

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ СТРОИТЕЛЬСТВА И ПРИРОДООБУСТРОЙСТВА**

С.Н. Лылык

ТОКСИКОЛОГИЯ

Практикум

*для студентов всех форм обучения
по направлению подготовки
20.03.01 – Техносферная безопасность*

**Благовещенск
Издательство Дальневосточного ГАУ
2016**

УДК 331.4(027)

Лылык, С.Н. Токсикология : практикум /сост. канд. с.-х. наук, доц. С Н. Лылык. – Благовещенск : Дальневосточный ГАУ, 2016. – 95 [1] с.

Практикум разработан согласно программе для студентов, обучающихся по направлению 20.03.01 «Техносферная безопасность». Выполнение практическим работ позволяют более полно освоить курс дисциплины «Токсикология»

Рецензент – М.В. Шевченко, канд. с.- х. наук, доцент

Рекомендовано к изданию методическим советом факультета строительства и природообустройства Дальневосточного государственного аграрного университета (Протокол №4 от 24 декабря 2015 года).

Издательство Дальневосточного ГАУ
2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Практическая работа №1 ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ.....	5
Практическая работа №2 ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА.....	8
Практическая работа №3 СПЕЦИАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА	17
Практическая работы №4 ТОКСИКОДИНАМИКА	21
Практическая работа №5 ТОКСИКОКИНЕТИКА. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ	26
Практическая работа №6 ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ	36
Практическая работа №7 МЕХАНИЗМЫ ВЫВЕДЕНИЯ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ.....	46
Практическая работа №8 МЕХАНИЗМЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ.....	54
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88
ТЕСТЫ ПО КУРСУ «ТОКСИКОЛОГИЯ»	81
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	89

ВВЕДЕНИЕ

Токсическими свойствами обладают многие вещества: помимо радионуклидов и токсичных металлов, это многие тысячи органических веществ, преимущественно синтетического происхождения.

По оценке ученых, количества произведенных и находящихся в окружающей среде токсичных хлорорганических веществ достаточно для уничтожения всех аэробных (потребляющих кислород) организмов, малую долю которых по численности и по массе составляет человечество. Вследствие производства огромного количества химических соединений, широко применяемых для сельскохозяйственных, производственных, бытовых, медицинских и других целей, сложилась так называемая токсическая ситуация. Ежегодно синтезируется несколько тысяч и вводится в практику несколько сотен новых химических средств. Многие из них в результате нарушения условий техники безопасности при производстве, использовании и хранении могут стать причиной острых и хронических отравлений. Специфические и неспецифические заболевания, которые поражают нас сегодня из-за хронической токсикации, приводят как минимум к снижению качества жизни.

Токсикометрия – это раздел токсикологии, где приводятся методология оценки токсичности химических веществ (совокупность методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов).

Токсикодинамика – это раздел токсикологии, который исследует необходимые для разработки средства профилактики и лечения интоксикаций; средства и методы предупреждения неблагоприятных последствий развития токсического процесса; совершенствование методов диагностики интоксикаций и оценки функционального состояния лиц, подвергшихся воздействию сверхнормативных доз токсикантов; совершенствование методов оценки токсичности ксенобиотиков.

Практическая работа №1 ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Цель работы – ознакомиться с основными понятиями токсикологии.

Теоретический материал

Существует много определений (понятий) токсикологии как науки. Самое простое понятие токсикологии (от *toxicon* – яд, *logos* – наука) – это наука, изучающая взаимодействие живого организма и вредного вещества (яда). В роли последнего может оказаться любой химический элемент среды обитания, поступающий в количестве (качестве), не соответствующем врожденным или приобретенным свойствам организма и поэтому не совместимый с его жизнью. В медицине понятие токсикология трактуется как наука, изучающая физические, химические свойства ядовитых веществ, механизмы их действия, выведения из организма, закономерности развития и течения патологического процесса, наука, разрабатывающая методы профилактики, диагностики, лечения отравлений. В то же время нет четкого определения понятия «яд», хотя бесспорно, что при определенных условиях любое вещество может быть ядом. Практически любое токсическое химическое вещество (токсикант), в зависимости от действующего количества, может быть безразличным, полезным, вредным или опасным для организма. Выдающийся врач и химик Парацельс еще в XV в. говорил: «Все есть яд и ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства» [2].

Химико-биологическая классификация – это яды небиологической и биологической природы. К ядам небиологической природы относят: а) неорганические вещества – металлы и неметаллы (ртуть, свинец; мышьяк, фосфор) и химические соединения: соединения металлов (соли тяжелых металлов) и неметаллов (кислоты и основания, цианиды, соли мышьяка и фосфора); б) органические вещества – это углеводороды и их галогенопроизводные: метан, этан; дихлорэтан, четыреххлористый углерод; спирты и гликоли (метанол, этиленгликоль); эфиры, альдегиды, кетоны (диоксан, ацетон, формальдегид); циклические и гетероциклические соединения: амидо- и нитросоединения бензола (фенол, хлорированные нафталины, фенилгидразин); элементоорганические соединения (фосфорорганические и хлорорганические); полимеры: акрилопласты, фенопласты, эпоксидные смолы.

Яды биологической природы – это яды бактерий, растений, животных: а) яды бактерий (ботулиновый, столбнячный, дифтерийный, холерный токсины); б) яды низших растений (грибов и паразитических грибов); высших растений (алкалоиды, гликозиды); в) яды животных – яды беспозвоночных (простейших, кишечнополостных, членистоногих) и яды позвоночных (рыб, пресмыкающихся, земноводных).

В основу биохимической классификации положен тип взаимодействия ядов с ферментами. В связи с тем, что ферменты не единственная мишень действия ядов, этот вид классификации дополняют физиологической (медиаторные и синаптические яды). Иногда действие яда определяется по фармакологическому эталону – курареподобный, холиномиметический виды активности.

По патофизиологической классификации яды группируются в зависимости от ведущего патогенетического механизма отравления; наибольшую группу здесь составляют гипоксические яды.

Клиническая классификация ядов предусматривает деление ядов по принципу органотропного действия (гепатоксические, нефротоксическое, нейротоксические) и их преимущественному воздействию на различные биологические структуры (мембранотоксические и цитотоксические). В условиях хронической интоксикации проявляется эмбриотоксическое, тератогенное, мутагенное, онкогенное действие ядов.

Токсичность, т.е. способность химических соединений оказывать вредное действие немеханическим путем, – это свойство (способность) их действовать на биологические системы (клетки, ткани, органы, организм в целом) и вызывать их повреждение, что приводит к заболеванию или гибели биологической системы. Анализ табл. 1 показывает, что токсичность веществ зависит от их дозы: чем меньше доза, вызывающая эффект, тем вещество токсичнее. Поэтому токсикология – это наука, изучающая токсические свойства, присущие всем веществам окружающей среды.

Действие веществ на молекулярном уровне, которое нарушает функции биологических систем, называется токсическим действием. А сам процесс взаимодействия называется механизмом токсического действия.

Развитие и формирование реакций биосистемы на действия токсического вещества, вызывающего нарушения ее функций, жизнеспособности вплоть до гибели, называется токсическим процессом. Механизмы формирования, качественные и количественные характеристики этого процесса определяются строением вещества и действующей дозой, а формы проявления зависят от вида и свойств биологического объекта (рис. 1).

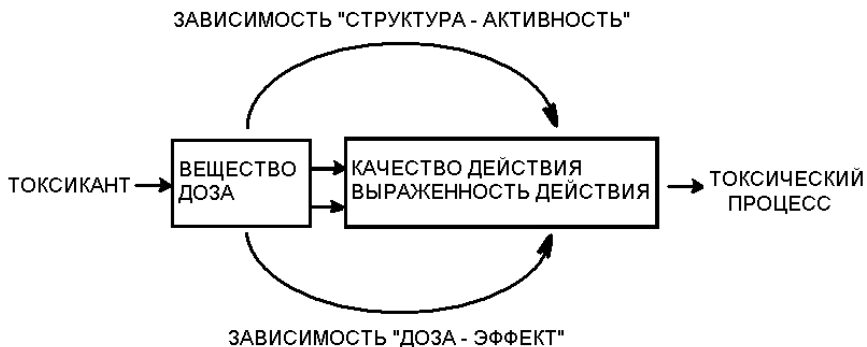


Рис. 1. Основные характеристики токсического действия

Основные параметры токсикометрии

Токсикометрия – это раздел токсикологии, где приводятся методология оценки токсичности химических веществ (совокупность методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов). Токсический эффект проявляется при действии вредных веществ в виде нарушений функций или деятельности всего организма, включая его гибель. Результаты исследований используют для разработки системы нормативно-правовых актов, обеспечивающих химическую безопасность и оценки риска действия химических веществ (ксенобиотиков) в производственно-бытовых условиях; для сравнительной оценки эффективности средств и методов обеспечения химической безопасности населения.

Проявления токсического эффекта определяются строением и количеством поступающего токсического вещества – токсиканта. Для обозначения количества введенного в организм вещества используют понятие «доза» – количество вещества на единицу массы тела (мг/кг) исследуемого объекта. Напр., в желудок кролика весом 2 кг и морской свинке весом 0,3 кг ввели 600 мг токсиканта. Расчет показывает, что кролику введена доза 300 мг/кг, а морской свинке – 2000 мг/кг веса.

Кейс-задания:

1. Сравнить токсичность ботулотоксина, рицина и метанола. Определить их класс опасности.
2. Зарисовать схему зависимости токсического действия ядовитых веществ и дать пояснения этой зависимости.

3. Рассчитать дозу ядовитых веществ на 1 килограмм веса, определить класс опасности химического вещества и пояснить от каких обстоятельств зависит опасность химических веществ (Таблица 7)

Контрольные вопросы

1. Какая цель токсикологии как науки является ведущей?
2. Какие задачи решает токсикология как наука?
3. Какие виды токсикологий вы знаете?
4. В чем заключается методология токсикологии как науки?

Практическая работа №2 ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Цель работы –изучить правила экстраполяции экспериментальных данных на человека

Теоретические сведения

Экстраполяция – это процесс распространения выводов (суждений, заключений), полученных для определенных объектов в определенных условиях, на иные объекты и иные условия, это перенос данных, полученных на одном виде животных, на другие биологические объекты (другие виды животных, человека). Например, установленные в экспериментальных условиях моделирования данные непрерывного воздействия экстраполируются на интермитирующее действие, а результаты, полученные под влиянием больших доз воздействия, переносятся на малые дозы воздействия.

Экстраполяция предполагает ряд допущений, которые и являются источниками неопределенности. Адекватность способов экстраполяции требует исчерпывающего знания токсикокинетики и токсикодинамики химических веществ. Считают, что человек – наиболее восприимчивый вид к действию химических веществ, но это неверно. Напр., создано огромное количество препаратов, малотоксичных для человека и высокотоксичных для иных видов живых организмов (антибиотики, противовоспалительные средства, пестициды).

Результаты опытов переносят (экстраполируют) на малые дозы воздействующего вещества (этап обратной экстраполяции). Существует несколько математических моделей экстраполяции данных, полученных в опытах с высокими дозами веществ на малые дозы. Эти модели хорошо описывают зависимость «доза-эффект» при относительно высоких уровнях воздействия, но при слабых воздействиях выявляются существенные различия. Чем на меньшие дозы экстраполируются результаты опытов, тем больше вероятность расхождений.

Методология расчета имеет дело с «типичным» человеком, но хорошо известно, что реальные люди отличаются от абстрактного стандарта. Дозы, которые получает человек, устанавливаются расчетным методом. При этом их определяют с учетом усредненных характеристик массы организма (70 кг) и потребностей человека (например, 2 л питьевой воды в сутки, 20 м³ вдыхаемого воздуха в день, 100 мг почвы, попадающей ежедневно в организм с пищей и воздухом). Уровень воздействия, частота, продолжительность, способ воздействия никогда в полной мере не бывают неизменными. Источник воздействия, например, зараженная среда, не может быть охарактеризован количественно. Обычно для этой цели прибегают к использованию усредненных результатов отдельных измерений или к расчетным методам. Факторы окружающей среды (температура, влажность и скорость движения воздуха, шумы, плотность населения, питание, привычки, жизненная активность) сильно влияют на особенности и выраженность действия токсических веществ на организм.

В реальных условиях люди не подвергаются изолированному воздействию какого-либо одного химического вещества, на них действуют смеси соединений различного состава. В лабораторных условиях, при определении количественных характеристик токсичности, никогда не удастся воспроизвести все эти бесконечные смеси.

Различают экстраполяцию низких концентраций (доз) воздействия токсических веществ на подопытных животных на более высокие (по массе тела) – на человека – и экстраполяцию с высоких на низкие дозы (концентрации).

Эксперименты на лабораторных животных позволяют прогнозировать токсическое действие химических веществ на человека. Однако необходимо учитывать, что точность и надежность количественного прогноза токсичности для человека зависят от ряда условий: выбора вида животных, схемы эксперимента, методов экстраполяции данных с животных на человека.

Критерии адекватности экстраполяции данных с животного на человека включают: подбор вида и линии животных, которые должны быть подвержены развитию изучаемых эффектов; числа животных; пути введения вещества, которые должны включать: пути его проникновения в человеческий организм; физико-химические свойства токсических веществ; побочное действие химического вещества; органныю специфичность. При интерпретации результатов нужно учитывать достаточную выживаемость животных, сопутствующие заболевания, качество и объем экспериментальных данных [4].

Экстраполяции данных с подопытных животных на человека имеет ряд особенностей, хотя патогенез отравления человека и млекопитающих большинством веществ одинаков. Поэтому картина интоксикации аналогична, но более типичны количественные, а не качественные различия в проявлениях токсических реакций организма. Это связано со степенью чувствительности к токсическим веществам лабораторных животных и человека. Напр., по сравнению с человеком мышь проявляет большую чувствительность к атропину, кошка менее чувствительна, в то время как собака и кролики устойчивы к атропину в дозах, в 100 раз превышающих летальную дозу для человека. В то же время собака более чувствительна к синильной кислоте, чем человека.

Видовые различия чувствительности объясняются различиями в способности ферментов к детоксикации химических веществ, а также различиями в скорости абсорбции, переноса, распределения и выведения этих веществ. Установлено, что при энтеральном введении абсорбция у стандартных лабораторных животных сходна с абсорбцией у человека. Несмотря на различия в бактериальной флоре желудочно-кишечного тракта, видовые различия в ответных реакциях на действие химического вещества проявляются в основном в скорости его биотрансформации, – они выше у мелких лабораторных животных, чем у человека. Интенсивность метаболизма у различных линий подопытных животных также может отражаться на токсичности вещества.

Различия в видовой чувствительности к токсическому действию вещества могут быть обусловлены и особенностями клеточного транспорта веществ. Например, афлотоксин – более токсичен для крыс, чем для мышей (при острых отравлениях и канцерогенном действии); он медленнее переносится в клетки печени и быстрее разрушается в организме мышей, чем крыс.

Определяя время эксперимента на животных, полезнее сравнивать продолжительность жизни человека и животных. По правилу веса тела

средняя продолжительность жизни для 70 видов млекопитающих характеризуется линейной корреляцией с массой тела, но средняя продолжительность жизни человека в этом случае – исключение. Уравнение регрессии, полученное при исследованиях на многих млекопитающих, показывает, что средняя продолжительность жизни животных, имеющих ту же массу тела, что и человек (70 кг), равняется 15 годам. Это значит, что средняя продолжительность жизни крысы (2,5 года) соответствует лишь 15-17 годам жизни человека. Несоразмерность продолжительности жизни человека и экспериментальных животных следует учитывать при постановке эксперимента и интерпретации данных, полученных на животных, используемых для оценки токсичности веществ применительно к человеку. В то же время полученные в лабораторных условиях данные создают и другие проблемы в оценке токсичности веществ для человека, – в основном такие как трудности, возникающие при соизмерении действия веществ или воссоздания сходных ситуаций на подопытных животных. Например, трудности при изучении изменения умственной деятельности и наиболее сложных поведенческих реакций, а также оценка социальных факторов, столь важных для человека. В связи с этими факторами при экстраполяции данных с животных на человека следует осторожно использовать коэффициент видовой изменчивости, который должен определяться на основе биологических заключений и экспериментальных данных. Строгих правил определения коэффициента видовой изменчивости не существует. При указанных экстраполяции данных, полученных в эксперименте, применяют фактор видовой изменчивости, равный 1 или 10. При этом следует учитывать и единицу применяемой дозы. Нужно использовать дозу, рассчитанную на единицу поверхности тела [1].

Коэффициенты запаса, применяемые к концентрациям (дозам) вещества, – это ограничители выраженности токсического эффекта. Определение и последующее введение коэффициента запаса необходимы, когда нужно перенести данные, полученные при анализе небольшого числа несчастных случаев с людьми в ходе эпидемиологических исследований (наблюдений) на всем населении. В количественном выражении такие коэффициенты запаса определены в диапазоне от 1 до 5000.

Величина коэффициента запаса зависит от: а) природы токсического эффекта; б) размера и типа популяции; в) качества доступной токсикологической информации. Коэффициент от 2 до 5 или меньше принято рассматривать как достаточный, если действие на индивидуум или на население в целом не оценивается, как очень тяжелое. Это в том случае, если воздействию подвержена небольшая группа рабочих и если токсикологи-

ческая информация получена в наблюдениях на человеке. В то же время может потребоваться коэффициент запаса 1000 или еще больше, если возможный токсический эффект расценивается как очень тяжелый, когда подлежит защите все население и токсикологическая информация получена в ограниченных экспериментах на лабораторных животных. Практически для получения коэффициента запаса для того или иного химического вещества применительно к человеку следует экспериментальную величину разделить на число от единицы до несколько тысяч. Напр., для пищевых добавок, не отнесенных к канцерогенам, установленная безвредная доза для животных делится на 100 для расчета их допустимого суточного поступления в организм человека. Для пестицидов используют коэффициент запаса от величин менее 100 до нескольких тысяч, а для загрязнителей атмосферного воздуха – от 2 до 5.

Методика экстраполяции на низкие дозы основывается на определенных математических моделях. Имеется два подхода для решения поставленной задачи – модель используется для прогнозирования ответа на выбранную низкую дозу и для прогнозирования дозы, которая вызовет слабый ответ.

При экстраполяции можно применить метод, основанный на зависимости между показателями токсичности вещества и массой тела различных видов животных. Известно, что у подопытных животных (млекопитающих) масса внутренних органов и многие физиологические показатели имеют линейно-логарифмическую зависимость от массы тела. Иными словами, зависимость логарифмов биологических параметров подопытных животных от логарифмов массы тела носит характер линейной регрессии.

При экстраполяции экспериментальных данных с подопытных животных на человека можно воспользоваться следующими правилами:

1) установленная смертельная доза для лабораторных животных (грызунов) в 70% случаев смертельна и для человека; 2) ориентировочная смертельная доза для человека может быть определена путем построения линии регрессии из нескольких точек в системе координат: смертельная доза для подопытного животного; масса тела этого животного (взрослая особь).

При необходимости (возможности) можно получить токсикологические показатели, связанные с воздействием химических веществ на организм человека. Это возможно при проведении эпидемиологических исследований населения, подвергающегося воздействию токсических веществ при обычных условиях их использования; при острых случайных

отравлениях в производственных условиях; в исследованиях на добровольцах.

Оценка риска действия токсических веществ на организм

Риск – это вероятность причинения ущерба здоровью, т.е. вероятность получения травмы, заболевания или смерти. Оценка риска – анализ конкретной ситуации и определение вероятности вредного действия изучаемого фактора. При оценке риска измеряют действующие дозы токсических веществ, находящиеся в окружающей среде (экспозиционные дозы – ЭД). Для оценки риска можно использовать величину хронического ежедневного приема (ХЕП) вещества на протяжении всей жизни (мг/кг/сутки). По отношению ЭД к РД определяется «индекс опасности». При этом ЭД и РД должны выражаться в одинаковых величинах, применительно к одинаковым временным условиям воздействия – острому, подострому, хроническому. Если индекс опасности выше 1, есть риск, связанный с действием токсических веществ. Цель определения риска – вероятность развития неблагоприятных эффектов, напр., фиброза легких, хронической печеночной недостаточности, новообразования, смерти.

Методология оценки риска включает четыре элемента: идентификацию опасности, оценку воздействия, оценку токсичности и характеристику риска. Эти элементы имеют отношение к характеристикам, определяющим риск от воздействия токсикантов: а) наличия опасных токсикантов в окружающей среде; б) судьбы токсиканта в окружающей среде; в) способа воздействия на организм; г) токсикологических свойств вещества; д) характеристики популяции, на которую действует токсикант; е) вероятности ожидаемого риска для здоровья [3].

Идентификация опасности – это показатель того, как вещества оказывают воздействие на организм, пути их поступления, обладают ли они потенциальной способностью вызывать неблагоприятные эффекты (канцерогенные, мутагенные), изменять окружающую среду. Информация по изучаемому веществу систематизируется и используется для оценки токсического потенциала веществ, а из нескольких веществ выбирается для анализа одно, являющееся индикатором загрязненности.

Оценка токсического воздействия – это этап, на котором количественно определяют дозу токсиканта, действующую на организм в конкретной анализируемой ситуации (экспозиционная доза). При этом изучают содержание вещества в воздухе, воде, почве, пищевых продуктах, элементах биосферы. При оценке воздействия определяют популяцию лиц, подвергающихся агрессии, а также частоту, продолжительность действия токсиканта и способ его воздействия на организм. В результате по-

лучают данные, позволяющие оценить количество вещества, поступающего в организм в течение длительного и пожизненного воздействия:

$$I = C R D / W T ,$$

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.

Оценка токсичности – третий этап исследования, который состоит в установлении зависимости «доза-эффект» для изучаемых веществ. Конечная цель этого этапа – установление уровня доз, при которых появляются неблагоприятные эффекты от действия токсиканта на организм. Если таких данных нет, можно попытаться получить ориентировочные значения токсичности веществ, прибегая к расчетным методам [2].

Характеристика риска – конечный этап, на котором обобщается вся имеющаяся информация и оценивается возможность развития повреждающего эффекта. Например, если вещество проявляет свойства канцерогена, должно быть указано, какое количество дополнительных случаев новообразований возникнет в исследуемой группе.

Оценка зависимости прогнозируемых величин риска и методы экстраполяции

Экспериментальные исследования на животных, наряду с положительной оценкой, имеют целый ряд негативных сторон: а) различные реакции клеток, тканей, органов, биологических систем и целостного организма на воздействия одного и того же токсического вещества у разных видов и пород лабораторных животных, что связано с различной их чувствительностью к этому веществу; б) невозможность обнаружить и измерить на экспериментальных животных проявления субъективного профессионального опыта человека, а также некоторых функциональных изменений в его организме, которые могут изменяться во времени; в) невозможность на подопытных животных исследовать гиперчувствительность некоторых людей к воздействию токсических веществ.

Кроме того, ответная реакция животных зависит от пола, возраста, рациона питания, гормонального состояния организма, циркадных ритмов. У подопытных животных разных видов и пород – разная судьба ядов в организме, что связано с их обменом.

При анализе экспериментальных данных установлено, что грызуны – наиболее пригодные виды лабораторных животных для прогнозирования реакций организма человека на воздействия разнообразных химических веществ. Установлено, что если несколько видов неродственных между собой животных одинаково проявляют реакции организма на исследуемое химическое вещество, то и организм человека в большей степени прореагирует аналогичным образом. Это наглядно проявляется в исследовании биологической трансформации химических веществ и функциональном состоянии организма.

Если метаболизм токсического вещества одинаков у человека и у экспериментального животного, этих животных нужно использовать для изучения длительного воздействия этого вещества на организм. Полученные результаты будут иметь существенное значение для точности в прогнозировании опасности для организма человека повторных воздействий доз, которые при однократном воздействии не вызывают острой интоксикации. Подобные опыты на животных наиболее целесообразно использовать при разработке методики исследования на человеке для определения ранних клинических нарушений и методов лечения. Такие аналогии целесообразно проводить по результатам генетических, цитогенетических, канцерогенных исследований.

При проведении экспериментов с различными видами животных прогнозируемая для человека степень риска может быть неодинаковой. Выявленный токсический эффект подсказывает, что за этими лицами необходим контроль и наблюдение на ранней стадии заболевания. Это проводится, несмотря на то, что точная количественная экстраполяция на человека данных, полученных в эксперименте на животных, невозможна; исследования продолжительного токсического действия могут дать информацию о дозе вещества, не оказывающей вредного воздействия. По уровню этого воздействия возможно определить безопасную дозу путем использования условных коэффициентов безопасности, колебание которых измеряется в пределах от 10 до 5000. Полученные коэффициенты безопасности используются с учетом возраста, массы, рациона питания, состояния здоровья, генетических и других особенностей конкретного организма человека. Зависимость реакции от дозы позволяет определить практически безопасную дозу воздействия путем экстраполяции безопас-

ности высокой дозы, отмеченной в эксперименте, на значительно более низкую дозу воздействия на практике.

В связи с этим разработан ряд математических моделей для указанных экстраполяций на воздействие низких доз. Безопасная расчетная доза позволяет определить основные условия воздействия, которые вряд ли будут опасны для здоровья человека. Наиболее достоверные данные получают в таких экспериментах на животных, где есть биохимическая основа наблюдаемого биологического эффекта. Однако пока не существует методов количественной экстраполяции опасности для человеческого организма химических веществ с мутагенными и канцерогенными действиями; поэтому полученный биохимический эффект нельзя использовать для прогнозирования этих действий.

Кейс-задания

1. Описать методологию расчета при экстраполяции данных с животных на человека.
2. Описать методологию расчета коэффициента запаса.
3. Оценка токсического воздействия химических веществ.
4. Описать методологию риска действия токсических веществ на организм.
5. Описать методику эпидемиологических исследований в токсикологии.

Контрольные вопросы

1. Что такое экстраполяция?
2. Перечислите виды экстраполяции.
3. Какие существуют правила экстраполяции экспериментальных данных на человека?
4. Какое влияние оказывает величина коэффициента запаса на экстраполяцию?
5. Охарактеризуйте понятие «риск» токсической опасности.

Практическая работа №3

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Цель работы – изучить механизм канцерогенности химических веществ

Теоретические сведения:

Специальные формы токсического процесса представлены действиями химических токсических веществ на генную, иммунную и репродуктивную системы организма.

Канцерогенами называются химические вещества, воздействие которых либо увеличивает частоту возникновения злокачественных новообразований (рака), либо сокращает период их развития у человека или животных. Эффект канцерогенного действия на организм носит отсроченный характер, – это следствие длительного кумулятивного его действия в малых дозах. Например, длительный контакт кожи с сажой может приводить к развитию рака. Веществами, обладающими канцерогенной активностью, являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ): бензо(а)пирен и дибенз(а)антрацен [5].

Следует различать понятия «канцерогенная активность» («канцерогенность») и «канцерогенная опасность» вещества. Канцерогенная активность свидетельствует о способности вещества индуцировать развитие злокачественных новообразований, позволяет сравнивать вещества по этому признаку при непосредственном воздействии их на биологический объект. Канцерогенная опасность включает условия: распространенность вещества, возможность контакта с ним, его стабильность в окружающей среде или в местах потенциальных контактов.

Классифицируют канцерогены по происхождению, химической структуре, степени участия в различных стадиях развития рака, степени доказанности их канцерогенной активности.

По происхождению канцерогены подразделяются на природные (мышьяк, асбест, афлатоксины, радионуклиды) и антропогенные. К канцерогенам относятся ПАУ и гетероциклические соединения, ароматические азосоединения и аминсоединения, нитрозоамины и нитроамины, металлы, металлоиды и неорганические соли. При этом следует выделять генетические механизмы химического канцерогенеза. Вещества, действующие на генный аппарат клеток (ДНК), называются генотоксическими.

Молекула ДНК является критической структурой канцерогенеза: выявляются нарушения хромосомного аппарата клеток (мутации) при новообразованиях; неоплазмам сопутствует нарушение процесса генной структуры; в основе развития опухолей – активация онкогенов; неоплазма – распространяющийся процесс на клеточном уровне; нарушения генома предрасполагают к развитию новообразований; экспериментально доказано, что канцерогены образуют ковалентные связи с молекулой ДНК; нарушение механизмов восстановления ДНК предрасполагает к канцерогенезу.

Гены, обладающие особой чувствительностью к действию химических канцерогенов, называются онкогенами. Их функция – в регуляции клеточного роста и дифференциации клеток. Химические мутации этих генов активно трансформируют клетку в сторону неопластических процессов, синтеза протеинов (или полипептидов), инициации их роста и размножения. Функции этих белков связаны с механизмами передачи и восприятия многочисленных регуляторных сигналов, управляющих процессами роста и размножения клеток.

В клетках существуют гены, ответственные за синтез белков, и так называемые гены-супрессоры клеточного роста. Если ген-супрессор мутировал, в клетке не синтезируются белки, тормозящие ее размножение, и создаются условия для канцерогенеза. Белок, синтез которого управляется геном, является регулятором других генов, от которых зависит реализация цикла клеточного деления. Мутация гена приводит к дефициту белка, и клетка утрачивает способность блокировать процесс пролиферации. Механизмы восстановления генома замещают поврежденный участок молекулы ДНК с восстановлением ее нормальных функций, поэтому взаимодействие нуклеиновой кислоты с токсическим веществом не всегда завершается канцерогенезом.

Мутации – это наследуемые изменения генной информации, хранящейся в ДНК клеток. Различные факторы химической и физической природы – ионизирующая радиация, сернистый и азотистый иприты – способны вызывать такие мутации. Химические вещества, вызывающие мутации, называются мутагенами. Не всякая модификация молекулы ДНК (мутация) опасна для организма, а также случайный, ненаправленный мутагенез, вызывающий в организме негативные последствия.

Основные виды мутаций, вызываемых химическими веществами, – это точечная мутация, связанная с модификацией одного нуклеотида в структуре ДНК (замещение, выпадение и включение дополнительного нуклеотида в цепь), и хромосомные aberrации, т.е. изменение структуры

или числа хромосом в клетке. Изучение мутагенной активности химических веществ осуществляется в опытах *in vitro*, путем непосредственного изучения степени повреждения ДНК и выявления хромосомных aberrаций у животных, подвергшихся действию токсических веществ.

Иммунологическую токсичность следует рассматривать в двух аспектах: а) повреждающее действие веществ на иммунную систему – это снижение резистентности организма, подвергшегося действию токсического вещества, к инфекции; б) участие иммунной системы в реализации механизмов токсического действия химических веществ, которое превалирует в форме синтеза при метаболизме химических веществ через кожные покровы, дыхательные пути. Функция иммунной системы – выявить чужеродные элементы (антигены), изолировать и разрушать. Для нее характерны: а) накопление чужеродных элементов в лимфоидной ткани; б) прохождение иммунных клеток через лимфоидные структуры и их трансформация; в) разрушение продуктов иммунологической трансформации в крови и тканях; г) взаимодействие продуктов трансформации с антигеном; д) проявление процесса, который может быть местным и общим, острым и хроническим, обратимым и необратимым, отчетливо проявляющимся и скрытым.

Иммунная система – высокоспециализированная, сложно регулируемая, ее клеточные элементы находятся в состоянии постоянной готовности. Подавление иммунитета приводит к учащению инфекционных заболеваний, ослаблению механизмов противоопухолевой защиты организма. Для изучения иммунных свойств токсических веществ в лабораторных условиях могут быть применены животные, зараженные патогенными микроорганизмами.

Репродуктивная функция осуществляется как сложноорганизованная последовательность физиологических процессов, протекающих в организме отца, матери, плода. Неблагоприятное действие токсических веществ и их метаболитов на мужские и женские органы репродуктивной системы обусловлено нарушением механизмов физиологической регуляции их функций, а также прямыми цитотоксическими эффектами.

Цитотоксичность – это основа поражения половых клеток отца, матери и клеток эмбриона. На репродуктивные характеристики в постнатальном периоде могут оказывать влияние токсические вещества, попадающие в организм кормящей матери и выделяющиеся с грудным молоком. Таким путем в организм новорожденного поступают ртуть, свинец, тетрахлорэтан, галогенизированные ароматические углеводороды, пестициды. Основные проявления токсического действия химических веществ на репродуктивные функции организма – бесплодие и тератогенез.

Тератогенез – это рождение монстров (teras – монстр). Тератогенным называется действие химического вещества на организм матери, отца или плода, что увеличивает вероятность появления структурно-функциональных нарушений у потомства. Вещества, обладающие тератогенной активностью, называются тератогенами. Существует представление, согласно которому практически любое химическое вещество, введенное в достаточно большой дозе в организм отца или матери (в тот или иной период беременности), может вызывать тератогенез. Поэтому тератогенами следует называть токсические вещества, вызывающие эффект в концентрациях, не оказывающих заметного действия на организм родителей. Существует четыре типа патологии развития плода: гибель, уродства, замедление роста, функциональные нарушения. Действие токсического вещества, которое сопровождается гибелью эмбриона, называется эмбриотоксическим. Закономерности развития тератогенеза: 1) токсикокинетические; 2) генетическая; 3) критический период чувствительности; 4) общность механизмов формирования; 5) дозовая зависимость.

Кейс-задания

1. Описать механизм канцерогенности (токсичности) химических веществ, привести их классификацию. Привести не менее 10 веществ, обладающих канцерогенными свойствами.

2. Описать механизм иммунологической токсичности химических веществ. Привести не менее 10 веществ, влияющих на иммунитет организма человека.

3. Описать механизм влияния токсичности химических веществ на репродуктивную функцию. Привести не менее 10 веществ, влияющих на иммунитет организма человека.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте понятия «канцерогенная активность» и «канцерогенная опасность».

2. Перечислите основные признаки классификации канцерогенеза токсических веществ.

3. В чем проявляется иммунологическое действие токсических веществ?

4. В чем проявляется нарушение репродуктивной функции организма при воздействии токсических веществ?

5. В чем проявляется тератогенное действие токсических веществ?

Практическая работы №4 ТОКСИКОДИНАМИКА

Цель работы – изучить цели и задачи раздела токсикодинамики

Теоретические сведения

Токсикодинамика – это раздел токсикологии, который исследует необходимые для разработки средства профилактики и лечения интоксикаций; средства и методы предупреждения неблагоприятных последствий развития токсического процесса; совершенствование методов диагностики интоксикаций и оценки функционального состояния лиц, подвергшихся воздействию сверхнормативных доз токсикантов; совершенствование методов оценки токсичности ксенобиотиков.

Взаимодействие токсиканта или продуктов его превращения в организме со структурными элементами биологических систем, лежащее в основе развивающегося токсического процесса, называется механизмом токсического действия. Взаимодействие осуществляется за счет физико-химических реакций. Токсический процесс, инициируемый физико-химическими реакциями, обусловлен растворением токсиканта в водной, жировой (липидной) среде клеток и тканей организма, изменяя их физико-химические свойства (рН, вязкость, электропроводность, силу межмолекулярных взаимодействий). При этом не всегда отмечается зависимость качества развивающегося эффекта от химических свойств молекулы токсиканта. Таким взаимодействием обладают кислоты, щелочи, окислители, органические растворители и лишённые специфической активности высокомолекулярные соединения [3].

Рецепторы. Токсическое действие – это химические реакции токсиканта с определенным структурным элементом живой системы, который называется «рецептор», или «мишень». Понятие «рецептор» имеет широкое смысловое значение. 1. Специфические участки элементов организма, которые участвуют в связывании и разрушении молекул токсических веществ, – молекулы белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, липидов или их фрагменты. 2. Элементы биологических систем, выполняющие функции регуляторов (гормоны, нейромедиаторы, ферменты), которые называются селективными (избранными) рецепторами; они состоят из нескольких молекулярных комплексов, имеющих участки для активного связывания токсических веществ. 3. Селективные, имеющие постоянную морфологическую структуру, строение и свойства которых заложены в

генах: нейромедиаторов и гормонов, избирательно взаимодействующих с токсическими веществами, активизируя или подавляя функции биологических элементов; энзимы – белковые структуры, селективно взаимодействующие с токсическими веществами, ускоряя их разрушение; транспортные протеины, избирательно связывающие эндогенные токсины, накапливая их в органах и перенося через многочисленные биологические барьеры. 4. С изменяющейся структурой – антитела и антигенсвязывающие рецепторы Т-лимфоцитов, которые образуются под влиянием внешних воздействий в клетках.

В токсикологии термином «рецептор» (структура-мишень) обозначают любой структурный элемент биологической системы, с которым вступает в химическое взаимодействие токсическое вещество. Механизм взаимодействия и структура сформировавшегося комплекса зависят от строения токсиканта, вида рецептора, а также рН среды и характера ионной связи. Рецепторы условно подразделяют на «немые» и «активные». Первые – это структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с веществом не приводит к формированию ответной реакции организма (напр., связывание мышьяка белками, входящими в состав волос, ногтей). «Активный» рецептор – структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с токсикантом приводит к развитию токсического процесса.

При характеристике механизмов токсического действия химических веществ принимаются следующие аксиомы: 1) токсическое действие вещества выражено тем сильнее, чем большее количество активных рецепторов (структур-мишеней) вступило во взаимодействие с токсикантом; 2) токсичность вещества тем выше, чем меньшее его количество связывается с «немыми» рецепторами; чем эффективнее вещество действует на «активный» рецептор (структуру-мишень), тем большее значение имеет рецептор для поддержания гомеостаза целостного организма; 3) любая клетка, ткань, орган содержат огромное количество потенциальных рецепторов различных типов («запускающих» различные биологические реакции), с которыми могут вступить во взаимодействие токсические вещества; 4) при повышении концентрации вещества в биосистеме происходит увеличение разновидностей рецепторов, с которыми они вступают во взаимодействие.

Мишенями (рецепторами) для токсического воздействия являются структурные элементы: а) межклеточного пространства; б) клеток организма; в) систем регуляции клеточной активности [4].

Элементы межклеточного пространства. Каждая клетка организма окружена водной средой – интерстициальной или межклеточной жидкостью. Для клеток крови межклеточной жидкостью является плазма крови. Основные свойства межклеточной жидкости – ее электролитный состав и определенное осмотическое давление. Электролитный состав определяется содержанием ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- ; осмотическое давление – это присутствие белков, других анионов и катионов. Межклеточная жидкость содержит элементы для клеточного обмена, продукты метаболизма клеток, молекулы-регуляторы клеточной активности. Токсическое вещество, поступая в межклеточную жидкость, изменяет ее физико-химические свойства, вступает в химическое взаимодействие со структурными элементами межклеточной жидкости. Это приводит к реакции со стороны клеток организма, начинается процесс детоксикации.

Различают следующие механизмы токсического действия, обусловленные взаимодействием токсиканта с компонентами межклеточной жидкости.

1. Нарушение электролитного состава – при отравлении веществами, способными связывать ионы. Так, при интоксикациях фторидами (F^-), комплексообразователями ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, ДТПА), этиленгликолем происходит связывание с ними ионов кальция в крови и межклеточной жидкости. При этом развивается острая гипокальциемия, сопровождающаяся нарушениями нервной деятельности, мышечного тонуса, свертывающей системы крови. Нарушенный ионный баланс может быть устранен введением в организм компенсирующих растворов электролитов.

2. Токсическое действие химических веществ может сопровождаться существенным нарушением кислотно-основных свойств внутренней среды организма. Напр., отравление метанолом приводит к накоплению в организме муравьиной кислоты, вызывающей тяжелый ацидоз. Изменение рН интерстициальной жидкости может быть также следствием вторичных токсических эффектов и развиваться из-за нарушения процессов биоэнергетики, гемодинамики (метаболический ацидоз/алкалоз), внешнего дыхания (газовый ацидоз/алкалоз). В тяжелых случаях нормализовать рН можно, вводя пострадавшему буферные растворы.

3. В плазме крови имеются высокоактивные структурные элементы – мишени взаимодействия токсикантов. Это факторы свертывающей системы крови, гидролитические ферменты (эстеразы).

4. Изменения осмотического давления крови и интерстициальной жидкости при интоксикациях носят вторичный характер и связываются с нарушением функций печени, почек, токсическим отеком легких, что влияет на функциональное состояние организма.

Структурные элементы клетки. Структурными элементами клеток, с которыми взаимодействуют токсиканты, являются белки, нуклеиновые кислоты, липидные элементы биомембран; селективные рецепторы эндогенных биологических регуляторов (гормоны, нейромедиаторы).

Основные функции белков – транспортная, структурная и энзиматическая (белки – это биологические катализаторы). Токсический эффект может развиваться при нарушении каждой из этих функций. Нарушение свойств белков химическим веществом возможно различными способами, зависящими как от структуры токсиканта, так и от строения и функций белка. Возможны следующие нарушения свойств белков: денатурация белка; блокада его активных центров; связывание активаторов и молекул, стабилизирующих белок.

К веществам, денатурирующим белки, относятся крепкие щелочи, кислоты, окислители, ионы тяжелых металлов. В основе денатурации – повреждение внутрибелковых связей, поддерживающих структуру белка. При этом наиболее часто токсиканты взаимодействуют с COOH- , NH- , OH- , SH- группами аминокислот. Токсические вещества, связывающиеся с SH- группами организма, относятся к тиоловым ядам (ртуть, мышьяк, сурьма, таллий, метиловая ртуть, люизит). С карбоксильными группами взаимодействуют свинец, кадмий, никель, медь, марганец, кобальт.

Энзимы – белки, выполняющие функции биологических катализаторов. Усиление их каталитической активности зависит от наличия в биологических средах витаминов и ионов металлов. Передозировка жирорастворимых витаминов (А, Д) вызывает отравление. Повышение содержания ионов кальция в цитоплазме клеток сопровождается активацией ферментов, что приводит к нарушениям свертывающей системы крови. Белковые молекулы в организме непрерывно синтезируются и одновременно частично разрушаются.

К веществам, вступающим в химическое взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, относятся нитриты, сернистый, азотистый, кислородный иприты, этиленоксид, этиленмин, гидразин и его производные, гидроксилламин, нитрозамины, ареноксиды, полициклические углеводороды, метаболиты афлатоксинов, соединения мышьяка, которые образуют ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований, структурных элементов нуклеиновых кислот.

Липиды участвуют в образовании биологических мембран, состоящих из двойного слоя липидов. Селективные рецепторы клеточных мембран – это протеины, встроенные в двойной липидный слой (бислой). Гидрофобный участок спирали белков обеспечивает их прочную связь с мембраной. Гидрофильный участок располагается за пределами липидно-

го бислоя. Именно этот фрагмент белка формирует собственно рецепторную область. Выделяют следующие типы селективных рецепторов мембран: формирующие ионные каналы; связанные с G-протеинами; обладающие тирозинкиназной активностью; образующие межрецепторные сети.

Рецепторы, формирующие ионные каналы, участвуют в передаче нервных импульсов в центральной и нервной периферической системе. Эти рецепторы состоят из нескольких элементных единиц, пронизывающих всю толщу биологической мембраны. Они участвуют в формировании ионного канала для связывания высокотоксичных ядов животного происхождения.

Методы изучения рецепторов. Для обнаружения рецепторов в органах и тканях используют метод автордиографии. При этом о характере их распределения судят по особенностям связывания токсикантов, меченных радиоактивными изотопами (радиолиганды). С помощью этого метода возможно также изучать внутриклеточную локализацию рецепторов. Метод компьютерной томографии, в частности позитронно-эмиссионной, позволяет прижизненно изучать локализацию рецепторов токсикантов в тканях. Для этого в организм обследуемого вводят специфичные радиолиганды, воздействующие на рецепторы. Радиолиганд – это токсикант или аналог, меченные радионуклидами (^{11}C , ^{18}F), локализацию которых в органах после экспозиции (инкубационного периода) и выявляют. С помощью такого метода можно изучить распределение рецепторов в любом органе. Количественно оценить сродство токсиканта к рецептору можно с помощью радиолигандных методов исследования в сочетании с биохимическими и физиологическими методиками. Принцип состоит в добавлении в инкубационную среду, содержащую рецептор, меченого изотопом токсиканта (радиолиганда) в возрастающей концентрации. Этот метод используется при исследовании свойств веществ, прочно удерживаемых на рецепторе (напр., холинолитиков – скополамина, атропина, дитрана). В ходе экспериментов с добавлением (насыщением) изучают зависимость количества образовавшегося радиолиганд-рецепторного комплекса от концентрации радиолиганда при постоянном содержании в среде соответствующих рецепторов [2].

Кейс-задания

1. Описать механизм токсического действия химических веществ с рецептором организма. Привести примеры рецепторов, связывающих ядовитые вещества.

2. Описать механизм токсического действия химических веществ с элементами межклеточного пространства и структурными элементами клетки. Привести не менее 10 примеров данных веществ.

3. Описать методы изучения рецепторов.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте понятие «токсикодинамика».
2. Какое значение в токсикологии имеет понятие «рецептор».
3. Охарактеризуйте механизмы проявления токсического действия химических веществ.
4. Каковы механизмы проявления токсического действия химических веществ при взаимодействии с элементами межклеточного пространства?
5. С какими структурными элементами клеток взаимодействуют токси-каны?

Практическая работа №5 ТОКСИКОКИНЕТИКА. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Цель работы – изучить механизмы взаимодействия токсичных веществ

Теоретические сведения

Токсикокинетика – раздел токсикологии, изучающий закономерности, а также качественные и количественные характеристики всасывания (резорбции), распределения, биологической трансформации токсических веществ в организме, их действия и выведения с целью разработки системы профилактики токсических воздействий, диагностики интоксикаций, выявления профессиональной патологии, проведения экспертизы, создания новых противоядий и схем их оптимального использования, совершенствования методов форсированной детоксикации организма.

С позиций токсикокинетики организм представляет собой сложную биологическую систему, состоящую из большого числа компонентов (кровь, клетки и ткани органов, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое), с разнообразными свойствами, но отделенных друг от друга биологическими барьерами. К числу последних относятся клеточные и

внутриклеточные мембраны, гистогематические барьеры (напр., гематоэнцефалический), покровные ткани (кожа, слизистые оболочки). Кинетика веществ в организме – это, по сути, преодоление ими биологических барьеров и распределение между элементами организма.

В ходе поступления, распределения и выведения токсического вещества происходит его перемешивание (конвекция), растворение в биологических средах, диффузия, осмос, фильтрация через биологические барьеры. Параметры токсикокинетики определяются как свойствами самого вещества, так и структурно-функциональными особенностями организма.

Важнейшими характеристиками вещества, влияющими на его токсикокинетические параметры, следующие:

1. Коэффициент распределения в системе масло/вода, по которому определяют способность жирорастворимых веществ накапливаться в липидах, а водорастворимых – в воде.

2. Размеры молекул, влияющие на способность веществ диффундировать в среде и проникать через поры биологических мембран и барьеров.

3. Константа диссоциации, способствующая определенной части молекул токсиканта диссоциироваться в условиях внутренней среды организма. Она определяет соотношение молекул, которые находятся в ионизированной и неионизированной форме. Диссоциированные молекулы (ионы) незначительно проникают через ионные каналы и не могут преодолеть липидные барьеры.

4. Химические свойства, определяющие сродство токсиканта к химическим и биохимическим элементам клеток, тканей и органов.

К свойствам параметров организма, влияющих на токсикокинетику веществ, относятся: а) соотношение содержания воды и жира в клетках, тканях и органах; биологические структуры могут содержать незначительное (мышечная ткань) или большое (биологические мембраны, жировая ткань, мозг) количество жира; а) наличие молекул в компонентах организма, которые активно связывают токсикант; б) в костной ткани имеются структуры, активно связывающие не только кальций, но и другие двухвалентные металлы (свинец, стронций); в) свойства биологических барьеров: толщина (объем); наличие и размеры пор; имеются или отсутствуют механизмы активного или облегченного транспорта химических веществ [4].

По современным представлениям о токсикокинетики сила действия вещества на организм является функцией его концентрации в месте взаимодействия со структурой-мишенью, что определяется не только дозой,

но и химической структурой ксенобиотика. Токсикокинетика помогает оценить риск действия вещества на производстве, выявлять случаи острых, подострых, хронических интоксикаций, проводить судебно-медицинские исследования, корректировать терапевтические мероприятия, разрабатывать противоядия и совершенствовать методы форсированной детоксикации организма. Математические модели, описывающих течение во времени процессов резорбции, распределения, элиминации веществ, вводимых в определенных дозах, позволяют получать характеристики этих веществ в виде простых констант, которые используются в практике проведения детоксикации.

Механизмы растворения, конвекции и диффузии химических веществ. Растворение – это процесс накопления вещества в жидкой фазе (растворителе) в молекулярной или ионизированной форме. Количественно процесс характеризуется растворимостью, т.е. максимальным количеством вещества, способным накапливаться в определенном объеме растворителя при определенной температуре и давлении. Основные растворители организма – вода и липиды (жировая ткань, липиды биологических мембран и т.д.). Растворимость определяется физическим и химическим сродством молекул растворителя и растворяемого вещества. Хорошо растворяются друг в друге подобные по физико-химическим свойствам вещества – полярные молекулы в полярных растворителях (воде), неполярные молекулы в неполярных растворителях (липидах).

Конвекция (перемешивание) осуществляет быстрый обмен веществ между внешней и внутренней средой организма. Вещества, поступившие в кровяное русло, распределяются в организме путем механического перемешивания, т.е. конвекции. Они быстро распространяются по всему организму, проникают в органы с достаточным и ограниченным кровоснабжением. Так, через органы с общей массой 7% массы тела (мозг, легкие, сердце, печень, почки) протекает 70% объема минутного сердечного выброса крови.

Движущая сила конвекции – градиент давления крови, создаваемый периодическим сокращением сердечной мышцы. Ламинарное движение жидкости по неподвижной трубке подчиняется закону Хагена-Пуазейля, в соответствии с которым скорость движения обратно пропорциональна радиусу трубки. Этому же закону, с известными ограничениями, подчиняется и движение крови по сосудам. Т.к. суммарная площадь сечения капиллярного русла в 700 раз больше площади стенок аорты, скорость кровотока по капиллярам существенно ниже, чем в аорте (в капиллярах она составляет 0,03-0,05 см/сек; в аорте – 20 см/сек). Поэтому активное

перемешивание токсиканта в крови осуществляется в сердце, аорте и крупных сосудах.

Диффузия – это процесс перемещения массы вещества в пространстве в соответствии с градиентом концентрации, осуществляемый вследствие хаотического движения молекул. Количество диффундировавшего вещества из одной среды в другую увеличивается при увеличении разности концентраций между средами, площади их соприкосновения, времени контакта и уменьшается при увеличении диффузионного расстояния.

При изучении диффузии газов между воздухом и тканями организма целесообразно соотносить скорость процесса с величиной парциального давления газов. Коэффициент диффузии в данном случае использовать очень сложно из-за трудностей, возникающих при определении концентрации вещества в тканях. Чтобы преодолеть это препятствие, вместо коэффициента диффузии в расчетах используют константу диффузии, численно равную количеству газа в кубических сантиметрах, которое диффундирует за 1 мин. через 1 см² площади контакта при градиенте давления 1 атм. на 1 см.

Физиологически значимые диффузионные процессы осуществляются на небольшие расстояния – от нескольких микронов до 1 мм. Время диффузии возрастает пропорционально квадрату расстояния, проходимо-му молекулой (для диффузии на расстояние 1 мкм требуется время 10⁻² с, для 1 мм – 100 с, для 10 мм – 10000 с, т.е. три часа). Поэтому распределение веществ в организме осуществляется путем конвекции, преодоление различного рода барьеров – путем диффузии.

Процесс диффузии веществ в биологических средах – таких как плазма крови, ликвор, внутри- и межклеточная жидкость – имеет некоторые особенности. Компонентами биологических жидкостей, влияющими на процесс диффузии токсических веществ, являются как низкомолекулярные (K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, H₂PO₄⁻, мочевины, аминокислоты), так и высокомолекулярные вещества (альбумины, глобулины, фибриноген, липопротеиды). На процессы распределения влияют размеры образующихся комплексов, которые в 200-700 раз превосходят размеры свободных токсикантов, и поэтому комплексы утрачивают способность проникать через биологические барьеры путем не только диффузии, но и фильтрации.

Проникновение веществ в организм происходит через эпителиальные и эндотелиальные структуры клеток (биологические барьеры), клеточные, ядерные и митохондриальные мембраны. Биологические мембраны представляют собой двойной слой молекул липидов, гидрофильные участки которых обращены в сторону водной фазы, а гидрофобные

погружены внутрь мембраны. В липидный двойной слой встроены молекулы протеинов, которые и определяют тип мембраны, ее физиологическую и морфологическую идентичность, свойства, в том числе проницаемость для химических веществ. Через биологические мембраны могут проходить жирорастворимые вещества, молекулы воды и некоторые низкомолекулярные гидрофильные соединения.

Это объясняется тем, что липидные мембраны имеют гидрофильные поры (ионные каналы), образованные белками, которые представляют собой проницаемые точки мембраны. Ионные каналы регулируют проницаемость биологических мембран для ионов натрия, калия, кальция, хлора. Напр., натриевый канал – это крупный белковый комплекс, встроены в липидную мембрану. Такими же сложными структурами являются мембранные поры, через которые осуществляется транспорт других ионов и молекул. Биологический барьер можно представить, как липидную поверхность с определенным количеством каналов разного диаметра. В качестве гидрофильных каналов в биологических барьерах выступают промежутки между клетками [1].

Исследования с использованием искусственных липидных мембран, сформированных из лецитина, свидетельствуют, что такие мембраны непроницаемы для заряженных ионов небольшого диаметра, напр., Na^+ и Cl^- , но проницаемы для незаряженных жирорастворимых молекул (хлороформ, дихлорэтан, бутанол). Причина непроницаемости для ионов – необходимость иметь энергию для переноса заряженной молекулы из водной в неполярную гидрофобную среду мембраны.

Изучение процессов (механизмов) проницаемости биологических барьеров для химических веществ показывает, что барьеры представляют собой липидные мембраны, что обеспечивает разделение биологических сред и отграничение организма от окружающей среды. Изолирующая способность липидных мембран имеет значение для нормального функционирования клеток и тканей. Проникновение жирорастворимых веществ через липидные мембраны можно рассматривать с позиций простой диффузии: переход молекулы из водной в гидрофобную среду биологической мембраны; диффузия молекул через мембрану; переход из липидной в водную фазу.

Переход молекулы из одной среды в другую определяется соотношением растворимости вещества в организме. Проницаемость барьера зависит от величины коэффициента диффузии, а также от коэффициента распределения вещества в системе липиды/вода. Коэффициент проницаемости пропорционален коэффициенту распределения (абсорбции). Ско-

рость проникновения веществ через мембраны зависит от растворимости в липидах. Вещество проникает через клеточную мембрану, если оно хорошо растворимо в липидах.

Вещества, растворимые в воде, проникают через биологические барьеры путем диффузии через водные каналы, что определяется размерами молекулы и практически не зависит от коэффициента распределения в системе масло/вода. Молекулы малого размера свободно проходят через ионные каналы, если же диаметр молекулы больше диаметра канала, она не проникает через мембрану. Кривая зависимости «проницаемость – размеры молекул» носит S-образный характер.

Увеличение размеров молекул препятствует свободной диффузии. Химические вещества, поступающие в организм *per os* и имеющие молекулярную массу менее 400, проходят через эпителий кишечника, но при условии, что молекулы имеют цилиндрическую форму. Для молекул шарообразной формы граница проницаемости через эпителий желудочно-кишечного тракта – 150-200.

Проницаемость биологических барьеров для электролитов затруднена. Ионные каналы биологических мембран не пропускают заряженные молекул. При этом величина заряда имеет большее значение, чем размеры молекул. Это обусловлено взаимодействием ионов вещества с зарядами белковой стенки каналов, их гидратацией в водной среде. Степень гидратации тем выше, чем выше заряд. Размеры гидратированного иона значительны, что затрудняет его диффузию. В этой связи проницаемость мембран для двухвалентных ионов всегда ниже, чем для одновалентных, а трехвалентные практически неспособны преодолевать биологические барьеры.

Слабые органические кислоты и основания способны к реакции диссоциации, т.е. к образованию ионов, в водной среде. Причем недиссоциированные, и, следовательно, незаряженные молекулы таких веществ проникают через липидные мембраны и поры в соответствии с величиной коэффициента распределения в системе масло/вода; диссоциировавшие же молекулы через липидный двойной слой и поры не диффундируют. Разные значения pH по обе стороны биологической мембраны влияют на процессы резорбции. Эти различия – причина неравномерного распределения веществ в организме, т.к. pH плазмы крови и тканей имеют разные величины.

Газы хорошо проникают из окружающей среды в кровь, а затем в ткани. Количество газа, растворенного в жидкости, определяется величи-

ной его парциального давления в газовой смеси над жидкостью, свойствами жидкости, температурой.

Количество газа, растворенного в единице объема жидкости при стандартных условиях и значении его парциального давления 1 атм., характеризуется коэффициентом поглощения абсорбции. С повышением температуры газа коэффициент поглощения понижается. Накопление газов в тканях определяется парциальным давлением и растворимостью в биологических жидкостях. При физиологических условиях ткани лучше отдают диоксид углерода, чем поглощают кислород. В этой связи обмен веществ в клетках в значительно большей степени лимитирован скоростью проникновения в ткани кислорода, чем высвобождением углекислого газа. При накоплении отечной жидкости в альвеолах увеличивается толщина барьера, отделяющего кровь от воздуха. Вследствие существенных различий в способности кислорода и диоксида углерода растворяться в жидкостях для кислорода отечная жидкость, инфильтрирующая альвелярно-капиллярный барьер, представляет собой непреодолимую преграду, а для углекислого газа, наоборот, не представляет. Поэтому в организме на фоне токсического отека легких развивается гипоксия, но при нормальном содержании углекислого газа в выдыхаемом воздухе.

Осмоз, фильтрация и специфический транспорт химических веществ. Осмос – это процесс перемещения растворителя через мембрану, не проницаемую для растворенного вещества, в сторону его более высокой концентрации. Биологические жидкости представляют собой многокомпонентные растворы, в которых осмотическое давление всех растворенных частиц пропорционально их общей концентрации. При интоксикациях осмотическое давление внутри и вне клеток за счет попадания во внутреннюю среду молекул токсикантов практически не изменяется.

При этом клетки организма ведут себя как осмометр, снабженный полупроницаемой мембраной. Если они взаимодействуют с гипоосмотической средой, внутрь клеток поступает вода. В результате увеличивается их объем. При значительном увеличении объема клеточная мембрана разрушается, клеточное содержимое выходит в среду. Это явление называется цитолизом (для эритроцитов – гемолизом). Вещества, нарушающие эластичность биологических мембран (мышьяковистый водород, сурьмянистый водород), снижают резистентность клеток к колебаниям осмотического давления среды и вызывают гемолиз. Реакция антиген-антитело может приводить к существенному изменению проницаемости клеточных мембран, а это становится причиной лизиса клеток. В гиперо-

осмотической среде клетки отдают воду, и объем их уменьшается (в крови появляются «звездчатые» эритроциты).

Осмоз оказывает несущественное влияние на токсикокинетические характеристики ксенобиотиков, но при назначении осмотических диуретиков повышается интенсивность отделения мочи путем увеличения осмотического давления жидкости внутри почечных канальцев, что затрудняет реабсорбцию воды. Это ускоряет выделение через почки токсических веществ и продуктов их метаболизма.

Фильтрация – это просачивание жидкости с растворенными в ней молекулами веществ под действием механической силы (гидростатическое, осмотическое давление) через пористые мембраны, задерживающие крупнодисперсные частицы. Размер фильтруемых частиц определяется размерами пор мембраны. Поскольку диаметр пор биологических мембран невелик, в организме путем фильтрации разделяются не только грубодисперсные «частицы» (клетки крови), но и растворенные в биологических жидкостях молекулы (ультрафильтрация).

Скорость фильтрации или объем жидкости, проходящий через пористую мембрану за единицу времени, находится в зависимости от: а) различия гидростатического давления по обе стороны мембраны, т.е. градиента давления; б) вязкости жидкости, которая, в свою очередь, зависит от температуры; в) проницаемости мембраны, которая определяется размерами пор, их числом, структурой, особенностями взаимодействия стенки мембраны с жидкостью; г) площади фильтрующей поверхности. На скорость фильтрации ксенобиотиков в органах влияют дополнительные факторы: 1) детерминированные свойства организма: давление крови, количество функционирующих фильтрующих образований (капилляров, почечных клубочков и т.д.); 2) обусловленные свойствами веществ: размеры и форма молекул, особенности взаимодействия с порами.

Фильтрация осуществляется главным образом в капиллярном отделе кровеносного русла: капилляры проницаемы для низкомолекулярных веществ. На принципе фильтрации основана работа гломерулярного аппарата почек, где образуется первичная моча. Путем фильтрации из организма выделяется подавляющее большинство ксенобиотиков.

При введении веществ непосредственно в кровь они активно фильтруются в ткани, и наоборот, – вещества, попадающие в межклеточное пространство, например, при подкожном или накожном введении, активно абсорбируются в кровяное русло. В основе действия веществ, усиливающих или блокирующих проницаемость капилляров, лежит не только способность изменять размеры и количество пор в стенке сосуда, но и

влияние на диаметр капилляров в артериальном и венозном отделах, т.е. внутрикапиллярное давление.

Проницаемость биологических барьеров для не растворимых в липидах токсических веществ объясняется наличием транспортных систем (транспортных белков), которые осуществляют их специфический перенос через мембраны клеток. За этот счет в клетку могут поступать токсичные вещества – аналоги естественных метаболитов (напр., пуриновых и пиримидиновых оснований, сахаров, аминокислот). Специфический транспорт веществ через мембраны клеток напоминает ферментативную реакцию. Признаки специфического транспорта следующие: 1. Связывание ксенобиотика с наружной поверхностью мембраны и молекулой-носителем. 2. Перенос токсического вещества через мембрану специальным носителем. 3. Высвобождение вещества из связи с носителем внутри клетки. 4. Субстратная (тканевая) специфичность взаимодействия вещества с носителем. 5. Наличие веществ, избирательно блокирующих процесс. 6. Более высокая скорость процесса в сравнении с диффузией.

Токсические вещества изменяют активность и свойства молекул-переносчиков и влияют на течение естественных физиологических процессов. Механизм токсического действия веществ, связан с нарушением свойств молекул-переносчиков. Активный транспорт – это перенос химических веществ через биологическую мембрану против градиента его концентрации. Этот процесс всегда сопряжен с расходом энергии и протекает *in vivo* в одном направлении. Различают активный первичный и вторичный транспорт. Активный первичный транспорт – это процесс, при котором энергия непосредственно расходуется на перемещение молекулы или иона через мембрану. При активном вторичном транспорте энергия расходуется на возвратно-поступательное перемещение молекул или ионов через мембраны.

При каталитической (облегченной) диффузии вещество переносится через мембрану по градиенту концентрации. После уравнивания концентрации вещества по обе стороны мембраны транспорт прекращается. В отличие от простой диффузии, облегченная осуществляется с большей скоростью, для нее характерны насыщаемость и структурная специфичность, повышенный расход энергии. Например, поступление глюкозы в эритроциты происходит согласно этому механизму.

Перенос веществ через мембраны путем образования везикул, содержащих эти вещества, называется цитозом. На основе данных гистологических исследований выделяют несколько его видов: эндоцитоз, экзоцитоз, трансцитоз, синцитоз, интрацитоз. Путем фагоцитоза клетка захва-

тывает большие частицы или макромолекулярные комплексы. При контакте с клеточной мембраной объект начинает погружаться в клетку, пока полностью не захватывается ею. Отшнуровавшаяся от клеточной мембраны везикула, содержащая частицы токсического вещества, перемещается в цитоплазму. Размеры везикулы и содержащейся в ней частицы могут составлять несколько микронов. Таким способом, легочные макрофаги захватывают частицы водонерастворимых, чужеродных веществ (металлическая, кварцевая, угольная пыль), попавшие в дыхательные пути. Захват клеткой капель токсических жидкостей называется пиноцитоз.

Рецептор – обусловленный эндоцитоз – это высокоспецифичный транспортный процесс. В качестве рецепторов для веществ выступают ассоциированные с мембранами гликопротеиды, имеющие специфические участки для связывания белка. Вследствие специфичности взаимодействия появляется возможность из большого числа протеинов, находящихся в среде, выбирать отдельные и обеспечивать их транспорт даже в том случае, если их концентрация невелика. Связывание вещества с рецептором побуждает мембрану к образованию везикулы, которая погружается в цитоплазму. После ее взаимодействия с мембраной лизосом везикула разрушается, а содержащийся в ней токсикант выходит в цитоплазму. Рецептор, связанный с везикулой, обратно встраивается в структуру клеточной мембраны, т.е. осуществляется рециркуляция рецептора. В норме путем рецептор-обусловленного эндоцитоза в клетку поступают гормоны (напр., инсулин) и другие высокомолекулярные вещества, регулирующие ее метаболизм, – напр., железо в связанной с трансферрином форме. Этим же способом в клетку проникают токсины белковой природы, – напр., тетанотоксин, ботулотоксин. Токсин действует, попав внутрь нервного окончания, путем рецептор-обусловленного эндоцитоза.

Рецепторы эндоцитоза представляют собой сложные протеины, липофильная часть молекулы которых связана с липидной мембраной, а гидрофильные части обращены внутрь и наружу клетки. Так, рецепторы трансферрина – это гликопротеид с молекулярной массой около 180000. Он состоит из двух практически идентичных полипептидных цепей, включающих около 800 аминокислот каждая. Эти цепи связаны дисульфидной связью. Рецепторы имеют высокое сродство к лиганду. На поверхности клеток насчитывается до 50000 мест связывания трансферрина. Эндоцитоз представляет собой динамичный процесс. В течение 1 часа клетка может путем рецептор-обусловленного эндоцитоза, фаго- и пиноцитоза обновить всю клеточную мембрану.

Кейс-задания

1. Описать механизмы растворения химических веществ в организме. Привести примеры.
2. Описать механизмы конвекции химических веществ в организме. Привести примеры.
3. Описать механизмы диффузии химических веществ в организме. Привести примеры.
4. Описать механизмы осмоса химических веществ в организме. Привести примеры.
5. Описать механизмы фильтрации химических веществ в организме. Привести примеры.
6. Описать механизмы специфического транспорта химических веществ в организме. Привести примеры.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте понятие «Токсикокинетика».
2. Что представляет собой организм с позиций токсикокинетики?
3. Что влияет на токсикокинетические параметры химических веществ?
4. Какие параметры организма влияют на процессы токсикокинетики химических веществ?
5. Что представляет собой понятие «растворение» в токсикологии?

Практическая работа №6 ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ

Цель работы – изучить основные пути поступления токсичных веществ в организм человека

Теоретический материал

Токсические химические вещества (токсиканты) могут поступать в организм через кожные покровы (перкутанно), дыхательные пути (ингаляционно), желудочно-кишечный тракт (перорально). Поступление токсиканта из окружающей среды в кровеносную и лимфатическую системы организма называется резорбцией, а действие токсиканта при этом – ре-

зорбтивным (системным) действием. Токсические вещества могут оказывать местное действие на кожу, слизистые оболочки и при этом не поступать в кровеносную или лимфатическую системы (резорбция отсутствует). Токсиканты обладают способностью к местному и резорбтивному действиям.

Путь поступления вещества в организм определяется его агрегатным состоянием, месторасположением в окружающей среде, площадью соприкосновения с организмом. Так, вещество в форме пара имеет очень высокую вероятность всасываться в дыхательных путях, но не может попасть в организм через желудочно-кишечный тракт и кожные покровы. Скорость и характер резорбции веществ определяется рядом факторов: особенностями организма; количеством и свойствами вещества; параметрами окружающей среды. Поэтому качественные и количественные характеристики резорбции токсиканта могут изменяться в широких пределах.

Резорбция через кожные покровы. Поверхностный роговой слой эпидермиса препятствует резорбции токсикантов. Кожа представляет собой электрически заряженную мембрану, где и осуществляется метаболизм токсических химических веществ в количестве 2-6% относительно метаболической активности печени.

Поступление веществ через кожу осуществляется тремя путями: через эпидермис; через сальные и потовые железы; через волосяные фолликулы. Для хорошо проникающих через кожу низкомолекулярных и липофильных соединений основным является трансэпидермальный путь. Медленно всасывающиеся вещества поступают трансфолликулярным и трансгландулярным путями. Например, хорошо растворяющиеся в жирах сернистый и азотистый иприты проникают через кожу трансэпидермально.

При трансэпидермальном проникновении веществ возможно прохождение их через клетки и через межклеточные пространства. Рассматривая прохождение веществ через кожу, следует различать собственно резорбцию (поступление в кровь) и местное действие (депонирование веществ в коже). Проникновение ксенобиотиков через кожу представляет собой процесс пассивной диффузии. На скорость резорбции влияют площадь и локализация резорбирующей поверхности, интенсивность кровоснабжения кожи, а также свойства токсиканта. Количество вещества, проникающего через кожу, пропорционально площади контакта вещества и кожи. С увеличением площади увеличивается и количество всасываемого вещества. При действии веществ в форме аэрозоля площадь воздей-

ствия с кожей увеличивается с одновременным уменьшением диаметра частиц.

Кровоснабжение кожи меньше, чем других тканей и органов, напр., мышц. При усилении кожного кровотока увеличивается возможность токсических веществ проникать через кожные покровы. Действие раздражающих веществ, ультрафиолетовое облучение, температурное воздействие, сопровождающееся расширением сосудов, открытием анастомозов, усиливает резорбцию токсикантов.

На резорбцию влияют физико-химические свойства токсикантов, прежде всего способность растворяться в липидах (липофильность). Существует отчетливая корреляция между величиной коэффициента распределения в системе масло/вода и скоростью резорбции. Липофильные агенты (напр., ФОС, иприты, хлорированные углеводы) легко преодолевают кожный барьер. Гидрофильные агенты, особенно заряженные молекулы, практически не проникают через кожу. В этой связи проницаемость барьера для слабых кислот и оснований существенно зависит от степени их диссоциации. Так, салициловая кислота и нейтральные молекулы алкалоидов способны к резорбции, однако анионы кислоты и катионы алкалоидов таким путем в организм не проникают. Вместе с тем проникновение в организм липофильных веществ, вообще не растворяющихся в воде, также невозможно: они депонируются в жировой смазке и эпидермисе и не захватываются кровью. Поэтому масла не проникают через кожу. Кислород, азот, диоксид углерода, сероводород, аммиак, гелий, водород способны к кожной резорбции. Увеличение парциального давления газа в воздухе ускоряет его проникновение в организм, что может приводить к тяжелым интоксикациям.

Повреждение рогового слоя эпидермиса и жировой смазки кожи кератолитическими средствами и органическими растворителями усиливает резорбцию токсикантов. Механическое повреждение кожи с образованием дефектов, особенно обширных, лишает ее барьерных свойств. Через увлажненную кожу токсиканты всасываются лучше, чем через сухую. На скорость резорбции веществ, наносимых в виде эмульсий, растворов, мазей, оказывают влияние свойства носителя (растворителя, эмульгатора, мазовой основы).

Резорбция через слизистые оболочки. Слизистые оболочки не имеют рогового слоя и жировой пленки на поверхности. Они покрыты водной пленкой, через которую вещества легко проникают в ткани организма. Резорбция веществ через слизистые определяется главным образом следующими факторами: а) агрегатным состоянием вещества (газ, аэрозоль,

взвесь, раствор); б) дозой и концентрацией токсиканта; в) видом слизистой оболочки, ее толщиной; г) продолжительностью контакта; д) интенсивностью кровоснабжения анатомической структуры; е) дополнительными факторами (параметры среды, степень наполнения желудка). Большая площадь поверхности, малая толщина слизистых и хорошее кровоснабжение делают наиболее вероятным проникновение веществ через органы дыхания и стенку тонкой кишки.

Многие токсиканты достаточно быстро всасываются уже в ротовой полости. Эпителий полости рта не представляет собой значительной преграды на пути ксенобиотиков. В резорбции участвуют все отделы ротовой полости. Проникать через слизистые могут лишь вещества, находящиеся в полости рта в молекулярной форме. Поэтому растворы лучше резорбируются, чем взвеси. Раствор обволакивает всю поверхность слизистой ротовой полости, покрывая ее пленкой, которая содержит токсические вещества. Кровь, оттекающая от слизистой полости рта, поступает в верхнюю полую вену, и поэтому вещество попадает непосредственно в сердце, в малый круг кровообращения, а затем и в общий кровоток. В отличие от других способов проникновения через слизистые желудочно-кишечного тракта, при резорбции в ротовой полости всосавшиеся токсиканты распределяются в организме, минуя печень, что влияет на биологическую активность быстро разрушающихся соединений.

В основе резорбции веществ в желудке – механизмы простой диффузии. Фактор, определяющий особенности желудка, – кислотность желудочного содержимого. Скорость диффузии определяется коэффициентом распределения веществ в системе масло/вода. Жирорастворимые (или растворимые в неполярных органических растворителях) соединения достаточно легко проникают через слизистую желудка в кровь.

Особенностью резорбции в желудке является то, что она осуществляется из среды с низким значением рН. В этой связи эпителий слизистой формирует своего рода липидный барьер между водными фазами: кислой (кислотность желудочного сока примерно равна 1) и щелочной (рН крови равен 7,4). Этот барьер токсиканты могут преодолеть лишь в форме незаряженных молекул. Многие соединения не способны к диссоциации в водных растворах (неэлектролиты), их молекулы не несут заряда, и они легко проходят через слизистую желудка (дихлорэтан, четыреххлористый углерод). Сильные кислоты и щелочи (серная, соляная, азотная кислоты, NaOH, KOH) в любом растворе полностью диссоциированы и потому переходят в кровь лишь в случае разрушения слизистой оболочки (химический ожог).

Для слабых кислот кислая среда способствует превращению вещества в неионизированную форму, для слабых оснований низкие значения рН (высокие концентрации водородных ионов в среде) способствуют превращению веществ в ионизированную форму. Неионизированные молекулы более липофильны, они легче проникают через биологический барьер. Поэтому в желудке лучше абсорбируются слабые кислоты.

Необходимое условие резорбции вещества в желудке – его растворимость в желудочном соке. Поэтому не растворимые в воде вещества в желудке не всасываются. Взвеси химических соединений перед всасыванием должны перейти в раствор. Поскольку время нахождения в желудке ограничено, взвеси действуют слабее, чем растворы того же вещества.

Если токсикант поступает в желудок с пищей, возможно взаимодействие с ее компонентами: растворение в жирах и воде, абсорбция белками. Величина концентрации ксенобиотика при этом снижается, уменьшается и скорость диффузии в кровь. Из пустого желудка вещества всасываются лучше, чем из наполненного.

Резорбция в кишечнике. Кишечник – одно из основных мест всасывания химических веществ. Здесь действует механизм пассивной диффузии веществ через эпителий. Пассивная диффузия в кишечнике – это дозо-зависимый процесс. При увеличении содержания токсиканта в кишечнике увеличивается и скорость его всасывания. Через слизистые кишечника проникают ионы слабых кислот и оснований, что обусловлено диффузией их через поры биологических мембран.

Скорость диффузии веществ через слизистую оболочку тонкой кишки пропорциональна величине коэффициента распределения в системе масло/вода. Вещества, не растворимые в липидах, даже в форме незаряженных молекул не проникают через слизистую кишечника. Так, ксилоза – низкомолекулярное соединение, относящееся к группе неэлектролитов, но не растворимое в липидах, – практически не поступает во внутренние среды организма при приеме через рот. Токсические вещества, хорошо растворяющиеся в жирах, не всасываются в кишечнике из-за их низкой растворимости в воде. С увеличением молекулярной массы проникновение химических соединений через слизистую кишечника уменьшается. Трехвалентные ионы вообще не всасываются в кишечнике.

С наивысшей скоростью всасывание происходит в тонкой кишке. Холодные растворы быстрее покидают желудок. В этой связи холодные растворы токсикантов порой оказываются более токсичными, чем теплые. Резорбция в толстой кишке происходит сравнительно медленно. Этому способствует не только меньшая площадь поверхности слизистой

этого отдела, но и более низкая концентрация токсикантов в просвете кишки.

Кишечник имеет разветвленную сеть кровеносных сосудов, поэтому вещества, проникающие через слизистую оболочку, быстро уносятся оттекающей кровью. Содержимое толстой кишки может выступать в качестве инертного наполнителя, в который включено вещество и из которого замедляется его резорбция; при этом количество всасываемого вещества остается неизменным.

Желчные кислоты, обладая свойствами эмульгаторов, способствуют всасыванию жиров. Микрофлора кишечника может вызвать химическую модификацию молекул токсикантов, – например, способствует восстановлению нитратов до нитритов у грудных детей. Ионы этих нитритов проникают в кровь и вызывают образование метгемоглобина. Кишечная палочка содержит ферменты, под влиянием которых в кишечнике расщепляются глюкуроныды. Конъюгаты ксенобиотиков с глюкуроновой кислотой (конечные метаболиты веществ, выделяющиеся в кишечник с желчью) плохо растворимы в жирах и хорошо растворимы в воде соединения. После отщепления глюкуроновой кислоты липофильность отделившихся молекул существенно возрастает, и они приобретают способность к обратной резорбции в кровоток. Этот процесс – основа феномена печеночно-кишечной циркуляции токсиканта.

Резорбция в легких. Кислород и другие газообразные вещества при выдыхании проникают через легкие в кровоток через тонкий капиллярно-альвеолярный барьер. Благоприятное условие всасывания веществ – большая площадь поверхности легких, составляющая у человека в среднем 70 м². Продвижение газов по дыхательным путям сопряжено с их частичной адсорбцией на поверхности трахеи и бронхов. Чем хуже растворяется вещество в воде, тем глубже оно проникает в легкие. Ингаляционно в организм могут поступать не только газы и пары, но и аэрозоли, которые также достаточно быстро всасываются в кровь. Процесс проникновения и распределения газов в организме представлен в виде нескольких последовательных этапов (рис. 5).

Для резорбции вдыхаемый газ должен вступить в контакт с альвеолярной поверхностью легких. Альвеолы расположены глубоко в легочной ткани, поэтому путем простой диффузии газ не сможет быстро преодолеть расстояние от полости носа или ротового отверстия до их стенок. У человека и других позвоночных, дышащих легкими, есть механизм, с помощью которого осуществляется механическое перемешивание (конвекция) газов в дыхательных путях и легких и обеспечивается постоянный

обмен газами между внешней средой и организмом. Этот механизм вентиляции легких – последовательно сменяющие друг друга акты вдоха и выдоха.

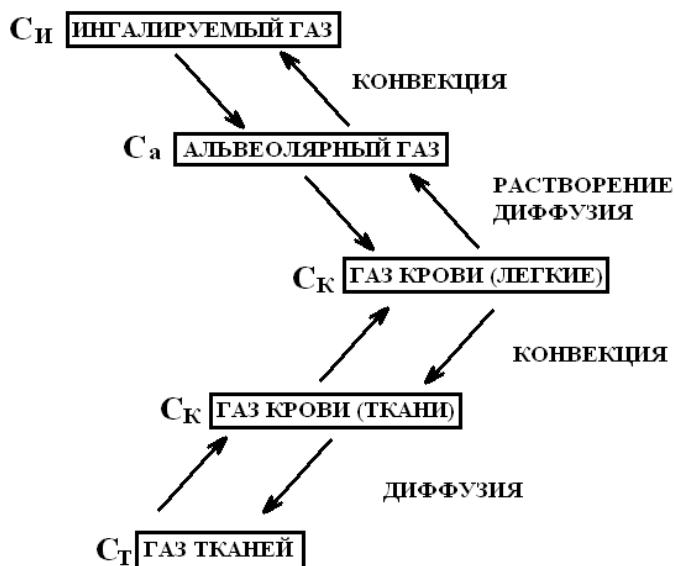


Рис. 5. Проникновение и распространение газов в организме [2].

Вентиляция легких обеспечивает быструю доставку газа из окружающей среды к поверхности альвеолярных мембран. Одновременно с вентиляцией легких осуществляются растворение газа в стенке альвеолы, диффузией его в кровь, конвекция в кровяном русле, диффузия в ткани. При снижении парциального давления газа в альвеолярном воздухе относительно крови газ из организма устремляется в просвет альвеол и удаляется во внешнюю среду. С помощью форсированной вентиляции легких можно быстро снизить концентрацию газообразного вещества в крови и тканях. Эту возможность используют для помощи отравленным газообразными или летучими веществами, вводя им карбоген (воздух с повышенным содержанием углекислого газа), который стимулирует вентиляцию легких, воздействуя на дыхательный центр головного мозга.

Из альвеолы в кровоток газ переходит посредством диффузии. При этом молекула соединения перемещается из газообразной среды в жид-

кую фазу. Поступление вещества зависит от следующих факторов: растворимости газа в крови; градиента концентрации газа между альвеолярным воздухом и кровью; интенсивности кровотока и состояния легочной ткани.

Растворимость в крови отличается от растворимости в воде, что связано с наличием растворенных в плазме крови ее составных частей (соли, липиды, углеводы, белки) и форменных элементов (лейкоциты, эритроциты). Повышение температуры снижает растворимость газов в жидкостях. Количество газа, растворенного в жидкости, всегда пропорционально величине его парциального давления.

При резорбции газов в кровь большую роль играет интенсивность легочного кровотока. Она идентична минутному объему сердечного выброса. Чем выше минутный объем, тем больше крови в единицу времени попадает в альвеолярные капилляры, тем больше газа уносится оттекающей от легких кровью и переносится к тканям, тем быстрее устанавливается равновесие в системе распределения газа между средой и тканями. Стенка капилляра в норме не представляет собой существенного препятствия для диффундирующих газов. Проникновение газов в кровь затруднено только в патологически измененных легких (отек, клеточная инфильтрация альвеолярно-капиллярного барьера).

Кровь, насыщенная в легких газом, распространяется по организму. Вследствие более высокого содержания в крови молекулы газа диффундируют в ткани. Кровь, освободившаяся от газа, возвращается к легким. Этот процесс повторяется, пока парциальное давление газа в тканях не выравняется с давлением в крови, а давление в крови – с давлением в альвеолярном воздухе (состояние равновесия).

Диффузия газов в ткани определяется: растворимостью газов в тканях, разницей концентрации газа в крови и тканях и интенсивностью кровоснабжения тканей. Эпителий дыхательного тракта и стенки капиллярного русла обладают проницаемостью пористой мембраны. Поэтому жирорастворимые вещества резорбируются быстро, а растворимые в воде – в зависимости от размеров их молекул. Насыщение веществ, проникающих через альвеолярно-капиллярный барьер, не наступает. Через барьер проникают даже крупные белковые молекулы, – напр., инсулина, ботулотоксина.

Проникновение токсикантов через слизистую глаз определяется физико-химическими свойствами вещества (растворимостью в липидах и воде, зарядом и размерами молекулы). Липидный барьер роговицы глаза представляет собой тонкую структуру многослойного плоского эпителия,

покрытого снаружи роговым слоем. Через этот барьер легко проникают жирорастворимые вещества и даже растворимые в воде соединения. При попадании токсиканта на роговицу большая его часть смывается слезами и распространяется по поверхности склеры и конъюнктивы глаз. Около 50% нанесенного на роговицу вещества удаляется в течение 30 сек., и более 85% – в течение 3-6 мин.

Резорбция из тканей. При действии веществ на раневые поверхности или введении в ткань (напр., подкожно или внутримышечно) возможно их поступление либо непосредственно в кровь, либо сперва в ткани, а уже затем в кровь. При этом в ткань могут проникать высокомолекулярные (белковые), водорастворимые и даже ионизированные молекулы. Создающийся градиент концентрации токсиканта между местом аппликации, окружающей тканью и кровью – движущая сила резорбции вещества в кровь и внутренние среды организма. Скорость резорбции определяется свойствами тканей и токсических веществ.

Свойства тканей. Стенка капилляра представляет собой пористую мембрану. Ее толщина в различных тканях колеблется от 0,1 до 1 мкм. Для капилляров большинства тканей человека характерны поры диаметром около 2 нм. Поверхность, занятая порами, составляет около 0,1% площади капиллярного русла. Поры представляют собой промежутки между эндотелиальными клетками. Поры делают мембрану капилляра проницаемой для водорастворимых веществ (в ограниченном количестве встречаются поры и с большим диаметром – до 80 нм). Кроме того, возможен перенос веществ через стенку капилляра через механизм пиноцитоза (образование везикул на мембране рецептора).

Стенки капилляров мышц млекопитающих имеют поры диаметром 3-4 нм, поэтому они непроницаемы для гемоглобина ($r = 3,2$ нм) и сывороточных альбуминов ($r = 3,5$ нм), но проницаемы для таких веществ как инулин ($r = 1,5$ нм) и миоглобин ($r = 2$ нм). В этой связи проникновение очень многих ксенобиотиков в кровь возможно при их введении в мышцы.

Капиллярная и лимфатическая системы. Сеть капилляров и лимфатических сосудов хорошо развита в подкожной клетчатке и в межмышечной соединительной ткани. Площадь поверхности капиллярного русла в объеме тканей оценивается по-разному. Для мышц ее величина составляет 7000-80000 см²/100 г ткани. Степень развития капиллярной сети ограничивает скорость резорбции ксенобиотика в ткани.

Время пребывания крови в капиллярах в процессе кровообращения составляет примерно 25 сек., в то время как оборот объема циркулирую-

щей крови реализуется за 1 мин. Это считают причиной того, что степень резорбции вещества из ткани в кровь пропорциональна степени васкуляризации тканей. Резорбция веществ из подкожной клетчатки в основном осуществляется через капилляры и в значительно меньшей степени – через лимфатические сосуды.

Для кровоснабжения тканей имеют значение процент раскрытых, функционирующих капилляров, а также величина давления крови в тканях. Интенсивность кровотока зависит от сердечной деятельности, а в тканях она регулируется vasoактивными факторами. Эндогенные регуляторы – адреналин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин, оксид азота, эндотелий – зависимые релаксирующие факторы, простагландины влияют на скорость кровотока в ткани и следовательно на резорбцию токсических веществ. Охлаждение конечности замедляют в ней кровоток, нагревание – ускоряет его.

Свойства токсиканта. Поры капилляров имеют диаметр 3-4 нм и через них могут проникать большие водорастворимые молекулы. Даже такие макромолекулы как инсулин (МВ 5733), тетанотоксин, ботулотоксин всасываются в тканях. Молекулярная масса большинства известных высокотоксичных веществ составляет около 100-500. Поэтому их проникновение (пенетрация) через стенки капилляров не лимитирована диаметром пор. Диффузионная возможность капилляров для низкомолекулярных веществ в 40-120 раз превышает их предельную концентрацию в плазме крови. В этой связи многие токсичные ксенобиотики легко всасываются в кровь при непосредственном введении их в ткани (подкожно или внутримышечно).

Высокомолекулярное вещество инулин (МВ 5500) используют в эксперименте для изучения закономерностей резорбции веществ в тканях. Так, установлены известные ограничения проникновения веществ через стенку капилляров мышц. При диаметре молекулы в 1/5 диаметра поры скорость диффузии веществ через капилляр составляет 50% расчетной.

Жирорастворимые соединения хорошо резорбируются в тканях, поскольку клетки эндотелия не являются для них барьером, и следовательно поверхность всасывания для них примерно в 1000 раз больше, чем для водорастворимых веществ, проникающих в кровяное русло только через поры биологических мембран.

Для количественной характеристики способности веществ проникать в организм тем или иным путем используют разные подходы. В эксперименте проблема может быть решена путем умерщвления животных в различные периоды после введения токсических веществ и определения его

содержания в различных органах и тканях. Другой метод – определение суммарного количества вещества и его метаболитов в моче и кале за некоторый промежуток времени и сравнение полученного результата с количеством введенного подопытным животным токсиканта.

Кейс-задания

1. Описать механизмы резорбции химических веществ через кожные покровы организма. Привести примеры.
2. Описать механизмы резорбции химических веществ через слизистые оболочки организма. Привести примеры.
3. Описать механизмы резорбции химических веществ из тканей организма. Привести примеры.

Контрольные вопросы

1. Назовите пути поступления токсических химических веществ в организм.
2. Назовите особенности поступления химических веществ в организм через кожные покровы.
3. Охарактеризуйте особенности поступления химических веществ в организм через слизистую желудка.
4. Охарактеризуйте особенности поступления химических веществ в организм через слизистые кишечника.
5. Охарактеризуйте особенности поступления химических токсических веществ в организм через легкие.

Практическая работа №7

МЕХАНИЗМЫ ВЫВЕДЕНИЯ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

Цель работы – изучить основные пути выведения вредных веществ из организма человека.

Теоретические сведения

Токсические химические вещества выводятся из организма в виде исходных соединений или метаболитов. В значительной степени они выводятся с мочой и желчью, в меньшей – с потом, выдыхаемым воздухом, слюной, продуктами секреции желудочно-кишечного тракта, молоком

матери, причем одновременно из несколько органов (каналов) и поэтапно, что связано с разными формами циркуляции и отложения токсических веществ во внутренних органах (депонирование). В первую очередь удаляются неизменные вещества, во вторую – фракции токсического вещества, прочно связанные с клетками органов, в последнюю очередь – яды из постоянных тканевых депо (паренхиматозные органы). Фазное выведение токсических веществ из организма характерно для неэлектролитов, их метаболитов и металлов.

Биологические эффекты, вызываемые химическими веществами, ограничены во времени. Одной из основных причин этого является элиминация их из организма. Под элиминацией понимают процесс, приводящий к снижению концентрации токсических веществ, поступивших в кровяное русло, органы и ткани. Элиминация осуществляется путем: 1. Экскреции – выведения вещества из организма в окружающую среду; 2. Биотрансформации – химических превращений молекул токсических веществ, его метаболизм, с образованием метаболитов удаляемых из организма путем экскреции.

Биотрансформация сопровождается усилением потери веществом биологической активности. Если токсичность метаболита ниже токсичности исходного токсического вещества, то это детоксикация (инактивация) вещества, если токсичность повышается, то это токсификация (активация) токсиканта.

При выделении веществ в окружающую среду организм использует те же механизмы, что и при резорбции. Поэтому общие закономерности, определяющие качественные и количественные характеристики экскреции, не отличаются от закономерностей, управляющих резорбцией и распределением токсикантов в организме. Однако ведущим процессом здесь часто является не диффузия или активный транспорт, а фильтрация чужеродных веществ через биологические барьеры. Местом фильтрации токсических веществ, органами выделения являются почки, легкие, печень, железы кишечника и кожи.

Выведение через почки. Выведение токсических веществ через почки – наиболее важный путь детоксикации организма. Оно выполняется пассивной фильтрацией через почечные клубочки и активным транспортом через почечные каналы.

Почки – важнейший орган выделения в организме. Через них выводятся продукты обмена веществ, токсические вещества и продукты их метаболизма. Через почки протекает более 25% минутного объема крови, благодаря чему находящиеся в крови вещества быстро выделяются с мо-

чей. Через почки прокачивается около 700 мл плазмы крови в минуту, из которых 20% (125-130 мл/ мин) отфильтровывается через гломерулярно-капиллярный барьер. Более 99% отфильтрованной жидкости реабсорбируется в почечных канальцах.

Выделение токсических веществ через почки представляет собой: а) фильтрацию через гломерулярно-капиллярный барьер низкомолекулярных веществ, находящихся в растворенном состоянии в плазме крови; б) секрецию эпителием почечных канальцев органических кислот, мочевой кислоты, органических оснований, тетраэтиламмония, метилникотинамид; в) реабсорбцию клетками эпителия жирорастворимых веществ (пассивная обратная диффузия), неионизированных молекул органических кислот, глюкозы, лактата, аминокислот, мочевой кислоты, электролитов; г) выведение с мочой.

Фильтрация осуществляется в почечных клубочках, причем фильтрат преодолевает барьер, образованный эндотелием капилляров, базальной мембраной и эпителием капсулы клубочка. Диаметры пор эндотелия капилляров, эпителия капсулы клубочка, базальной мембраны равны соответственно 25-50, 10-25 и 4-10 нм. Почки работают как мощный ультрафильтр, задерживающий высокомолекулярные вещества и пропускающий молекулы с малой и средней массой. Фильтрат содержит все составные части плазмы крови, имеющие размеры меньше, чем диаметр пор базальной мембраны. Для веществ с молекулярной массой более 15000 фильтрация снижается, при этом протеины плазмы крови не фильтруются. Через почки выделяются вещества, не связанные с белками.

В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется фильтрат, который содержит токсические вещества в той же концентрации, что и плазма крови. Следует отметить, что только соединения с высокой молекулярной массой не подвергаются клубочковой фильтрации, а их концентрация в почечном фильтрате – такая же, как и в плазме в несвязанной форме. Вода и жирорастворимые неионизированные химические вещества повторно всасываются из клубочкового фильтрата при передвижении через почечные канальцы, т.е. путем пассивной диффузии могут проникать в двух направлениях: из канальцев в кровь и из крови в канальцы. Это свойство позволяет продлевать пребывание в организме токсических веществ.

Скорость фильтрации в почках увеличивается при повышении давления крови в гломерулярных капиллярах; уменьшении содержания белка, особенно альбумина, в плазме крови; понижении гидростатического давления в капсуле; увеличении числа функционирующих гломерул.

Токсические вещества могут полностью отфильтровываться в клубочках почек в течение нескольких часов. За 1 мин. подвергается фильтрации около 130 мл плазмы. При канальцевой секреции органические вещества быстро переходят из крови в мочу за счет активного транспорта гидрофобного участка и групп COOH- или SO₃⁻. Переносу подлежат вещества простого и сложного строения, связанные с молекулами-переносчиками за счет ионных и водородных связей.

Иногда процессу активной секреции из крови в просвет канальцев противодействует простая диффузия вещества в противоположном направлении. Напр., мочева кислота, с одной стороны, активно секретируется, а с другой, – пассивно диффундирует обратно в кровоток. В почечных канальцах существует система активного выведения и веществ со свойствами слабых оснований: тетраэтиламмония, алкалоидов морфина, хинина.

Первичная моча (фильтрат плазмы крови) распространяется по поверхности канальцев почек в виде тонкой пленки, что увеличивает эффективность диффузии через клеточный слой канальца. По своим свойствам первичная моча соответствует сыворотке крови и содержит ту же концентрацию токсических веществ, что и плазма крови.

Активный транспорт химического вещества происходит в проксимальных (конечных) канальцах почек в двух направлениях: один из них специфичен для органических анионов (мочева кислота), другой – для органических катионов (холин, гистамин). Установлено, что токсические вещества поступают из крови в мочу при участии переносчиков. В этой роли могут выступать серная и глюкуроновая кислоты, связывая продукты биотрансформации ядов, которые почти повторно не всасываются в почечных канальцах и быстрее выводятся из организма.

Используя одну и ту же транспортную систему, химические вещества конкурируют между собой, и следовательно скорость выведения одного вещества может понижаться при введении в организм другого. В то же время активный перенос может достичь предела, т.е. концентрация химического вещества в плазме нарастает, а в моче – больше не повышается. В этом случае концентрацию вещества в плазме можно рассматривать как почечный порог действия токсического вещества.

Реабсорбции подвергаются: а) жирорастворимые вещества; б) неионизированные молекулы водорастворимых веществ; в) вещества с низкой молекулярной массой.

Проницаемость канальцевого барьера тождественна проницаемости слизистой кишечника, поэтому вещества, легко всасывающиеся при при-

еме через рот, затем трудно выводятся через почки, т.к. легко реабсорбируются из первичной мочи обратно в кровоток, а затем обратно – из кровотока в первичную мочу. Длительная рециркуляция жирорастворимых веществ замедляет их выведение из организма.

Ионизированные и слабо ионизированные химические вещества, их метаболиты повторно не всасываются и практически сразу выводятся из организма с мочой. При этом отмечена зависимость пассивной канальцевой диффузии от рН мочи: если канальцевая моча содержит больше щелочей, чем плазма крови, в мочу легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, в нее проникают слабые органические основания.

Выделение через почки слабых кислот и оснований зависит от рН мочи. При подкислении мочи (путем введения хлористого аммония) слабые основания (алкалоиды) переходят в ионизированную форму, хуже реабсорбируются и лучше выводятся из организма. При подщелачивании мочи (введение соды) по той же причине из организма лучше будут выводиться слабые кислоты (барбитураты). Помимо пассивной диффузии, в канальцах подвергаются активной реабсорбции лактат, глюкоза, мочевиная кислота, которые после фильтрации в первичную мочу поступают обратно в кровь.

Для количественной оценки выведения токсических веществ из организма через почки определяется концентрационный индекс: концентрация в моче/концентрация в плазме. Чем больше индекс, тем активнее выведение через почки. Например, индекс метана 0,1, а индекс этанола – 1,3. Из этого следует, что этанол лучше выводится из организма через почки, чем метан.

О механизмах, лежащих в основе выведения токсических веществ через почки, можно судить и по соотношению их концентрации в моче и плазме крови. Если это соотношение близко к 100, в основе процесса лежит фильтрация; если существенно меньше 100, фильтрации сопутствует реабсорбция значительной части токсиканта; если больше 100, превалируют механизмы секреции ксенобиотика (табл. 2).

Выведение через желудочно-кишечный тракт. Выведение токсических веществ через желудочно-кишечный тракт начинается уже в ротовой полости, через слюну. Далее они попадают в печень, откуда выводятся с желчью. Токсические соединения, имеющие высокую полярность, молекулярную массу более 300, связанные с белками плазмы крови, активно переносятся в желчь против градиента концентрации. Вещества, поступающие в кровь, повторно в нее не всасываются, а выводятся через

желудочно-кишечный тракт. Различают два вида факторов, которые влияют на выведение с желчью токсических веществ и их метаболитов: а) физико-химические свойства, связанные с молекулярной массой, структурой и полярностью молекулы; б) биологические, которые зависят от механизма связывания белками, выведения через почки, метаболизма.

Токсические вещества с желчью поступают в кишечник, где могут выделяться из организма или всасываться в кровь и выделяться уже через почки – с мочой. Однако возможен и более сложный путь выведения их, они из кишечника поступают в кровь и снова возвращаются в печень, и весь цикл повторяется. Этот процесс называется печеночно-кишечной циркуляцией.

Печеночно-кишечная циркуляция способствует задержке токсических соединений в организме, что удлиняет токсический эффект. На печеночно-кишечную циркуляцию токсического вещества влияют следующие факторы: а) степень и скорость выведения соединения с желчью; б) активность желчного пузыря; в) судьба вещества в тонком кишечнике; г) судьба вещества после повторного всасывания из желудочно-кишечного тракта. Выведение через желудочно-кишечный тракт металлов осуществляется следующим образом: металл поступает в печень, из нее в желчь, далее в кишечник и выводится из организма в виде комплекса с желчными кислотами.

Выделение токсических веществ через печень. В отношении токсических веществ, попавших в систему кровоснабжения организма, печень выступает как орган выделения и метаболизма. Она выделяет химические вещества в желчь, причем не только экзогенные, но и эндогенные, – такие как желчные кислоты и пигменты, электролиты. Выделяющиеся вещества должны проходить через барьер, образуемый эндотелием печеночных синусов, базальной мембраной и гепатоцитами. Выделение токсических веществ печенью осуществляется в два этапа: захват гепатоцитами в форме простой диффузии и выделение в желчь системой активного транспорта.

Токсические вещества, попавшие в гепатоциты, определяются в цитоплазме, в субклеточных фракциях. Гепатоциты синтезируют специальные белки, ответственные за выведение токсических веществ из клеток, – это так называемые мультиспецифичные переносчики органических анионов.

Молекулярная масса токсических веществ – важнейший фактор, определяющий путь их выведения. Попавшие в желчь вещества увеличивают ее осмотическое давление, что вторично способствует переходу в

этот секрет воды и растворенных в ней ионов, т.е. токсические вещества, активно выделяющиеся в желчь, обладают желчегонным действием.

Скорость выведения некоторых веществ в желчь значительна, но это не означает, что с такой же скоростью вещество выводится из организма. Если с желчью выделяется липофильное вещество, то в просвете кишечника оно подвергается быстрой обратной резорбции и по системе портальной вены вновь поступает в печень. Поэтому жирорастворимые вещества задерживаются в организме. Их выведение возможно лишь в результате биологической трансформации в печени или почках. Путем связывания с желчью печени с калом могут выводиться только плохо растворимые в жирах соединения.

Выведение токсических веществ и метаболитов через кишечник происходит в результате их неполного всасывания, билиарной экскреции и выделения слизистой желудочно-кишечного тракта.

Токсические вещества, выделяемые в кислую среду желудка, не всасываются обратно в кровь. Однако в кишечнике (щелочная среда) это вещество вновь превращается в неионизированную форму и всасывается обратно в кровь. Промывание желудка в этом случае необходимо: оно позволяет существенно ускорить выведение токсиканта.

Выведению с экскрементами подвержены тяжелые металлы в связанной с белками форме. Напр., выведение свинца существенно увеличивается при увеличении в рационе белковых продуктов.

Прочие пути выведения. К этим путям выведения относятся выделения через кожу, в частности с потом, через легкие; через материнское молоко; со слюной. Эти пути не играют существенной роли, но могут иметь значение в развитии интоксикации.

Выделение через легкие. Через легкие выделяются летучие (при температуре тела) вещества и летучие метаболиты нелетучих веществ. Основной механизм процесса – диффузия ксенобиотика, циркулирующего в крови, через альвеолярно-капиллярный барьер. Переход летучего вещества из крови в воздух альвеол определяется градиентом концентрации или парциального давления между средами. Решающими факторами, влияющими на выведение веществ являются: объем распределения ксенобиотика; растворимость в крови; эффективность легочной вентиляции; величина легочного кровотока.

Показателем скорости диффузии газообразных и летучих соединений через альвеолярно-капиллярный барьер является разница их парциальных давлений в крови и альвеолярном воздухе. Давление пара пропорционально концентрации в крови и обратно пропорционально растворимо-

сти. Поэтому у разных веществ с неодинаковой растворимостью, несмотря на одинаковую концентрацию, парциальное давление различно.

Растворимость газов и летучих веществ, эффективность вентиляции легких, интенсивность кровотока (минутного сердечного выброса) влияют на их выведение через легкие: чем меньше растворимость, тем быстрее выделяется вещество. Установлено, что при растворимости летучего токсического вещества в крови человека, близкой к нулю в нормальных физиологических условиях, время полувыведения химических веществ составляет примерно 13 мин.

Многие летучие токсические органические соединения легко выводятся с выдыхаемым воздухом. Таким путем выводятся двуокись углерода (углекислый газ) и этанол. Через легкие из организма выделяются летучие анестетики, летучие органические растворители, фумиганты. Метаболизм органических соединений проходит с образованием углекислого газа. Другой способ легочной экскреции реализуется с помощью альвеолярно-бронхиальных транспортных механизмов. В просвет дыхательных путей секретятся жидкость, сурфактант, макрофаги, содержащие токсические вещества. Секрет, а также адсорбированные на поверхности эпителия частицы аэрозоля выводятся затем из дыхательных путей по мукоцилиарному восходящему току. В течение часа после ингаляции более 90% частиц выводится из дыхательных путей в гортань, откуда вещества поступают в желудочно-кишечный тракт.

Через кожу выводятся органические токсические соединения (этанол, ацетон, фенол, сероуглерод, хлорированные углеводороды) и неорганические (ртуть, медь, мышьяк). Так, концентрация сероуглерода в поте втрое превышает его содержание в моче. Присутствие в поте химических веществ может привести к развитию дерматитов.

Многие токсические вещества (инсектициды, металлы) выводятся с материнским молоком, на что следует обратить внимание при оценке их опасности. Имеет значение выведение веществ с молоком кормящих матерей и с секретом потовых, сальных, слюнных желез – за счет простой диффузии. Возможно отравление новорожденных, питающихся молоком матери, которые принимают во время беременности кофеин, алкоголь, витамины, гормональные препараты, галогенсодержащие инсектициды, металлы.

Следует отметить, что количество молока, потребляемого новорожденным на единицу массы тела, может само по себе приводить к увеличению дозы вещества, получаемой детьми.

В слюне обнаруживаются органические соединения и металлы (ртуть, свинец). Однако заглатывание слюны может возвращать токсические соединения в желудок, т.е. они не удаляются из организма. В то же время анализ слюны на присутствие токсических веществ может заменить взятие плазмы крови для анализа.

Кейс-задания

1. Описать механизмы выведения химических веществ через почки организма. Привести примеры.
2. Описать механизмы выведения химических веществ через желудочно-кишечный тракт организма. Привести примеры.
3. Описать механизмы выведения химических веществ через кожу, легкие и другие пути организма. Привести примеры.

Контрольные вопросы

1. Перечислите пути выведения токсических веществ из организма.
2. Охарактеризуйте понятие «Биотрансформация токсических веществ».
3. Перечислите виды выделения токсических веществ через почки.
4. Охарактеризуйте механизм фильтрации токсических веществ через почки.
5. Каков механизм секреции токсических веществ через почки?

Практическая работа №8 МЕХАНИЗМЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Цель работы – изучить основные механизмы превращения токсических веществ

Теоретические сведения

Сущность метаболической трансформации. При описании процессов превращения токсических веществ в организме в другое производное (метаболит) используются термины «метаболическая трансформация», или «биотрансформация». Метаболическая трансформация приводит к

образованию полярных и водорастворимых производных токсических веществ, которые могут с большой легкостью выводиться из организма. Кроме того, при этом процессе образуются менее токсичные химические вещества. Следует отметить, что многие метаболиты обладают более высокой токсичностью, чем исходные вещества. Некоторые соединения не поддаются (устойчивы) к метаболической трансформации (сильные кислоты и основания, барбитал, галогенизированный бензол) и поэтому выводятся медленно.

Усиление метаболической трансформации предполагается, когда соединение оказывается более токсичным при пероральном (через желудок) введении (поступлении), чем при внутривенном. При этом проявление биологического эффекта отделено значительным периодом от момента поступления вещества в организм. Начальная фаза метаболизма может существенно отразиться на токсических свойствах соединения, – а именно: активность вещества может быть усилена или ослаблена. В этом случае представление о механизмах биотрансформации, о последовательности и скорости превращения веществ в организме могут быть использованы для замедления или ускорения образования метаболита или ускорения его связывания, т.е. изменения токсических свойств вещества. Это может быть использовано для профилактики, патогенетической терапии и для диагностики интоксикации.

Метаболическая трансформация осуществляется в печени при участии ферментов, которые находятся в растворимой, митохондриальной и микросомальной фракциях клетки. В протоплазме клеток есть тончайшая сеть структур, – эндоплазматическая сеть (эндоплазматический ретикулум). Она получила название микросомальной фракции, и главная ее особенность – высокая ферментативная активность. Ферменты, метаболизирующие токсические вещества, в незначительных количествах определены также в клетках желудочно-кишечного тракта, почек, легких, плаценты и крови. Микрофлора кишечника участвует и в метаболической трансформации посредством ферментативных реакций.

Биохимические превращения, возникающие при воздействии ферментных систем организма, можно условно подразделить по видам реакций на четыре основные группы: окислительные, восстановительные, реакции гидролиза, реакции синтеза.

Метаболическая трансформация токсического вещества может осуществляться различными методами (путями), которые включают проведение нескольких биохимических реакций. Последовательность появления биохимических реакций и метаболических превращений определя-

действующие на организм, чем исходные вещества. Так, спирты (этиленгликоль), действуя целой молекулой, вызывают седативно-гипнотический эффект (опьянение, наркоз). При их биологическом превращении образуются альдегиды и органические кислоты (шавелевая кислота), способные повреждать паренхиматозные органы (печень, почки). Низкомолекулярные вещества, являющиеся аллергенами, подвергаются в организме метаболическим превращениям с образованием реакционноспособных промежуточных продуктов. Так, амино- и нитрогруппы токсических веществ в процессе метаболизма превращаются в гидроксиламины, взаимодействующие с протеинами крови и тканей, образуя антигены. При повторном поступлении таких веществ в организм, помимо специфического действия, развиваются аллергические реакции.

Процесс метаболизма токсического вещества – пусковое звено в развитии интоксикации, оно инициирует мутагенное, канцерогенное, цитотоксическое действие. Напр., галогенированный бензол, нафтанол инициируют эти действия. Образование токсичных продуктов метаболизма называется токсификацией, а продукты биотрансформации, обладающие высокой токсичностью, – токсичными метаболитами. Токсичный метаболит – нестабильный продукт, подвергающийся дальнейшим превращениям, называется промежуточным или реактивным метаболитом. Реактивные метаболиты – это вещества, которые вызывают повреждение биологических систем на молекулярном уровне за счет электрофильности. Эти вещества вступают во взаимодействие с молекулами белков и нуклеиновых кислот, содержащих атомы кислорода, азота, серы, которые вызывают окисление токсикантов.

Первая фаза метаболизма – это этап биотрансформации, в ходе которого к молекуле присоединяются функциональные полярные группы путем окисления или восстановления молекул (оксидоредуктаза, эстераза, амидаза). Вторая фаза метаболизма – это этап биологической конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, – такими как глутатион, глюкуроновая кислота, сульфат. В процессе биологических превращений липофильный (и, следовательно, трудно выводимый) токсикант становится гидрофильным продуктом, что обуславливает возможность его быстрой экскреции (удаления). Напр., биологическая трансформация бензола, который в 1-й фазе метаболизма обеспечивает превращение жирорастворимого вещества в полярный продукт путем включения в молекулу гидроксильной группы; при этом образуется фенол. Фенол взаимодействует с эндогенным сульфатом, образуя фенил-

сульфат, который хорошо растворяется в воде и вследствие этого быстро выводится из организма.

Печень содержит разнообразные и активные ферменты биотрансформации, а портальная система обеспечивает прохождение токсических веществ, поступивших в желудочно-кишечный тракт, через печень, еще до того, как они поступят в общий кровоток. Сеть печеночных капилляров, огромная площадь контакта между кровью и поверхностью гепатоцитов обуславливают высокую эффективность печеночной биотрансформации токсических веществ на клеточном уровне (рис. 8).



Рис. 8. Локализация этапов метаболических превращений [2]

Продукты первой фазы метаболизма поступают в общий кровоток и оказывают действие на органы и системы организма. Печень выбрасывает в кровь также продукты второй фазы метаболизма. Из крови продукты превращения захватываются почками, легкими, кишечником, повторно печенью для экскреции с желчью. С желчью метаболиты поступают в кишечник, где частично реабсорбируются и повторно поступают в печень (цикл печеночной рециркуляции).

Энзимы, участвующие в метаболизме, локализованы внутри клеток и определяются в растворимой фракции цитозоля, митохондриях, в гладком эндоплазматическом ретикулууме (табл. 6).

Под микросомальным окислением имеются в виду реакции, катализируемые ферментами, содержащимися в микросомах эндоплазматического ретикулума (микросомальные оксигеназы смешанной функции). Окислению микросомальными ферментами (энзимами) подвергаются разнообразные по строению органические липоидорастворимые соединения. В основе этих реакций – гидролитическое расщепление (гидроксилирование). Эти реакции протекают с участием молекулярного кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата в восстановленной форме (НАДФН). Гидроксилирование осуществляется рядом сопряженных окислительно-восстановительных этапов, которые можно представить в упрощенном виде: восстановленный НАДФН превращает кислород в активную молекулярную форму. При этом активированный кислород в присутствии гидроксилаз гидроксилирует (расщепляет) токсическое вещество, что и является первой фазой реакции окисления.

Особое значение для биологической трансформации токсических веществ имеют микросомальные ферменты клеток гладкого эндоплазматического ретикулума. Ферменты микросом не окисляют аминокислоты, нуклеотиды, сахара, для которых существуют специфические пути превращения. Однако в метаболизме стероидов микросомальные оксидазы участвуют наряду со специфическими ферментными комплексами. При микросомальном окислении образуются реакционно способные промежуточные продукты, из которых одни нестабильны и подвергаются дальнейшему превращению, другие достаточно устойчивы и откладываются в клетках тканей.

Цитохром Р-450 представляет собой семейство энзимов, локализующихся в эндоплазматическом ретикулуме. Наличие специфических форм энзимов обусловлено генетическими механизмами, а повышение содержания в тканях изоферментов сопровождается (индуцируется) действием на организм токсикантов – лекарств, ядов, экотоксинов. Реакции микросомального окисления, протекающие при участии цитохром Р-450 зависят от содержания в среде кислорода и НАДФН. Молекулярный кислород активируется цитохромом Р-450, образуя микросомальный монооксигеназный комплекс. Установлены основные закономерности протекания ферментативных процессов с участием микросомального комплекса (рис. 9).

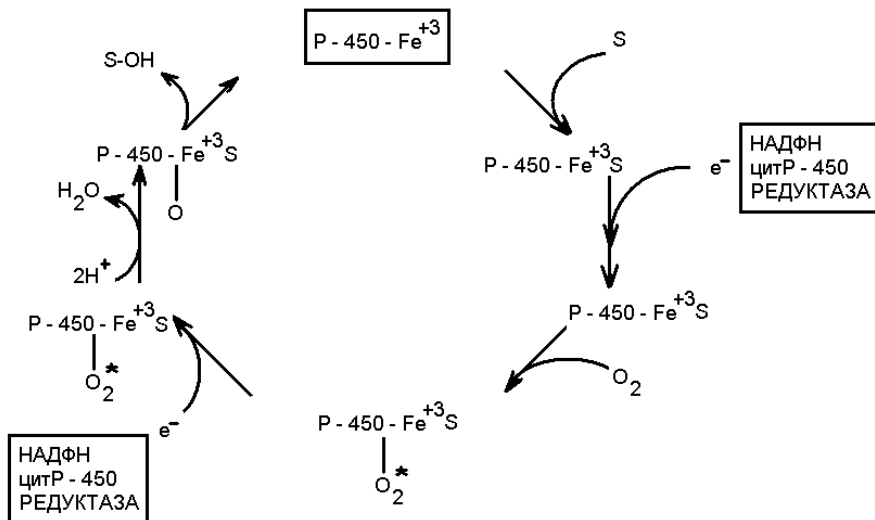


Рис. 9. Превращение субстрата при участии цитохрома P-450 [2]

На начальном этапе токсикант (S) вступает во взаимодействие с окисленной формой цитохрома P-450. Затем к этому комплексу с помощью НАДФН-зависимой цитохром P-450 редуктазы присоединяется электрон, донором которого является восстановленный НАДФН. Затем комплекс взаимодействует с кислородом. После взаимодействия со вторым электроном (донор – НАДФН) происходит активация связанного с цитохромом кислорода, который приобретает способность связывать протоны и образовывать воду. Образовавшаяся при этом форма цитохрома P-450 гидроксилирует субстрат, окисляет токсикант, что и является основным механизмом биотрансформации в первой фазе метаболизма.

Под микросомальным окислением подразумеваются реакции, катализируемые ферментами, содержащимися в микросомах эндоплазматического ретикулума (микросомальные оксигеназы смешанной функции). Окислению микросомальными ферментами подвергаются разнообразные по строению органические липоидорастворимые соединения. В основе этих реакций, протекающих с участием молекулярного кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата в восстановленной форме (НАДФН), – гидролитическое расщепление (гидроксилирование). Реакции гидроксилирования протекают по сопряженным окислительно-восстановительным этапам, которые можно представить в следующем упрощенном виде.

Восстановленный НАДФН превращает кислород в активную молекулярную форму; при этом активированный кислород в присутствии различных гидроксилаз расщепляет токсическое вещество. Это – первая фаза реакции окисления.

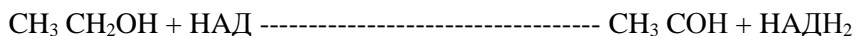
Цитохром Р-450 катализирует окисление всех классов органических молекул. Субстрат для энзимов – простые молекулы (хлороформ, стероид) – и сложные гетероциклические соединения (напр., антибиотик циклоспорин). Цитохром Р-450 катализирует также восстановление некоторых биосубстратов, – напр., четыреххлористого углерода, галотана, некоторых других галогенированных углеводородов с образованием свободных радикалов. Такое необычное превращение реализуется в условиях пониженного парциального давления кислорода в тканях.

Метаболизм полициклических и ароматических углеводородов (канцерогенов) сопровождается образованием реакционно-способных промежуточных продуктов метаболизма. Эпоксид, возникающий в процессе метаболизма, подвергается неэнзиматическому гидролизу с образованием конъюгата с глутатионом, которые выделяются из организма в виде производных меркаптуровой кислоты. При этом токсичность вещества возрастает (сульфон иприта токсичнее исходного вещества).

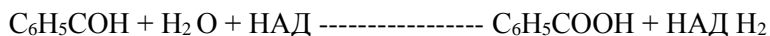
Пероксидазы участвуют в разрушении перекиси водорода, образуя воду и спирты. Эти реакции способствуют возникновению побочных продуктов, обладающих окислительными свойствами (ароматические амины, фенолы, гидрохиноны, алкены, полициклические ароматические углеводороды).

Например, пероксидаза эозинофилов разрушает перекись водорода, продуцируемую в легких клетками крови. В последующем при восстановлении гидроперекисей окисляются содержащиеся в тканях токсические вещества. Дегидрирование токсических веществ происходит в организме в форме гидроксирования для спиров и альдегидов при участии алкоголь- и альдегиддегидрогеназ. Благодаря активности энзимов печень относится к основному органу метаболизма первичных и вторичных алифатических и ароматических спиртов. В результате окисления образуются альдегиды, которые угнетают активность алкогольдегидрогеназы. В превращении альдегидов в кислоты (напр., хлоралгидрата в трихлоруксусную кислоту) принимает участие альдегиддегидрогеназа. В процессе метаболизма метанола, этиленгликоля образуются высокотоксичные промежуточные (формальдегид, гликолиевый альдегид) и конечные (муравьиная кислота, оксалат) продукты. Дегидрирование – основа превращений бензойной кислоты в гиппуровую.

Немикросомальные реакции окисления, восстановления и гидролиза. Имеется множество ферментных систем, катализирующих превращение как эндогенных, так и экзогенных субстратов. В качестве примера можно привести содержание в гомогенатах органов (печени, почек, легких) фермента алкогольдегидрогеназы, которая быстро окисляет многие первичные спирты (метиловый, гексиловый, гептиловый, нониловый и дециловый) в соответствующие альдегиды. Для этих реакций необходим кофермент НАД, НАДФ при участии цитохрома Р-450:

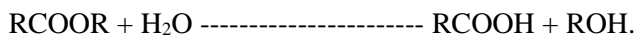


Окисление алифатических (формальдегид, ацетальдегид, акролеин, пропиональ) и ароматических альдегидов (бензойный альдегид, нитробензальдегид, коричный альдегид) в соответствующие карбоновые кислоты выполняют ферменты альдегидоксидаза и ксантинооксидаза:

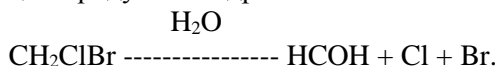


Известно несколько типов немикросомального восстановления – восстановление двойных связей, дисульфидов, сульфоксидов.

Гидролитическому расщеплению подвергаются сложные эфиры и амиды кислот. В этом процессе участвуют ферменты (эстеразы, амидазы), которые находятся в печени и в плазме крови:



Биотрансформация галогенсодержащих соединений (хлористый и бромистый этил и метилен, четыреххлористый углерод, дихлорэтан) может происходить также путем гидролитического дегалогенирования в печени и почках с образованием свободных хлор- или бром-ионов и соответствующих продуктов гидролиза:



В тканях организма содержатся ферменты, восстанавливающие молекулы токсических веществ. Это нитрозоредуктазы (превращающие группы нитритов в аммиак), нитроредуктазы (восстанавливающие нитраты до нитритов), азоредуктазы (восстанавливающие азогруппы до пер-

вичных аминов), дегалогеназы (восстанавливающие дегалогенирование гексахлорана, ДДТ).

Энзим эстеразы (кокарбоксилаза) обеспечивает гидролиз эфиров холина, прокаина, фосфора, изменяя при этом биологическую активность веществ. В первой фазе биологической трансформации молекул токсических веществ усиливается полярность, что уменьшает их способность растворяться в липидах, ускоряя выделение с мочой. В табл. 7 приведены реакции конъюгации токсических веществ.

Аминогруппы ароматических веществ подвергаются ацелированию, т.е. реакция взаимодействия токсических веществ (ароматических аминов), имеющих в своем составе аминогруппы, с источником ацетильных групп в организме – ацетил-КоА ($\text{CoA} - \text{S} - \text{COCH}_3$).

Так, уксусная кислота переносится на аминогруппу в форме ацетил-КоА с помощью трансфераз, в частности амин-N-ацетилтрансферазы:

Кроме уксусной, кислоты жирные, карболовая, бензойная и фенилуксусная вступают во взаимодействие с аминогруппой, образуя конъюгаты. Реакции синтеза и конъюгации. После первичных реакций биотрансформации токсические соединения могут приобретать химически активные группы (ОН, СООН, NH₂, SH и др.), которые вступают в реакции конъюгации с легкодоступными эндогенными субстратами – глюконовой кислотой, сульфатом, уксусной кислотой, аминокислотами. Связывание токсических веществ с этими эндогенными субстратами приводит к образованию полярной молекулы, которая легко выделяется из организма с мочой. Механизм образования конъюгатов относится к сложному биохимическому процессу, связанному с участием специфических ферментов, которые активизируют эндогенный субстрат.

Глюкуроновая конъюгация. Связывание токсических веществ с глюконовой кислотой – универсальная реакция у всех млекопитающих. Источник глюконовой кислоты – глюкоза или ее предшественники. Под влиянием аденозинтрифосфата (АТФ) активизируется глюкоза, которая при содействии специфического кофермента уридинфосфата (УДФ) превращается в глюкуроновую кислоту, а последняя связывается с токсическими веществами, образуя глюкорониды. Если глюкуроновая кислота (альдегидная составляющая) реагирует с гидроксильной группой токсического вещества, образуются простые эфиры глюкоронидов, а в случае реагирования с кислотной группой – сложные эфиры.

Глюкуроновая кислота активно присоединяется к молекулам алифатических и ароматических спиртов, органических кислот, серосодержа-

щих соединений. Конъюгация приводит к образованию эфиров глюкуроновой кислоты – глюкуронидов. По принципу глюкуроновой конъюгации происходит биологическая трансформация стероидов и билирубина. В кишечнике под влиянием глюкуронидазы, фермента кишечной микрофлоры, глюкурониды расщепляются с образованием веществ, способных к реабсорбции и обратному поступлению в кровь (кишечно-печеночная циркуляция).

Сульфатная конъюгация протекает по типу реакции с образованием сложных эфиров токсических веществ (реакция с кислотной группой). В начальной фазе этих реакций происходит активация сульфата, протекающая с затратой энергии при участии АТФ и ферментов микросомальной фракции печеночных клеток. При этом образуется 3-фосфоаденазин-5-фосфосульфат (ФАФС), который непосредственно реагирует с токсическими соединениями под влиянием фермента сульфотрансферазы (сульфокиназы), отличающейся специфическим действием.

С сульфатами реагируют фенолы, первичные алифатические спирты, аминосоединения. Токсические вещества, содержащие фенольные группы, выделяются из организма в виде конъюгатов с сульфатом. Эндогенные сульфаты взаимодействуют с ароматическими аминами. Система конъюгации сульфата локализуется в цитозольной фракции гепатоцитов. Выявлено, что сульфатация является системой «с высоким сродством, но малой мощностью», глюкуронидирование – «малым сродством, но с высокой мощностью».

Органические вещества посредством атомов водорода и галогенов взаимодействуют с SH-группами цистеина, ацетилцистеина, глутатиона, что приводит к детоксикации этих веществ.

Молекулы токсических веществ, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы (адреналин, норадrenalин, дофамин), подвергаются метилированию.

Метилирование. В реакции метилирования основной источник метильных групп – метионин, который при участии АТФ превращается в кофермент S-аденозилметионин. Под влиянием фермента метилтрансферазы этот кофермент отдает метильные группы токсическому веществу, тем самым обезвреживая его.

При действии бактериальных ферментов кишечной флоры расщепляются продукты второй фазы метаболизма, поступающие в кишечник с желчью с образованием глюкоронидов и сульфатов. Анаэробная среда кишечника позволяет восстанавливать нитроароматические соединения

до аминов, которые поступают в печень, где вновь подвергаются разрушению.

Активность энзимов определяется генетическими особенностями организма, зависит от пола, возраста и условий окружающей среды. Возможности организма метаболизировать токсические вещества детерминированы генетически. Пониженная активность цитохромР-450 и ацетилирования ароматических веществ приводит к развитию аллергических реакций, вызываемых химическими веществами.

В опытах на лабораторных животных (грызунах) показано, что организм взрослых самцов крыс быстрее разрушает гексабарбитал, аминопирин, аминофенол. Кастрация снижает скорость метаболизма токсических веществ. Организм новорожденных чувствителен к воздействию токсических веществ. Токсический процесс – следствие накопления в организме исходных продуктов и промежуточных метаболитов. В старческом возрасте интенсивность метаболизма понижается, поскольку уменьшается интенсивность печеночного кровотока и хронических патологических процессов в печени. Токсические вещества, поступающие в организм, не влияют на активность энзимов метаболизма. Повышают активность энзимов индукторы, угнетают – ингибиторы.

Индукторы – жирорастворимые органические вещества – повышают активность более чем одного энзима при повторном введении токсических веществ. Так, повторное введение фенобарбитала белым крысам-самцам увеличивает резистентность животных в 1,5 раза к высокотоксичным фосфорорганическим соединениям (зарин, зоман), чувствительность экспериментальных животных к цианидам. Токсичность других веществ при этом существенно возрастает, усиливается токсичность четыреххлористого углерода, бромбензола, иприта.

Увеличение деятельности микросомальных ферментов в организме человека – следствие вредных привычек (употребление табака, прием алкоголя, наркотиков). Чем менее токсично вещество, тем выше вероятность того, что в основе токсического процесса лежат действия реактивных промежуточных продуктов метаболизма (рис. 10).

Синтез меркаптуровых кислот. Меркаптуровые кислоты являются S-арил- или S-алкил- N-ацетилцистеинами с общей формулой $R - S - CH_2 (NH - COCH_3) - CH - COOH$. Меркаптуровые кислоты образуются в организме при поступлении в него ароматических углеводов, галоген- или нитропроизводных алифатических и ароматических углеводов. Образование их многоступенчато: а) реакция ароматического соединения с глутатионом (производного глюкуроновой кислоты); б) превра-

шение глутатиона в цистеиновое производное; в) реакция ацетилирования. При этом образуются премеркаптуровые кислоты, которые выделяются из организма с мочой. Если добавить в мочу минеральную кислоту, образуется меркаптуровая кислота, по количеству которой можно судить о степени обезвреживания токсического вещества.

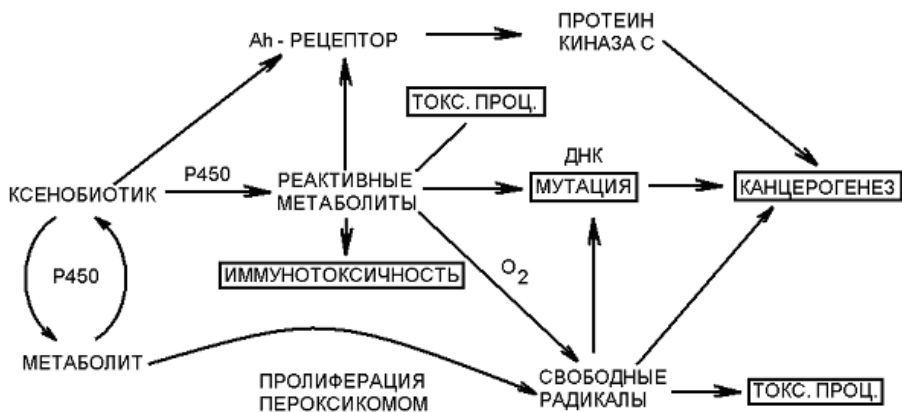


Рис. 10. Роль метаболитических превращений токсиканта в развитии различных форм токсического процесса [25]

Некоторые вещества активируются уже в ходе однократного превращения, другие – в результате многоэтапных превращений, локализующихся в разных органах и тканях. Одни метаболиты проявляют свое пагубное действие непосредственно в месте образования, другие способны мигрировать, производя эффект в других органах. С.А. Куценко [2] рассматривает три модели механизмов, связывающих метаболизм токсиканта с процессами формирования повреждений органов и систем.

Модель № 1. Орган – мишень действия токсиканта – содержит весь набор ферментов, необходимых для биологической активации токсиканта. При этом образуется реактивный метаболит, не способный к диффузии за пределы клеток, в которых он образовался (табл. 5).

Модель № 2. Эта модель применима к веществам, первично метаболизируемым в печени. Однако обязательный этап их метаболизма – превращение в других органах, напр., в кишечнике. Орган-мишень содержит ферменты, отсутствующие в печени, напр., ферменты катаболизма конъюгатов глутатиона (почки), пероксидазы (почки, лейкоциты, костный мозг), не-

которые подтипы цитохромР-450. Первичные метаболиты – химически инертные вещества, вторичные – обладают высокой реакционной способностью, достаточной для того, чтобы вызывать повреждение органа в котором они образуются (табл. 6).

Модель № 3. Эта модель применима к химическим соединениям, вызывающим повреждение органов и тканей в биологической активации токсикантов (табл. 7). Органы-мишени – периферические нервные стволы, не содержащие энзимов метаболизма, и легкие с высокой метаболической активностью. Общее между ними то, что они не в состоянии преобразовать токсическое химическое вещество, вызывающее их повреждение. Основа для развития токсического процесса – поступление с притекающей кровью большого количества метаболита, активный захват метаболитов, недостаточность механизмов детоксикации, высокая чувствительность клеток органа к метаболиту, недостаточность механизмов репарации повреждений.

Трансформация металлов. Металлы при поступлении в организм могут многократно изменять свою форму. В организме они существуют в виде комплексов с белками, нуклеиновыми кислотами. Исключение составляют щелочные и щелочно-земельные металлы, находящиеся в ионной форме или в форме легкогидролизуемых комплексов. В то же время металлы активно соединяются с биокомплексами – ОН, СООН, РОЗН, лимонной кислотой. В реакции соединения с аминокислотами вступают ртуть, медь, никель, свинец, цинк, кадмий, кобальт, марганец, магний, кальций, барий. В реакции взаимодействия через SH-группы вступают мышьяк, ртуть, серебро, свинец, кадмий, цинк, кобальт, а через СООН-группы – медь, никель, цинк, магний, кальций.

Например, токсикодинамика отравлений мышьяком включает блокирование сульфгидрильных групп ферментных белков (тиоловый яд). Мышьяк блокирует фермент пириват дегидрогеназу, что снижает образование ацетил-СоА и концентрацию циклически активной лимонной кислоты. При этом образование АТФ также снижается за счет уменьшения глюконеогенеза. В то же время мышьяк блокирует ферменты глутатион-редуктазу, глутатионсиктетазу, глюкозофосфатдегидрогеназу, что снижает образование глутатиона. В итоге происходит замедление метаболизма мышьяка в организме.

Ртуть, попадая в кровь, частично связывается с белками плазмы и форменными элементами. Липофильность органических соединений ртути приводит к тому, что эти органические соединения избирательно

накапливаются в богатых липидами тканях, в частности в нервной системе.

Свинец при попадании в желудочно-кишечный тракт всасывается в кровь из желудка и тонкого кишечника, причем желудочный и кишечный соки повышают растворимость и всасываемость солей этого металла. При этом свинец поступает в печень, кровяное русло, частично выводится из организма с желчью. В крови коллоидный фосфат свинца связывается с белками и γ -глобулином эритроцитов.

Свинец угнетает синтез гемаглобина, повреждает генетический материал, оказывает токсическое действие на нервную систему, сосуды, почки. Он нарушает синтез порфиринов, блокирует дегидратазу, подавляет активность SH-содержащих ферментов, угнетает окислительное декарбоксилирование пировиноградной и окисление жирных кислот. Все это приводит к нарушению энергетических процессов клетки, белкового, углеводного, липоидного и витаминного обменов.

Накопление металлов в организме происходит в виде комплексов во многих тканях и органах. Эти комплексы в большинстве случаев специфичны. Напр., уран образует прочные комплексы с аминокислотами, откладывается в тканях и органах, содержащих карбонильные и фосфорильные (PO) группы. Металлопротеидный комплекс свинца в печеночных клетках содержит глютаминовую и аспарагиновую кислоты, а в клетках почек – глицин, треонин, аланин, цистеин, глютамин, аспарагин (аминокислоты).

Металлы, имеющие переменную валентность, в организме окисляются и восстанавливаются. Биологическому окислению подвергаются уран и плутоний. Так, четырехвалентный плутоний переходит в шестивалентный. Многовалентные мышьяк, селен, хром, ванадий, марганец и свинец могут восстанавливаться до трехвалентного состояния и при этом легко комплексоваться с белками. Пятивалентный мышьяк (As_5) в тканях медленно восстанавливается до более токсичного трехвалентного (As_3). Мышьяковистый водород, поступив в кровяное русло, проникает в эритроциты и взаимодействует с кислородом оксигемоглобина, окисляясь до мышьяковистого ангидрида. Промежуточный продукт метаболизма – коллоидный мышьяк – оказывает гемостатическое действие. После распада эритроцитов образуется мышьяковистая кислота. Селен, теллур, сера вступают в реакции метилирования; при этом образуются летучие диметилловые производные, удаляемые из организма [1].

Особенности метаболической трансформации. Протекание метаболических реакций в организме однотипно для млекопитающих, но име-

ются исключения. Например, реакции ацетилирования ароматических аминов не отмечаются у собак, а глюкорониды не образуются у кошек. А реакция глютаминовой конъюгации, отличаемая у человека, отсутствует у других млекопитающих, кроме шимпанзе.

Скорость метаболической трансформации токсических веществ изменяется в зависимости от вида, возраста и пола млекопитающих. В.А. Филов показал, что константа скорости реакции гидролиза бутилацетата кровью человека (0,025) и животных (0,01-0,2) различна и отличается на несколько порядков. Скорость превращения бензола в гомогенатах печени человека и животных составляет соответственно 1,27 и 1,07- 1,4 мкг/г в час [5].

В молодом возрасте токсический эффект проявляется быстрее и более агрессивен, что связано с недостаточной активностью микросомальных ферментов. Женские особи более чувствительны к действию токсических веществ, чем мужские. Это связано с тем, что мужские половые гормоны, усиливают деятельность микросомальных ферментов.

Кейс-задания

1. Описать механизмы биологической трансформации химических веществ в организме. Привести примеры.
2. Описать механизмы трансформации металлов в организме. Привести примеры.

Контрольные вопросы

1. Дайте характеристику метаболической трансформации токсических веществ.
2. Охарактеризуйте фазы метаболизма токсических веществ.
3. Охарактеризуйте механизм метаболизма токсических веществ в печени.
4. Охарактеризуйте первую фазу механизма метаболизма токсических веществ в печени.
5. Охарактеризуйте вторую фазу механизма метаболизма токсических веществ в печени.

Практическая работа №9

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

Цель работы – изучить классификацию технических жидкостей и оценить их токсичность

Теоретические сведения

Технические жидкости используют в качестве растворителей, антифризов, горючих, сырья для получения других продуктов и т.д. Многие из технических жидкостей высокотоксичны и при определенных условиях могут вызвать как острые, так и хронические отравления организма. Отравления могут носить профессиональный характер и возникать вследствие нарушений правил техники безопасности. Возможны также бытовые отравления – прием технических жидкостей внутрь по ошибке или преднамеренно с целью опьянения. Наиболее часто встречаются и тяжело протекают острые отравления такими веществами, как этиленгликоль и его производные, хлорированные углеводороды (дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен), метиловый спирт, средние и высшие спирты.

1. Острые отравления этиленгликолем и его эфирами.

Этиленгликоль (ЭГ) – двухатомный спирт, $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$, входит в состав различных незамерзающих жидкостей (антифриз), таких как 40, В-2 40П, ГГ-1, и др., применяется также в качестве тормозных жидкостей, например, жидкости ГДТ-22, "Нева", имеющие зеленоватый цвет. Тормозные жидкости красного цвета, как правило, не содержат этиленгликоль. Отравления этиленгликолем нередко носят групповой характер и сопровождаются высокой (30-50%) летальностью.

Этиленгликоль представляет собой бесцветную или желтоватую сладковатую сиропобразную жидкость. Кипит при температуре $+194^\circ\text{C}$, замерзает при -12°C . Водные растворы этиленгликоля замерзают при более низких температурах. Ингаляционных отравлений этиленгликолем не бывает, так как летучесть его при обычной температуре недостаточна для создания в воздухе токсических его концентраций. Смертельная доза этиленгликоля составляет около 80-100 мл.

Эфиры этиленгликоля (целлозольвы) также используются в качестве технических жидкостей. Наибольшее распространение имеют монометиловый и моноэтиловый эфиры (метил- и этилцеллозольвы). Применяются в чистом виде или в форме водных растворов. Используются как раство-

рители, антикристаллизационные добавки к моторным топливам, (последние преимущественно в виде жидкости "И", содержащей ЭЦ, а также "ИМ" - равнообъемные смеси этилцеллозольва и метанола). В отличие от этиленгликоля, они обладают достаточно высокой летучестью и способны вызывать не только пероральные, но и ингаляционные отравления. Целлозольвы, особенно метиловый, обладают большей токсичностью, чем ЭГ.

Механизм отравлений. Этиленгликоль быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, определяется в крови уже через 5-15 минут после приема внутрь, максимальная концентрация достигается в крови через 2-5 часов. Максимальное удаление этиленгликоля и продуктов его метаболизма происходит в первые двое суток после отравления. Этиленгликоль и продукты его метаболизма являются осмотически активными веществами, проникают в клетки и вызывают их гидropические изменения.

Этиленгликоль подвергается в организме окислению до углекислоты и воды с образованием высокотоксичных промежуточных продуктов – гликолевого альдегида, гликолевой, глиоксильной, щевелевой и других кислот.

Особенно токсичен гликолевый альдегид, вызывающий тяжелые поражения сосудов мозга и почек, а также глиоксильная кислота, являющаяся мощным агентом, разобщающим окисление и фосфорирование. В то же время ряд авторов считает, что главную роль в токсичности этиленгликоля играет гликолевая кислота - хотя она и менее ядовита, чем другие метаболиты этиленгликоля, но её концентрация в биосредах на порядок выше, чем этих метаболитов.

Определенную роль в генезе интоксикации играет щевелевая кислота. Последняя взаимодействует с ионами кальция, при этом образуется плохо растворимый оксалат кальция. До 50% этиленгликоля и продуктов его распада удаляется через почки. Оксалаты осаждаются в стенках капилляров, в лоханках и канальцах почек, действуют непосредственно и рефлекторным путем, нарушают почечный кровоток и вызывают тяжелую токсическую нефропатию (вплоть до острой почечной недостаточности). Выраженные изменения происходят также в печени, поджелудочной железе, центральной нервной системе, сердечной мышце. Гипокальциемия способствует этим нарушениям.

Механизм действия этиленгликоля. Этиленгликоль действует как соудистый и протоплазматический яд, подавляет окислительные процессы, вызывает отек, набухание и некроз мелких сосудов, нарушает тканевое

кровообращение, сдвигает кислотно-щелочное состояние в сторону метаболического ацидоза, нарушает водно-электролитный баланс. Патогенез интоксикаций целлозольвами изучен недостаточно. Эти вещества быстро всасываются, распределяются в организме относительно равномерно, в неизменном виде удаляются преимущественно с мочой и с выдыхаемым воздухом. Подвергаются интенсивному метаболизму, преимущественно в печени. Острое отравление этиленгликолем имеет определенные периоды:

- начальный или период опьянения с возбуждением и эйфорией;
- скрытый период или период мнимого благополучия продолжительностью от 1 до 12 часов, иногда дольше;
- период основных проявлений интоксикации:
 - а) фаза преимущественно мозговых нарушений;
 - б) фаза преимущественного поражения внутренних органов или гепато-ренальная фаза;
- период обратного развития.

В начальном периоде состояние больных напоминает алкогольное опьянение. В это время этиленгликоль оказывает на организм как бы "спиртное действие" цельной молекулой. В этот период наиболее благоприятно сказывается применение противоядий и методов форсированного удаления яда из организма.

В скрытом периоде наступает улучшение состояния больного.

Затем развивается период основных проявлений интоксикации. В фазу преимущественно мозговых расстройств у больного появляются общая слабость, головокружение, шаткая походка, головная боль, эмоциональная гипертензия, расстройство координации движений, тошнота, рвота (часто многократная), озноб, боли в животе и пояснице. Затем развивается оглушение, депрессия, потеря сознания, нарушения сердечно-сосудистой деятельности и дыхания. Если больной выживает, состояние его улучшается, затем опять ухудшается в связи с нарушением функции почек и печени. Развиваются токсическая гепатопатия, нефропатия, острая почечная или печеночная недостаточность.

Больные жалуются на головные боли, боли в правом подреберье и поясничной области, жажду, отсутствие аппетита, тошноту, повторную рвоту. Одним из ранних и ведущих симптомов ОПН явление снижения количества мочи до уровня олиго- (менее 500 мл/сутки) или анурии (менее 100 мл/сутки), позднее возникают признаки уремической, водной и электролитной интоксикации. Повышается артериальное давление, постепенно прогрессирует анемия. Поражения печени проявляются диспеп-

тическими симптомами, гепатомегалией, желтухой, признаками геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатией. Подобные больные чаще всего умирают в конце первой - начале второй недели интоксикации вследствие ОПН или почечно-печеночной недостаточности, а также осложнений (дистрофия миокарда, тяжелой пневмонии и др.). Поражения почек при отравлениях этиленгликолем относят к одним из самых серьезных, так как у этих больных нередко развивается двусторонний (тотальный или сегментарный) корковый некроз почек.

Отравления целлозольвами напоминают картину интоксикаций этиленгликолем – после приема яда развивается неглубокое опьянение, затем следует латентный период и стадия выраженных проявлений с симптоматикой острого гастрита и энцефалопатии (возбуждение, атаксия, сон, кома), быстро возникает картина декомпенсированного метаболического ацидоза. Особенно тяжело протекают отравления метилцеллозольвом, нередко сопровождающиеся развитием экзотоксического шока, выраженной гепато- и нефропатии. Тяжесть отравления этилцеллозольвом преимущественно обусловлена метаболическим ацидозом. Шок, серьезные поражения паренхиматозных органов как правило не развиваются. Возможны неспецифические осложнения - дистрофия миокарда, панкреатит, пневмония и т.д.

Оказание первой помощи при отравлении этиленгликолем, его эфирами строится в соответствии с общими принципами лечения экзотоксинозов. Первостепенное значение имеет удаление невсосавшегося яда из желудочно-кишечного тракта – промывание желудка 2% раствором гидрокарбоната натрия, введение солевого (предпочтительно - сульфата магния) слабительного, очищение кишечника. Активированные угли слабо поглощают этиленгликоль, однако их применение все -таки оправдано, особенно с учетом трудности точного нозологического диагноза на догоспитальных этапах.

Антидотными свойствами по отношению к этиленгликолю обладает этанол, который, конкурируя с гликолем за алкогольдегидрогеназу, снижает продукцию токсичных метаболитов. Этанол вводится внутрь в 30% растворе (первая доза – 200 мл, затем через 3-4 часа 50–100 мл этого раствора) или внутривенно (5% на 5% растворе глюкозы из расчета 1,5-2г алкоголя на кг массы тела в сутки). Длительность применения этанола – до 2-3 суток. В последнее время рекомендуются вместо этанола другие ингибиторы алкогольдегидрогеназы (4-метилпиразол, амид изовалериановой кислоты), однако их использование требует дальнейшего клинического изучения. Для уменьшения гипокальциемии показано введение 10-

20 мл 10% хлорида или глюконата кальция, а с целью образования растворимого и не повреждающего почки оксалата магния 10 мл 25% раствора серноокислой магнезии.

Одно из ведущих мест в терапии отравлений ЭГ занимают методы выведения всосавшегося яда. В качестве базисного используется форсированный диурез, который, учитывая кислый характер метаболитов яда, должен проводиться с ощелачиванием. Из мочегонных средств предпочтительнее салуретики (лазикс, фуросемид), так как осмодиуретики (мочевина, маннитол) могут способствовать усилению дегенеративных изменений в почках.

Основным методом детоксикации является гемодиализ (ГД) и гемодиализация (при тяжелых отравлениях) с помощью искусственной почки. Оптимальные сроки его применения – первые сутки с момента приема яда, однако ГД следует использовать и на вторые сутки и в начале третьих суток, поскольку ЭГ и его метаболиты могут и в эти сроки присутствовать в организме. Ведущее положение гемодиализа среди методов этиотропной терапии интоксикации диктует необходимость возможно более быстрой доставки пострадавших в соответствующее лечебное учреждение. Выраженные формы отравлений ЭГ закономерно сопровождаются декомпенсированным метаболическим ацидозом, поэтому оправдано раннее назначение гидрокарбоната натрия (внутрь по 3-6 г через 3-4 часа или внутривенно 500-1000 мл 4% раствора).

Лечение острых отравлений целлозольвами осуществляется в целом так же, как терапия интоксикаций этиленгликолем. При отравлениях этими ядами особенно важна коррекция метаболического ацидоза, нередко достигающего степени, несовместимой с жизнью. При отравлениях метилцеллозольвом важен также постоянный контроль за гемодинамикой, применение средств профилактики и терапии экзотоксического шока, нефро- и гепатопротекторов.

2. Острые отравления хлорированными углеводородами.

Острые отравления хлорированными углеводородами (дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен, хлороформ и тетрахлорэтилен) проявляются в виде крайне тяжелых поражений, что вызывает высокую летальность. Несмотря на различия в химической структуре, перечисленные хлорированные углеводороды обладают сходными физико-химическими свойствами. Это жидкости, относительно легко испаряющиеся, с характерным сладковатым запахом, тяжелее воды, пары их – тяжелее воздуха. При соприкосновении с открытым пламенем, нагретым металлом они разлагаются с образованием фосгена. Особенно опасны в

этом отношении трихлорэтилен и тетрахлорэтилен, выделяющие фосген даже при воздействии на них солнечного света. Эти обстоятельства надо помнить и учитывать, как условия, способствующие развитию интоксикации.

Хлорированные углеводороды применяют как растворители, очищающие и обезвреживающие средства при обслуживании техники и во время хозяйственных работ. Дихлорэтан может использоваться при склеивании пластмасс, кино- и фотопленок. Четыреххлористый углерод применяют для обработки кислородных магистралей, он содержится также в некоторых системах для тушения пожаров. Трихлорэтилен и тетрахлорэтилен являются составными компонентами средств химической чистки одежды, металлоизделий и т.д.

Токсическое действие различных хлорированных углеводородов также обладает определенным сходством. Они хорошо растворяются в липидах, поэтому легко проникают в организм и быстро распределяются в нем. Отравления возможны при вдыхании паров, проглатывании яда и всасывании через кожу. Все соединения этой группы обладают умеренно выраженным местным раздражающим действием и способны вызывать дерматит, конъюнктивит, ларинготрахеит, гастроэнтерит и т.д. При контакте с хлорированными углеводородами ощущается резкий сладковатый характерный запах, который, однако быстро притупляется. Все они обладают выраженным наркотическим действием.

При отравлениях хлорированными углеводородами особенно сильно поражаются центральная нервная система, паренхиматозные органы, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система. Этиловый спирт усиливает токсическое действие четыреххлористого углерода. Все яды этой группы резко повышают чувствительность миокарда к адреналину и адренормиметикам.

Хлорированные углеводороды быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, в легких, и в ближайшие минуты их можно определить в крови. Хорошо известны факты, когда через несколько минут после вдыхания паров галоидуглеводородов или их приема внутрь человек терял сознание и у него развивалась резко выраженная клиническая картина интоксикации. Значительные количества яда скапливаются в жировой ткани. Выделение неизмененных хлорированных углеводородов происходит в основном через легкие, при пероральном отравлении – через желудочно-кишечный тракт. Водорастворимые метаболиты удаляются с мочой. Большинство хлорированных водородов исчезают из крови в течение нескольких часов – суток. Жировые депо очищаются от яда значи-

тельно медленнее, чем кровь. Смертельные дозы при приеме внутрь составляют 20-30 мл для четыреххлористого углерода и дихлорэтана, 30-80 мл для три- и тетрахлорэтилена и хлороформа. Нейротоксичность наиболее характерна для трихлорэтилена, а способность повреждать паренхиматозные органы - для четыреххлористого углерода. Хлорированные этилены повреждают печень и почки слабее, чем хлорпроизводные метана и этана.

Механизм отравлений. Токсичность хлорированных углеводородов обуславливается как действием целой молекулы (неспецифическое или неэлектролитное действие), так и продуктами их биотрансформации (специфический тип действия).

Неспецифическое действие обусловлено физико-химическими свойствами хлорированных углеводородов, их высокой липоидотропностью и проявляется их способностью вызывать наркоз, подавлять активность внутриклеточных энзимов и сократительную функцию миокарда. Главное значение в патогенезе неэлектролитного действия принадлежит дезорганизации деятельности центральной нервной системы с вторичными изменениями гемодинамики и внешнего дыхания (паралич жизненно-важных центров, депрессия миокарда, обструктивные нарушения вентиляции легких). Этот тип поражения особенно характерен для тетрахлорэтилена и трихлорэтилена. Определенную роль в токсичности трихлорэтилена играют также его метаболиты - трихлорэтанол и трихлоруксусная кислота.

Токсичность четыреххлористого углерода и дихлорэтана в значительной мере связана с их метаболическими повреждениями в организме. Так, в процессе метаболизма четыреххлористого углерода (CCl_4) образуется активный трихлорметильный радикал (CCl_3), который повреждает клеточные мембраны и стимулирует в них перекисное окисление липидов. "Мембранный дефект" приводит к резкому нарушению проницаемости в субклеточных образованиях - микросомах, митохондриях, лизосомах с накоплением в них ионов Ca^{++} . При повреждении лизосом в цитоплазму поступают мощные протеолитические ферменты, усугубляющие повреждения. Происходят тяжелые нарушения метаболизма углеводов, белков, жиров. Накопление нейтральных липидов в цитоплазме клеток вызывает их жировую дистрофию.

Поражение центральной нервной системы, токсический шок, коагулопатия являются основными причинами летальных исходов в ранние сроки после отравления. Позднее такими факторами становятся острая печеночная или печеночно-почечная недостаточность.

Ингаляционные поражения обычно возникают при разгерметизации систем их циркулирования, пожарах, массивных проливах и т.д. Очень опасна работа без средств защиты, в закрытых, плохо вентилируемых пространствах, при чистке емкостей, цистерн, баков, где скапливаются пары галогеноводородов.

В клинической картине ингаляционных отравлений четыреххлористым углеродом можно выделить несколько периодов: начальный, относительного благополучия или скрытый период, период выраженных симптомов интоксикации, его еще часто называют периодом печеночно-почечной недостаточности, периоды восстановления и последствий. Начальный период характеризуется наркотическим действием яда. Пострадавшие ощущают запах тетрахлорметана и сладковатый вкус во рту, могут возникать явления нерезкого раздражения верхних дыхательных путей. Интенсивность наркотического действия зависит от концентрации четыреххлористого углерода в воздухе и варьирует от легких астенических явлений (слабость, головокружение, головная боль, состояние, напоминающее опьянение) до значительных психических сдвигов, сопора и глубокой комы.

Острые ингаляционные отравления дихлорэтаном протекают в целом легче, чем пероральные. Поражения печени и желудочно-кишечного тракта при них выражены обычно слабее, но начальные нарушения функций центральной нервной системы - весьма значительны.

Картина острых отравлений трихлорэтиленом в общих чертах сходна с проявлениями интоксикаций четыреххлористым углеродом и дихлорэтаном. В сравнении с ними трихлорэтилен отличается большей нейро- и кардиотоксичностью, но меньше повреждает другие внутренние органы. В ранние сроки после приема яда и в более отдаленное время часто встречаются кардиальные проявления интоксикации: сердцебиения, неприятные ощущения в области сердца, тахикардия, экстрасистолия и другие расстройства, вплоть до фибрилляции желудочков. Характерным для отравлений трихлорэтиленом считается поражение чувствительных ветвей тройничного нерва с гиперестезией кожи лица, передних отделов языка, снижением или исчезновением вкусовых и обонятельных ощущений, подавлением рефлексов со слизистой носа и роговицы.

Высокая токсичность хлорированных углеводородов и отсутствие антидотов ведет к тому, что успех лечения в значительной мере определяется прекращением их дальнейшего поступления в организм и максимально ранним и полным их удалением. При пероральном отравлении необходимо вызвать рвоту, провести зондовое промывание желудка и

очистить кишечник. Опыт показывает, что более эффективным является введение 30-50г. активированного угля в сочетании с соевым слабительным. После промывания желудка дают солевое слабительное и назначают сифонную клизму. Введение растительных и животных масел, питье молока противопоказаны. Эти масла, легко всасываясь, увлекают с собой растворившийся в них яд.

При ингаляционных отравлениях необходимо быстро удалить пострадавшего из загрязненной атмосферы, сменить бельё и обмундирование, удалить яд с кожных покровов и слизистых оболочек.

Необходимо помнить, что пары хлорированных углеводородов вытесняют воздух из плохо вентилируемых помещений, поэтому спасательные работы в них следует проводить в изолирующих противогазах.

3. Острые отравления метиловым спиртом

Метиловый спирт (СН ОН метанол, древесный спирт) представляет собой бесцветную прозрачную жидкость по вкусу и запаху напоминающую этиловый спирт. Поэтому его путают с этиловым спиртом и выпивают с целью опьянения. Метанол применяется в качестве растворителя и как один из компонентов моторного и ракетного топлива. Как правило, отравление происходит при приеме метанола внутрь. Значительно реже и менее выраженная интоксикация возникает при вдыхании паров метилового спирта и при поступлении его через кожу. Отмечается различная индивидуальная чувствительность людей к метанолу. Смертельная доза составляет около 100 мл при приеме внутрь. Расстройства зрения могут возникать и от меньших доз – 30-50 мл. Летальность при групповых отравлениях, особенно при несвоевременной и недостаточной медицинской помощи, достигает 40% и более.

Метиловый спирт быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, но медленно окисляется и выводится из организма в течение 5-8 суток. При повторных приемах яд может кумулироваться. Окисление метанола происходит с образованием формальдегида и муравьиной кислоты.

Около 70% введенного в организм метанола удаляется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Остальные 30% окисляются с образованием формальдегида и муравьиной кислоты и выделяются с мочой. Всосавшийся метанол и продукты его окисления в организме в течение нескольких дней выделяются слизистой оболочкой желудка и вновь всасываются в кишечнике. Поэтому ряд авторов рекомендует повторные промывания желудка или непрерывное его промывание через 2-х ходовый зонд.

Метанол относится к нервно-сосудистым и протоплазматическим ядам, вызывает нарушение окислительных процессов, гипоксию и ацидоз. Характерны избирательность поражения различных отделов нервной системы. Наиболее чувствительны к яду зрительный нерв и сетчатка глаза.

В токсическом эффекте метанола можно выделить двухфазность действия. В начальном периоде (1-я фаза) метанол воздействует на организм целой молекулой и оказывает преимущественно наркотическое действие. В последующем (II-я фаза) проявляется вредное воздействие формальдегида и муравьиной кислоты с дистрофическими и атрофическими изменениями сетчатки и зрительного нерва.

Выделяют периоды: опьянения, скрытый или относительного благополучия (продолжительность от нескольких часов до 1-2 суток), основных проявлений интоксикации, обратного развития.

При легкой степени отравления после скрытого периода появляется общее недомогание, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, боли в животе. Часто присоединяются расстройства зрения: "туман перед глазами", "мелькание", "потемнение в глазах". Продолжительность этих расстройств обычно 2-3 дня.

Лечение. 1. Повторное промывание желудка или длительное орошение его через двухканальный зонд.

2. Назначение этилового спирта внутрь (200 мл 30%-го раствора, затем - повторно по 50 мл через 3-4 часа). Этиловый спирт конкурирует с метанолом за ферменты (алкогольдегидрогеназа, каталаза), вследствие чего нарушается метаболизм метилового спирта и образование более токсичных продуктов. Клиническим критерием достаточности дозы этанола является состояние легкого алкогольного опьянения. Этиловый спирт приходится применять на протяжении всего времени, пока еще определяется метиловый спирт в крови. При невозможности приема этанола внутрь, его назначают внутривенно.

3. Большие дозы фолиевой кислоты (1-2 мг/кг внутрь в 1-2 сутки) с целью ускорения метаболизма токсических одноуглеродных соединений, образующихся в процессе метаболизма метанола (особенно муравьиной кислоты).

4. Симптоматическая терапия, восполнение дефицита витаминов, борьба с ацидозом. По показаниям - стероидные гормоны.

5. С целью активного удаления всосавшегося яда производят форсирование диуреза, гемодиализ. Последний метод используется обычно при тяжелых отравлениях, он наиболее эффективен. Гемосорбция при отрав-

лениях метанолом недостаточно эффективна и не заменяет гемодиализ. Хороший результат дает сочетание форсированного диуреза с назначением этилового спирта.

Кейс-задания

1. Создать таблицу физико-химических свойств этиленгликоля, хлорированных углеводов, метилового спирта.
2. Написать химическую реакцию разложения этиленгликоля в организме.
3. Составить схему острого отравления этиленгликолем, хлорированными углеводородами, метиловым спиртом.
4. Составить схему оказания первой помощи при остром отравлении:
 - а) этиленгликолем;
 - б) эфирами этиленгликоля;
 - в) хлорированными углеводородами;
 - г) метиловым спиртом.

Контрольные вопросы

1. Характеристика технических жидкостей с позиций безопасности.
2. Механизмы отравления техническими жидкостями.
3. Правила оказания первой помощи при острых отравлениях техническими жидкостями.
4. Мероприятия по предупреждению воздействия технических жидкостей на организм.

ТЕСТЫ ПО КУРСУ «ТОКСИКОЛОГИЯ»

1. Яды не попадают в организм:

- А) через волосяные фолликулы;
- Б) через желудочно-кишечный тракт;
- В) внутримышечно;
- Г) через дыхательные пути.

2. Период от начала снижения концентрации яда в крови до полного очищения от него называется:

- А) период резорбции;
- Б) период элиминации;
- В) период полураспада;
- Г) период выведения.

3. Первая клиническая стадия острых отравлений, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной вызывать специфическое действие называется:

- А) токсикогенная;
- Б) соматогенная;
- Г) начальная;
- Д) мутагенная.

4. Основные органы, через которые выводятся яды:

- А) почки;
- Б) печень;
- В) легкие;
- Г) сердце.

5. В окружающей среде химикаты не претерпевают превращения:

- А) абиотические;
- Б) фотохимические;
- В) биотические;
- Г) каталитические.

6. Распределение токсических веществ в организме зависит:

- А) от количества циркулирующей крови;
- Б) от времени;
- В) от концентрации;
- Г) от давления.

7. Количество стадий острого отравления:

- А) 1;
- Б) 2;
- В) 3;
- Г) 4.

8. К механизмам действия яда на организм не относятся:

- А) резорбтивное;
- Б) местное;
- В) рефлекторное;
- Г) пространственное.

9. В качестве биоиндикаторов не применяют:

- А) крот;
- Б) шпинат;
- В) дафнии;
- Г) кролик.

10. Химические соединения, применяемые в с/х для борьбы с клещами называются:

- А) пестициды;
- Б) акарициды;
- В) инсектициды;
- Г) репелленты.

11. Кислородным голоданием, возникающим при остром отравлении, называется:

- А) асфиксия;
- Б) гипоксия;
- В) анорексия;
- Г) булимия.

12. В теоретическую токсикологию не входит:

- А) токсикодинамика;
- Б) токсикокинетика;
- В) токсикометрия;
- Г) токсикология отравлений.

13. Процесс обезвреживания ядов и ускорения их выделения из организма называется:

- А) интоксикация;
- Б) детоксикация;
- В) кумуляция;
- Г) ассимиляция.

14. Факторы окружающей среды, влияющие на токсичность:

- А) температура;
- Б) pH;
- В) влажность воздуха;
- Г) растворенный кислород.

15. Способность металла проникать в клетку и реагировать с молекулой ДНК, приводя к хромосомным нарушениям клетки называется:

- А) канцерогенез;
- Б) биогеоценоз;
- В) некроз;
- Г) токсикоз.

16. Снизить содержание радионуклидов в пище можно:

- А) варка;
- Б) увеличение жирности молочных продуктов;
- В) измельчение;
- Г) тщательное мытье.

17. Связи яда с рецепторами бывают:

- А) ионные;
- Б) ковалентные;
- В) вандерваальсовы;
- Г) металлические.

18. Концентрация яда в крови, при которой обнаруживаются первые симптомы отравления называется:

- А) пороговая концентрация;
- Б) критическая концентрация;
- В) смертельная концентрация;
- Г) условная смертельная концентрация.

19. Токсический эффект – результат взаимодействия:

- А) времени;
- Б) организма;
- В) давления;
- Г) количества вещества.

20. Топливо, растворители, красители, хладагенты, химические реагенты, пластификаторы и др. относят к:

- А) промышленные яды;
- Б) лекарственные препараты;
- В) пестициды;
- Г) боевые отравляющие вещества.

21. Вещества, ПДК которых меньше 0,1 мг/м относят:

- А) малотоксичным;
- Б) высокотоксичным;
- В) чрезвычайно токсичным;
- Г) умеренно токсичным.

22. Тип комбинированного действия, при котором совместный его эффект превышает сумму эффектов каждого из веществ, входящих в комбинацию, при их изолированном воздействии на организм называется:

- А) аддитивное действие;
- Б) синергическое действие;
- В) потенцирование;
- Г) независимое совместное действие.

23. Область распространения на земной поверхности каких-либо явлений, тех или иных видов животных и растений, полезных ископаемых и т.п. называется:

- А) ареал;
- Б) биота;
- В) таксон;
- Г) семейство.

24. Повреждение наследственного аппарата это:

- А) нарушение зрения;
- Б) тератогенез;
- В) нарушение координации движения;
- Г) мутагенез.

25. В классификацию ядов по цели применения входит:

- А) пестициды;
- Б) комплексы;
- В) биологические яды;
- Г) лекарственные препараты.

26. Реакция со стороны рецепторов верхних дыхательных путей – ощущение запаха, раздражение слизистых оболочек, задержка дыхания и т.п., возникающая при кратковременном воздействии вредных веществ называется:

- А) местное действие;
- Б) рефлекторное действие;
- В) резорбтивное действие;
- Г) резистентность.

27. Замыкание цепи углеродных атомов, введение галогенов в молекулу органического соединения, введение в молекулу нитро- (NO_2), нитрозо- (NO) и аминогрупп (NH_2), двойных связей способствуют:

- А) уменьшению токсичности яда;
- Б) усилению токсичности яда;
- В) не влияют на токсичность.

28. Самой прочной связью яда с рецептором является:

- А) ковалентная;
- Б) ионная;
- Г) ванн-дерваальсовая;
- Д) водородная.

29. Самый быстрый способ попадания яда в организм:

- А) дыхательная система;
- Б) кожа;
- В) желудочно-кишечный тракт.

30. Действие ксенобиотиков на организм не проявляется в виде:
- А) лихорадки;
 - Б) дистрофии в почках, печени и т.д.;
 - В) аллергии;
 - Г) расстройства пищеварительного тракта.
31. Ведущим фактором при распределении яда в организме является:
- А) возрастной;
 - Б) временной;
 - Г) лечебный;
 - Д) концентрационный.
32. К методам детоксикации относятся:
- А) вызывание рвоты;
 - Б) промывание желудка;
 - В) форсированный диурез;
 - Г) увеличение потоотделения.
33. К видам гипоксии не относится:
- А) экзогенная;
 - Б) тканевая;
 - В) циркуляторная;
 - Г) комплексная. 33
34. Меркуриализм – заболевание, вызванное:
- А) метанолом;
 - Б) ртутью;
 - В) курением.
35. Поток положительно заряженных атомов гелия называется:
- А) α -излучение;
 - Б) γ -излучение;
 - В) β -излучение.

36. Экологическое законодательство включает в себя:

- А) Водный кодекс РФ;
- Б) Воздушный кодекс РФ;
- В) Конституцию РФ;
- Г) Градостроительный кодекс РФ.

37. Связывание ядов в организме происходит:

- А) под воздействием высокой температуры;
- Б) после добавления противоядия;
- В) в результате образования комплексов с белками и т.д.

38

- А) стадия канцерогенеза;
- Б) обмен веществ;
- Г) направление в архитектуре и градостроительстве;
- Д) процесс образования метастазов.

39. Накопление вызванных ядом изменений в организме называется:

- А) функциональной кумуляцией;
- Б) материальной кумуляцией;
- В) суммацией;
- Г) ассимиляцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Занько, Н.Г. Медико-биологические основы безопасности жизнедеятельности [Текст] : учеб. : рек. УМО / Н. Г. Занько - М : Академия, 2010. - 288 с.

2. Мирошниченко, А.Н. Медико-биологические основы безопасности жизнедеятельности [Текст] : учеб. пособие : Рек. Дальневост. регион. УМЦ / А. Н. Мирошниченко. - Благовещенск : Изд-во Амур. гос. ун-та, 2012. - 156 с.

3. Мирошниченко, А.Н. Основы токсикологии в безопасности жизнедеятельности [Текст] : учеб. пособие / А.Н. Мирошниченко . - Благовещенск : Изд-во Амур. гос. ун-та, 2004, 2009. - 136 с.

4. Вредные вещества в промышленности [Текст] : в 3 т: справ. для химиков, инженеров и врачей / под общ. ред. Н. В. Лазарева и Э. Н. Левиной. Т. 1 : Органические вещества. - 1996. - 590 с.

5. Вредные вещества в промышленности [Текст] : в 3 т.: справ. для химиков, инженеров и врачей / под общ. ред. Н. В. Лазарева и Э. Н. Левиной. Т. 2 : Органические вещества. - 1996. - 623 с.

6. Вредные вещества в промышленности [Текст] : в 3 т.: справ. для химиков, инженеров и врачей / под общ. ред. Н. В. Лазарева и И. Д. Гадаскиной. Т. 3 : Неорганические и элементарорганические соединения. - 1997. - 607 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Сравнительная токсичность для белых мышей
при внутрибрюшинном введении веществ

Вещество	Источник	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	10000
Галлия сульфат	Соль	35000
Атропин	Растения	90000
Метанол	Синтетический	1000000

Таблица 2

Соотношение концентраций в моче и плазме крови (моча/плазма) некоторых
органических соединений

Вещество	Моча/плазма
Алифатические углеводороды	0,07-0,09
Хлорированные углеводороды	0,1-1
Кетоны	1-1,3
Алифатические спирты	1-1,3
Гликоли	3-5
Эфиры полигликолей	40-70
Динитро-о-крезол	0,2
Трихлоруксусная кислота	3
Конъюгированные фенолы	300

Таблица 3

Реакции метаболизма токсикантов и локализация энзимов
внутри гепатоцита (I и II фазы)
I-я ФАЗА МЕТАБОЛИЗМА

ТИП РЕАКЦИИ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ
1. Окисление:	
Гидроксилирование	микросомы
Декарбоксилирование	микросомы
Образование оксидов	микросомы
Десульфуривание	микросомы
Дегалогенирование	микросомы
Окисление спиртов	микросомы, цитозоль
Окисление альдегидов	цитозоль
2. Восстановление:	
Восстановление альдегидов	цитозоль
Азо-восстановление	микросомы
Восстановление нитросоединений	микросомы, цитозоль
3. Гидролиз:	
Расщепление эфиров	микросомы, цитозоль
Расщепление амидных связей	микросомы, цитозоль

2-я ФАЗА МЕТАБОЛИЗМА

ТИП РЕАКЦИИ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ
Конъюгация с глюкуроновой кислотой	микросомы
Конъюгация с сульфатом	цитозоль
Ацилирование	микросомы, цитозоль
Конъюгация с глутатионом	цитозоль
Метилирование	цитозоль

Основные реакции конъюгации токсикантов

Реакция	Присоединяемый агент	Функциональная группа ксенобиотика
А. Реакции, протекающие при участии активированных форм присоединяемых агентов		
Конъюгация с глюкуроновой кислотой	УДФ-глюкуроновая кислота	-ОН; -СООН; NH ₂ ; -NR ₂ ; -SH; -СН
Конъюгация с глюкозой	УДФ-глюкоза	-ОН; -SH; СООН; =NH
Сульфатация	ФАФС	-ОН; -NH ₂ ; -SH
Метилирование	S-аденозилметионин	-ОН; -NH ₂
Ацелирование	Ацети-КоА	-ОН; -NH ₂
Детоксикация цианида	Сульфон-сульфид	-CN
Б. Реакции, протекающие при участии активированных форм ксенобиотиков		
Конъюгация с глутатионом	Глутатион	Аренокси́ды; эпокси́ды; галогенированные алкильные и арильные углеводороды
Конъюгация с аминокислотами	Глицин; глутамин; орнитин; таурин; цистеин	-СООН

Таблица 5

Классификация токсикантов по способу биотрансформации – модель № 1

Соединения	Орган-мишень	Энзимы	Метаболиты	Эффект
Ароматические амины: бензидин α -нафтиламин	мочевой пузырь, печень	ПО*, NAT* СТ*, P-450	диимины свободные радикалы	канцерогенез
Арилгидроксамовые кислоты: ацетаминофлюорен	печень	P-450, СТ*	N,О-сульфэфиры	канцерогенез
биспиридины: паракват дикват	легкие, печень	ФПП*	свободные радикалы	повреждение органа
Фураны: 3-метилфуран	легкие, печень, почки	P-450	эпоксиды	повреждение органа
Галогеналканы: а) галотан, CCl ₄	легкие, печень, почки	P-450	радикалы	повреждение органа
б) CHCl ₃ трихлорэтан	печень, почки	P-450	ацил-галогень	повреждение органа
в) дихлорэтан дибромэтан	легкие, кишечник, яички	GST	ионы эпи сульфониума	канцерогенез
Галогеналкены: дихлорэтилен трихлорэтилен	легкие, печень, почки	P-450	ацилгалогены альдегиды эпоксиды	повреждение органа канцерогенез
Галогенсодержащие ароматические соединения: бромбензол хлорбензол ПГБФ	легкие, печень, почки	P-450	ареноксиды хиноны	повреждение органа
Гидразины: диметилгидразин	печень, кишечник	P-450, ФМО	диазометан метил-радикал ионы диме тил- диазониума	канцерогенез

Соединения	Орган-мишень	Энзимы	Метаболиты	Эффект
Нитрозамины: диметилнитрозамин	печень, желудок, легкие	P-450	ион- метилди азониум	канцерогенез
ПАУ: бенз(а)пирен	легкие, кожа, молочная железа	P-450 ПО*, ЭГ*	ареноксид хиноны	канцерогенез, повреждение органа
Пирролины: монокроталин	печень	P-450	пирролы	канцерогенез
Сульф-тионовые со- единения: тиоацетамид сероуглерод	печень, легкие	P-450 ФМО	S-оксиды S,S-диоксиды атомарная се ра	канцерогенез, повреждение органа
Нитроароматические соединения: нитрофурантион	легкие, печень	ФПР	радикалы	повреждение органа

*ПО – пероксидаза, NAT – амин-N-ацетилтрансфераза, CT – сульфотрансфераза, ФПР – флавопротеинредуктаза, ЭГ – эпоксигидраза.

Таблица 6

Классификация токсикантов по способу биотрансформации – модель № 2

Соединения	Первичн. токс. метаболит	Орган- мишень (энзимы)	Токсичный метаболит	Эффект
Ароматические углеводороды: бензол	фенол гидрохиноны катехолы	клетки костного мозга (МП*)	хиноны	повреждение клеток
Галогеналканы: гексхлорбутадие	конъюгат глутатиона	почки (ГТП*, ДП*, Л*)	тионацил- галоиды тиокетоны	повреждение органа
Нитроароматические соединения: 2,6-динитротолуол	динитробензи ловый спирт глюкурониды	печень (P-450, CT)	гидроксила мины S-эфиры	канцерогенез

*ГТП – глутамилтранспептидаза, ДП – дипептидаза, Л – β-лиаза, МП – миелопероксидаза.

Классификация ксенобиотиков по способу биотрансформации – модель №3

Соединения	Орган биоактивации (энзимы)	Метаболиты	Орган-мишень	Эффект
Алканы: гексан	печень (P-450, АДГ*)	2,5-дикетоны	нервные стволы	повреждение органа
Ароматические амины: α -нафтиламин	печень (P-450, ФМО, УДФГТ)	N-глюкурониды	эпителий мочевого пузыря	канцерогенез
Гликоли: этиленгликоль	печень (АДГ, АлДГ*)	оксалат	почечные каналцы	повреждение органа
Галогеналкены: винилхлорид	гепатоциты (P-450)	эпоксид	эндотелий сосудов печени	канцерогенез
Гидразины: диметилгидразин	гепатоциты (P-450)	диазометан	эндотелий сосудов печени	канцерогенез
N-нитрозамины: диметилнитрозамин	гепатоциты (P-450)	α -гидрокси-N-нитрозамины	эндотелий сосудов печени	канцерогенез
Пирролины: пирролизидиновые алкалоиды	печень (P-450)	пирролы	эндотелий сосудов легких	повреждение органа

*АДГ – алкогольдегидрогеназа, АлДГ – альдегиддегидрогеназа.

Варианты практической работы

№ варианта	Вес тела, кг	Количество вводимого вещества, мг
1	2	2000
2	2,5	3500
3	3,5	1500
4	1	3000
5	2,8	600
6	2,9	900
7	2,6	4000
8	0,3	500
9	0,6	300
10	0,7	600
11	0,4	450
12	0,2	25
13	2	2
14	2,5	2,5
15	3,5	3,5
16	1	1
17	2,8	2,8
18	2,9	2,9
19	2,6	2,6
20	0,3	0,3
21	0,6	0,6
22	0,7	0,7
23	0,4	0,4
24	0,2	0,2
25	2	2

Лицензия ЛР 020427 от 25.04.1997 г.
Подписано к печати 08.04.2016 г. Формат 60×90/16.
Уч.-изд.л. – 4,3. Усл.-п.л. – 6,0.
Тираж 50 экз. Заказ 43.

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии
издательства Дальневосточного ГАУ
675005, г. Благовещенск, ул. Политехническая, 86