

УЧЕБНИК

ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

3-е издание, исправленное

Под редакцией
академика РАН, профессора Г.А. Софронова,
профессора М.В. Александрова

Рекомендовано УМО РАЕ по классическому университетскому и техническому образованию в качестве учебника для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности 31.08.03 «Токсикология»

Протокол № 922 от 26 мая 2021 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	10
Список сокращений и условных обозначений	12
Введение	13
Глава 1. Введение в общую токсикологию	15
1.1. Токсикология как наука	15
1.2. Цель и задачи токсикологии	18
1.3. Структура токсикологии	20
1.3.1. Токсикометрия	20
1.3.2. Токсикокинетика	24
1.3.3. Токсикодинамика	28
1.4. Учение о токсическом процессе	30
Глава 2. Токсичные химические вещества, представляющие опасность массового поражения населения	33
2.1. Экстремальная токсикология: основные термины и определения	33
2.2. Аварийно-опасные химические вещества: общая характеристика	37
2.3. Химическое оружие: общая характеристика	38
2.3.1. Отравляющие вещества	40
2.3.2. Фитотоксиканты боевого применения	43
2.4. Очаг химического поражения	44
2.4.1. Основы медико-тактической характеристики очагов поражения отравляющими веществами	44
2.4.2. Особенности очагов поражения аварийно-опасными химическими веществами	46
2.5. Краткий исторический анализ применения химического оружия	47
Глава 3. Острые отравления	54
3.1. Определение	54
3.2. Классификация отравлений	55

3.3. Периоды течения острого отравления. Понятие о токсикогенной и соматогенной фазе.	56
3.4. Основные синдромы острого отравления. Токсическая гипоксия	59
3.5. Молниеносные формы отравлений: рефлекторное действие	62
3.6. Главные принципы лечения острых отравлений. Антидоты	63
Глава 4. Нейротоксическое действие	67
4.1. Нейротоксичность: определение	67
4.2. Классификация нейротоксикантов по механизму действия.	68
4.3. Синаптические яды: общие механизмы действия. Классификация	72
4.4. Классификация нейротоксикантов по эффектам	75
4.4.1. Нарушение регуляции двигательной активности.	75
4.4.2. Психические расстройства. Психодислептики	78
4.4.3. Вегетативные нарушения. Физиканты	81
Глава 5. Частная токсикология веществ нейротоксического действия	83
5.1. Фосфорорганические соединения	83
5.1.1. Возможные причины массовых поражений фосфорорганическими соединениями	84
5.1.2. Физико-химические свойства	85
5.1.3. Токсикокинетика. Токсикодинамика	86
5.1.4. Патогенез острого отравления	90
5.1.5. Клиническая картина	92
5.1.6. Обоснование антидотной терапии	93
5.1.7. Медико-тактическая характеристика очага поражения фосфорорганическими соединениями	97
5.2. Конвульсанты, действующие на структуры передачи γ -аминомасляной кислоты	98

5.3. Вещества психодислептического действия	101
5.3.1. Отравляющие вещества психотомиметического действия типа Vz	101
5.3.2. Диэтиламид лизергиновой кислоты	103
5.4. Неэлектролиты	105
5.4.1. Возможные причины отравлений неэлектролитами. Ядовитые технические жидкости	105
5.4.2. Общие механизмы токсического действия неэлектролитов	107
5.4.3. Этанол	108
5.4.4. Метанол	112
5.4.5. Этиленгликоль	115
5.4.6. Дихлорэтан	117
5.5. Токсины	119
5.5.1. Тетанотоксин	119
5.5.2. Ботулотоксин	121
5.5.3. Сакситоксин. Тетродотоксин	124
5.5.4. Батрахотоксин	126
Глава 6. Раздражающее действие химических веществ	128
6.1. Раздражающее действие: определение. Вещества раздражающего действия	128
6.2. Патогенез острого поражения	130
6.3. Отравляющие вещества раздражающего действия: общая характеристика. «Полицейские газы»	132
6.4. Основные проявления острого поражения	133
6.5. Оказание помощи. Мероприятия медицинской защиты	134
6.6. Медико-тактическая характеристика очага поражения.	134
Глава 7. Пульмонотоксическое действие	136
7.1. Пульмонотоксичность: определение. Пульмонотоксиканты	136
7.2. Возможные причины массовых поражений пульмонотоксикантами	138

7.3. Патогенез токсического отека легких	140
7.4. Классификация пульмонотоксикантов	143
7.5. Клиническая картина токсического отека легких	144
7.6. Частная токсикология пульмонотоксикантов	146
7.6.1. Фосгены	146
7.6.2. Хлор	147
7.6.3. Оксиды азота. Пары азотной кислоты	149
7.7. Основные направления лечения токсического отека легких	150
7.8. Медико-тактическая характеристика очага поражения пульмонотоксикантами	151
Глава 8. Общеядовитое действие	152
8.1. Общеядовитое действие: определение. Классификация веществ общеядовитого действия	152
8.2. Особенности патогенеза острого поражения веществами общеядовитого действия	154
8.3. Токсикология монооксида углерода	155
8.3.1. Возможные причины острых отравлений	155
8.3.2. Физико-химические свойства	156
8.3.3. Токсикокинетика	156
8.3.4. Механизмы токсического действия	157
8.3.5. Клиническая картина отравления угарным газом	159
8.3.6. Антидотная терапия	161
8.3.7. Качественные методы определения карбоксигемоглобина в крови	163
8.3.8. Технические средства защиты	163
8.4. Ингибиторы цепи дыхательных ферментов	164
8.5. Синильная кислота и ее соединения	164
8.5.1. Физико-химические свойства	165
8.5.2. Токсикокинетика. Токсичность	166
8.5.3. Механизм токсического действия	166

8.5.4. Клиническая картина острого отравления	167
8.5.5. Антидотная терапия	169
8.6. Метгемоглобинообразователи: токсикологическая характеристика	172
8.6.1. Анилин	174
8.6.2. Нитриты	175
8.7. Гемолитические яды: токсикологическая характеристика . . .	178
8.7.1. Мышьяковистый водород (арсин). Сурьмянистый водород (стибин)	179
8.7.2. Уксусная кислота	181
8.8. Ингибиторы ферментов цикла трикарбоновых кислот. Фторацетат	182
8.9. Вещества, разобщающие окисление и фосфорилирование . . .	184
Глава 9. Цитотоксическое действие	186
9.1. Цитотоксичность: определение	186
9.2. Возможные причины массовых поражений цитотоксикантами	186
9.3. Классификация цитотоксикантов. Общие механизмы цитотоксичности	187
9.4. Иприты: токсикологическая характеристика	190
9.4.1. Физико-химические свойства ипритов	192
9.4.2. Токсикокинетика	193
9.4.3. Механизм токсического действия	193
9.4.4. Патогенез поражения ипритом	196
9.4.5. Клиническая картина острого поражения (интоксикации)	197
9.4.6. Обоснование патогенетической терапии	201
9.4.7. Характеристика химического очага, создаваемого ипритами	202
9.5. Соединения мышьяка: токсикологическая характеристика	203

9.5.1. Возможные причины поражений	203
9.5.2. Классификация соединений мышьяка	204
9.5.3. Арсенит натрия	204
9.6. Люизит: токсикологическая характеристика	205
9.6.1. Причины возможных массовых поражений населения люизитом	205
9.6.2. Физико-химические свойства	206
9.6.3. Токсикокинетика	206
9.6.4. Механизм токсического действия	207
9.6.5. Клиническая картина острого поражения люизитом . . .	208
9.6.6. Характеристика химического очага поражения люизитом	211
9.6.7. Медицинские средства защиты. Антidotная терапия . . .	211
9.7. Ридин: токсикологическая характеристика	213
9.8. Диоксины: токсикологическая характеристика	216
9.9. Общие закономерности токсикологии тяжелых металлов . . .	220
9.9.1. Ртуть	222
9.9.2. Свинец	227
9.9.3. Кадмий	229
Глава 10. Медицинская противохимическая защита	232
10.1. Медицинская защита: определение, классификация мероприятий	232
10.2. Средства и методы химической разведки и контроля	235
10.2.1. Задачи химической разведки	235
10.2.2. Методы индикации	236
10.2.3. Средства проведения химической разведки	237
10.2.4. Экспертиза воды и продовольствия на зараженность токсичными веществами	239
10.3. Специальная обработка (дегазация)	241
10.3.1. Методы дегазации	241
10.3.2. Объем специальной обработки	242

10.4. Технические средства индивидуальной защиты	247
10.4.1. Классификация средств индивидуальной защиты	248
10.4.2. Средства защиты органов дыхания	248
10.4.3. Общая характеристика средств защиты кожи	252
10.4.4. Использование средств защиты органов дыхания для защиты больных	253
Заключение	255
Список рекомендуемой литературы	257
Предметный указатель	259

Глава 1

ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ ТОКСИКОЛОГИЮ

1.1. ТОКСИКОЛОГИЯ КАК НАУКА

Самым простым определением токсикологии считают то, которое непосредственно вытекает из латинского названия науки (*toxicon* — яд, *logos* — наука): токсикология — наука о ядах и отравлениях (интоксикациях).

Определить токсикологию как науку о яде, вероятно, можно. Однако для этого следует выполнить необходимое условие: дать четкое определение самого понятия «яд». Что же такое яд? Основываясь на логике здравого смысла, ядом можно обозначить такое вещество, которое, в очень малом количестве поступив в организм, вызывает острое отравление или даже смерть. Именно так в общих чертах определяли яд практически все основоположники научной токсикологии: Жозе Орфила (1814), Е.П. Пеликан (1878), Д.П. Косоротов (1907), Н.В. Лазарев (1938).

Итак, **яд** — некое вещество, которое в **малом количестве** способно вызвать в организме тяжелые нарушения со стороны жизненно важных органов и систем, то есть отравление, весьма вероятным исходом которого будет смерть. Однако при таком подходе к определению понятия «яд» возникает следующая трудность: какое количество вещества можно признать как **малое количество**. Что можно принять за такое количество вещества, которого было бы, с одной стороны, достаточным для развития отравления, а с другой — было бы «малым». Так, известный из художественной литературы яд — цианистый калий — способен вызвать острое смертельное отравление в дозе около 70 мг. Другой яд — ботулотоксин (экзотоксин *Cl. botulinum*) — в дозе примерно в 200–300 раз меньше (около 0,05 мг). Можно привести еще пример: иприт — боевое отравляющее вещество (ОВ), то есть яд, специально предназначенный и неоднократно **применявшийся** для массового уничтожения людей

в XX в. Иприт — признанный «король» среди военных ядов, свой титул он получил еще на фронтах Первой мировой войны (1914–1918). Абсолютно смертельная доза иприта при поступлении через кожу составляет 5 г.

Таким образом, практически невозможно определить категорию «малое количество» как **основной** признак яда даже путем сопоставления смертельных доз в ряду веществ, которые всегда ассоциируются с понятием «яд». В ряду несомненных «ядов» их «малое количество» различается в 10^9 раз (!): 5 г для иприта и 0,000000005 г для ботулотоксина. «Ядов в научном смысле нет» — так емко сказал еще в XIX в. французский судебный медик Огюст Амбруаз Тардьё (1818–1879).

Опыт показывает, что практически **любое химическое вещество** в зависимости от своего количества может оказывать вредное действие на организм. На рубеже Средних веков и Нового времени впервые на это обстоятельство указал известный врач-ятрохимик, алхимик, философ-оккультист **Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм** (1493–1541), который вошел в историю медицины как **Парацельс**, то есть «Подобный Цельсу». Гогенгейм сравнивал себя с Авлом Корнелием Цельсом (25 г. до н.э. – 50 г. н.э.) — известным римским врачом-энциклопедистом, основоположником современной медицинской терминологии, за чистоту и изящество языка названным современниками Цицероном медицины. Гогенгейм—Парацельс творил в эпоху воинствующего догматизма, господствовавшего в средневековой медицине вплоть до XVI в. В этот период труды врачей античности, работы Авиценны рассматривали как абсолют истины, и отход от классических трактатов был недопустимой ересью. Труды Парацельса во многом опередили свою эпоху. Так, придерживаясь позиции ятрохимии (все болезни — суть результат нарушения соотношения химических веществ в организме), он предложил соединения мышьяка для лечения некоторых заболеваний. Это противоречило существовавшим в то время канонам, так как соли мышьяка в эпоху Средних веков использовали исключительно для криминальных отравлений. В результате Парацельс был обвинен в умышленном отравлении своих пациентов. Выступая на суде в свою защиту, Парацельс сформулировал философскую максиму, которая не утратила актуальности при современном уровне развития медицины: *«Все есть яд. Ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства»*.

Таким образом, при тех или иных условиях **любое вещество** может стать ядом. Причина этого **объективного** явления кроется в определенном свойстве, которое присуще любому химическому веществу —

в свойстве токсичности. **Токсичность** — свойство химических веществ оказывать вредное действие на живой организм. Вредное (токсичное) действие описывалось учеными по-разному: «повреждение организма», «серьезный вред организму», «уничтожение здоровья», «нарушения в органах и системах» и пр. С позиций современной биологии и медицины токсичность следует рассматривать как способность нарушать регуляцию гомеостаза в организме.

Срыв гомеостатического регулирования — основа патогенеза многих болезненных процессов. В чем же специфичность нарушений гомеостаза при отравлении? В данном случае срыв гомеостаза возникает «немеханическим путем» (Н.В. Лазарев, 1938). Пояснить этот тезис можно следующим упрощенным примером. Железо может вызывать срыв гомеостаза, воздействуя на организм в форме тяжелого массивного предмета, обладающего определенной кинетической энергией и передающего ее, например, головному мозгу в момент удара. В результате травмы происходит срыв гомеостаза, то есть механическим путем. Однако железо может исподволь поступать в организм с продуктами питания или водой в количестве достаточном, чтобы вызвать патологическое состояние, описываемое как гемохроматоз. Это состояние также будет состоянием нарушенного гомеостаза, но нарушенного не механическим путем, а в результате токсичного действия железа.

Таким образом, **токсичность — присущее химическим веществам свойство вызывать в определенной дозе нарушение гомеостаза немеханическим путем.** Практически у всех химических веществ есть свойство токсичности, которое можно признать по Иммануилу Канту (1724–1804) имманентным, то есть внутренне присущим всем химическим веществам. Именно токсичность служит предметом рассмотрения токсикологии как науки.

Вещества существенно различаются по токсичности: чем меньшее количество оказывает на организм повреждающее действие, тем более вещество токсичнее, более ядовитое.

Итак, большинство ученых-токсикологов пришли к выводу, что понятия яда в научном смысле нет. Тем не менее нельзя отрицать очевидное — есть вещества, вызывающие отравления. Для определения яда нужно сделать следующее допущение: ядом можно признать такое вещество, которое *уже вызвало* отравление. Гораздо чаще в специальной литературе употребляют термин «токсикант», которым, как правило, определяют вещества, способные оказывать токсическое действие. В токсикологии также используют понятие «ксенобиотик» — вещество,

чужеродное для организма и не участвующее в пластическом или энергетическом обмене.

Действия вещества, приводящие к нарушениям в функционировании биологических систем, называют токсическими. Токсическое действие может быть зарегистрировано и изучено на любом уровне организации живой материи: клеточном, тканевом, органном, организменном, популяционном, биоценологическом. **Реакцию биосистемы на токсическое действие химического вещества, проявляющуюся повреждением биосистемы (нарушением функции) или гибелью, называют токсическим процессом.**

Наиболее часто единственной формой токсического процесса рассматривают острое отравление (интоксикацию). Именно поэтому и токсикологию определяют как науку, изучающую закономерности развития и течения отравления. Однако в настоящее время все очевиднее становится, что токсическое действие веществ на биосистемы вообще и организм человека в частности более многообразны. Даже на уровне организма это не только острые, но и подострые хронические интоксикации, это и химический канцерогенез, явление эмбриотоксичности, тератогенез, снижение иммунитета, аллергияция организма и т.д.

Таким образом, **токсикологию следует определить как науку о токсичности химических веществ (1) и токсических процессах (2), возникающих в биосистемах в результате токсического действия химических веществ.** Исходя из данного определения токсикологии, ее предметом как науки служит токсическое действие химических веществ на биосистемы. Совершенно очевидно, что объектом изучения медицины является человек. Соответственно, **объектом** для изучения «медицинской» токсикологии служат механизмы действия токсичных химических веществ (ТХВ) на организм человека, популяцию.

1.2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ТОКСИКОЛОГИИ

В самом общем смысле **целью** токсикологии как раздела медицины служит сохранение жизни и здоровья в случае воздействия ТХВ. Говоря о жизни и здоровье, следует понимать не только отдельного человека, но и группы людей (например, персонал предприятий), и население в целом. Опасные воздействия химических веществ могут присутствовать в первую очередь при чрезвычайных ситуациях (ЧС): при авариях и катастрофах, террористических актах, в результате ведения боевых

действий. Однако и в повседневных условиях человек может подвергнуться опасному воздействию химических веществ.

Таким образом, **целью токсикологии служит совершенствование системы мероприятий, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья и профессиональной работоспособности отдельного человека, групп населения как в условиях повседневного контакта с химическими веществами, так и при ЧС.**

Эту цель достигают путем решения фундаментальных и прикладных задач.

- ▶ Установление количественных характеристик токсичности. Раздел токсикологии, который изучает количественные параметры токсичности веществ, называют токсикометрией. Результаты токсикометрических исследований в медицинской практике используют для разработки системы нормативных и правовых актов, обеспечивающих химическую безопасность населения.
- ▶ Изучение путей поступления токсикантов в организм, закономерностей распределения, метаболизма и выведения токсичных веществ — изучение траектории движения токсиканта в организме. Решение данной задачи осуществляют в рамках раздела токсикологии «Токсикокинетика».
- ▶ Изучение механизмов, лежащих в основе токсического действия, закономерностей формирования патологических состояний. Данную задачу решают в рамках раздела токсикологии «Токсикодинамика». Данные о токсикодинамике различных химических веществ лежат в основе разработки средств профилактики и лечения интоксикаций, совершенствования диагностики интоксикации и оценки функционального состояния лиц, подвергшихся воздействию токсикантов.

Медицинская токсикология представлена несколькими основными направлениями.

Профилактическая токсикология изучает ТХВ, обеспечивая сохранение жизни, здоровья, профессиональной работоспособности населения в условиях повседневных, как правило, профессиональных и/или бытовых химических воздействий. Профилактическая токсикология как раздел профилактической медицины осуществляет контроль соблюдения норм химической безопасности.

Клиническая токсикология — область практической (клинической) медицины, которая разрабатывает мероприятия по оказанию помощи при острых отравлениях.

Экспериментальная токсикология — раздел, который методами моделирования в эксперименте обосновывает решения практических задач, стоящих перед профилактической и клинической токсикологией: разрабатывает новые средства диагностики, профилактики и лечения различных форм токсического процесса.

1.3. СТРУКТУРА ТОКСИКОЛОГИИ

По мнению древних, мироздание покоилось на трех китах. Подобно мирозданию, токсикология как наука также имеет своих «китов». Этими китами токсикологии служат три относительно самостоятельных раздела: **токсикометрия**, **-кинетика** и **-динамика**. Самостоятельность и обособленность этих разделов определена теми задачами, которые в рамках этих разделов решают, то есть каждый раздел решает свою задачу, отвечая на самостоятельный вопрос. Токсикометрия отвечает на вопрос «**сколько?**» — какое количество химического вещества способно оказать токсическое действие на организм. Токсикокинетика отвечает на вопрос «**как?**» — как вещество попадает в организм, что с веществом там происходит и как быстро оно покидает организм. У токсикодинамики самая сложная задача — ответить на извечный философский вопрос «**почему?**»: почему ботулотоксин в дозе 50 нг, попадая в организм массой 80–90 кг, вызывает его неминуемую гибель?

Единство разделов составляет методологическую основу токсикологии как самостоятельной медицинской науки.

1.3.1. Токсикометрия

Токсикометрия — раздел токсикологии, обеспечивающий количественную оценку ТХВ и опасности химических веществ.

Все химические вещества обладают универсальным свойством — токсичностью, то есть способностью причинять организму вред. Однако эта способность у разных веществ выражена по-разному. Количественно выразить степень вредности вещества, то есть количественно измерить токсичность, можно, определив токсическую дозу вещества (токсодозу). Токсодоза — количественная мера токсичности. Для токсикологии как науки обладание собственным аппаратом измерения принципиально, так как, как отмечал великий русский химик Дмитрий Иванович Менделеев (1834–1907): «Наука начинается там, где начинаются измерения».

Токсодоза — такое количество химического вещества, которое при действии на организм вызывает с определенной вероятностью токсический эффект.

Такое определение токсодозы показывает, что это многофакторное понятие, которое включает несколько взаимосвязанных параметров: доза вещества, токсический эффект как проявление некоего вредного действия вещества и вероятность возникновения данного эффекта. Например, этанол в дозе 400 мл (при пересчете на 96%) при одномоментном поступлении в организм способен вызвать смерть у 85–95 человек из 100. Такую дозу этанола в токсикологии обозначают как абсолютно смертельную дозу: LD_{90} .

Доза вещества — то абсолютное количество вещества, которое поступило в организм. Для веществ, поступающих через желудочно-кишечный тракт, дозу можно достаточно просто определить (или рассчитать) и выразить в абсолютных единицах массы (г, мг, мкг, нг и др.). Гораздо сложнее рассчитать дозу для газообразных веществ или аэрозолей, поступающих ингаляционно (с вдыхаемым воздухом). Расчет дозы вещества при ингаляционном поступлении осуществляют в соответствии с формулой, предложенной немецким химиком Фрицем Габером (1868–1934):

$$W=C \times T,$$

где W — токсодоза вещества, поступающего ингаляционно, C — концентрация вещества во вдыхаемом воздухе, T — экспозиция, то есть длительность ингаляционного воздействия.

Предложенный Габером подход построен на эмпирически доказанном положении, что большие концентрации вещества при малой экспозиции (времени ингаляции) и относительно малые концентрации при длительной экспозиции вызывают одинаковый токсический эффект.

Токсический эффект рассматривают в токсиметрии как любое оцениваемое проявление токсического действия. Такими эффектами могут быть и раздражение кожного покрова, и кардиотоксичность, и судорожный синдром, и угнетение сознания, и токсический гепатит, и отек легких, и пр. Собственно эффект зависит от вида токсического действия вещества и тех задач, которые стоят перед исследователем. При таком подходе не все эффекты можно оценивать безальтернативно: «есть эффект/нет эффекта». К безальтернативным эффектам относят гибель организма в результате токсического действия вещества. Именно поэтому

дозы, вызывающие гибель (летальные дозы), используют наиболее часто как интегральный параметр токсичности вещества.

Вероятность развития эффекта. Всем живым организмам свойственна вариабельность внутривидовой чувствительности к химическим веществам. При действии токсиканта на популяцию в одинаковой дозе (если она не сверхсмертельная заведомо) не у всех людей разовьется одинаковый эффект.

В основе методов количественного определения токсичности лежит нахождение зависимости «доза–эффект» (рис. 1.1). Наиболее распространенный способ определения зависимости «доза–эффект» — экспериментальный метод подгрупп. Животным, входящим в подгруппу, токсикант вводят в одинаковой дозе, а в каждой последующей подгруппе дозу увеличивают. С увеличением дозы будет увеличиваться часть животных в каждой из подгрупп, у которых развился оцениваемый эффект. Получаемую при этом зависимость можно представить в виде кривой, где количество животных с положительной реакцией на токсикант прямо пропорционально зависит от дозы (служит функцией дозы).

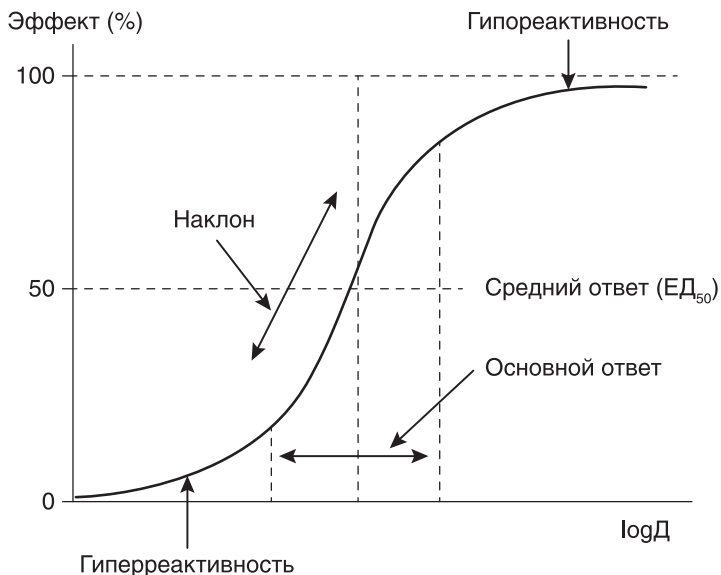


Рис. 1.1. Типичная кривая «доза–эффект». Кривая симметрична относительно средней точки (эффект наблюдают у 50% животных в группе); основные значения эффекта токсиканта сосредоточены вокруг среднего значения (по С.А. Куценко, 2004)

В большинстве случаев график представляет собой S-образную кривую логарифма нормального распределения, симметричную относительно средней точки (см. рис. 1.1). Анализ такой кривой показывает, что небольшая часть популяции (левая часть кривой «доза–эффект») реагирует на малые дозы токсиканта. Это группа гиперчувствительных особей. Другая часть популяции (правая часть кривой) реагирует лишь на очень большие дозы токсиканта. Это — резистентные особи. Центральная точка кривой (формирование эффекта у 50% животных в группе) соответствует так называемой среднеэффективной (медианной) дозе (ED_{50}). Дозы, которые вызывают эффект лишь у гиперчувствительных особей, обозначают как минимально эффективные (ED_{16}). Дозы вещества, которые вызывают эффект абсолютно у всех животных в подгруппе (во всей популяции), обозначают как абсолютно эффективные (ED_{90}). Если оцениваемый эффект — гибель животных, то такие токсодозы обозначают как летальные (среднесмертельные, абсолютно смертельные).

Таким образом, свойство токсичности любого вещества можно измерить через ту дозу, которая вызывает токсический эффект. Чем меньше токсодоза, тем более токсично вещество.

Однако токсичность — не единственное условие, необходимое для реализации токсического действия вещества. Даже относительно токсичное вещество должно обладать такими физико-химическими свойствами, которые делали бы данное вещество биодоступным. Так, при прочих равных условиях наибольшей вероятностью вызывать поражение (отравление) обладают газообразные вещества, способные поступать ингаляционно. И наоборот, потребуются специальные «меры», чтобы кристаллическое вещество даже с очень высокой токсичностью попало в организм и вызвало отравление. Приведенный пример показывает, что вещества могут быть соизмеримы по токсичности, но вероятность поражения (отравления) ими различна. Для оценки вероятности поступления веществ в организм в токсикологии используют критерий опасности.

Опасность может быть определена как вероятность поражающего действия токсичного вещества на незащищенное население. Опасность определяют биодоступностью, которая в свою очередь зависит от физико-химических свойств вещества. Наиболее опасными служат вещества, способные поступать ингаляционно или через неповрежденную кожу.

1.3.2. Токсикокинетика

Токсикокинетика — раздел токсикологии, изучающий траекторию прохождения ксенобиотика через организм.

Основные этапы кинетики ксенобиотика:

- аппликация — нанесение вещества на барьерные ткани организма (кожу, слизистые оболочки, альвеолы);
- резорбция — поступление вещества в кровь или лимфу;
- распределение ксенобиотика во внутренних средах организма;
- метаболизм — биотрансформация ксенобиотика;
- элиминация — процесс удаления ксенобиотика и его метаболитов.

Основные **пути поступления** ТХВ в организм можно свести к следующим вариантам.

- ▶ Через желудочно-кишечный тракт:
 - алиментарно — через слизистую оболочку желудка или кишечника с зараженной водой и пищей;
 - сублингвально;
 - ректально.
- ▶ Ингаляционно:
 - через аэрогематический барьер;
 - интраназально.
- ▶ Через кожу:
 - перкутанно — через неповрежденную кожу;
 - через раневую или ожоговую поверхность.
- ▶ Парентерально:
 - подкожно, внутривожно;
 - внутримышечно;
 - внутривенно.

Перечисленные пути поступления различаются, по крайней мере, следующими аспектами: защитными свойствами барьера, на который апплицировано вещество, площадью всасывающей поверхности (табл. 1.1) и прохождением ксенобиотика после резорбции через печень.

Таблица 1.1. Площадь всасывающих поверхностей в организме человека

«Барьер»	Средняя площадь, м ²
Кожа	1,3–1,8
Полость рта	0,02
Желудок	0,18–0,23
Тонкая кишка	100,0–115,0
Толстая кишка	0,8–1,3
Легкие	55,0–82,0

Так, легкие (суммарная площадь альвеол) и желудочно-кишечный тракт имеют сопоставимые значения площадей всасывающих поверхностей. Однако токсикокинетика веществ, поступающих ингаляционно и алиментарно, принципиально различается. При ингаляционном поступлении токсикант, минуя печень, поступает в большой круг кровообращения и, в том числе, сосуды головного мозга. При алиментарном поступлении вещество должно преодолеть защитный барьер слизистой оболочки пищеварительного тракта, а после всасывания в кровь по системе портальной вены ксенобиотик первично поступает в печень, где, как правило, его активность снижается. Именно поэтому при прочих равных условиях большим поражающим действием обладают вещества, способные поступать в организм ингаляционно.

Возможные пути поступления вещества в организм определяются, в основном, следующими физико-химическими свойствами вещества.

- ▶ Агрегатное состояние как интегральная характеристика физических свойств вещества. Любое вещество может находиться в твердом, жидком и газообразном состоянии в зависимости от условий окружающей среды (температуры, давления). Агрегатное состояние — то, в котором вещество находится при нормальных условиях (20 °С, 760 мм рт.ст.). Способность ксенобиотика к аппликации и резорбции во многом определяется агрегатным состоянием. Так, газы, пары, мелкодисперсные аэрозоли поступают в организм через легкие, жидкости — через желудочно-кишечный тракт и при определенных условиях — через кожу.
- ▶ Растворимость вещества в воде и липидах — коэффициент распределения в системе «масло—вода», или так называемый коэффициент Овертона—Мейера. Этот показатель влияет на способность соединений преимущественно накапливаться в соответствующей фазе защитных барьеров: жирорастворимые накапливаются в липидах мембран, а водорастворимые — в водной фазе — в межклеточной и внутриклеточной жидкости. Жирорастворимые (липофильные) ксенобиотики могут проникать через защитные барьерные ткани: кожу и слизистые оболочки. Водорастворимые вещества такой способностью практически не обладают.
- ▶ Размер молекулы вещества обратно пропорционален скорости поступления его через барьеры. Так, молекула монооксида углерода (угарного газа) практически мгновенно проникает в организм через легкие и вызывает отравление, а молекуле ботулотоксина с массой более 150 000 Д для этого требуются часы.

- ▶ Наличие заряда в молекуле ксенобиотика снижает прохождение веществ через барьеры: заряженные молекулы (ионы) плохо проникают через ионные каналы, не проникают через липидные мембраны, не растворяются в липидной фазе клеток и тканей.

Метаболизм, или биотрансформация ксенобиотика, — ферментативный процесс превращения вещества, поступившего в организм, в форму, удобную для элиминации (экскреции).

Согласно современной концепции, условно выделяют две *фазы метаболических превращений ксенобиотика*:

- ▶ I — ферментативные процессы окислительной, восстановительной либо гидролитической трансформации молекулы;
- ▶ II — ферментативное соединение (конъюгация) продуктов биотрансформации (метаболитов) с естественными (эндогенными) «комплексобразователями» (глюкуроновой кислотой, желчными пигментами, глутатионом, сульфатами и прочими для обеспечения экскреции метаболитов).

В организме для абсолютного большинства чужеродных веществ существует единый универсальный путь биотрансформации. Основными ферментами, активирующими процессы биотрансформации I фазы, выступают цитохром P-450-зависимые оксидазы смешанной функции (P-450) и флавиносодержащие монооксигеназы (ФМО) смешанной функции. Эти ферменты локализованы в гладком эндоплазматическом ретикулуме клетки. Для изучения активности некоторых клеточных ферментов используют метод гомогенизирования ткани с последующим центрифугированием гомогената. При таком способе из эндоплазматического ретикулума образуются так называемые микросомы: фрагменты мембран ретикулума и соответствующие ферменты. На этом основании оксидазы смешанных функций и получили также название «микросомальные ферменты».

Нередко в результате метаболизма вещества на I этапе образуются промежуточные продукты (метаболиты), обладающие более высокой биологической активностью, чем исходный ксенобиотик. Такой **процесс токсификации, или биоактивации в результате метаболизма, получил название летального синтеза**. Примерами летального синтеза могут служить отравления некоторыми суррогатами алкоголя: метанолом, этиленгликолем. Умеренно токсичные вещества, окисляясь алкогольдегидрогеназой печени, превращаются в высокотоксичные метаболиты (формальдегид, щавелевую кислоту), что и обуславливает неблагоприятный исход острого отравления.

Для летучих соединений основным путем **эксcreции** служит удаление с выдыхаемым воздухом (через легкие). Метаболиты ксенобиотиков, а нередко и сами вещества, в неизменном виде выделяются через почки, печень, в меньшей степени — через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, кожу и ее придатки (потовые и сальные железы).

Для целого ряда веществ характерен процесс «гепато-интестинального цикла»: вещество (или его метаболиты) выделяются с желчью в просвет тонкой кишки, где происходит повторная резорбция. В этом причина нередких рецидивов резкого ухудшения состояния больных с острыми отравлениями после короткого периода благополучия.

Количественная характеристика токсикокинетики. В подавляющем большинстве случаев элиминации вещества может быть описана экспоненциальной зависимостью «концентрация—время» (рис. 1.2). При преобразовании этой зависимости в полулогарифмическую шкалу «ln концентрации—время» концентрация вещества в плазме снижается пропорционально времени (по нисходящей прямой), что описывают как кинетическое уравнение I порядка.

Периодом полуэлиминации ($t_{1/2}$) называют время, в течение которого элиминирует половина поступившего в организм количества

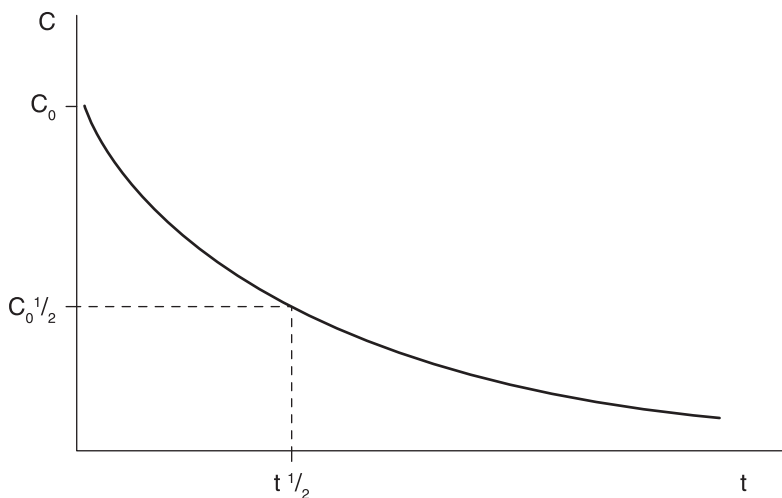


Рис. 1.2. Зависимость концентрации вещества от времени (схема): C — концентрация вещества в плазме крови; t — время, прошедшее с момента внутривенного введения; C_0 — начальная концентрация вещества при его внутривенном введении

токсиканта. Период полуэлиминации зависит от скорости метаболизма и экскреции ксенобиотика. Зная период полуэлиминации, просто оценить время пребывания вещества в организме: при парентеральном (внутривенном) поступлении вещества это время приблизительно составляет $5t_{1/2}$. Через этот промежуток времени в организме остается не более 3% введенного количества токсиканта.

1.3.3. Токсикодинамика

Токсикодинамика — раздел токсикологии, изучающий механизмы токсического действия, ксенобиотику и формы проявления токсического процесса.

Механизм токсического действия. В современной токсикологии доминирует концепция избирательного действия (избирательной токсичности), которая базируется на теории специфических рецепторов, предложенной лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине (1908) Паулем Эрлихом (1854–1915). Согласно рецепторной теории токсикант действует не на весь организм (биомассу), а сообразно своей тропности поступает лишь в определенные органы и ткани и соединяется с рецепторами, на которые он оказывает действие. Такими рецепторами могут выступать ферменты, нуклеиновые кислоты, белки мембраны, синаптические структуры и пр. Почему так происходит, в настоящее время остается более или менее вероятностной гипотезой, но факт избирательного действия неоспорим. Учитывая, что в современной медицине термин «рецептор» употребляют излишне часто, его заменили на понятие *структура-мишень* (рис. 1.3).

Таким образом, токсикант, поступая в организм, избирательно действует на специфические «структуры-мишени» (биомолекулы), что запускает каскад реакций, которые формируют механизм токсического действия. Это первый постулат токсикодинамики. Второй постулат гласит, что с увеличением дозы токсикант оккупирует все большее количество рецепторов. В конечном итоге токсикант при поступлении в организм в большой дозе связывается даже с такими рецепторами (биомолекулами), которые для этого токсиканта не являются специфичными.

Механизм токсического действия — это, прежде всего, действие токсиканта на макромолекулы и клеточные структуры. В самом общем виде все варианты действия токсикантов на структуры-мишени могут быть систематизированы следующим образом.

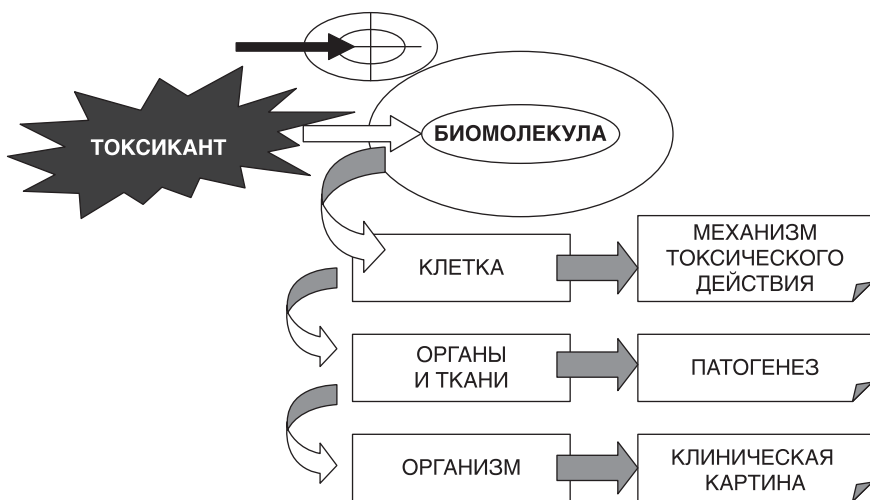


Рис. 1.3. Общие механизмы токсического действия (схема)

- ▶ Ингибирование (инактивация) ферментов пластического обмена:
 - токсикант является структурным аналогом субстрата, что приводит к ингибированию активного центра фермента;
 - токсикант воздействует на простетическую часть фермента.
- ▶ Активация ферментов пластического обмена.
- ▶ Повреждающее действие на нуклеиновые кислоты:
 - с образованием аддуктов нуклеиновых кислот;
 - без образования аддуктов нуклеиновых кислот.
- ▶ Прямое повреждающее действие на мембрану клетки (органеллы).
- ▶ Инактивация ферментов дыхательной цепи.
- ▶ Действие на рецепторный аппарат синаптической передачи:
 - литическое;
 - миметическое.
- ▶ Активация свободно-радикальных механизмов (что приводит к опосредованному повреждению биомолекул):
 - инактивация системы антирадикальной защиты;
 - активация процессов пероксидации.

Токсическое действие на уровне целостного организма может быть описано следующими вариантами.

- ▶ **Нейротоксическое** — избирательное повреждение механизмов генерации, передачи и проведения нервных импульсов.

- ▶ **Общедовитое** — избирательное нарушение механизмов энергетического обмена.
- ▶ **Пульмонотоксическое** — структурно-функциональные нарушения в системе внешнего дыхания, в том числе повреждение альвеолярного барьера легких.
- ▶ **Цитотоксическое** — прямое или опосредованное повреждение клеточных структур, что проявляется структурно-функциональными повреждениями в соответствующих органах и тканях — органотоксическим действием: нефро-, гепато-, миелотоксическим и др.
- ▶ **Кардиотоксическое** — нарушение функций миокарда (возбудимости, проводимости, сократимости).
- ▶ **Сосудистое** (вазотоксическое) — нарушение механизмов поддержания сосудистого тонуса, приводящее к острой сосудистой недостаточности.
- ▶ **Раздражающее** — действие на рефлексогенные зоны в покровных тканях, приводящее к запуску чрезмерных (запредельных) защитно-приспособительных и патологических реакций.
- ▶ **Прижигающее** — деструктивно-воспалительное действие на покровные ткани (кожу, слизистые оболочки, конъюнктиву глаз).

Как следует из представленного перечисления вариантов токсического действия, принципиально все ксенобиотики могут быть разделены на вещества, которые оказывают токсическое действие непосредственно на месте аппликации (раздражающее, прижигающее) и при распределении во внутренних средах организма. Исходя из такого подхода, различают следующие **виды токсического действия**:

- местное — действие, реализующееся на месте контакта;
- резорбтивное — токсическое действие на структуры-мишени, реализуемое при распределении токсиканта во внутренних средах организма;
- рефлекторное — действие на рефлексогенные зоны, в результате которого запускаются защитно-приспособительные или патологические рефлексы.

1.4. УЧЕНИЕ О ТОКСИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ

Под токсическим процессом понимают процесс формирования комплекса реакций биосистемы на действие токсиканта, которые приводят к повреждению системы, то есть нарушению ее функций и жизнеспособности, а при определенной дозе — к гибели биосистемы (С.А. Куценко, 2004).

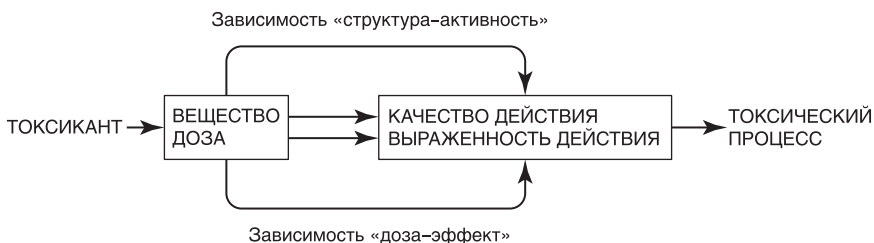


Рис. 1.4. Основные характеристики (параметры) токсического действия вещества (по С.А. Куценко, 2004)

Закономерности формирования токсического процесса определены особенностями действия и дозой вещества (рис. 1.4). Механизм токсического действия вещества определяет основные проявления токсического процесса, то есть «качество» токсического процесса на конкретном уровне организации биосистемы (клетка, орган, система, организм, популяция). Выраженность токсического процесса определяется количеством вещества, то есть действующей токсической дозой.

Проявления токсического процесса прежде всего определяются уровнем организации биологической системы.

Токсический процесс на клеточном уровне может проявляться следующими формами:

- обратимыми структурно-функциональными изменениями клетки (изменение формы, средства к красителям, количества оргanelл и др.);
- преждевременной гибелью клетки (некроз, апоптоз);
- мутациями (генотоксичность).

Токсический процесс со стороны органа или системы проявляется:

- функциональными реакциями (например, миоз, тахипноэ, тахикардия, падение артериального давления, нейтрофильный лейкоцитоз и др.);
- структурным поражением органа (в таких случаях говорят об органотоксичности — нефро-, гепато-, кардио-, нейротоксичности и др.);
- неопластическими процессами.

Особый интерес для врача представляют формы токсического процесса, выявляемые на уровне целостного организма. Основная и наиболее изученная форма токсического процесса — интоксикация, то есть болезнь химической этиологии. Однако отравление — далеко не един-

ственная форма токсического процесса. Признаки его на уровне целостного организма многообразны и могут быть описаны следующими основными вариантами (по С.А. Куценко, 2004).

- ▶ Интоксикации (отравление) — болезни химической этиологии.
- ▶ Транзиторные токсические реакции — обратимые, быстро проходящие, не угрожающие здоровью состояния, сопровождаются временным нарушением дееспособности (например, раздражение слизистых оболочек).
- ▶ Аллобиотические состояния (аллобиоз) — изменение чувствительности организма к инфекционным, химическим, физическим воздействиям, психогенным нагрузкам (иммуносупрессия, аллергия, толерантность к веществу, астения и др.).
- ▶ Специальные формы токсического процесса — беспороговые стохастические (случайные) процессы, имеющие в основе, как правило, повреждения генома клетки (например, канцеро-, мута-, тератогенез).

Токсическое действие веществ, регистрируемое на **популяционном и биогеоэкологическом уровне**, может быть обозначено как экотоксическое. Экотоксическое действие, как правило, исследуют врачи-профилактики либо в порядке текущего планового надзора, либо в процессе заданных исследований. Экотоксичность на уровне популяции характеризуется:

- ростом заболеваемости, смертности, числа врожденных дефектов развития;
- нарушением демографических характеристик популяции (уменьшение рождаемости, изменение соотношения возрастов, полов и др.);
- падением средней продолжительности жизни членов популяции.

Глубокое понимание множественности форм проявлений токсического процесса современным врачом совершенно необходимо для правильной организации мероприятия по санации обнаруженных очагов химической опасности.