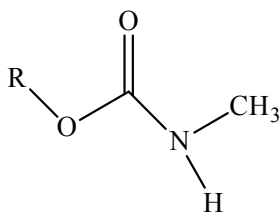


Рис. 8

Структурная формула карбаминовой кислоты

Токсичность карбаматов изменяется в зависимости от строения радикала «R» в очень широких пределах. К наиболее известным пестицидам этой группы относятся: карбарил (севин), пропоксур (байгон), альдикарб (темик). Среди карбаматов найдены и вещества, обладающие чрезвычайной токсичностью для лабораторных животных, например производные бис(диметилкарбамокси бензил)алкан диметил галида (ЛД₅₀ для кроликов составляет 0,005 мг/кг). Такие вещества в свое время обращали на себя внимание военных.

Гербициды — это вещества, предназначенные для борьбы с растениями, в частности сорными травами. Динитрофенол, динитро-орто-крезол, пентахлорфенол используются как контактные гербициды. Хлорфенолы применяют и как фунгициды для защиты древесины от поражения грибами. Печальную известность после войны США против Вьетнама получили производные феноксиуксусной кислоты (2,4-Д и 2,4,5-Т), входившие в состав так называемой «оранжевой смеси», использовавшейся американцами в качестве дефолианта. Эти ве-

щества практически не токсичны для человека, однако содержащийся в качестве примеси 2,3,7,8-тетрахлордибензодиоксин (ТХДД) вызывал поражение людей. Кроме того, это вещество обладает свойствами иммунотоксиканта, тератогена, мутагена и канцерогена. Другими известными гербицидами являются паракват, дикват, атразин и т. д.

Чрезвычайно опасны для человека средства борьбы с грызунами — родентициды. Производные фторуксусной кислоты, варфарин, стрихнин, соли таллия, используемые для этой цели, — высокотоксичные соединения.

4.2. Органические растворители

Органические растворители используют повсеместно: на производствах, в сельском хозяйстве, в быту. К числу растворителей относятся вещества с близкими физико-химическими свойствами. Это жидкости, плохо растворяющиеся в воде и хорошо в жирах, не диссоциирующие в водных растворах с образованием ионов. Последнее свойство послужило поводом для объединения их в группу под общим названием «неэлектролиты» (Н. В. Лазарев). 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 ($\text{CH}_2=\text{CHCl}$) и т. д.);
3. Алифатические спирты (этанол, метанол и т. д.);
4. Гликоли и эфиры гликолей (этиленгликоль, пропиленгликоль, диоксан и т. д.);
5. Ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол).

Структура некоторых растворителей ароматического ряда представлена на рисунке 9.

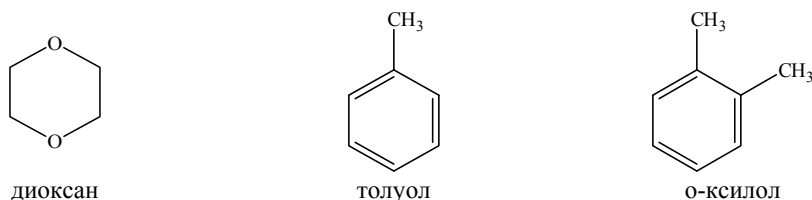


Рис. 9

Структура некоторых органических растворителей ароматического ряда

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

Коммерческие растворители, как правило, представляют собой смесь соединений и включают азот- и сероорганические 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.

4.3. Лекарства, пищевые добавки, косметика

Количество лекарств, выпускаемых в мире, составляет десятки тысяч тонн 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 отравленных лекарствами неизменно растет. Первое место как причина самоотравления занимают психофармакологические средства, такие как барбитураты (барбитал, фенобарбитал), бензодиазепины (диазепам), трициклические антидепрессанты (имипрамин) и т. д. (рис. 10).

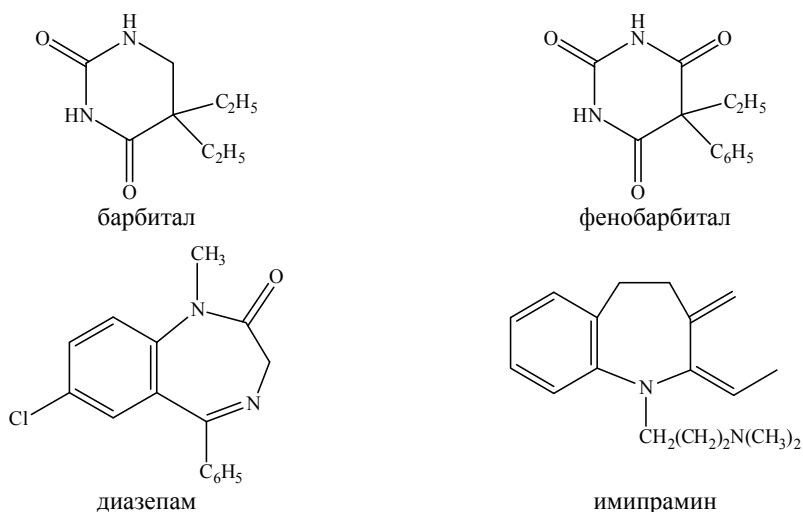


Рис. 10

Структура некоторых препаратов — частых причин острых интоксикаций

Еще одна токсикологическая проблема, связанная с использованием лекарств, это наличие у многих из них так называемых побочных, т. е. нежелательных, эффектов. Далеко не всегда удастся разработать средство, активно вмешивающееся в течение того или иного патологического процесса и вместе с тем не действующее на нормально протекающие в организме процессы. Как правило, лекарство, принося пользу в одном, наносит ущерб в другом. Существуют весьма опасные медикаментозные средства, использование которых сопряжено с существенным риском. Оправданием их применения является угроза жизни пациента и отсутствие других медикаментозных средств, устраняющих эту угрозу. К числу таких средств относятся прежде всего противоопухолевые препараты.

Иногда токсические последствия применения лекарства могут быть связаны с дефектом изучения его безопасности. Классическим примером является тератогенное действие талидомида, не выявленное на доклиническом этапе об-

следования препарата и ставшее поводом для 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 прогоркание 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 сенсибилизацией организма, особенно при длительном воздействии.

4.4. Боевые отравляющие вещества (БОВ)

Мысль применить отравляющие газы для военных целей приписывают известному химику профессору Нернсту. Бурное развитие химической промышленности во второй половине века явилось материальной основой для реализации этой идеи. 22 апреля 1915 г. с применения газообразного хлора войсками Германии началась эпоха использования современных средств массового уничтожения. В ходе Первой мировой войны было применено около 130 тыс. тонн высокотоксичных соединений примерно 40 наименований.

В годы Второй мировой войны химическое оружие применяли в крайне ограниченных масштабах. Тем не менее работы по созданию новых образцов ОВ 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, хлорбензилиденмалодинитрил (CS), метиларсиндихлорид, 2-хлорвиниларсиндихлорид (люизит), дихлордиэтилсульфид (сернистый иприт), трихлортриэтиламин (азотистый иприт), изопропиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты (зарин), этил S-2-диизопропил аминоэтил метилфосфонотиолат (VX) и многие, многие другие (рис. 11).

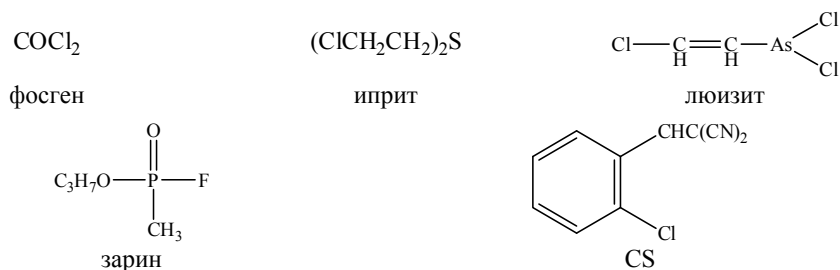


Рис. 11

Структура некоторых боевых отравляющих веществ

В 1993 г. была принята Парижская «Конвенция о запрещении применения, разработки и накопления химического оружия». В настоящее время конвенцию подписали более 150 государств.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Таблица 1

Классы опасности вредных веществ [34]

Наименование показателя	Нормы для класса опасности			
	1	2	3	4
Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	< 0,1	0,1–1,0	1,1–10,0	> 10,0
Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	< 15	15–150	151–5000	> 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	< 100	100–500	501–2500	> 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/м ³	< 500	500–5000	5001–50 000	> 50 000
Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО)	> 300	30–300	3–29	< 3
Зона острого действия	< 6,0	6,0–18,0	18,1–54,0	> 54,0
Зона хронического действия	> 10,0	5,0–10,0	2,5–4,9	> 2,5

Таблица 2

Схема стадий разработки технологического процесса и его токсикологической оценки (по И. В. Саноцкому)

Стадии химической и технологической разработки	Стадии токсикологической оценки	Содержание токсикологических исследований
Теоретический проект технологической схемы	Предварительная токсикологическая оценка	Анализ литературы о токсичности предполагаемого сырья, реагентов, катализаторов, полупродуктов, основных продуктов и побочных веществ
Лабораторная разработка технологической схемы	Токсикологическая экспертиза	Расчет параметров токсикометрии на основе известных сопоставлений химической структуры, химических и физических свойств с биологическим действием, интерполяцией и экстраполяцией в ряде соединений
Полузаводская установка	Токсикологическая паспортизация	Острые и подострые опыты на животных. Токсикологические испытания технологических образцов
	Полная токсикологическая оценка	Хронические опыты на животных. Изучение отдаленных эффектов. Обследование работающих
Проектирование заводского производства	Дополнительные токсикологические исследования	Формулирование медико-технических требований для проектирования заводского производства. Изучение механизмов действия, ранней и дифференциальной диагностики, экспериментальная терапия и др.

Стадии химической и технологической разработки	Стадии токсикологической оценки	Содержание токсикологических исследований
Заводское производство	Натурные исследования	Исследование условий труда (быта), состояния здоровья работающих. Статистические (эпидемиологические) исследования. Клиническая апробация экспериментальной профилактики, диагностики, терапии. Корректировка медико-технических требований к производству

Необходимость создания такой системы обусловлена гигиенической и экономической целесообразностью: замена высокоопасных химических веществ на стадии разработки новой технологии более целесообразна, чем реконструкция действующих производств. На стадии теоретического проекта технологической схемы проводится предварительная токсикологическая оценка используемых химических веществ, включающая анализ данных литературы и расчет показателей их токсичности и опасности на основе сопоставлений химической структуры, химических и физических свойств с биологическим действием, интерполяцией и экстраполяцией в рядах соединений. Если принимается решение о лабораторной разработке нового химического соединения, то встает вопрос о более глубокой оценке его токсичности, опасности и характере вредного действия на организм человека с целью разработки гигиенического норматива допустимого содержания в воздухе рабочей зоны. Как следует из таблицы 3, проводятся специальные токсикологические исследования по разработке ОБУВ, устанавливаемых на ограниченное время, а затем ПДК.

Таблица 3

**Стадийность в установлении гигиенических нормативов вредных веществ
в воздухе рабочей зоны**

Стадии установления гигиенического норматива	Стадии технологической разработки
1. Обоснование ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ)	Период лабораторной разработки новых соединений (период, предшествующий проектированию производства)
2. Обоснование предельно допустимых концентраций (ПДК)	Период полужавовских испытаний и проектирования производства
3. Корректировка ПДК путем сравнения условий труда работающих и состояния их здоровья (клинико-гигиеническая апробация ПДК)	После внедрения вещества в производство (не позднее 3–5 лет с момента внедрения)

При обосновании гигиенических нормативов вредных веществ в экспериментах на различных видах лабораторных животных (белые мыши и крысы, кролики, морские свинки) определяется токсичность при различных путях воздействия (ингаляция, попадание в ЖКТ и на кожу), способность оказывать раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз, проникать через не-

поврежденные кожные покровы и вызывать развитие интоксикации, а также кумулировать (накапливаться) в организме. Оценивается способность вещества вызывать аллергические реакции при длительных аппликациях на кожу. При однократном и повторных ингаляционных воздействиях (длительность до 4 мес. при ежедневной экспозиции 4 ч) устанавливаются минимально эффективные (пороговые) концентрации веществ по общим и специфическим показателям вредного действия. С этой целью регистрируют функциональные, биохимические и морфологические изменения различных органов и систем с помощью комплекса адекватных методов.

После внедрения вещества в производство (как правило, через 3–5 лет) проводится изучение условий труда и состояния здоровья рабочих, которые подвергаются его воздействию. В подавляющем большинстве случаев при соблюдении гигиенического норматива каких-либо изменений состояния здоровья рабочих не обнаруживают. Однако иногда приходилось проводить коррекцию величины ПДК на основании результатов клинико-гигиенических исследований. Так, ПДК хлористого винила (хлорэтена) была снижена с 30 до 5 мг/м³, а ПДК кобальта и его неорганических соединений была уменьшена до 0,01 мг/м³.

На основании результатов токсикологических экспериментов решаются и другие вопросы обеспечения безопасных условий труда. Если вещество обладает раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз или способно проникать в организм через неповрежденные кожные покровы, рекомендуется применять средства индивидуальной защиты (спецодежда).

ПДК в воздухе рабочей зоны приведены в виде максимально разовых и среднесменных нормативов.

Максимально разовая ПДК в воздухе рабочей зоны (ПДК м. р.) — концентрация вредного вещества в зоне дыхания работающих, усредненная периодом кратковременного отбора проб воздуха (15 мин); устанавливается для веществ с остронаправленным токсическим эффектом (раздражающие яды и др.).

Среднесменная ПДК в воздухе рабочей зоны (ПДК с. с.) — средняя концентрация, полученная при непрерывном или прерывистом отборе проб воздуха при суммарном времени не менее 75% продолжительности рабочей смены в зоне дыхания работающих на местах постоянного или временного их пребывания — устанавливается для веществ, способных вызывать преимущественно хронические интоксикации (фиброгенные пыли, аэрозоли дезинтеграции металлов и др.).

Для веществ, при воздействии которых возможно развитие как хронических, так и острых интоксикаций, устанавливаются наряду с максимально разовыми и среднесменными ПДК.

В течение смены продолжительность действия на работающего концентрацией, равной максимально разовой ПДК, не должна превышать 15 мин и 30 мин — для аэрозолей, преимущественно фиброгенного действия, и она может повторяться не чаще 4 раз за смену.

Величины нормативов аэрозолей (в том числе и для аэрозолей в сумме) не должны превышать 10 мг/м³.

При одновременном содержании в воздухе рабочей зоны нескольких вредных веществ разнонаправленного действия величины нормативов остаются такими же, как и при изолированном действии (по заключению органов Государственного санитарно-эпидемиологического надзора).

При одновременном содержании в воздухе рабочей зоны нескольких вредных веществ однонаправленного действия сумма отношений фактических концентраций каждого из них в соответствии с формулой А. Г. Аверьянова не должна превышать единицы.

Гигиеническое нормирование химических веществ в атмосферном воздухе населенных мест

Методологические основы гигиенического нормирования атмосферных загрязнений связаны с именем профессора В. А. Рязанова, сформулировавшего следующие критерии вредности химических веществ.

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

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

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

Для атмосферного воздуха населенных мест разрабатываются нормативы для двух периодов усреднения концентраций: максимально разовая и среднесуточная ПДК (ПДК м. р. и ПДК с. с.) и лимитирующий (определяющий) показатель вредности.

Нормирование двух концентраций связано с тем, что вследствие значительной вариабельности содержания веществ в атмосфере ПДК с. с. не может гарантировать, что появляющиеся в определенные отрезки времени пиковые концентрации некоторых химических веществ не будут вызывать ощущения запаха и раздражающего действия на слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей. Поэтому с целью предупреждения рефлекторных реакций, связанных с пиковыми, хотя и кратковременными, подъемами концентраций отдельных веществ, устанавливается максимально разовая ПДК (20–30-минутная), в то время как назначение среднесуточной ПДК состоит в предотвращении хронического неблагоприятного действия атмосферных загрязнений.

ПДК в атмосферном воздухе населенных мест — максимальная концентрация, не оказывающая в течение всей жизни человека прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на настоящее или будущие поколения, не снижающая работоспособности человека и не ухудшающая его самочувствия и санитарно-бытовых условий жизни.

ОБУВ в атмосферном воздухе населенных мест — временный гигиенический норматив максимального допустимого содержания загрязняющего вещества в атмосферном воздухе населенных мест.

ОБУВ устанавливается на срок 3 года, по истечении которого он должен быть пересмотрен или заменен значением ПДК. ОБУВ используется при решении вопросов предупредительного надзора, для обоснования требований к разработке оздоровительных мероприятий по охране атмосферного воздуха проектируемых, реконструируемых и опытных малотоннажных производств.

Лимитирующий (определяющий) показатель вредности характеризует направленность биологического действия вещества: рефлекторное (рефл.), резорбтивное (рез.) и санитарно-гигиеническое (сан.-гиг.).

Под рефлекторным действием понимается реакция со стороны рецепторов верхних дыхательных путей: ощущение запаха, раздражение слизистых оболочек, задержка дыхания и т. д. Указанные эффекты возникают при кратковременном воздействии вредных веществ, поэтому рефлекторное действие лежит в основе установления ПДК м. р.

Под резорбтивным действием понимают возможность развития общетоксических, гонадотоксических, эмбриотоксических, мутагенных, канцерогенных и других эффектов, возникновение которых зависит не только от концентрации вещества в воздухе, но и от длительности его вдыхания. С целью предупреждения развития резорбтивного действия устанавливается ПДК с. с. или максимальная 24-часовая и/или как средняя за длительный период (год и более).

Для некоторых веществ (красители), не оказывающих на уровне низких концентраций рефлекторного и/или резорбтивного действия, но способных при оседании из воздуха придавать объектам окружающей среды (например, снегу) необычную окраску, тем самым создавая у человека ощущение опасности или дискомфорта, в качестве лимитирующего используется санитарно-гигиенический показатель вредности.

В атмосферном воздухе, как правило, одновременно присутствует ряд вредных примесей, оказывающих на организм человека совместное действие. Поэтому наряду с нормированием отдельных токсичных веществ большое значение приобретает нормирование их смесей.

Многочисленными экспериментальными исследованиями установлено разнообразие ответных реакций организма на комбинированное действие атмосферных загрязнений. Эти реакции могут протекать по типу простого суммирования эффектов (для большинства изученных смесей), а также по типу ослабления (антагонизм), усиления (потенцирование) эффектов и независимого действия.

Потенцирование эффекта было установлено лишь для отдельных смесей веществ. Характер комбинированного действия атмосферных загрязнений при потенцировании оценивается по приведенной выше формуле, сумма долей концентраций от их ПДК устанавливается меньше 1 — в зависимости от степени потенцирования.

При наличии в атмосфере нескольких веществ, обладающих независимым действием, сохраняются значения ПДК для каждого вещества в отдельности.

Величины ОБУВ устанавливаются путем расчета по параметрам токсикометрии и ПДК веществ в других средах, а также по физико-химическим

свойствам веществ. ОБУВ не могут быть разработаны для веществ, обладающих потенциальной опасностью развития отдаленных эффектов (эмбрио- и гонадотоксического, мутагенного и др.), если ПДК для этих веществ в других средах установлены без учета этих эффектов.

Перечень ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест включает название веществ, значение максимально разовой и средне-суточной ПДК, класс опасности веществ и лимитирующий показатель вредности, который положен в основу установления ПДК конкретного вещества.

Гигиеническое нормирование химических веществ в воде водоемов

В соответствии с законодательством Российской Федерации гигиенические нормативы распространяются на воду подземных и поверхностных водоемисточников, используемых для централизованного и нецентрализованного водоснабжения населения, для рекреационного и культурно-бытового водопользования, а также на питьевую воду и воду в системах горячего водоснабжения. Они могут использоваться также как один из гигиенических критериев безопасности морского водопользования населения. Нормируются *ПДК и ориентировочные допустимые уровни (ОДУ)* в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурного водопользования.

ПДК в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурного водопользования — максимальная концентрация вещества в воде, в которой вещество при поступлении в организм в течение всей жизни не оказывает прямого или опосредованного влияния на здоровье населения в настоящем и последующих поколениях, а также не ухудшает гигиенические условия водопользования.

ОДУ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурного водопользования — временный гигиенический норматив, разрабатываемый на основе расчетных и экспресс-экспериментальных методов прогноза токсичности и применяемый только на стадии предупредительного санитарного надзора за проектируемыми или строящимися предприятиями, реконструируемыми очистными сооружениями.

Значимость ПДК и ОДУ в системе водно-санитарного законодательства определяется тем, что:

- соблюдение этих нормативов создает благоприятные условия водопользования, обеспечивая безопасность воды для здоровья населения;
- наличие нормативов позволяет рассчитать нормы предельно допустимого сброса и использовать их при предупредительном и текущем санитарном надзоре;
- сопоставление реальных уровней содержания веществ в воде с их ПДК или ОДУ дает возможность судить, в какой мере вредны и при каких условиях могут быть безвредными промышленные и другие загрязнения, а также оценить эффективность водоохраных мероприятий;
- гигиенические нормативы необходимы при выборе приоритетных показателей загрязнения воды;
- сертификация материалов, реагентов, оборудования, технологий, используемых в системах водоснабжения и очистки сточных вод, проводится с использованием гигиенических нормативов мигрирующих в воду веществ.

Методология гигиенического нормирования химических веществ в воде водоемов, пройдя на протяжении многих лет не менее 10 этапов (в 1941 г. были установлены первые ПДК для трех веществ: свинца, мышьяка, фенола), сформировалась как сложная, многокомпонентная система, учитывающая все виды неблагоприятного влияния на человека.

Регламентирование химических веществ в воде водоемов отличается рядом особенностей. Первая из них связана с универсальной ролью воды в природе и народном хозяйстве, причем требования к качеству воды различаются в зависимости от вида ее использования (хозяйственно-питьевое, культурно-бытовое, рыбохозяйственное, промышленное). В настоящее время общепризнано, что критерием загрязнения водного объекта может служить не сам факт поступления в него химических веществ, а характер и степень наступающего вследствие этого ограничения того или иного вида водопользования. С гигиенических позиций уровень загрязнения воды оценивается только по степени ограничения хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Все другие неблагоприятные воздействия не входят в компетенцию гигиенистов и должны изучаться соответствующими специалистами.

Вторая особенность связана с предыдущей и заключается в том, что гигиенические нормативы регламентируют содержание загрязняющих химических веществ только в тех водоемах, которые используются населением для хозяйственно-питьевых и культурно-бытовых целей, включая рекреационное водопользование. При этом нормативы направлены на охрану водного объекта не на всем его протяжении или в местах выпуска сточных вод, а только у первого пункта водопользования населения.

Третья особенность регламентирования химических веществ связана с тем, что вода используется населением не только для питья, приготовления пищи, но и для хозяйственно-бытовых (стирка, мытье), рекреационных (отдых, занятия спортом) целей. Поэтому при нормировании веществ в воде учитывается не только непосредственное вредное влияние их на организм (санитарно-токсикологический признак вредности), но и влияние на органолептические свойства воды (органолептический признак вредности) и на процессы самоочищения водоемов (общесанитарный признак вредности). Большинство химических веществ, синтезируемых в промышленности, способно изменять органолептические свойства воды, т. е. вызывать появление запаха, окраски, привкуса, а некоторые из них, попадая в воду, вызывают образование пены, пленки на ее поверхности. Такие изменения качества воды вызывают у населения негативную реакцию, вплоть до отказа от использования воды не только для питья, но и для других нужд. Это, в свою очередь, приводит к ухудшению санитарного состояния условий проживания населения.

Самоочищение водных объектов представляет собой сложный биологический (биохимический) процесс, обусловленный нормальной жизнедеятельностью биоценоза. В природных условиях, когда загрязнение воды невысокое, непрерывно происходят взаимосвязанные процессы превращения органических и неорганических веществ в направлении, благоприятном в гигиеническом отношении. Загрязнение воды химическими веществами в опасных концентраци-

ях может нарушить эти нормальные процессы и привести к изменению санитарного состояния водного объекта — его загниванию, замедлению отмирания патогенной микрофлоры и в конечном итоге к ограничению его использования населением. Поэтому при гигиеническом нормировании веществ в воде определяются границы, при которых не будут нарушены условия хозяйственно-питьевого водоснабжения.

Таким образом, при обосновании нормативов для воды водных объектов должно учитываться не только прямое вредное влияние химических веществ на организм, но и опосредованное действие — создание благоприятных условий водопользования, т. е. принимаются во внимание три признака вредности: органолептический, токсикологический и общесанитарный.

Исследования по обоснованию ПДК проводятся в соответствии с «Гигиеническими критериями для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов» [29], определяющими объем и направление этих работ. Соблюдение правил и рекомендаций, изложенных в методических документах, не исключает инициативы авторов исследований в использовании новых методов, адекватных особенностям биологического действия изучаемых веществ.

Общими критериями и принципами разработки гигиенических нормативов в воде водоемов являются:

- использование системы последовательного обоснования нормативов веществ как основы планирования исследований;
- переход от эмпирического получения данных по единой стандартной схеме нормирования к различным по сложности схемам исследований и оценке результатов в зависимости от свойств и особенностей токсического действия нормируемого химического соединения;
- обязательное использование методов прогноза токсичности и опасности веществ для планирования экспериментов и верификации полученных результатов;
- комплексное изучение неспецифических и специфических реакций организма на интоксикацию с учетом предполагаемого или известного механизма действия вещества (и/или близких по структуре веществ);
- изучение стабильности и оценка относительной опасности исходного вещества и продуктов трансформации как одного из ведущих критериев вредности;
- использование результатов эпидемиологических исследований для коррекции величин ПДК и принятия решения о необходимости обоснования региональных нормативов.

В методическом отношении особенностью нормирования веществ в воде является схема этапного нормирования, предусматривающая различный объем опытов по установлению токсичности веществ в зависимости от их опасности (табл. 4).

Схема обоснования ПДК веществ в воде

Наименование стадии	Объем исследований	Класс опасности — гигиенические нормативы, для которых достаточна эта стадия
1. Принятие предварительного решения	Анализ литературы. Изучение технологии производства и/или применения. Ориентировочный расчет гигиенических параметров по физико-химическим параметрам, ПДК в других объектах и других странах	
2. Ускоренная оценка	Оценка влияния на органолептические свойства воды и санитарный режим водоемов, выявление способности к трансформации, острые токсикологические опыты, в том числе для определения видовых, половых и возрастных различий чувствительности к веществу. Расчет параметров хронической токсичности по LD ₅₀ , LT ₅₀ и смешанным математическим моделям. Определение класса опасности	4 — ПДК 3 — ОДУ
3. Экспресс-эксперимент	Подострый опыт. Изучение гонадотоксичности по функциональным показателям, эмбриотоксичности, мутагенного эффекта в скрининговых опытах. Оценка кожно-резорбтивного действия. Прогноз параметров хронической токсичности и определение класса опасности вещества. Идентификация продуктов трансформации	3 — ПДК 2 — ОДУ
4. Хронический опыт	Хронический опыт для изучения общетоксического действия. Оценка мутагенного, гонадотоксического эффектов. Оценка опасности продуктов трансформации. Расчет коэффициентов запаса, экстраполяция данных с животных на человека	1–2
5. Специальные исследования	Углубленное изучение канцерогенного, атеросклеротического, аллергенного эффектов. Дополнительные исследования гонадо-, эмбриотоксического, мутагенного эффектов. Обоснование ПДК	1
6. Эпидемиологические исследования	Связь состояния здоровья и условий водопользования населения с содержанием вещества и/или продуктов его трансформации в воде	1–4

Примечание. Стадии 2–4 схемы могут применяться как к исходному нормируемому веществу, так и к продуктам его трансформации.

Основными задачами исследований по обоснованию ПДК являются комплексное изучение характера и степени опасности загрязняющих водоемы веществ и определение уровней их безвредности. В результате исследований должны быть получены характеристики веществ по трем признакам вредности и данные об их стабильности и способности к биотрансформации в водной среде.

Исключение составляют вещества, применяемые в процессе очистки на водопроводных сооружениях, ПДК для которых устанавливаются не по трем, а по двум признакам вредности — органолептическому и санитарно-токсикологическому.

В настоящее время методология гигиенического нормирования не ограничивается рамками установления ПДК и ОДУ веществ в воде. Для современного этапа ее развития характерна актуальность новых важных направлений, нуждающихся в разработке и совершенствовании. Это гармонизация гигиенических нормативов с зарубежными стандартами, выбор приоритетных веществ, загрязняющих воду, использование альтернативных методов — биотестирования, экологических нормативов — при оценке качества воды для человека.

В последние годы количество исследований по обоснованию ПДК веществ в различных объектах окружающей среды резко сократилось. В то же время значительно возросла актуальность проблемы гармонизации гигиенических нормативов с требованиями международных организаций и стандартами качества развитых стран мира. Использование международного опыта в развитии и совершенствовании санитарного законодательства названо в числе основных задач санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации на период до 2010 г.

Гармонизация гигиенических нормативов — это сравнительный анализ степени полноты, надежности и достоверности исходных материалов, лежащих в основе ПДК одних и тех же веществ в России и за рубежом с учетом соответствия и особенностей отечественной и зарубежной методологий их обоснования.

Наиболее полно методология гармонизации гигиенических нормативов с зарубежными требованиями разработана для питьевой воды. Научной школой профессора Г. Н. Красовского обоснованы критерии, конкретизирующие отдельные аспекты методологии:

- появление новых экспериментальных и эпидемиологических данных о влиянии концентрации дозы на токсическое действие нормированных веществ в питьевой воде, особенно на их канцерогенный эффект;

- наличие в зарубежных рекомендациях и стандартах качества питьевой воды нормативов, отличающихся от принятых в РФ или вообще в РФ не установленных;

- первоочередное значение материалов ВОЗ как неоднократно прошедших тщательную экспертную оценку и наиболее соответствующих понятию предельно допустимого содержания веществ в воде;

- ненадежность данных, приведенных в единственном источнике информации и не прошедших экспертной оценки;

– приоритет отечественных рекомендаций перед зарубежными для веществ, обладающих чрезвычайно высокой кумулятивностью в тех случаях, когда они базируются на четко обоснованных пороговых и недействующих дозах, установленных по результатам повторных длительных экспериментов, проведенных в полном объеме в соответствии с методической схемой, утвержденной Минздравом РФ.

Использование этих критериев позволяет избежать ошибок, связанных с попытками усреднения всех нормативов конкретного вещества, установленных за рубежом, так же как и использования в качестве базовой лишь одной системы нормативов какой-либо страны или международной организации (например, только ВОЗ или только ЕС). При этом гармонизация должна учитывать все вышеперечисленные критерии, информацию об особенностях биологического действия веществ (о канцерогенном и других видах отдаленных эффектов) и о возможности аналитического определения этих веществ в воде на уровнях 0,5 гигиенических ПДК и представлять собой результат синтеза нормативов веществ, установленных в России и за рубежом.

На основе разработанных критериев учеными НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина проведена гармонизация более 100 ранее установленных гигиенических нормативов органических и неорганических веществ в воде, из которых, как оказалось, только 30 нуждались в корректировке. Так, для РФ были приняты более жесткие гигиенические нормативы свинца, сурьмы и никеля — 0,01; 0,005 и 0,02 мг/л соответственно. На прежнем уровне оставлены ПДК высоко- и сверхкумулятивных тяжелых металлов: кадмия (хотя в ВОЗ его норматив в 3 раза, а в ЕС, США и Канаде — в 5 раз выше, чем в России), ртути, несмотря на 2–4-кратные различия с нормативами ВОЗ и развитых стран.

Норматив для бария в рекомендациях ВОЗ составляет 0,7 мг/л, а в стандартах Канады и США — 1 и 2 мг/л, т. е. является менее жестким, чем установленный ранее в РФ (0,1 мг/л). По этим данным, подтвержденным результатами эпидемиологических исследований, оказалось возможным повысить ПДК бария в РФ до уровня, принятого в ВОЗ (табл. 5).

В последние годы во всем мире наиболее существенные сдвиги произошли в нормировании канцерогенов, представляющих наибольшую опасность для здоровья населения. Не случайно из всех гармонизированных нормативов 18 приходятся на долю канцерогенных соединений. Для генотоксичных канцерогенов за рубежом (в частности, ВОЗ, ЕС) принят расчет ПДК по линейной многоступенчатой математической модели с учетом избыточного риска рака 10^{-5} , а для негенотоксичных канцерогенов — определение недействующих доз с коэффициентом запаса 10. С учетом этих рекомендаций оказалось необходимым (с 0,02 мг/л до 0,06 мкг/л) снизить норматив гептила (компонента реактивного топлива) — соединения, относящегося к группе высокоактивных канцерогенов — производных гидразина. В 375 раз снижена ПДК дихлорметана, на 1–2 порядка — нормативы бензола, винилхлорида (хлорэтена) — мономера поливинилхлорида, используемого в производстве водопроводных труб, гексахлорбензола, 1,3-дихлорпропена. С 0,05 до 0,01 мг/л снижена ПДК мышь-

яка. Оказалось возможным, напротив, в 2 раза повысить норматив бенз[а]пирена. Снижение на два порядка ПДК акриламида и эпихлоргидрина ((хлорметил)оксирана) — канцерогенных мономеров в производстве полиакриламидов и эпоксидов, широко используемых при водоподготовке и в полимерных покрытиях систем водоснабжения, позволит ограничить вероятность их воздействия на население (табл. 6).

Таблица 5

Неорганические вещества, гигиенические нормативы которых в питьевой воде скорректированы для гармонизации с рекомендациями ВОЗ, ЕС и стандартами развитых стран (Н. А. Егорова, 2003 г.)

Вещество	ПДК, мг/л, до 2002 г.	Скорректированная ПДК, мг/л	Группа МАИР	Потенциальное воздействие на здоровье	Изменение класса опасности
Алюминий	0,5 с.-т.	0,2 орг.		Появление взвеси в воде	2 → 3
Аммиак и аммоний-катион	2,0 с.-т.	1,5 орг.		Появление у воды специфического запаха	3 → 4
Барий	0,1 с.-т.	0,7 с.-т.		Влияние на сердечно-сосудистую систему	2 → 2
Мышьяк	0,05 с.-т.	0,01 с.-т.	1	Канцерогенный эффект	2 → 1
Никель	0,1 с.-т.	0,02 с.-т.	1	Аллергенный эффект	3 → 2
Свинец	0,03 с.-т.	0,01 с.-т.	2Б	Снижение умственного развития детей	2 → 2
Сульфиды	Отсутст. общ.	0,003 (по H ₂ S) орг.		Появление у воды специфического запаха	3 → 4
Сурьма	0,05 с.-т.	0,005 с.-т.	2Б	Изменение содержания холестерина в крови	2 → 2
Уран		0,1 с.-т.		Нефротоксическое действие	2

Примечание. с.-т., орг. и общ. — санитарно-токсикологический, органолептический и общесанитарный признаки вредности веществ соответственно; «→» — изменение класса опасности; группа МАИР — группа потенциальной канцерогенной опасности согласно классификации Международного агентства по изучению рака.

Большое значение придается гармонизации нормативов галогенсодержащих соединений — опасных для здоровья человека веществ, образующихся при дезинфекции воды хлором. Поступают галогенсодержащие соединения в организм не только с питьевой водой, но и через неповрежденную кожу, а также через легкие с воздухом ванных комнат и жилых помещений, который насыщается этими соединениями при обычных бытовых процессах. В настоящее время невозможно полностью избежать образования галогенсодержащих соединений под действием газообразного хлора — основного реагента в практике водопод-

готовки. Складывается ситуация, при которой хлорированную водопроводную воду используют для питья и бытовых целей миллионы людей.

Таблица 6

Канцерогенные вещества, нормативы которых в воде гармонизированы с рекомендациями ВОЗ, ЕС и стандартами развитых стран на качество питьевой воды (Н. А. Егорова, 2003 г.)

Вещество	ПДК, ОДУ, мг/л	Пересмотренная ПДК, ОДУ, мг/л	Кратность и направление изменения	Группа МАИР
Акриламид	0,01	0,0001	100 ⁻	2Б
Бенз[а]пирен	0,005 мкг/л	0,00001	2	2А
Бензол	0,5	0,01	50 ⁻	1
Бромат		0,025		2Б
Винилхлорид (хлорэтен)	0,05	0,005	10 ⁻	1
Гексахлорбензол	0,05	0,001	50 ⁻	2Б
Дихлорметан	7,5	0,02	375 ⁻	2Б
1,2-Дихлорэтан	0,02	0,02		2Б
Мышьяк	0,05	0,01	5 ⁻	1

Примечание. ⁻ — снижение величины норматива.

Гармонизация показала высокую надежность системы гигиенического нормирования, действующей в Российской Федерации: гигиенические нормативы более 70% веществ в коррекции не нуждались, так как соответствовали зарубежным стандартам качества питьевой воды.

В последние годы роль гигиенических нормативов не всегда оценивается однозначно. Высказывается мнение о несовершенстве этих величин как критериев качества воды. Предлагается заменить их экологическими (рыбохозяйственными) ПДК, поскольку экосистемы по сравнению с человеком более чувствительны к химическому загрязнению. Однако такой подход вряд ли можно считать правомерным. Для 1/5 веществ гигиенические нормативы ниже, иногда в 100 и более раз, чем рыбохозяйственные. Причем, как показали исследования Н. А. Егоровой (2003 г.), какое-либо соответствие гигиенических и рыбохозяйственных нормативов практически отсутствует, коэффициент корреляции между этими величинами не превышает 0,42.

Гигиенические нормативы отличаются от рыбохозяйственных по биологической сущности, величине и имеют несопоставимо более высокую социально-экономическую значимость. Гигиенические нормативы предусматривают охрану здоровья населения от воздействия наиболее опасных химических веществ: канцерогенов, супермутагенов, веществ, обладающих аллергенным действием, влияющих на репродуктивную функцию. Все это не входит в задачи рыбохозяйственного нормирования. Рыбохозяйственные и гигиенические нормативы имеют самостоятельное значение, не взаимозаменяемы и должны применяться в соответствии с задачами их разработки.

ГЛОССАРИЙ

Аггравация — преднамеренное преувеличение тяжести фактически имеющих болезненных симптомов и субъективных болезненных ощущений. В отличие от симуляции в основе аггравации лежит действительно болезненное расстройство.

Алкалоиды — азотсодержащие органические гетероциклические основания.

Антагонизм — ослабление эффекта совместного воздействия.

Афинность — отражает степень сродства токсиканта к рецептору данного типа. Измерение афинности токсиканта к рецептору, по сути, представляет собой экспериментальное изучение зависимости между количеством вещества, добавляемого в инкубационную среду, и количеством образующегося в результате взаимодействия токсикант-рецепторного комплекса.

Биоритмы — колебания активности внутренней среды организма, имеющие различные периоды и отличающиеся по амплитуде.

Биосубстрат (от *позднелат.* substratum — основа, подстилка) — 1) в химии — вещество, подвергающееся превращению под действием фермента; 2) в биологии — основа (предмет или вещество), к которой прикреплены животные или растительные организмы, а также среда постоянного обитания и развития организмов (например, питательная среда для микроорганизмов).

Бластомоген — вещество, приводящее к возникновению опухолей.

Вариабельность — изменчивость организмов, заключающаяся в том, что потомки одних родителей или принадлежащие к одному и тому же виду или расе отличаются друг от друга, отклоняются от «типа».

Величина порогового предела — это уровень воздействия, которому могут подвергаться почти все рабочие при повторном ежедневном воздействии без эффекта.

ВДК_{рз} (ОБУВ) — временная допустимая концентрация (ориентировочный безопасный уровень воздействия) химического вещества в воздухе рабочей зоны, установленная расчетным путем.

ВДК_{вх} (ОБУВ) — временная допустимая концентрация (ориентировочный безопасный уровень воздействия) химического вещества в воде, установленная расчетным путем.

ВДК_п (ОДК) — временная допустимая концентрация (ориентировочная допустимая концентрация) химического соединения в почве, установленная расчетным путем.

Гербициды — это вещества, предназначенные для борьбы с растениями, в частности сорными травами.

Гипоксическое действие — пониженное содержание кислорода в организме или отдельных органах и тканях.

Гистогематический барьер — общее название физиологических механизмов, находящихся между кровью и тканевой жидкостью, регулирующих обменные процессы между кровью и тканями, тем самым обеспечивая постоян-

ство состава и физико-химических свойств тканевой жидкости, а также задерживающих переход в нее чужеродных веществ из крови.

Гликозиды — соединения, представляющие собой продукты конденсации циклических форм моно- или олигосахаридов со спиртами (фенолами), тиолами, аминами и т. д.

Гомеостаз — способность биологического объекта поддерживать относительное постоянство своих характеристик при изменении внешних условий, т. е. способность к авторегуляции.

Гонадотропный эффект — гормоны, вырабатываемые передней долей гипофиза и оказывающие стимулирующее действие на развитие и функцию половых желез — гонад.

Гормон — активное химическое вещество, которое вырабатывается в организме специализированными клетками, тканями или органами и оказывает влияние на деятельность других органов и тканей.

Дегенерация — процесс разрушения клеток или органов.

Допустимое суточное поступление — 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 — 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 сут).

Интоксикация — отравление организма образовавшимися в нем самом или поступившими извне токсическими веществами.

Канцерогенный эффект — постоянное присутствие генома (ДНК или РНК) инфекционного агента или его части в каждой опухолевой клетке.

Комбинированное действие — одновременное или последовательное действие нескольких токсичных веществ при одном и том же пути поступления.

Комплексное действие — действие одного или нескольких токсичных веществ, одновременно поступающих в организм разными путями.

Координационная связь — это ковалентная связь, в которой обобществленную пару электронов предоставляет только один из участвующих в связи атомов.

Конформация — геометрические формы, которые могут принимать молекулы органических соединений при вращении атомов или групп атомов (заместителей) вокруг простых связей при сохранении неизменными порядка химической связи атомов (химического строения), длины связей и валентных углов.

Кумарины — кислородсодержащие гетероциклические соединения, обладающие антикоагулянтным и фотосенсибилизирующим действием. Известно несколько сот веществ, относящихся к классу кумаринов.

Липофильные вещества (от *греч.* *lipos* — «жир», *filio* — «любить») — жирорастворимые вещества (неполярные или слабополярные), хорошо смешиваемые с жирами и растительными маслами. Являются по сути синонимом гидрофобности.

Метаболит — вещество, образующееся в процессе метаболизма.

Независимое действие — случай, когда результат воздействия каждого фактора (вещества) не зависит от действия любого другого фактора (вещества).

Нейротропное действие — оказывающие действие на нервную систему — центральную и периферическую.

Организм — некоторая однородная система, проникая в которую в силу диффузии вещество перемешивается и постепенно накапливается до определенного предела.

Патология — болезненное отклонение от нормального состояния или процесса развития.

Порог вредного действия вещества — 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.

Предельно допустимая концентрация — такая концентрация, при действии 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 или психических заболеваний (в том числе скрытых и временно компенсируемых) или изменений в состоянии здоровья, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, обнаруживаемых современными методами исследования сразу или в отдаленные сроки жизни настоящего или последующих поколений.

ПДК_п — предельно допустимая концентрация химического вещества в пахотном слое почвы, мг/кг. Эта концентрация не должна вызывать прямого или косвенного отрицательного влияния на соприкасающиеся с почвой среды и здоровье человека, а также на способность почвы к самоочищению.

ПДК_{пр} (ДОК) — предельно допустимая концентрация (допустимое остаточное количество) химического соединения в продуктах питания.

ПДК_{мр} — предельно допустимая максимальная разовая концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м³. Эта концентрация при вдыхании в течение 30 мин не должна вызывать рефлекторных (в том числе субсенсорных) реакций в организме человека.

ПДК_{сс} — предельно допустимая среднесуточная концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м³. Эта концентрация не должна оказывать на человека прямого или косвенного воздействия при неопределенно долгом (годы) вдыхании.

ПДК_{рз} — предельно допустимая концентрация химического вещества в воздухе рабочей зоны, мг/м³. Эта концентрация при ежедневной (кроме выходных дней) работе в пределах 8 ч (или другой продолжительности, но не более 41 ч в неделю) в течение всего рабочего стажа не должна вызывать заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследования в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

ПДК_{хп} — предельно допустимая концентрация химического вещества в воде водоема хозяйственно-питьевого и коммунально-бытового водопользования, мг/л. Эта концентрация не должна оказывать прямого или косвенного влияния на организм человека в течение всей его жизни и на здоровье последующих поколений и не должна ухудшать гигиенические условия водопользования.

ПДК_{вр} — предельно допустимая концентрация химического вещества в воде водоема, используемого для рыбохозяйственных целей.

Пестициды — вещества, предназначенные для борьбы с животными- и растениями-вредителями с целью повышения урожайности и сохранения материальных ценностей, созданных человеком.

Репрезентативность — важнейшее свойство той или иной выборки информации, состоящее в отражении (представлении) ею особенностей всей генеральной совокупности.

Сапонины — наиболее часто встречаются в виде стероидов спиростанового ряда и пентациклических терпеноидов.

Система Болла — система была предложена для характеристики эффектов, возникающих при комбинированном действии токсичных веществ, но, по видимому, может быть применена и в двух других случаях.

Синергизм (потенцирование) — усиление эффекта совместного воздействия.

Сочетанное действие — одновременное действие химического соединения и нехимического фактора внешней среды (температура, радиация, шум и др.).

Среднее летальное и эффективное время — время, за которое при стандартных условиях испытаний у *i* процентов подопытных животных соответственно наступает летальный исход или возникает определенный токсический эффект.

Токсикология — наука, изучающая эффекты и потенциальную опасность действия токсичных веществ на биологические объекты.

Токсичное вещество:

– вещество, которое при контакте с биологическим объектом может вызвать отклонения от его нормального (естественного) функционирования;

– химический компонент среды обитания, по своему количеству (реже — качеству) не соответствующий врожденным или приобретенным свойствам организма;

– химический фактор нарушения способности к авторегуляции — гомеостаза;

– всякий фактор, имеющий тенденцию нарушать равновесие между индивидом и ОС.

Токсичность — способность химических соединений оказывать вредное действие немеханическим путем.

Токсикокинетика — раздел общей токсикологии, изучающий кинетику прохождения ядов через организм, включая процессы их поступления, распределения, метаболизма (биотрансформации) и выделения.

Токсикокинетические модели — теоретико-математические аналогии процесса, обычно более простые, чем сам процесс, и доступные для анализа.

Фермент — биологический агент, катализирующий большинство химических реакций, лежащих в основе жизнедеятельности клетки и организма.

Эмбриотропный эффект — свойство яда оказывать действие на эмбрион и на регуляцию его развития.

Эффективная концентрация — концентрация и доза, приводящие к возникновению определенного токсического эффекта.

ex vivo — «вне организма».

de novo — «заново».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Основы общей промышленной токсикологии (руководство) / под ред. Н. А. Толоконцева, В. А. Филова. — Л. : Медицина, 1976. — 304 с.
2. Количественная токсикология / А. А. Голубев, Е. И. Люблина, Н. А. Толоконцев, В. А. Филов. — Л. : Медицина, 1973. — 288 с.
3. Голиков, С. Н. Общие механизмы токсического действия / С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов. — М. : Медицина, 1986. — 280 с.
4. Саноцкий, И. В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И. В. Саноцкий, И. П. Уланова. — М. : Медицина, 1975. — 328 с.
5. Измеров, Н. Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии / Н. Ф. Измеров, И. В. Саноцкий, К. К. Сидоров. — М. : Медицина, 1977. — 240 с.
6. Беспамятнов, Г. П. Предельно допустимые концентрации веществ в окружающей среде / Г. П. Беспамятнов, Ю. А. Кротов. — Л. : Химия, 1985. — 528 с.
7. Раевский, О. А. Введение в конструирование биологически активных веществ : учеб. пособие. — М. : МХТИ, 1984. — 80 с.
8. Заугольников, С. Д. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ / С. Д. Заугольников [и др.]. — М. : Медицина, 1978. — 184 с.
9. Стьюпер, Э. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности / Э. Стьюпер, У. Брюггер, П. Джурс. — М. : Мир, 1982. — 232 с.
10. Саноцкий, И. В. Предупреждение вредных химических воздействий на человека — комплексная задача медицины, экологии, химии и техники // Журн. ВХО им. Менделеева. — 1974. — Т. XIX. — № 2.
11. Гончарук, Е. И. Гигиеническое нормирование химических воздействий в почве / Е. И. Гончарук, Г. И. Сидоренко. — М. : Медицина, 1986. — 320 с.
12. Стрелин, Г. С. Процессы регенерации и репарация // Мед. радиол. — 1960. — № 2. — С. 77–86.
13. Лазарев, Н. В. Введение в геогигиену. — М. ; Л. : Наука, 1966. — 324 с.
14. Реймерс, Н. Ф. Природопользование. Словарь-справочник. — М. : Мысль, 1990. — 637 с.
15. Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества : справ. изд. / В. А. Баженов [и др.] ; под ред. В. А. Филова [и др.]. — Л. : Химия, 1990. — 494 с.
16. Шефтель, В. О. Вредные вещества в пластмассах : справ. изд. — М. : Химия, 1991. — 544 с.
17. Экология : учебник / Н. И. Николайкин, Н. Е. Николайкина, О. П. Мелехова. — 6-е изд., испр. — М. : Дрофа, 2008, 2009. — 622 с.

18. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов : справ. изд. / А. Л. Бандман [и др.] ; под ред. В. А. Филова [и др.]. — Л. : Химия, 1990. — 732 с.

19. Радиация. Дозы, эффекты, риск. — М. : Мир, 1990. — 79 с.

20. ГН 2.2.5.1313-03. Химические факторы производственной среды. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

21. ГН 2.1.6.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест.

22. ГН 2.1.6.1339-03. Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест.

23. ГН 2.1.5.1315-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Гигиенические нормативы. — М: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2003.

24. Приказ Росрыболовства от 18.01.2010 № 20 «Об утверждении нормативов качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения, в том числе нормативов предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения» (зарегистрировано в Минюсте РФ 09.02.2010 № 16326).

25. ГН 2.1.5.2307-07. Водоотведение населенных мест, санитарная охрана водоемов. Ориентировочные допустимые уровни (ОДУ) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования (зарегистрировано в Минюсте РФ 21.01.2008 № 10923).

26. ГН 2.1.7.2041-06. Почва, очистка населенных мест, отходы производства и потребления, санитарная охрана почвы. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в почве. Гигиенические нормативы, утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 19.01.2006 (зарегистрировано в Минюсте РФ 07.02.2006 № 7470).

27. ГН 2.1.7.2511-09. Ориентировочно допустимые концентрации (ОДК) химических веществ в почве. Гигиенические нормативы (зарегистрировано в Минюсте РФ 23.06.2009 № 14121).

28. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (утв. Постановлением Госстандарта СССР от 10.03.1976 № 579) (ред. от 28.03.1990).

29. ГН 1.1.701-98. Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов.

30. *Курляндский, Б. А.* Общая токсикология : учеб. пособие / Б. А. Курляндский, В. А. Филон. — М. : Медицина, 2002. — 607 с.

31. Основы общей и экологической токсикологии : учеб. пособие / А. Н. Батын, Г. Т. Фрумин, В. Н. Базылев. — СПб. : СпецЛит, 2009. — 352 с.

32. Клиническая токсикология / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова. — М. : Медицинское информационное агентство, 2008. — 576 с.

33. Основы токсикологии : учеб. пособие / П. П. Кукин [и др.]. — М. : Абрис, 2012. — 279 с.
34. Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду, утв. главным государственным санитарным врачом РФ 05.03.2004.
35. Руководство ВОЗ по качеству воздуха в помещениях: избранные загрязняющие вещества. 2011.
36. Куценко, С. А. Основы токсикологии. — М. : Фолиант, 2004. — 570 с.
37. СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)».
38. Алиев, Р. А. Радиоактивность : учеб. пособие / Р. А. Алиев, С. Н. Калмыков. — СПб. : Лань, 2013. — 304 с.
39. Иванов, Ю. И. Производственная санитария и гигиена труда / Ю. И. Иванов, Е. А. Попова. — Кемерово : КемТИПП, 2014. — 163 с.
40. Химия окружающей среды / пер. с англ. ; под ред. А. П. Цыганкова. — М. : Химия, 1982. — 672 с.
41. Кудряшов, Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующее излучение) / под ред. В. К. Мазурика, М. Ф. Ломанова. — М. : Физматлит, 2004. — 448 с.
42. Сапожников, Ю. А. Радиоактивность окружающей среды. Теория и практика / Ю. А. Сапожников, Р. А. Алиев, С. Н. Калмыков. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. — 286 с.
43. Баширов, В. Д. Практикум по промышленной токсикологии : учеб. пособие / В. Д. Баширов, В. В. Быстрых ; Оренбургский гос. ун-т. — Оренбург : ОГУ, 2013. — 106 с.
44. Основы токсикологии : учеб. пособие / М. А. Галиев, Р. Р. Хабибуллин, Г. М. Абдюкова, И. В. Егоров. — Уфа : УГАЭС, 2007. — 124 с.
45. Введение в биохимическую экологию : учеб. пособие / В. П. Салова-рова, А. А. Приставка, О. А. Берсенева. — Иркутск : Изд-во Иркут. гос. ун-та, 2007. — 159 с.
46. Залаева, С. Ш. Производственная санитария и гигиена труда : учеб. пособие : 3-22 : в 3 ч. — Ч. 2. Вредные вещества. Производственный шум / С. Ш. Залаева, Е. А. Носатова, О. А. Рыбка. — Белгород : Изд-во БГТУ, 2008. — 310 с.
47. Охрана труда / А. А. Челноков, И. Н. Жмыхов, В. Н. Цап. — 2-е изд. — Минск : Вышэйшая школа, 2013. — 655 с.
48. Нестерова, Е. Н. Токсикология с основами экотоксикологии : учеб. пособие / Брянск. гос. инж.-технол. акад. — Брянск : БГИТА, 2010. — 104 с.
49. Оксенгендлер, Г. И. Яды и противоядия : науч. изд. — Ленинград : Наука, 1982. — 192 с.
50. Нестерова, Е. Н. Медико-биологические основы безопасности жизнедеятельности : учеб. пособие / Брянск. гос. инж.-технол. акад. — Брянск : БГИТА, 2011. — 200 с.
51. Феоктистова, О. Г. Безопасность жизнедеятельности. Производственная санитария и гигиена труда: Защита от производственных излучений /

О. Г. Феоктистова, Т. Г. Феоктистова, Т. В. Наумова. — М. : РИО МГТУ ГА, 2007. — 112 с.

52. *Свиридова, Н. В.* Безопасность жизнедеятельности: конспект лекций в терминах и определениях : учеб. пособие. — 2-е изд., испр. и доп. — Красноярск : Сиб. федер. ун-т, 2011. — 181 с.

53. Производственная санитария и гигиена труда : учеб. пособие / Т. Г. Феоктистова, О. Г. Феоктистова, Т. В. Наумова. — М. : Инфра-М, 2013. — 382 с.

54. Техногенные системы и химическая безопасность : учебное пособие для лекционного курса «Техногенные системы и экологический риск» / Н. А. Улахович [и др.]. — Казань : Казанский (Приволжский) федеральный ун-т, 2012. — 110 с.

55. *Федотова, З. А.* Безопасность и гигиена питания : учеб. пособие / О. А. Блинова, З. А. Федотова. — Самара : РИЦ СГСХА, 2012. — 400 с.

56. *Мирошникова, Е. П.* Практикум по ихтиотоксикологии : учеб. пособие / Е. П. Мирошникова, С. В. Лебедев. — Оренбург : ОГУ, 2014. — 110 с.

57. Медико-биологические основы безопасности жизнедеятельности : учеб. пособие / Е. Н. Гончарова, Б. А. Храмцов, В. В. Янишин, О. А. Рыбка. — Белгород : Изд-во БГТУ им. В. Г. Шухова, 2005. — 180 с.

58. *Рябухина, Е. В.* Токсикологическое нормирование : метод. указания / Яросл. гос. ун-т, Е. В. Рябухина. — Ярославль : ЯрГУ, 2008. — 60 с.

59. Предельно допустимые сбросы (ПДС) загрязняющих веществ в водные объекты: Методические указания по эколого-токсикологическому нормированию : Методические указания по эколого-токсикологическому нормированию / сост. Е. В. Рябухина: О. Ф. Куклева, О. А. Стойкова. — Ярославль : ЯрГУ, 2005 — 42 с.

60. *Полиевский, С. А.* Комплексный междисциплинарный практикум по гигиене, экологии и БЖД : учеб.-метод. пособие / А. А. Иванов, О. В. Григорьева, С. А. Полиевский. — М. : РГУФКСМиТ, 2016. — 428 с.

61. *Аверин, Г. В.* Системодинамика. — Донецк : Донбасс, 2014. — 403 с.

62. *Лысенко, Н. Н.* Основы экотоксикологии : учеб. пособие / Н. Н. Лысенко, М. А. Догадина. — Орел : Изд-во Орел ГАУ, 2015. — 460 с.

63. МУ 1.1.726-98 Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов. — М. : Минстрой России, 1999.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ И ТЕРМИНОЛОГИЯ	3
2. КЛАССИФИКАЦИИ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ	8
2.1. Общие классификации	8
2.2. Специальные классификации	9
3. СВОЙСТВА ТОКСИКАНТА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ.	10
3.1. Размеры молекулы	10
3.2. Геометрия молекулы токсиканта	12
3.3. Физико-химические свойства вещества	14
3.4. Стабильность в среде	16
3.5. Химические свойства	17
3.5.1. Типы химических связей, образующихся между токсикантами и молекулами-мишенями организма	17
4. ФАКТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЯДА И ОРГАНИЗМА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ	23
4.1. Факторы, связанные с химическими и физико-химическими свойствами самого яда	23
4.1.1. Связь «яд — рецептор»	23
4.1.2. Химическая структура — эффект	24
4.1.3. Физико-химические свойства — токсический эффект	24
4.2. Факторы, обусловленные биологическими особенностями организма (видовые, генетические, возрастные, половые, влияние биоритмов)	25
4.2.1. Биоритмы	25
4.2.2. Пол	26
4.2.3. Возраст	27
4.2.4. Видовая чувствительность	27
4.2.5. Индивидуальная вариабельность	27
4.3. Факторы окружающей среды	28
4.3.1. Температура	28
4.3.2. Барометрическое давление	28
4.3.3. Время воздействия	28
5. СТАДИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ С БИОЛОГИЧЕСКИМ ОБЪЕКТОМ	30
6. ГОМЕОСТАЗ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ	32
7. КОНЦЕПЦИЯ ПОРОГОВОСТИ ДЕЙСТВИЯ	35
8. ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ТОКСИКОМЕТРИИ. НОРМИРОВАНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЙ ПРИРОДНЫХ ОБЪЕКТОВ	39
8.1. Система ПДК	39
8.2. Параметры токсикометрии	41
8.2.1. Летальная концентрация и доза	41
8.2.2. Эффективная концентрация и доза	42
8.2.3. Среднее летальное и эффективное время	42
8.2.4. Пределы хронического, специфического и острого действия	43

8.2.5. КВИО	44
8.2.6. Зависимость «доза — эффект»	45
9. ОБОСНОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИКОМЕТРИИ ДЛЯ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ	49
10. ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ	54
10.1. Кумуляция (биоаккумуляция, депонирование)	54
10.2. Адаптация	55
10.3. Привыкание	56
11. КОМБИНИРОВАННОЕ, КОМПЛЕКСНОЕ И СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ	58
11.1. Особенности комбинированного действия	60
11.2. Особенности комплексного действия	62
11.3. Особенности сочетанного действия	62
12. ОБЩАЯ СХЕМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ОРГАНИЗМ — ТОКСИЧНОЕ ВЕЩЕСТВО»	64
12.1. Поступление	64
12.2. Транспорт	65
12.3. Распределение и депонирование	66
12.4. Превращения	66
12.5. Выделение	66
13. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ	68
14. ЭЛЕМЕНТЫ ТОКСИКОКИНЕТИКИ	71
14.1. Поступление ядов в организм	71
14.2. Выделение ядов из организма	73
14.3. Непрерывное поступление в организм веществ, претерпевающих биотрансформацию	74
15. ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ	77
15.1. Исторические аспекты	77
15.2. Классификация ионизирующих излучений	78
15.3. Понятие дозы	81
15.4. Воздействие излучения на живые объекты	83
16. ДОПУСТИМАЯ НАГРУЗКА НА ЭЛЕМЕНТЫ БИОСФЕРЫ	89
17. ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ	90
17.1. Оценка риска действия токсиканта	92
17.2. Исторические аспекты	93
17.3. Что такое оценка риска	93
17.4. Процесс оценки риска	97
17.4.1. Идентификация опасности и оценка воздействия	98
17.4.2. Оценка токсичности, характеристика риска	99
17.4.3. Классификация уровней риска	100
17.5. Недостатки методологии оценки риска	101
17.6. Экстраполяция данных	102
17.7. Различия в механизмах токсического действия и популяционные различия	104

17.8. Неопределенность при оценке воздействия и связанная с комбинированным действием токсикантов .	104
ВОПРОСЫ	106
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. РЕАКЦИИ ТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ .	108
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ТОКСИКАНТОВ .	110
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	125
ГЛОССАРИЙ	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	143

*Татьяна Валерьевна ИЗВЕКОВА,
Андрей Андреевич ГУЩИН,
Наталья Александровна КОБЕЛЕВА*

ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Учебное пособие

Под общей редакцией доктора химических наук,
профессора В. И. Гриневича

Редакция
естественнонаучной литературы
Ответственный редактор *Т. С. Спирина*
Подготовка макета *Э. Я. Юзеев*
Корректор *Ю. Н. Теплова*
Выпускающий *В. А. Иутин*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А
Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 06.11.19.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 70×100 ¹/₁₆.
Печать офсетная. Усл. п. л. 12,35. Тираж 100 экз.

Заказ № 010-20.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в АО «Т8 Издательские Технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.