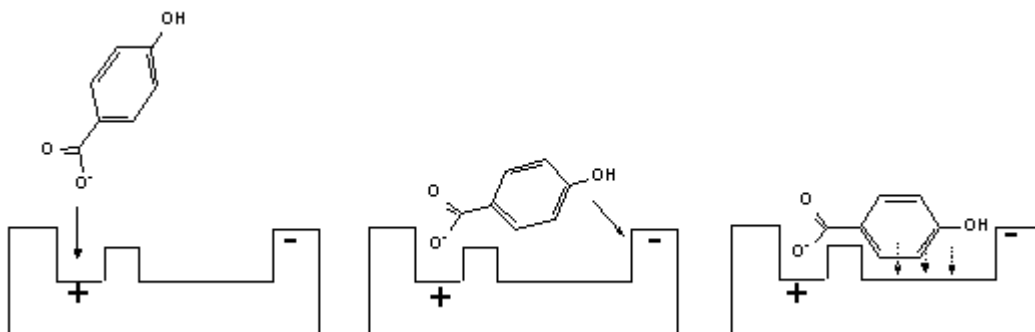


О.О. Сорочан

БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ЕКОТОКСИКОЛОГІЇ

Навчальний посібник



Міністерство освіти і науки України
Дніпропетровський національний університет

Кафедра біофізики та біохімії

О.О. Сорочан

БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ЕКОТОКСИКОЛОГІЇ

Навчальний посібник

Ухвалено вченою радою біолого-екологічного факультету Дніпропетровського національного університету як навчальний посібник (протокол №1 від 23 січня 2006 р.)

Дніпропетровськ

2006

ББК 28.08

Рецензенти: д-р біол. наук, професор О.З.Бразалук

УДК 577.04

д-р біол. наук, професор Ю.В. Лихолат

Сорочан О.О. Біохімічні основи екотоксикології: Навч.посіб. – Д.: Вид-во Оксамит-Текс, 2006. – 80 с.

Докладно подано розширений матеріал з біохімічних основ токсикології та екотоксикології.

Рекомендовано для студентів біолого-екологічного факультету.

Навчальне видання

Ольга Олександрівна Сорочан

БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ЕКОТОКСИКОЛОГІЇ

Навчальний посібник

Формат 60x84/16. Папір друкарський. Друк плоский. Ум. друк. арк. Ум.фарбо-
відб. Обл.-вид. арк..

Тираж 100 пр.

Вид-во Оксамит-Текс, пр. Гагаріна, , м. Дніпропетровськ, 49050

© Сорочан О.О. 2006

ЗМІСТ

Тема I Вступ. Предмет, задачі і мета. Спеціалізована термінологія	4
Тема II Основи екотоксикології	11
Тема III Екотоксикокінетика	13
Тема IV Екотоксикодинаміка	19
Тема V. Екотоксикометрія	22
Тема VI Екологічне нормування та екологічна оцінка стану біооб'єкту	24
Тема VII Токсикант та екотоксикант	30
Тема VIII Біосистеми – мішені дії токсикантів	44
Тема IX Механізми токсичної дії	52
Тема X Епідеміологічні методи дослідження в токсикології	57
Тема XI Біохімічні механізми детоксикації ксенобіотиків	64
Тема XII Хімічні методи детоксикації ксенобіотиків. Антидоти	69
Список рекомендованої літератури	79

ТЕМА I.

ВСТУП. ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧІ І МЕТА. СПЕЦІАЛІЗОВАНА ТЕРМІНОЛОГІЯ

Екотоксикологія – міждисциплінарний науковий напрямок токсикології, який вивчає токсичні ефекти хімічних речовин на живі організми, співтовариства і біоценози.

У ХХ столітті бурхливий розвиток промисловості пов'язаний із розширенням кола хімічних речовин, які використовуються у всіх сферах людської діяльності. У цьому полягає об'єктивна причина постійного посилення хімічної небезпеки як для оточуючого середовища, так і для людини, тваринного та рослинного світу. Це стало причиною появи та розвитку таких напрямків токсикології як експериментальна, промислова, клінічна токсикологія, а останні десятиліття ХХ століття таке направлення як екотоксикологія.

Для кращого розуміння предмету, мети та задач екотоксикології необхідно ознайомитися з основами токсикології.

Загальноприйнятого визначення токсикології у дійсний час не існує. У перекладі з грецької: toxicon – отрута, logos – наука. Токсикологія – наука об отрутах. Більшість авторів, по суті, повторюють саме це визначення, уточнюючи важливі, на їх погляд, характеристики предмета. До числа таких, безсумніву, відносяться реакції біооб'єкту (організму) на дію хімічної речовини, механізми їх розвитку і т.і.

Так, наприклад, радянський токсиколог Баженов С.В. у 1964 році визначив: "Токсикологія – наука, яка вивчає отруйні речовини та їх вплив на рослинний і тваринний організм". У 1972 році Голюков С.Н. зазначив: "Токсикологія – наука, яка вивчає закономірності розвитку та течії патологічного процесу (отруєння), що визваний впливом на організм людини або тварини отруйних речовин".

В основі усіх понять полягає представлення о токсикології, як про науку, яка вивчає особливу групу речовин, що іменуються отрутами, отруйними, шкідливими, отруйними речовинами та ін.

Всі характеристики даної області науки можливо було б прийняти при умові чіткого визначення самого поняття "отрута". Однак, не зважаючи на багаточисельні спроби, зробити це не вдається.

Ще на початку ХІХ століття засновник наукової токсикології Матео Жозе Бонавентура Орфіла (1814) писав: "Отрута – речовина, яка у малих кількостях, будучи приведена у зіткнення із живим організмом, порушує здоров'я або знищує життя". У 1907 році Косоротов Д.П. (піонер токсикології, професор Російської військово-медичної академії) зазначав: "Отрутами називаються речовини, які, будучи введені в організм у малих кількостях, в силу своїх хімічних властивостей, можуть спричинити розлад здоров'я або саму смерть".

У цих визначеннях підкреслюється одна важлива, на думку авторів, характеристика отрут: мала кількість, що необхідна для провокації отруєння. Однак, що вважати малою кількістю?

Так, наприклад декілька нанограм ботулотоксину, що введені внутрішньобрюшинно експериментальним тваринам, призводили до їх загибелі. Разом з тим найпоширенішою "отрутою" сучасності є спирт і його сурогати, що викликають отруєння при надходженні в організм у кількості десятків і сотень грам.

От чому із сучасних визначень, що таке "отрута", її кількісні властивості зовсім опускають.

"Отрутою називається всяка хімічна речовина, здатна заподіяти смерть або серйозне ушкодження здоров'ю дією на тканини або соки тіла " – Пелікан Е., 1878.

Саватеев Н.В. (1978) писав: "Можна визначити отруту як міру (єдність кількості і якості) дії хімічної речовини, у результаті якої за певних умов виникає отруєння ".

Із цих визначень випливає, що при тих або інших умовах будь-яка речовина може стати отрутою. У 1936 році один з засновників радянської промислової токсикології, вчений і педагог Н.В. Лазарев писав: "Отрути – суть речовини, що викликають ушкодження організму немеханічним шляхом".

На дійсний час людству відомо близько 10 мільйонів хімічних сполук. З них більше 60 тисяч широко використовуються в побуті, медицині, на виробництві й у сільському господарстві. І ця кількість речовин продовжує рік у рік збільшуватися (за деякими даними приблизно на 1000 найменувань щорічно). І більша їхня частина при певних обставинах може заподіяти "серйозну шкоду здоров'ю".

У зв'язку з цим, дуже важко виділити із всієї сукупності хімічних речовин навколишнього світу, природних і синтезованих людиною, якусь групу, позначувану як "отрута". Так у XIX столітті відомий французький судовий медик Тардьє виказав думку про те, що: "Отрут у науковому сенсі слова немає".

Накопичені людством знання давно призвели до усвідомлення того факту, що практично будь-яка хімічна речовина, у залежності від діючої кількості, може бути байдужою, корисною, шкідливою для організму (тобто виступати як отрута).

Уперше на це вказав ще у XV столітті видатний лікар, хімік, засновник ятрохімії Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс) (обвинувачувався в отруєнні хворих отрутами – солями металів, які він застосовував як ліки): "Усе є отрута. Ніщо не позбавлене отруйності. І тільки доза відрізняє отруту від ліків".

Таким чином, поняття про отруту ніяк не може бути покладене в основу визначення токсикології.

Виходячи із всього вищезгаданого, токсикологія – це наука, яка вивчає механізми шкідливої дії речовин на організм людини і тварин, закономірності, що розвиваються при цьому патологічних процесів, розробляє методи діагностики, лікування й профілактики отруень.

Всі хімічні речовини, мають певну властивість, у силу якої їхній контакт із біологічними системами може мати пагубні наслідки для останніх. Ця властивість – токсичність.

Токсичність – основне поняття сучасної токсикології. У загальній формі можна визначити токсичність, як властивість (здатність) хімічних речовин, діючи на біологічні системи немеханічним шляхом, викликати їхнє ушкодження або загибель. А стосовно до організму людини, – здатність викликати порушення працездатності, захворювання або загибель.

Речовини істотно розрізняються за токсичністю. Чим у меншій кількості речовина здатна викликати ушкодження організму, тим вона токсичніше (табл. 1).

Теоретично не існує речовин, позбавлених токсичності. При тих або інших умовах, може виявитися біологічний об'єкт, що зреагує ушкодженням, порушенням функцій, загибеллю на дію речовини в певних дозах. Токсичність речовин, повністю інертних відносно біологічних об'єктів, може бути кількісно позначена, як така що наближується (але не дорівнює) до нуля.

У зв'язку з викладеним, токсикологію можливо визначити як науку про токсичність, властивість, характерну практично для всіх речовин навколишнього середовища.

Дія речовин, що призводить до порушення функцій біологічних систем, називається токсичною дією. В основі токсичної дії лежить взаємодія речовини з біологічним об'єктом на молекулярному рівні. Хімізм взаємодії токсиканта й біологічного об'єкта на молекулярному рівні називається механізмом токсичної дії.

Таблиця 1.

Порівняльна токсичність деяких речовин для білих мишей (доза, що викликає загибель при внутрішньочеревному способі введення)

Речовина	Джерело	Токсичність (ЛД ₅₀) мкг/кг
Ботулотоксин	Бактерії	0,0003
Тетанотоксин	Бактерії	0,001
Батрахотоксин	Наземноводневі	2
Тайпоксин	Змії	2

Рицин	Рослини	3
Тетродотоксин	Риби	8
Сакситоксин	Простіші	9
Латротоксин	Павуки	10
Бунгаротоксин	Змії	14
Диоксин	Синтетичний	200
Курарин	Рослини	500
ДФФ	Синтетичний	1000
Іприт	Синтетичний	8600
Ціанід натрію	Синтетичний	10000
Галлія сульфат	Сіль	35000
Атропін	Рослини	90000
Метанол	Синтетичний	1000000

Наслідком токсичної дії речовин на біологічні системи є розвиток токсичного процесу.

Формування й розвиток реакцій біосистеми на дію токсиканта, що призводять до її ушкодження (тобто порушення її функцій, життєздатності) або загибелі називається токсичним процесом. Найважливішим елементом будь-якого токсикологічного дослідження є вивчення характеристики, закономірностей формування токсичного процесу. Тому токсикологія – це наука про токсичний процес.

Механізми формування й розвитку токсичного процесу, його якісні й кількісні характеристики, насамперед, визначаються будовою речовини і її діючою дозою.

Однак форми, у яких токсичний процес проявляється, безсумнівно, залежать також від виду біологічного об'єкта, його властивостей.

У зв'язку з цим предмет науки токсикології можна визначити як вчення про токсичність і токсичний процес.

Зовнішні ознаки токсичного процесу, що реєструються, називаються його проявами. Прояви токсичного процесу визначаються рівнем організації біологічного об'єкта, на якому токсичність речовини вивчається:

- I - клітинному;
- II - органному;
- III - організменому;
- IV - популяційному.

Клітинний рівень. Якщо токсичний ефект вивчають на рівні клітини (як правило в дослідках *in vitro*), тоді виносять судження, насамперед, про цитотоксичність речовини. Цитотоксичність виявляється при безпосередній дії сполуки на структурні елементи клітини.

На практиці до вивчення цитотоксичності прибігають:

- 1) при використанні культур клітин для оцінки токсичності нових речовин у дослідках *in vitro*;
- 2) при дослідженні механізмів токсичної дії речовин;
- 3) при проведенні процедури біотестування (виявлення токсикантів) об'єктів навколишнього середовища й т.і.

Токсичний процес на клітинному рівні проявляється:

- 1) зворотніми структурно-функціональними змінами клітини (зміна форми, спорідненості до барвників, рухливості та ін.);
- 2) передчасною загибеллю клітини (некроз, апоптоз);
- 3) мутаціями (генотоксичність).

Органний рівень. Якщо в процесі вивчення токсичних властивостей речовин досліджують їхню дію, що ушкоджує, на окремі органи й системи, виносять судження про органну токсичність сполук: нейротоксичність, гепатотоксичність, гематотоксичність, нефротоксичність та ін.

Органотоксичність оцінюють і досліджують:

1) у процесі вивчення властивостей (біологічної активності, шкідливої дії) нових хімічних речовин;

2) у процесі діагностики захворювань, викликаних хімічними речовинами.

Токсичний процес із боку органа або системи проявляється:

1) функціональними реакціями (спазм гортані, короткочасове падіння артеріального тиску, почастищення подиху, посилення діурезу, лейкоцитоз та ін.);

2) захворюваннями органа;

3) неопластичними процесами.

Організменний рівень. Токсичний процес на рівні цілісного організму проявляється:

1) хворобами хімічної етіології (інтоксикації, отруєння);

2) транзиторними токсичними реакціями – швидко й мимоволі минаючими станами, що супроводжуються короткочасною втратою дієздатності (явище роздратування очей, дихальних шляхів; седативно-гіпнотичні стани та ін.);

3) алобіозом – стійкими змінами реактивності організму на вплив фізичних, хімічних, біологічних факторів навколишнього середовища, а також психічного й фізичного навантаження (алергія, імуносупресія, підвищена стомлюваність та ін.);

4) спеціальними токсичними процесами, що розвиваються лише у частини популяції, як правило, в особливих умовах (дія додаткових речовин; у певний період життєдіяльності організму та ін.) і характеризуються тривалим скритим періодом (канцерогенез, ембріотоксичність, порушення репродуктивних функцій та ін.).

Популяційний рівень. Токсична дія речовин, що реєструється на популяційному і біогеоценологічному рівні, може бути позначене як екоотоксичне.

Екоотоксичний процес на рівні популяції проявляється:

1) ростом захворюваності, смертності, числа уроджених дефектів розвитку, зменшенням народжуваності;

2) порушенням демографічних характеристик популяції (співвідношення віків, статі та ін.);

3) падінням середньої тривалості життя членів популяції, їхньою культурною деградацією.

Розуміння форм проявів токсичного процесу необхідно для:

1) правильної організації вивчення токсичності нових хімічних речовин й інтерпретації одержуваних результатів;

2) виявлення пагубних наслідків дії токсикантів на людину й навколишнє середовище;

3) планування й проведення заходів щодо санації виявлених очагів хімічної небезпеки для окремої людини, колективів, населення в цілому.

Токсичні процеси, що виявляються на рівні організму, можна віднести до однієї з наступних груп:

1. Процеси, що формуються за пороговим принципом.

Причинно-наслідковий зв'язок між фактом дії речовини й розвитком процесу носить безумовний характер: при дії речовин у дозах нижче певних рівнів токсичний процес не розвивається; при досягненні певної дози процес розвивається неодмінно. Залежність "доза-ефект" простежується на рівні кожного окремого організму, при цьому, чим більше доза, тим значніше прояв токсичного процесу. До цієї групи відносяться: інтоксикації, транзиторні токсичні реакції, деякі алобіотичні стани.

2. Процеси, що розвиваються за беспороговим принципом.

Причинно-наслідкові зв'язки між фактом дії речовини й розвитком процесу носять імовірний характер: імовірність формування ефекту зберігається при дії на організм навіть однієї молекули токсиканта, разом з тим у окремих організмів процес може й не розвинути при значному збільшенні дози речовини (близькі смертельним). Дозова залежність виразної дії, що ушкоджує, як правило, простежується на рівні популяції – чим більше доза, тим у більшої

частини осіб досліджуваної групи реєструється ефект. До таких токсичних процесів відносяться: деякі алобіотичні стани, спеціальні токсичні процеси (канцерогенез, тератогенез, частково порушення репродуктивних функцій та ін.).

Інтоксикація (отруєння), як основна форма прояву токсичного процесу

Із всіх форм прояву токсичного процесу найбільш значущою є інтоксикація. Механізми формування й особливості протікання інтоксикацій, залежать від будови отрут, їхніх доз, умов взаємодії з організмом.

1. Залежно від тривалості взаємодії хімічної речовини й організму інтоксикації можуть бути гострими, підгострими й хронічними.

Гострою називається інтоксикація, що розвивається в результаті однократної або повторної дії речовин протягом обмеженого періоду часу (як правило, до декількох діб).

Підгострою називається інтоксикація, що розвивається в результаті безперервної або перервної в часі (інтермитуючої) дії токсиканта тривалістю до 90 діб.

Хронічною називається інтоксикація, що розвивається в результаті тривалої (іноді роки) дії токсиканта.

Не слід плутати поняття гострої, підгострої, хронічної інтоксикації з гострим, підгострим, хронічним плином захворювання, що розвилось в результаті контакту з речовиною. Гостра інтоксикація деякими речовинами (іприти, люїзит, диоксини, галогеновані бензофурані, паракват й ін.) може супроводжуватися розвитком довгостроково поточного (хронічного) патологічного процесу.

2. Періоди інтоксикації.

Виділяють чотири основних періоди:

- 1) період контакту з речовиною,
- 2) скритий період,
- 3) період розпалу захворювання,
- 4) період видужання.

Іноді особливо виділяють період ускладнень.

Виразність і тривалість кожного з періодів залежить від виду й властивостей речовини, що була причиною інтоксикації, її дози й умов взаємодії з організмом.

3. Залежно від локалізації патологічного процесу інтоксикація може бути місцевою й загальною.

Місцевою називається інтоксикація, при якій патологічний процес розвивається безпосередньо на місці аплікації отрути. Місцева дія може проявлятися альтерацією тканин (формування запально-некротичних змін – дія кислот і лугів на шкірні покриви й слизові та ін.) і функціональними реакціями (без морфологічних змін – звуження зіниці при дії фосфорорганічних сполук на органи зору).

Загальною називається інтоксикація, при якій у патологічний процес утягуються багато органів і систем організму, у тому числі віддалені від місця аплікації токсиканта. Причинами загальної інтоксикації є резорбція токсиканта у внутрішні середовища, резорбція продуктів розпаду уражених покривних тканин, рефлекторні механізми.

Якщо який-небудь орган або система мають низький поріг чутливості до токсиканта, у порівнянні з іншими органами, то при певних дозових впливах можливе вибіркоче ураження цього органа або системи. Речовини, до яких поріг чутливості того або іншого органа або системи значно нижче, ніж інших органів, іноді позначають як **вибірководіючі**. У цьому зв'язку використовують такі терміни як: нейротоксиканти (наприклад, психоміметики), нефротоксиканти (наприклад, солі гідраріуму), гепатотоксиканти (наприклад, чотирьоххлористий карбон), гематотоксиканти (наприклад, миш'яковистий водень), пульмонотоксиканти (наприклад, фосген) та ін. Така дія розвивається вкрай рідко, як правило, при інтоксикаціях надзвичайно токсичними речовинами (наприклад, ботулотоксином,

тетродотоксином, аманітином). Частіше загальна дія ксенобіотика супроводжується розвитком патологічних процесів з боку декількох органів і систем (наприклад хронічне отруєння Арсенієм – ураження периферичної нервової системи, шкіри, легенів, системи крові).

У більшості випадків інтоксикація носить **змішаний**, як місцевий, так і загальний характер.

4. Залежно від інтенсивності впливу токсиканта (характеристика, що визначається дозо-часовими особливостями дії) інтоксикація може бути важкого, середнього і легкого ступеня важкості.

Важка інтоксикація – загрозовий для життя стан. Крайня форма важкої інтоксикації – смертельне отруєння.

Інтоксикація **середнього** ступеня важкості – інтоксикація, при якій можливі тривалі плин, розвиток ускладнень, незворотні ушкодження органів і систем, що призводять до інвалідизації або спотворювання постраждалого (хімічний опік шкіри особи).

Легка інтоксикація – закінчується повним видужанням протягом декількох діб.

Мета і задачі

Метою токсикології, як області людської діяльності – є безперервне вдосконалення системи заходів, засобів і методів, що забезпечують збереження життя, здоров'я й професійної працездатності окремої людини, колективів і населення в цілому в умовах повсякденного контакту з хімічними речовинами й при надзвичайних ситуаціях.

Задачі токсикології

Для досягнення мети потрібно вирішити наступні фундаментальні й прикладні токсикологічні задачі:

1. Встановлення кількісних характеристик причинно-наслідкових зв'язків між фактом впливу кожної з відомих людині хімічних речовин і розвитком різних форм токсичного процесу; оцінка токсичності речовин. Розділ токсикології, у рамках якого вдосконалюється методологія й здійснюється оцінка токсичності хімічних речовин, називається "**токсикометрія**". Результати токсикометричних досліджень у медичній практиці використовують для розробки системи нормативних і правових актів, що забезпечують хімічну безпеку населення; оцінки ризику дії ксенобіотиків в умовах виробництва, екологічних і побутових контактів з токсикантами; порівняльної оцінки ефективності засобів і методів забезпечення хімічної безпеки населення та ін.

2. Вивчення механізмів, що лежать в основі токсичної дії різних хімічних речовин, закономірностей формування токсичного процесу, його проявів. Це завдання вирішується за допомогою методичних прийомів, які розроблюються і вдосконалюються у рамках розділу токсикології – "**токсикодинаміка**". Токсикодинамічні характеристики речовин необхідні для розробки медикаментозних засобів профілактики й терапії інтоксикацій, засобів і методів попередження й мінімізації пагубних наслідків розвитку інших форм токсичного процесу; удосконалювання методів діагностики інтоксикацій й оцінки функціонального стану осіб, які підпали під вплив наднормативних доз токсикантів; удосконалювання методів оцінки токсичності ксенобіотиків і біотестування досліджуваних проб.

3. З'ясування механізмів проникнення токсикантів в організм, закономірностей їхнього розподілу, метаболізму й виведення. Сукупність методичних прийомів, що використовуються для рішення завдання, і накопичених відомостей формують розділ токсикології – "**токсикокінетика**". Знання токсикокінетики ксенобіотиків необхідні для розробки надійної системи профілактики токсичних впливів; діагностики інтоксикацій, виявлення професійної патології, проведення судово-медичної експертизи; вони широко використовуються в процесі

створення нових протитотрут і схем оптимального використання; удосконалювання методів детоксикації організму й т.і.

4. Установлення факторів, що впливають на токсичність речовини: властивостей токсикантів, особливостей біологічних об'єктів, умов їхньої взаємодії, стану навколишнього середовища та ін.

Структура токсикології

Токсикологічна наука представлена декількома основними напрямками.

Експериментальна токсикологія вивчає загальні закономірності взаємодії речовин і біологічних систем (залежності: "доза токсиканта – ефект", "будова токсиканта – ефект", "умови взаємодії – ефект"), механізми формування й плину токсичного процесу; розглядає проблеми токсикології в еволюційному аспекті; розробляє методологію екстраполяції даних, отриманих у експериментах на тваринах, на людину; забезпечує рішення практичних завдань, що стоять перед профілактичною й клінічною токсикологією.

Профілактична токсикологія вивчає токсичність нових хімічних речовин; установлює критерії їхньої шкідливості, обґрунтовує й розробляє гранично припустимі концентрації (ГПК) токсикантів, нормативні й правові акти, що забезпечують збереження життя, здоров'я, професійної працездатності населення в умовах хімічного впливу і здійснює контроль за їхнім дотриманням.

Клінічна токсикологія – область практичної медицини, пов'язана з наданням допомоги при гострих токсичних поразках, виявленням і лікуванням патології, обумовленої дією професійних шкідливостей та ін. У рамках клінічної токсикології вдосконалюються засоби й методи діагностики й лікування гострих інтоксикацій, вивчаються особливості впливу професійних хвороб, викликаних дією хімічних речовин на організм.

З урахуванням умов (переважно особливостей професійної діяльності), у яких найбільш імовірний вплив того або іншого токсиканта на організм людини, у медичній токсикології іноді виділяють промислову, сільськогосподарську, комунальну токсикологію, токсикологію спеціальних видів діяльності та ін.

Та, як раніше було сказано, новим напрямком сучасної токсикології є екотоксикологія.

Контрольні питання:

1. Токсикологія, як науковий напрямок.
2. Токсикант
3. Токсичність.
4. Токсична дія.
5. Механізм токсичної дії.
6. Токсичний процес
7. Прояви токсичного процесу на клітинному рівні
8. Прояви токсичного процесу на органному рівні
9. Прояви токсичного процесу на організменому рівні
10. Прояви токсичного процесу на популяційному рівні
11. Інтоксикація, типи
12. Предмет вивчення токсикології
13. Мета і задачі токсикології
14. Структура токсикології

ТЕМА II. ОСНОВИ ЕКОТОКСИКОЛОГІЇ

Початок розвитку наукової екотоксикології відносять до 1962 року, коли з'явилася книга Рашель Карсон «Мовчазна весна», у якій автор описує випадки масової загибелі птахів і риб від безконтрольного використання пестицидів. Карсон зробила висновок, що ефекти поллютантів на дику природу передвіщають аналогічні наслідки і для людини. Ця книга привернула загальну увагу. З'явилися суспільства захисту навколишнього середовища, урядові законодавчі акти, що регламентують викиди ксенобіотиків. Із цієї книги, по суті, почався розвиток нової галузі науки – екотоксикології.

У самостійну науку екотоксикологію (ecotoxicology) виділив Рене Траут, який уперше, в 1969 році, зв'язав між собою два різних предмети: екологію (науку про взаємини, які визначають поширеність й перебування живих істот) і токсикологію. Насправді, ця область знань містить у собі, крім зазначених, елементи й інших природничих наук, таких як хімія, біохімія, фізіологія, популяційна генетика та ін.

В ході розвитку, саме поняття «екотоксикологія» перетерпіло певну еволюцію. В 1978 році Батлер розглядав екотоксикологію як науку, що вивчає токсичні ефекти хімічних агентів на живі організми, особливо на рівні популяцій і співтовариств, у межах певних екосистем. Левін й ін. в 1989 р. визначили її як науку, що прогнозує вплив хімічних речовин на екосистеми. В 1994 році В. і Т. Форбси дали наступне визначення екотоксикології: «Область знань, що підсумовує екологічні й токсикологічні ефекти хімічних поллютантів на популяції, співтовариства й екосистеми, простежуючи долю (транспорт, трансформацію й видалення) таких поллютантів у навколишньому середовищі».

Певний час у рамках екотоксикології стали виділяти, як самостійний напрямок, один з її розділів, що одержав назву «токсикологія навколишнього середовища» (environmental toxicology).

Так, по Уолкеру (1996) екотоксикологія – вчення про шкідливі ефекти хімікатів на екосистеми. Усуваючи з кола розглянутих екотоксикологією об'єктів людину, це визначення детермінує розходження між екотоксикологією і токсикологією навколишнього середовища, визначає предмет вивчення останньої. Термін «токсикологія навколишнього середовища» запропоновано використовувати тільки для досліджень прямої дії «забрудників» навколишнього середовища на людину.

У процесі вивчення ефектів хімічних речовин, що є присутніми у навколишньому середовищі, на людину й людські співтовариства, токсикологія навколишнього середовища оперує вже встояними категоріями й поняттями класичної токсикології й застосовує, як правило, її традиційну експериментальну, клінічну, епідеміологічну методологію. Об'єктом досліджень при цьому є механізми, динаміка розвитку, прояв несприятливих ефектів дії токсикантів і продуктів їхнього перетворення в навколишньому середовищі на людину.

Розділяючи в цілому такий підхід, і позитивно оцінюючи його практичну значущість, треба відмітити, що методологічні розходження між екотоксикологією і токсикологією навколишнього середовища повністю стираються, коли перед дослідником ставляться завдання оцінити опосередковану дію забруднювачів на людські популяції (наприклад, обумовлене токсичною модифікацією біоти), або, навпроти, з'ясувати механізми дії хімікатів, що перебувають у середовищі, на представників того або іншого окремого виду живих істот. У зв'язку з цим, з теоретичних позицій, «токсикологія навколишнього середовища», як наука, є лише частковою проблемою «екотоксикології», при цьому методологія, понятійний апарат і структура наук - єдині.

Предметом «екотоксикології» є вчення про екотоксичність, а основні питання, що розглядаються: 1) характеристика ксенобіотичного профілю середовища перебування, 2) проблеми екотоксикокінетики, екотоксикодинаміки, екотоксикометрії.

Ксенобіотичний профіль середовища

З погляду токсикології абіотичні й біотичні елементи того, що називають навколишнім середовищем – все це складні, часом особливим чином організовані агломерати, суміші незліченної кількості молекул.

Для екотоксикології інтерес представляють лише молекули, яким властива біодоступність, тобто здатні взаємодіяти немеханічним шляхом з живими організмами. Як правило, це сполуки, що перебувають у газоподібному або рідкому стані, у формі водневих розчинів, адсорбовані на частках ґрунту й різних поверхнях, тверді речовини, але у вигляді дрібно дисперсного пилу (розмір часток менш 50 мкм), нарешті речовини, що надходять в організм із їжею.

Частина біодоступних сполук утилізується організмами, беручи участь у процесах їхнього пластичного й енергетичного обміну з навколишнім середовищем, тобто виступають як ресурси середовища перебування. Інші ж, надходячи в організм тварин і рослин, не використовуються як джерела енергії або «пластичний матеріал», але, діючи в певних дозах і концентраціях, здатні істотно модифікувати протікання нормальних фізіологічних процесів. Такі сполуки називаються чужорідними або ксенобіотиками (чужий до життя).

Сукупність чужорідних речовин, що містяться у навколишньому середовищі (воді, ґрунті, повітрі й живих організмах) у агрегатному стані, що дозволяє їм вступати в хімічні й фізико-хімічні взаємодії з біологічними об'єктами екосистеми становлять ксенобіотичний профіль біогеоценозу. Ксенобіотичний профіль – один з найважливіших факторів зовнішнього середовища (поряд з температурою, освітленістю, вологістю, трофічними умовами та ін.), що може бути описано якісними й кількісними характеристиками.

Важливим елементом ксенобіотичного профілю є чужорідні речовини, що втримуються в органах і тканинах живих істот, оскільки вони споживаються іншими організмами (тобто їм властива біодоступність). Навпроти, хімічні речовини, фіксовані у твердих, не диспергуючих у повітрі й нерозчинних у воді об'єктах (скельні породи, тверді промислові вироби, скло, пластмаса та ін.), їм не властива біодоступність. Їх можна розглядати як джерела формування ксенобіотичного профілю.

Різні природні катаклізми, а в останні роки й господарська діяльність людини, істотно змінюють природний ксенобіотичний профіль багатьох регіонів (особливо урбанізованих). Хімічні речовини, що накопичуються в середовищі у невластивих їм кількостях і є причиною змін природнього ксенобіотичного профілю, виступають у якості екополютантів (забруднювачів). Зміна ксенобіотичного профілю може бути наслідком надлишкового нагромадження в середовищі одного або багатьох екополютантів (табл. 2).

Таблиця 2.

Перелік основних екополютантів

Забруднювачі повітря	Забруднювачі ґрунту та води
Гази:	Метали (Плюмбум, Арсеніум, Кадміум, Аргентрум)
Оксиди сульфуру	Пестициди хлороорганічні (ДДТ, алдрин, диелдрин, хлордан)
Оксиди нітрогену	Нітрати
Оксиди карбону	Фосфати
Озон	Нафта і нафтопродукти
Хлор	Органічні розчинники (толуол, бензол, тетрахлоретилен)
Карбогени	Низькомолекулярні галогеновані карбогени (хлороформ, бромдихлорметан, бромформ, тетрахлорметан, дихлоретан)
Фреони	Поліциклічні ароматичні карбогени (ПАК)
Пилові частки:	Поліхлоровані біфеніли
Асбест	Диоксини
Вугільний пил	Дибензофурані
Кремній	
Метали	

Однак не завжди це приводить до пагубних наслідків для живої природи й населення. Лише екополютант, що накопичився в середовищі в кількості, достатній для ініціації токсичного процесу в біоценозі (на будь-якому рівні організації живої матерії), може бути позначений як екотоксикант.

Одним із наскладніших практичних завдань екотоксикології є визначення кількісних параметрів, при яких екополютант трансформується в екотоксикант. При його рішенні необхідно враховувати, що в реальних умовах на біоценоз діє весь ксенобіотичний профіль середовища, модифікуючи при цьому біологічну активність окремого полютанта. Тому в різних регіонах (різні ксенобіотичні профілі, різні біоценози) кількісні параметри трансформації полютанта в екотоксикант різні.

Контрольні питання:

1. Екотоксикологія, як науковий напрямок
2. Екополютант
3. Екотоксикант
4. Ксенобіотичний профіль середовища

ТЕМА III. ЕКОТОКСИКОКІНЕТИКА

Екотоксикокінетика – розділ екотоксикології, що розглядає шлях ксенобіотиків (екополютантів) у навколишньому середовищі: джерела їхньої появи; розподіл в абіотичних і біотичних елементах навколишнього середовища; перетворення ксенобіотика в середовищі перебування; елімінацію з навколишнього середовища.

Формування ксенобіотичного профілю Джерела надходження полютантів у середовище

До числа природних джерел біодоступних ксенобіотиків, за даними ВОЗ (1992), відносяться: переносні вітром частки пилу, аерозоль морської солі, вулканічна діяльність, лісові пожежі, біогенні частки, біогенні летючі речовини. Іншим джерелом ксенобіотиків у середовищі, значення якого неухильно зростає, є діяльність людини.

Найважливішим елементом екотоксикологічної характеристики полютантів є ідентифікація їхніх джерел. Вирішити це завдання далеко не просто, тому що часом речовина надходить у середовище в незначних кількостях, іноді у вигляді домішок до цілком «безпечних» субстанцій. Нарешті можливе утворення екополютанта в навколишньому середовищі в результаті абіотичних або біотичних трансформацій інших речовин.

Персистування

Чисельні абіотичні (що відбуваються без участі живих організмів) і біотичні (що відбуваються за участю живих організмів) процеси у навколишньому середовищі, спрямовані на елімінацію (видалення) екополютантів. Більшість ксенобіотиків, потрапивши в повітря, ґрунт, воду наносять мінімальну шкоду екосистемам, оскільки час їхнього впливу мізерно малий. Речовини, що виявляються резистентними до процесів руйнування, і, внаслідок цього,

довгостроково персистують в навколишньому середовищі, як правило, є потенційно небезпечними екотоксикантами (табл. 3).

Таблиця 3

Період напівруйнування деяких ксенобіотиків у навколишньому середовищі

Полютант	Період напівруйнування	Середовище
ДДТ	10 років	грунт
ГХДД	9 років	грунт
Атразин	25 місяців	вода (рН 7,0)
Бензоперилен	14 місяців	грунт
Фенантрен	138 днів	грунт
Карбофуран	45 діб	вода (рН 7,0)
Фосфорилтіохоліни	21 діб	грунт (t +15°)
Іприт	7 діб	грунт (t +15°)
Зарін	4 години	грунт (t +15°)

Постійний викид у навколишнє середовище персистуючих полютантів приводить до їхнього накопичення, перетворення у екотоксиканти для найбільш уразливої (чутливої) ланки біосистеми. Після припинення викиду персистуючого токсиканта він ще тривалий час зберігається в середовищі.

До числа речовин, довгостроково персистуючих у навколишньому середовищі, відносяться важкі метали (Плюмбум, Купрум, Цинк, Нікол, Кадміум, Кобальт, Стібійум, Аргентрум, Арсеній, Хром), поліциклічні полігалогеновані вуглеводні (поліхлоровані дибензодіоксини й дибензофурані, поліхлоровані біфеніли та ін.), деякі хлорорганічні пестициди (ДДТ, гексахлоран, алдрин, ліндан та ін.) і багато інших речовин.

Трансформація

Переважає більшість речовин піддаються різним перетворенням в навколишньому середовищі. Характер і швидкість цих перетворень визначають їхню стійкість.

Абіотична трансформація. На стійкість речовини в навколишньому середовищі впливає велика кількість процесів. Основними є фотоліз (руйнування під впливом світла), гідроліз, окиснення.

Фотоліз. Світло, особливо ультрафіолетові промені, здатне руйнувати хімічні зв'язки й, тим самим, викликати деградацію хімічних речовин. Фотоліз проходить головним чином в атмосфері й на поверхні ґрунту й води. Швидкість фотолізу залежить від інтенсивності світла й здатності речовини його поглинати. Ненасичені ароматичні сполуки, наприклад поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), найбільш чутливі до фотолізу, тому що активно поглинають енергію світла. Світло прискорює й інші процеси деградації речовин: гідроліз й окиснення. У свою чергу наявність у середовищі фотооксидантів, таких як озон, окисли азоту, формальдегід, акролеїн, органічні перекиси, істотно прискорюють процес фотолізу інших полютантів (показане для ПАВ).

Гідроліз. Вода, особливо при нагріванні, швидко руйнує багато речовин. Ефірні зв'язки, наприклад, у молекулах фосфорорганічних сполук (ФОС), високочутливі до дії води, чим визначається помірна стійкість цих сполук у навколишньому середовищі. Швидкість гідролізу значно залежить від рН. Процес деградації інсектицида паратіона представлений на рис. 1.

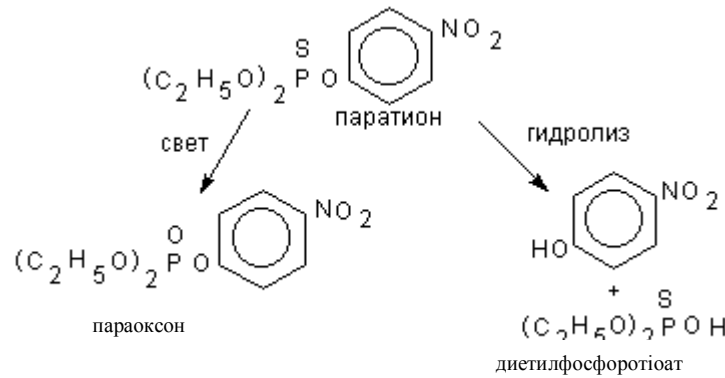


Рисунок 1. Абіотичне перетворення паратиона у навколишньому середовищі

В результаті перетворення хімічних речовин у навколишньому середовищі утворюються нові речовини. При цьому їхня токсичність іноді може бути вище, ніж у вихідного агента. Так, на рис.1 показано, що в результаті фотоокиснення паратиона в середовищі може утворюватися параоксон. Токсичність останнього для ссавців у кілька десятків разів вище, ніж у вихідної сполуки.

Фотохімічні перетворення в навколишньому середовищі 2,4,5-трихлорфеноксицтової кислоти, відомого гербіциду, можуть призвести до утворення небезпечного екополлютанта 2,3,7,8-тетрахлордифензо-р-диоксина (рис. 2).

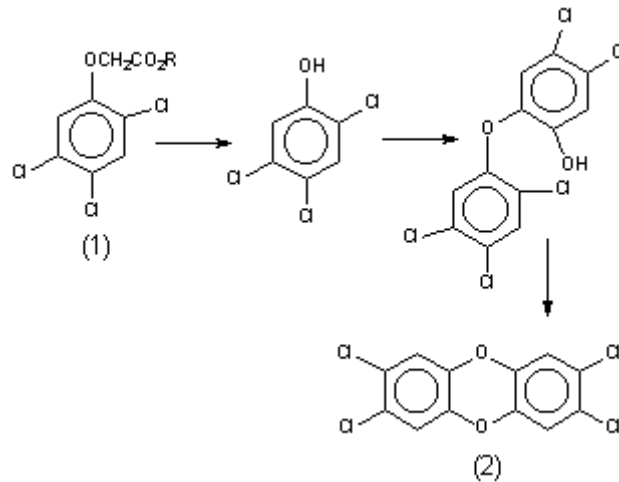


Рисунок 2. Схема фотолітичного перетворення феноксицтової кислоти (1) в ТХДД (2) у навколишньому середовищі

Також, цілий ряд пестицидів у ґрунті, у кислому середовищі, легко вступають у реакцію взаємодії з нітритами. Серед них діалкілтіокарбамати, тіокарбамоїлдисульфіди, солі феноксицтової кислоти й ін. Нітросполуки, що утворюються, на дійсний час розглядаються як можливі канцерогени.

Біотична трансформація

Абіотичне руйнування хімічних речовин зазвичай проходить із малою швидкістю. Значно швидше деградують ксенобіотики за участю біоти, особливо мікроорганізмів (головним чином бактерій і грибів), які використовують їх як живильні речовини. Процес біотичного руйнування йде за участю ферментів. В основі біоперетворення речовин лежать процеси окиснення, гідролізу, дегалогенування, розщеплення циклічних структур молекули, відщеплення алкільних

радикалів (деалкилювання) та ін. Деградація сполук може завершуватися його повним руйнуванням, тобто мінералізацією (утворення води, двоокису карбону, інших простих сполук). Однак можливе утворення проміжних продуктів біотрансформації речовин, яким властива більш висока токсичність, ніж вихідного агента. Так, перетворення неорганічних сполук аргентрума фітопланктоном може призвести до утворення більш токсичних аргентруморганичних сполук, зокрема, метиларгентруму. Подібне явище мало місце в Японії на берегах бухти Мінамато у 50 – 60 роках ХХ століття. Аргентрум, що надходив у воду затоки, зі стоками фабрики по виробництву азотних сполук, трансформувалася біотою у метиларгентрум. Останній концентрувався в тканинах морських організмів і риби, що були їжею місцевого населення. І як наслідок, у людей, що споживали рибу, розвивалося захворювання, що характеризувалося складним неврологічним симптомокомплексом, у новонароджених дітей відзначалися пороки розвитку. Усього було зареєстровано 292 випадків, 62 з них закінчилися загибеллю людей.

Процеси елімінації, не пов'язані з руйнуванням

Деякі процеси, що відбуваються в навколишньому середовищі, сприяють елімінації ксенобіотиків з регіону, змінюючи їхній розподіл у компонентах середовища. Забруднювач із високим значенням тиску пари може легко випаровуватися з води й ґрунту, а потім переміщуватися в інші регіони зі струмом повітря. Це явище лежить в основі повсюдного поширення летючих хлороорганічних інсектицидів, таких як ліндан і гексахлорбензол.

Переміщення вітром й атмосферними течіями часток токсикантів або ґрунти, на яких адсорбовані речовини, також важливий шлях перерозподілу поллютантів у навколишньому середовищі. Наприклад поліциклічні ароматичні вуглеводні (бензпирени, дибензпирени, бензантрацени, дибензантрацени та ін.). Бензпирен і його похідні як природного (головним чином вулканічного), так й антропогенного походження (викид металургійних, нафтопереробних виробництв, підприємств теплоенергетики та ін.) активно включаються у біосферний кругообіг речовин, які зв'язані із твердими частками атмосферного пилу. Мілкодисперсний пил (1 – 10 мкм) довгостроково зберігається в повітрі, більші пилові частки досить швидко висідають на поверхню ґрунту й води в місці утворення. При виверженні вулканів попіл містить велику кількість таких речовин. При цьому, чим вище викид, тим на більшу відстань розсіюються поллютанти.

Сорбція речовин на зважених частках у воді, з наступним осадженням приводить до їхньої елімінації з товщі води, але нагромадженню в донних відкладеннях. Осадження різко знижує біодоступність забруднювача.

Біоаккумуляція

Якщо забруднювач навколишнього середовища не може потрапити усередину організму, він, як правило, не представляє для нього істотної небезпеки. Однак, потрапивши у внутрішні середовища, більшість ксенобіотиків здатна накопичуватися в органах і тканинах. Процес, за допомогою якого організми накопичують токсиканти, витягаючи їх з абіотичної фази (води, ґрунту, повітря) і з їжі (трофічна передача), називається біоаккумуляцією. Результатом біоаккумуляції є пагубні наслідки як для організму, у який потрапив ксенобіотик, так і для організмів, що використовують даний біологічний вид, як їжу.

Водне середовище забезпечує найкращі умови для біоаккумуляції сполук. Тут живе множина водних організмів, що фільтрують і пропускають через себе величезну кількість води, екстрагуючи при цьому токсиканти, здатні до кумуляції.

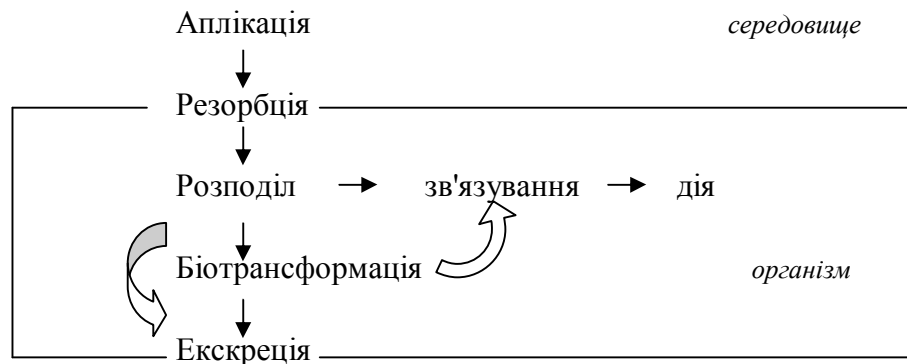
Фактори, що впливають на біоаккумуляцію

Схильність екотоксикантів до біоаккумуляції залежить від ряду факторів. Один з них – персистування ксенобіотика в середовищі. Ступінь накопичення речовини в організмі визначається його вмістом у середовищі. Речовини, що швидко елімінуються, погано накопичуються в організмі. Виключенням є умови, при яких полютант постійно привноситься в навколишнє середовище (регіони біля виробництв і т.і.).

Після надходження речовин в організм їхній шлях визначається токсикокінетичними процесами.

Найбільшою здатністю до біоаккумуляції виявляються жиророзчинні (ліпофільні) речовини, повільно метаболізуючі в організмі. Однак більшість ліпофільних речовин схильні до сорбції на поверхнях різних часток, що осаджуються з води й повітря, саме це знижує їх біодоступність. Наприклад, сорбція бензпирена гуміновими кислотами знижує здатність токсиканта до біоаккумуляції тканинами риб у три рази.

Речовини, що метаболізують в організмі, накопичуються в меншій кількості, ніж можна було б очікувати, виходячи з їхніх фізико-хімічних властивостей. Міжвидові розходження значень факторів біоаккумуляції ксенобіотиків багато в чому визначаються видовими особливостями метаболізму.



Значення біоаккумуляції

Біоаккумуляція може лежати в основі не тільки хронічних, але й відстрочених гострих токсичних ефектів. Так, швидка втрата жиру, у якому накопичена велика кількість речовини, приводить до виходу токсиканта в кров. Мобілізація жирової тканини у тварин часто відзначається в період розмноження. В екологічно небезпечних регіонах це може супроводжуватися масовою загибеллю тварин при досягненні ними полової зрілості. Стійкі полютанти можуть також передаватися нащадкам, у птахів і риб – із вмістом жовточного мішка, у ссавців – з молоком матері, що годує. При цьому можливий розвиток ефектів у нащадків, що не проявляються у батьків.

Біомагніфікація

Хімічні речовини можуть переміщуватися по харчовим ланцюгам від організмів-жертв, до організмів-консументів. Для високо ліпофільних речовин це переміщення може супроводжуватися збільшенням концентрації токсиканта в тканинах кожного наступного організму - ланки харчового ланцюга. Цей феномен називається біомагніфікацією. Так, для знищення комарів на одному з каліфорнійських озер застосували ДДТ. Після обробки вміст пестициду у воді склав 0,02 частин на мільйон (ppm). Через якийсь час у планктоні ДДТ визначався в концентрації 10 ppm, у тканинах планктоноядних риб – 900 ppm, хижих риб – 2700 ppm, птахів, що харчуються рибою – 21000 ppm. Тобто вміст ДДТ у тканинах птахів, які безпосередньо не підлягали впливу пестициду, було в 1000000 разів вище, ніж у воді й в 20 разів вище, ніж в організмі риб – першій ланці харчового ланцюга.

Контрольні питання:

1. Екотоксикокінетика
2. Формування ксенобіотичного профілю
3. Джерела надходження поллютантів у середовище
4. Персистування екополлютантів
5. Трансформація екополлютантів
6. Абіотична трансформація екополлютантів
7. Біотична трансформація екополлютантів
8. Процеси елімінації екополлютантів, які не пов'язані з розкладом
9. Біоаккумуляція екополлютантів
10. Фактори, що впливають на біоаккумуляцію екополлютантів
11. Значення процесу біоаккумуляції
12. Біомагніфікація екополлютантів

ТЕМА ІV. ЕКОТОКСИКОДИНАМІКА

Екотоксикодинаміка – розділ екотоксикології, що розглядає конкретні механізми розвитку й форми токсичного процесу, викликаного дією екотоксикантів на біоценоз й/або окремі види, його складові.

Виділяють три типи дії екотоксикантів: пряма, опосередкована й змішана.

I тип: пряма дія – це безпосереднє ушкодження організмів певної популяції або декількох популяцій (біоценозу) екотоксикантом або сукупністю екотоксикантів даного ксенобіотичного профілю середовища. Наприклад – дія на людину йонів кадмію. Цей метал накопичується в організмі навіть при мінімальній кількості в середовищі й при досягненні критичної концентрації ініціює токсичний процес, що виявляється ушкодженням дихальної системи, нирок, імуносупресією і канцерогенезом.

II тип: опосередкована дія – це дія ксенобіотичного профілю середовища на біотичні або абіотичні елементи середовища перебування популяції, у результаті якого умови й ресурси середовища перестають бути оптимальними для її існування.

III тип: змішана дія – це дія екотоксиканта як пряма, так й опосередкована. Наприклад – дія гербіцидів, які містять у якості домішки невелику кількість ТХДД.

Екотоксичність

Екотоксичність – це здатність даного ксенобіотичного профілю середовища викликати несприятливі ефекти у відповідному біоценозі.

Несприятливі екотоксичні ефекти розглядають:

1) на рівні організму (**аутекотоксичні**) – проявляються зниженням резистентності до інших діючих факторів середовища, зниженням активності, захворюваннями, загибеллю організму, канцерогенезом, порушеннями репродуктивних функцій;

2) на рівні популяції (**демекотоксичні**) – проявляються загибеллю популяції, ростом захворюваності, смертності, зменшенням народжуваності, збільшенням числа уроджених дефектів розвитку, порушенням демографічних характеристик (співвідношення віків, статей), зміною середньої тривалості життя, культурною деградацією;

3) на рівні біогеоценозу (**синекотоксичні**) – проявляються зміною популяційного спектра ценоза, аж до зникнення окремих видів і появи нових, не властивих даному біоценозу, порушенням міжвидових взаємовідносин.

Залежно від тривалості дії екотоксикантів на екосистему говорять про гостру й хронічну екотоксичність.

Гостра екотоксичність. Гостра токсична дія речовин на біоценоз може бути наслідком аварій і катастроф, що супроводжуються виходом у навколишнє середовище великої кількості нестійкого токсиканта або неправильного використання хімікатів.

Так, у 1984 році в м. Бхопал (Індія) на заводі американської хімічної компанії по виробництву пестицидів «ЮНІОН Карбайд» сталася аварія. У результаті в атмосферу потрапила велика кількість пульмонотропної речовини – метилізоціаната, що є летючою рідиною. Отруєнню підпали близько 200 тис. осіб, з них 3 тисячі – загинули. Основна причина смерті – гостро розвинений набряк легенів.

Найбільшою екологічною катастрофою є використання високотоксичних хімічних речовин у військових цілях. У роки першої світової війни країнами, що воювали, було використано на полях боїв близько 120 тис. тон отруйних речовин. У результаті отруєння одержали більше 1,3 млн. осіб, що можна розглядати, як одну з найбільших в історії людства екологічних катастроф.

Гостра екотоксична дія не завжди призводить до загибелі або до формування гострих захворювань людей, або представників інших біологічних видів, які підпали впливу. Так, застосування сульфурового іприту (канцероген) в першу світову війну, стало причиною пізньої загибелі уражених від новоутворень.

Хронічна екотоксичність. Призводить до сублетальних ефектів – порушення репродуктивних функцій, імунних порушень, ендокриних патологій, пороків розвитку, алергізації, а також до загибелі серед осіб окремих видів.

Прояв дії екотоксикантів на людину може бути найрізноманітнішим й при певних рівнях інтенсивності впливи виявляються досить специфічними для діючого фактора. Це можна простежити на прикладі важких металів (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив важких металів навколишнього середовища на стан здоров'я людини

Складові води й повітря	ГПК	Біологічні ефекти при збитковому надходженні в організм або перевищенні ГПК (біомаркери ранньої хронічної інтоксикації)
Алюміній (Al)	0,5 мг/л	Нейротоксична дія
Барій (Ba)	0,1 мг/л	Вплив на серцево-судинну й кровотворну систему
Ферум (Fe)	0,3 мг/л	Алергічні реакції, хвороби крові
Кадмій (Cd)	0,001 мг/л	Хвороба «ітай-ітай», збільшення кардіоваскулярних захворювань, ниркової недостатності, онкологічної захворюваності, порушення протікання вагітності й пологів, мертвонародженість, порушення кісткової тканини, ураження дихальних шляхів (жовта кайма на яслах й навкруги шийки зуба)
Кобальт (Co)	0,1 мг/л 0,5 мг/м ³	Порушення функціонального стану ЦНС й щитовидної залози (хронічний ринофаринголарінгіт)
Манган (Mn)	0,1 мг/л 0,3 мг/м ³	Анемія, порушення функціонального стану ЦНС (астенічні розлади: втомлюваність, сонливість, зниження активності)
Купрум (Cu)	1,0 мг/л	Наявність уроджених захворювань, зміни водно-солевого й білкового обмінів, окиснювально-відновних реакцій

		крові, порушення протікання пологів й лактації, ураження печінки й нирок
Арсеніум (As)	0,05 мг/л 0,05 мг/м ³	Арсеноз, нейротоксична дія, ураження шкіри (трофічні ураження шкіри – пігментація, шелушіння, гіперкератози, випадіння волосся)
Меркурій (Hg)	0,0005мг/л 0,01 мг/м ³	Порушення функції нирок, нервової системи, зору, слуха, осязання, уроджені пороки розвитку (вегетативно-судина дистонія, неврастенія)
Плюмбум (Pb)	0,03 мг/л 0,01 мг/м ³	Ураження нирок, нервової системи, органів кровотворіння, авітамінози С й В (зниження активності дегідратази амінолевуленової кислоти крові до 10 мкмоль/хв л; збільшення вмісту в сечі копропорфірина до 458 нмоль/г; зміни рівня андрогенів)

Продовження таблиці 4

Складові води й повітря	ГПК	Біологічні ефекти при збитковому надходженні в організм або перевищення ГПК (біомаркери ранньої хронічної інтоксикації)
Хром (Cr)	0,5 мг/л 0,01 мг/м ³	Дерматити, екземи («хромові язви»), бронхіти, порушення функцій печінки, нирок (роздрат верхніх дихальних шляхів, алергічні ураження шкіри й органів дихання)
Цинк (Zn)	1,0 мг/л	Анемія, зміни функцій ЦНС, ураження нирок, збільшення частоти захворювань печінки
Селен (Se)		Прискорення карієса зубів у дітей
Стронцій (Sr)	7,0 мг/л	Стронцієвий рахіт

За суттю, хронічний вплив екополютантів – основна проблема екології.

Механізми екотоксичності

1. Пряма дія токсикантів, що приводить до масової загибелі представників чутливих видів. Застосування ефективних пестицидів приводить до масової загибелі шкідників: комах (інсектициди) або бур'янів (гербіциди). На такому екотоксичному ефекті будується стратегія використання хімікатів. Однак, у ряді випадків відзначаються супутні негативні явища – масова загибель зерноїстівних птахів або тварин (спадково з'їдених у вигляді кормів продукти оброблені пестицидами).

При оцінці екологічної обстановки необхідно мати на увазі основний закон токсикології: чутливість різних видів живих організмів до хімічних речовин завжди різна. Тому поява полютанта в навколишньому середовищі навіть у малих кількостях може бути пагубною для представників найбільш чутливого виду. Так, хлорид свинцю вбиває дафній протягом доби при вмісті його у воді в концентрації близько 0,01 мг/л, безпечної для представників інших видів.

2. Пряма дія ксенобіотика, що приводить до розвитку алобіотичних станів і спеціальних форм токсичного процесу. Наприкінці 80 років ХХ століття у результаті вірусних інфекцій у Балтійському, Північному й Ірландському морях загинуло близько 18 тисяч тюленів. У тканинах загиблих тварин знаходили високий вміст поліхлорованих біфенілів (ПХБ). Відомо, що ПХБ, як й інші хлорвмісні сполуки, такі як ДДТ, гексахлорбензол, диелдрин мають імуносупресивну дію на ссавців. Їх накопичення в організмі й привело до зниження резистентності тюленів до інфекції. Таким чином, безпосередньо не викликаючи загибелі тварин, полютант істотно підвищував їхню чутливість до дії інших несприятливих екологічних факторів.

Класичним прикладом даної форми екотоксичної дії є збільшення числа новоутворень, зниження репродуктивних функцій людини, що проживають у регіонах, забруднених екотоксикантами.

3. Ембріотоксична дія екополютантів. Так, наприклад, ДДТ накопичуючись у тканинах птахів (скопа, білоголовий орлан та ін.), призводить до стончення шкарлупи яєць. В результаті пташенята не можуть бути висиджені й передчасно гинуть. Це супроводжується зниженням чисельності популяції птахів.

4. Пряма дія продукту біотрансформації полютанта з незвичайним ефектом. Польові спостереження за живонародженими рибами (карпозубі) дозволили виявити популяції із значною кількістю самок з явними ознаками маскулінізації (модифікація анального плавця, тобто поява у особин жіночої статі вторинних чоловічих ознак). Ці популяції були виявлені в річці, нижче стоку заводу по переробці горіхів. Стоки містили маскулінізуючу речовину – фітостерон (утворювався в процесі переробки сировини), який потрапивши у воду річки перетворювався в андроген під дією ферментів бактерій. Останній і визивав несприятливий ефект.

Таким чином, взаємодія ксенобіотика з біотичним компонентом середовища (мікроорганізмами) може стати причиною істотних популяційних ефектів у біоценозі.

5. Опосередкована дія шляхом скорочення харчових ресурсів середовища перебування. Для боротьби зі шкідниками лісового господарства, гусеницями ялинового листовертки-брунькоїда застосовують фосфорорганічний пестицид, що швидко деградує в середовищі. Це призводить до зменшення чисельності гусениць, основної їжі птахів, і як наслідок загибель птахів від голоду.

6. Вибух чисельності популяції внаслідок знищення виду-конкурента. Застосування синтетичних пестицидів для боротьби з деякими видами шкідників рослин є причиною інтенсивного розмноження нечисельного раніше вида комах. Це явище пояснюють тим, що у світі комах існує складна система взаємин, і кількість особин у популяції рослиноїстівних комах найчастіше контролюється іншими видами, які або паразитують на цих комах, або поведяться стосовно них як хижаки. Вплив пестицидів може виявитися більше вираженим по відношенню до представників хижаків. У підсумку – загибель ворогів приводить до вибуху чисельності рослиноїстівних комах.

Наведені як приклади механізми екотоксичної дії речовин на тварин при інших умовах цілком можуть реалізуватися й відносно людини.

Контрольні питання:

1. Екотоксикодинаміка
2. Екотоксичність
3. Типи екотоксичності
4. Механізми екотоксичності

ТЕМА У. ЕКОТОКСИКОМЕТРІЯ

Екотоксикометрія – розділ екотоксикології, у рамках якого розглядаються методичні прийоми, що дозволяють оцінити (перспективно або ретроспективно) екотоксичність ксенобіотиків.

Для визначення екотоксичності екополютантів використовують усі види класичних кількісних токсикологічних досліджень.

Гостра токсичність екополютантів визначається експериментально на декількох видах, які є представниками різних рівнів трофічної організації в екосистемі (водорості, рослини, безхребетні, риби, птахи, ссавці).

Неодноразово робилися спроби класифікувати види живих істот за їх чутливістю до ксенобіотиків. Однак для різних токсикантів співвідношення чутливості до них живих істот

різне. Більше того, чутливість тварин навіть близьких видів суттєво відрізняється. Дані оцінки токсичності речовин для біоти представлені в табл. 5.

При оцінці екотоксичності необхідно враховувати, що хоча практично всі речовини можуть викликати гострі токсичні ефекти, не кожна сполука здатна визивати хронічну токсичність. Непрямою величиною, що вказує на ступінь небезпеки речовини при його хронічній дії, є співвідношення концентрацій, що викликають гострі (LC_{50}) і хронічні (поріг токсичної дії) ефекти. Якщо це співвідношення менш 10, речовина розглядається як малонебезпечна при хронічному впливі.

Таблиця 5

Групи токсичності ксенобіотиків для хребетних тварин

LC_{50} для риб (мг/л)	LD_{50} для птахів і ссавців (мг/кг)	Ступінь токсичності	Приклад
більше 100	більше 5000	мало токсичні	барій
10 - 100	500 - 5000	помірковано токсичні	кадмій
1 - 10	50 - 500	токсичні	дихлорбензол
менше 1	менше 50	високо токсичні	алдрин

При оцінці хронічної екотоксичності речовини необхідно враховувати наступні обставини:

1) визначення коефіцієнта небезпеки є лише найпершим кроком для визначення екотоксичного потенціалу речовини;

2) дослідження токсичності проводять на тваринах, придатних для утримання в умовах лабораторії. Одержувані при цьому результати не можна розглядати як абсолютні. Токсиканти можуть викликати хронічні ефекти в одних видів, і не викликати – в інших;

3) взаємодія токсиканта з біотичними й абіотичними елементами навколишнього середовища може істотно позначитися на його токсичності в природних умовах. Однак це не підлягає вивченню в умовах лабораторії.

Специфічним методом екотоксикометрії є метод оцінки екологічного ризику.

Оцінка екологічного ризику – це процес визначення ймовірності розвитку несприятливих ефектів з боку біогеоценозів (включаючи популяції людини) у результаті змін різних характеристик середовища. Важливим елементом оцінки екологічного ризику є виявлення небезпеки, пов'язаної з можливим масивним впливом на середовище різних хімічних речовин (зміна природного ксенобіотичного профілю середовища) і визначення ймовірності такого впливу. У системі оцінки екологічного ризику будь-який вплив, що викликає зміни в біологічних системах (як позитивні, так і негативні), називається стресором. Будь-який екотоксикант – безсумнівно є стресором.

Оцінка екологічного ризику проводиться у формі замовленого дослідження для одержання інформації, що носить перспективний або ретроспективний характер, і необхідної замовникові (законодавчі, управлінські структури та ін.) для прийняття адміністративних рішень, законодавчих актів.

Оцінка екологічного ризику включає наступні етапи:

1. Формулювання проблеми й розробка плану аналізу ситуації.
2. Аналіз екологічної ситуації.
3. Обробка даних, формування висновків і подання матеріалів замовникові.

Контрольні питання:

1. Екотоксикометрія
2. Загальна методологія екотоксикометрії

3. Оцінка екологічного ризику
4. Токсикант та екотоксикант
5. Хронічна екотоксичність. Обставини, які враховують при оцінці хронічної екотоксичності речовини.
6. Метод оцінки екологічного ризику

ТЕМА VI. ЕКОЛОГІЧНЕ НОРМУВАННЯ І ЕКОЛОГІЧНА ОЦІНКА СТАНУ БІООб'ЄКТУ

Гігієнічні нормативи

Гігієнічні нормативи – це кількісні показники факторів навколишнього середовища, які характеризують безпечний рівень їх впливу на стан здоров'я і гігієнічні умови життя населення.

В основу гігієнічних нормативів покладені принципи зберігання постійності внутрішнього середовища організму (гомеостаза). Дані нормативи приймаються не довільно, а розробляються на базі всебічного вивчення взаємовідносин організму із зовнішніми факторами. Приймаються до уваги час впливу, інтенсивність впливу й порогові ефекти.

Нормування впливу хімічних речовин відбувається за такими показниками:

- 1) ГПК – гранично припустимі концентрації;
- 2) ПЗК – припустимо залишкові концентрації;
- 3) ГПР – гранично припустимі рівні;
- 4) ОБРВ – орієнтовно безпечні рівні впливу (раніше називали “розрахункові ГПК”), використовують на стадії дослідницьких розробок і аналіза нових сполук як тимчасові нормативи. Для повітря робітничої зони встановлювались на 2 роки, для атмосфери – 3 роки.

Існують також середньодобові ГПК, максимальноодноразові ГПК (враховується час впливу).

Система ГПК – це система гігієнічних нормативів, які регламентують безпечно для людини забруднення навколишнього середовища хімічними й радіоактивними речовинами.

Це необхідні критерії охорони здоров'я, які мають відношення до охорони повітря робітничої зони, атмосфери населених пунктів, води, ґрунту й продуктів живлення.

Вперше ГПК використали для хлористого водню (у 1922 році).

ГПК *повітря робітничої зони* – це концентрація шкідливих речовин, які під час щоденної роботи протягом 8 годин (або при іншому регламенті, але не більше 41 години щонеділі) за весь робочий стаж не призводять до захворювання або будь-якого відхилення у стані здоров'я самого робітника та його нащадків (вимірюють у мг/м^3).

ГПК *атмосферного забруднення* – це максимальна концентрація шкідливих речовин, які відносно якогось часу (20 – 30 хв, 24 год, 1 міс, 1 рік), при умові регламентованої вірогідності їх появи, не викликають шкідливого впливу на людину, його нащадків й санітарні умови життя (вимірюють у мг/м^3).

ГПК *шкідливих речовин у воді водоймищ* – це максимальні концентрації, які впливаючи на організм людини протягом всього життя не викликають прямої або опосередкованої дії на його стан здоров'я, його нащадків і не погіршують гігієнічні умови використання води (вимірюють у мг/л).

ГПК *шкідливих речовин для ґрунту* – це концентрації, які не призводять до шкідливого для здоров'я людини вторинного забруднення води, повітря, рослин, які контактують із забрудненим ґрунтом (вимірюють у мг/кг).

Необхідно розрізняти гігієнічні нормативи від санітарних норм, які використовують тільки для визначення оптимальних добових норм вітамінів, мікроелементів, показників

мікроклімату та ін., тоді як гігієнічні нормативи характеризують межу кількість або інтенсивність факторів, перевищення яких є небезпечним для здоров'я.

Тим не менш, ті регламенти, які охороняють здоров'я людини, можуть бути пагубними для природних об'єктів. У більшості випадків діяльність людства може мати тригерний характер, тобто сама по собі не викликати суттєвих змін, однак виступає як пусковий механізм руйнівних процесів, які можуть підірвати основи існування наших нащадків.

Враховуючи вище сказане, ідеологія нормування потребує радикальної перебудови:

- 1) об'єктом нормування повинні бути природні екосистеми; екотоксикологічні норми повинні визначатися із урахуванням їх стійкості й регенераційних здібностей;
- 2) критерієм критичного стану може бути втрата здатності підтримувати гомеостатичні механізми системи;
- 3) метою екологічного нормування повинно бути попередження незворотніх зсувів гомеостаза.

Розробка екологічного нормування включає два етапи.

Перший – визначення параметрів стану (ПС) – тобто показники норми існування біологічного об'єкту і інтервал їх звичайного коливання (відхилення). Встановлення порогових і критичних значень цих параметрів.

ПС – це найбільш загальні, інтегральні показники функціонування біологічних систем.

Поріг ПС (порогова величина ПС) – це конкретне значення, з якого починаються суттєві зміни системи, які мають зворотній характер.

Критична межа ПС – це конкретні значення ПС, при яких можливі незворотні зміни системи.

Діапазон значень ПС від порогової до критичної величини – це так звана область екологічних компромісів, або діапазон припустимих антропогенних навантажень на біологічну систему.

Другий етап – пов'язаний безпосередньо з екологічним нормуванням, тобто визначенням екологічних регламентів і стандартів.

Регламенти – це сукупність певних правил й розпоряджень. Стандарти – це типові зразки, які підходять під конкретні вимоги до якості об'єкта. Саме регламенти базуються на значеннях порога та критичній межі ПС.

При наявності комплексу ПС конкретної системи, можна оцінювати ступінь її відхилення від певного стану, яке умовно можна позначити як норма. Завдяки такому підходу можна визначити існуючу ступінь порушень системи.

Таким чином, потрібно насамперед аналізувати: 1) фактор впливу; 2) властивості екосистеми; 3) силу впливу.

Для того, щоб оцінити силу впливу антропогенного фактора на конкретний ПС необхідно знати його значення до й після впливу й визначити так звану ступінь зміни ПС (визначається у %):

$$I_{\text{зміни}} = \frac{I_{\text{після впливу}}}{I_{\text{до впливу}}}, (\%)$$

Загальний показник зміни системи визначають як середню ступінь зміни окремих ПС:

$$I_{\text{загальне}} = \frac{\sum I_{\text{змін}}}{n},$$

де n – число ПС.

Для того, щоб встановити суттєві зміни, необхідно використання методів математичної статистики.

Найбільш досконально розроблені токсико-гігієнічні та екотоксикологічні критерії для пестицидів, які можна використовувати для будь-яких органічних токсикантів.

Токсико-гігієнічні критерії

Загальна доза (реальна, фактична):

$$D_{\phi} = \frac{D_1 + D_2 + D_3}{M},$$

де D_1 – добова доза пестицида, яка потрапляє в організм людини із продуктами живлення;

D_2 – добова доза пестицида, яка потрапляє в організм людини із водою;

D_3 – добова доза пестицида, яка потрапляє в організм людини із повітрям, що вдихується;

M – середня маса людини (для даної групи населення), кг.

D_1 – визначається як сума кількості пестицида в окремих продуктах, які складають середній раціон живлення населення в даній місцевості:

$$D_1 = \sum_{i=1}^{i=n} C_i Q_i (1 - q_i),$$

де C_i – концентрація пестицида в i -тому продукті, мкг/кг;

Q_i – середня кількість i -того продукту в добовому раціоні, кг;

q_i – коефіцієнт деструкції під час кулінарної обробки (якщо відбувається).

$$D_2 = C_w R(1 - \eta),$$

де C_w – концентрація пестицида в воді водоймищ, мг/л;

R – добова норма потреби води людиною, л;

η – коефіцієнт деструкції під час очистки води (для населених пунктів із централізованим водопостачанням).

$$D_3 = k C_v V \beta_v,$$

де k – орально-інгалаційний коефіцієнт для даного пестицида

$$k = \frac{D_{\text{орально}}}{D_{\text{інгалаційно}}} \quad \text{при стандартних умовах;}$$

C_v – концентрація пестицида в атмосферному повітрі, мг/м³;

V – добовий обмін повітря людини, м³;

β_v – коефіцієнт поглинання пестицида у дихальних шляхах.

Аналіз даних свідчить, що на долю D_1 приходить 0,7 – 0,9 мг/кг, на D_2 – 0,1 – 0,3 мг/л і на D_3 – 0,03 – 0,1 мг/м³ від сумарної D_{ϕ} .

Для визначення фактичного рівня забруднення навколишнього середовища визначають фактичне навантаження пестицидами (ФНП) біосфери шляхом порівняння D_{ϕ} із нормативно припустимим навантаженням – припустимою добовою дозою (ПДД):

$$\text{ФНП} = \frac{D_{\phi}}{\text{ПДД}}$$

ПДД – це максимальна доза, кожнодобове отримання якої протягом всього життя не може визвати захворювань або будь-яких відхилень у стані здоров'я людини, а також не повинна впливати на наступні покоління. Класифікація пестицидів за ПДД подано у табл.6.

Таблиця 6

Класифікація пестицидів за ПДД

Клас небезпеки	Назва класа	Діапазон варіації (min – max), мг/кг	Центр класа, мг/кг
I	Високо небезпечні	0,0001-0,002	0,0011
II	Небезпечні	0,0021-0,005	0,0041
III	Помірно небезпечні	0,0051-0,02	0,0140
IV	Мало небезпечні	>0,02	0,0630

У випадках, коли $D_{\phi} < ПДД$, вважають що токсичне навантаження не представляє загрози для населення; при $D_{\phi} > ПДД$ визначають стан забруднення (ступінь небезпеки):

- 1) високо небезпечні, $ФНП > 10$
- 2) небезпечні, $3 < ФНП \leq 10$
- 3) потенційно небезпечні, $1 \leq ФНП \leq 3$
- 4) безпечні, $ФНП < 1$.

Якщо існує комбінована дія деяких шкідливих речовин, розраховують сумарне фактичне навантаження:

$$ФНП_{\epsilon} = \sum_{iz1}^{izn} ФНП_i,$$

однак при умові, що забруднювачі не впливають на токсичні ефекти один одного (тобто ефекти складаються незалежно). Оцінка безпеки $ФНП_{\epsilon}$ така ж, як і для $ФНП_i$.

Екотоксикологічні критерії

Це показники, які характеризують вплив пестицидів на біоту у цілому.

Основним кількісним критерієм рівня небезпеки є стійкість пестицида в об'єктах навколишнього середовища, яка характеризується періодом напіврозпаду – T_{50} , тобто відрізком часу, протягом якого вміст пестицида у об'єкті дослідження знижується на 50 %. Для визначення T_{50} використовують моделі деструкції токсикантів в тому або іншому середовищі, за допомогою яких визначається константа швидкості розпаду:

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C_t},$$

де t – час (доба);

C_0 та C_t – вміст пестицида у початковий момент і у кінці виміру (через проміжок часу t), мг/кг;

k – не залежить від початкових концентрацій й від часу спостережень, а обумовлена лише фізико-хімічними властивостями сполук, кліматичними умовами й здатністю до біотрансформації самого об'єкта.

Враховуючи k , визначають T_{50} за формулою:

$$T_{50} = \frac{0,693}{k}$$

Тобто процеси деструкції можна описати за допомогою експоненціальної моделі кінетики деструкції, яка заснована на цих двох параметрах, за допомогою яких визначається персистентність сполук (табл.7):

Таблиця 7

Персистентність сполук

Персистентність	T ₅₀ , доба	k, доба ⁻¹ (швидкість розкладу)
Високо стійкі	>20	<0,035
Стійкі	20-5	0,035-0,14
Помірковано стійкі	5-3	0,14-0,23
Мало стійкі	<3	>0,23

Критерії екотоксикологічної класифікації пестицидів

1. Стійкість у ґрунті (час виявлення), місяці.
2. Стійкість в рослинах, T₅₀, доба.
3. Стійкість в воді, T₅₀, доба.
4. Біоаккумуляція під час міграції у водних екосистемах (коефіцієнт накопичення).
5. Біоаккумуляція під час міграції у наземних трофічних шляхах (коефіцієнт накопичення).
6. Міграція вздовж профіля ґрунта, см.
7. Коефіцієнт міграції для:
 - Ґрунт – рослина
 - Ґрунт – повітря
 - Ґрунт – вода
8. Фітотоксична дія (загибель рослини), %.
9. Вплив на ґрунтові організми (загальна кількість мезофації, сапрофітної мікрофлори): зниження чисельності (%) та час відновлення (місяці).
10. Токсичність (для корисних комах, для риб):
 - значно висока;
 - висока;
 - поміркована;
 - низька.

11. Утворення стійких і токсичних продуктів трансформації (% від початкової кількості).

По кожному показнику розроблена бальна шкала оцінки рівней безпеки. Потім підраховують суму балів згідно 100 бальної шкали:

$$I > 80, \text{ II } 80 - 50, \text{ III } 50 - 20, \text{ IV } < 20$$

Для загальної оцінки ступеня безпеки пестицида використовують схему інтегральної класифікації, де по вертикалі розташовані класи безпеки категорії А (токсико-гігієнічна класифікація), а по горизонталі класи категорії В (екотоксикологічна класифікація).

Інтегральним показником є інтегральна ступінь безпеки C₀, яка визначається як:

$$C_0 = (K_A + K_B) - 1,$$

де K_A і K_B – класи безпеки за категоріями А і В.

Згідно схемі існує 7 ступенів небезпеки за інтегральною класифікацією:

- 1 і 2 – особливо небезпечні;
- 3 – небезпечні;
- 4 і 5 – помірковано небезпечні;
- 6 і 7 – мало небезпечні.

Якщо існує можливість вибирати, використовують пестициди 4–7 ступенів небезпеки.

Якщо використовують пестициди 1–2 ступеня небезпеки необхідний підвищений рівень санітарного й природоохоронного контролю. У табл. 8 подано інтегральну класифікацію пестицидів, табл. 9 – за ступенем небезпеки.

Таблиця 8

Інтегральна класифікація пестицидів

Категорія А	<i>Категорія В</i>			
	I	II	III	IV
I	1	2	3	4
II	2	3	4	5
III	3	4	5	6
IV	4	5	6	7

Таблиця 9

Загально прийнята класифікація шкідливих речовин за ступенем небезпеки

Показник	Норма для класа небезпеки			
	1	2	3	4
ГПК, мг/м ³	<0,1	0,1 – 1,0	1,1 – 10,0	>10,0
LD ₅₀ при введенні у шлунок, мг/кг	<15	15 – 150	151 – 5000	>5000
LD ₅₀ при нанесенні на шкіру, мг/кг	<100	100 – 500	501 – 2500	>2500
LD ₅₀ у повітря, мг/м ³	<500	500 – 5000	5001 – 50000	>50000

Контрольні питання:

1. Гігієнічні нормативи. Система ГПК
2. ГПК повітря робітничої зони
3. ГПК атмосферного забруднення
4. ГПК шкідливих речовин у воді водоймищ
5. ГПК шкідливих речовин для ґрунту
6. Етапи розробки екологічного нормування.
7. Параметри стану. Поріг ПС. Критична межа ПС.
8. Область екологічних компромісів.
9. Екологічні регламенти і стандарти
10. Ступінь порушень параметрів системи
11. Токсико-гігієнічні критерії
12. Загальна доза хімічної речовини
13. Добова доза хімічної речовини в продуктах живлення
14. Добова доза хімічної речовини у воді
15. Добова доза хімічної речовини у вдихаємому повітрі
16. Фактичне навантаження пестицидами
17. Припустимо добова доза
18. Класифікація хімічних речовин за ПДД
19. Екотоксикологічні критерії
20. Стійкість хімічної речовини в об'єктах навколишнього середовища

21. Критерії екотоксикологічної класифікації хімічних речовин
22. Схема інтегральної класифікації хімічних речовин
23. Ступені небезпеки за інтегральною класифікацією хімічних речовин

ТЕМА VII. ТОКСИКАНТ ТА ЕКОТОКСИКАНТ

Термін "токсикант" означає отруйні речовини рослин, тварин, мікроорганізмів, вірусів, грибків або інфекційних субстанцій або рекомбінантних молекул, незалежно від їхнього походження або методу виробництва; або будь-які отруйні ізомери або біологічні продукти, гомологи або похідні такого роду речовин.

"Токсичний хімікат" означає будь-який хімікат, що за рахунок свого хімічного впливу на життєві процеси може викликати летальний результат, тимчасовий інтоксикуючий ефект або заподіяти постійну шкоду людині й тваринам. До таких речовин відносяться всі хімікати, незалежно від їхнього походження або способу виробництва.

Тобто токсикант – більш широке поняття, що вживається не тільки для позначення речовин, які визивають інтоксикацію, але провокують й інші форми токсичного процесу, і не тільки організму, але й біологічних систем інших рівнів організації: клітин (цитотоксикант), популяцій (екотоксикант).

У токсикологічній літературі використовують термін ксенобіотик, підкреслюючи тим самим, що яка-небудь хімічна речовина розглядається без урахування наслідків його дії на організм.

Ксенобіотик – це чужорідна (не бере участь у пластичному або енергетичному обміні) речовина, що потрапила у внутрішні середовища організму.

Виходячи із вищесказано, практично будь-які сполуки різної будови, діючи на біологічні системи не механічним шляхом, можуть викликати їхнє ушкодження або загибель, тобто виступати у якості токсикантів (отрут).

Класифікація токсикантів

По походженню

1. Токсиканти природнього походження
2. Біологічного походження
 - 2.1. Бактеріальні токсини
 - 2.2. Рослинні отрути
 - 2.3. Отрути тваринного походження
3. Неорганічні сполуки
4. Органічні сполуки небіологічного походження
5. Синтетичні токсиканти

За способом використання людиною

1. Інгрідієнти хімічного синтезу й спеціальних видів виробництв
2. Пестициди
3. Ліки й косметика
4. Харчові добавки
5. Паливо й масла
6. Розчинники, барвники, клеї
7. Побічні продукти хімічного синтезу, домішки й відходи

За умовами впливу

1. Забруднювачі навколишнього середовища (повітря, води, ґрунту, продуктів харчування)
2. Професійні (виробничі) токсиканти
3. Побутові токсиканти
4. Шкідливі звички й пристрасті (тютюн, алкоголь, наркотичні засоби, ліки та ін.)
5. Уражуючі фактори при спеціальних умовах впливу
 - 5.1. Аварійного й катастрофічного походження
 - 5.2. Бойові отруйні речовини й диверсійні агенти

Коротка характеристика окремих груп токсикантів **Токсиканти біологічного походження** **Бактеріальні токсини**

Бактеріальні токсини – це високомолекулярні сполуки, як правило, білкової, поліпептидної або ліпополісахаридної природи, які виявляють антигенні властивості. У цей час виділені й вивчені більше 150 токсинів.

Багато бактеріальних токсинів відносяться до числа самих отруйних з відомих речовин. Це, насамперед, ботулотоксин, холерні токсини, тетанотоксин, стафілококові токсини, дифтерійні токсини та ін. Ботулотоксин і стафілококові токсини у певний час розглядалися як можливі бойові отруйні речовини. Бактеріальні токсини діють на різні органи й системи ссавців й, зокрема, людину, однак переважно страждають нервова й серцево-судинна системи, рідше слизові оболонки.

Для прикладу розглянемо ботулотоксин й стафілококові ентеротоксини.

Нейротоксини *Clostridium botulinum*. Токсини виділяються грампозитивними спороутворюючими бацилами *Clostridium botulinum*, які живуть у ґрунті й водних опадах в усьому світі й розмножуються й виділяють нейротоксини в анаеробних умовах. Є причиною смертельно небезпечних харчових отруєнь, пов'язаних із вживанням неправильно приготовлених консервованих продуктів харчування. Це білки вагою близько 150 кДа. У цей час виділено сім форм ботулінових нейротоксинів, що відрізняються за антигенами. Ботулінові токсини – найбільш смертельні із всіх токсичних речовин природнього походження. Їх дія проявляється як при вдиханні, так і при влученні в шлунково-кишковий тракт, причому клінічна картина в тім й іншому випадку практично однакова. Середня летальна доза для людини при вдиханні становить 2 нг/кг ваги.

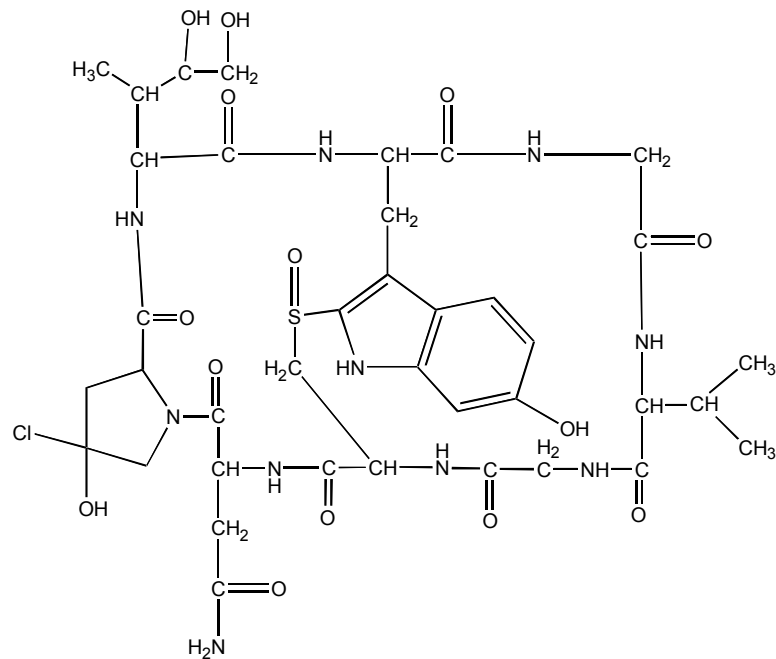
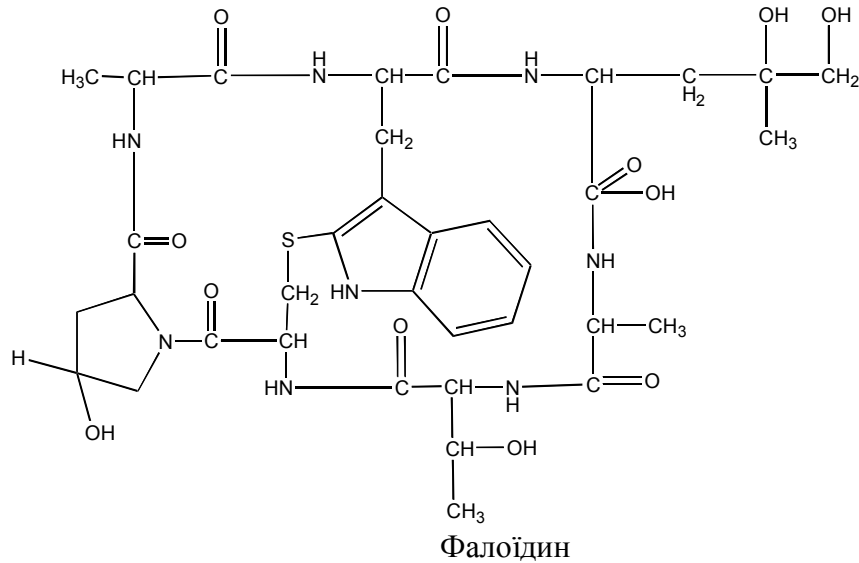
Ентеротоксини *Staphylococcus aureus*. Стафілококові ентеротоксини – виділяються грампозитивними коками *Staphylococcus aureus*, які поширені у всьому світі. Надходження в організм - розповсюджена причина пов'язана з діареєю, харчових отруєнь внаслідок прийому неправильно обробленої їжі. Це протеїни, які мають молекулярну масу від 23 до 29 кДа й механізм дії яких, як вважається, складається в стимулюванні масового вивільнення різних цитокінів, що викликають різні токсичні наслідки. Середня доза інвалідації людини при вдиханні становить приблизно 0,4 нг/кг ваги. Смертельна доза приблизно в 50 разів більше.

Мікотоксини

Хімічна будова й біологічна активність мікотоксинів надзвичайно різноманітні. Вони не є єдиною в хімічному відношенні групою. Найбільший інтерес представляють речовини, продукуємі мікроскопічними грибами, які здатні заражати харчові продукти. До таких відносяться, зокрема, деякі ерготоксини, продукуємі грибами групи *Claviceps* (вплив на ЦНС, спазм кровоносних судин, скорочення мускулатури матки), афлатоксини (В₁, В₂, G₁, G₂) і близькі їм сполуки, продукуємі грибами групи *Aspergillus* (канцерогени), трихотеценові мікотоксини, продукуємі грибами *Fusarium* (бактерицидна, фунгіцидна, інсектицидна активність; а також визивають діарею, атаксію).

Найнебезпечнішими є аманітини, аманіни й фалоїдини, що містяться в блідій поганці (*Amanita phalloides*) й при випадковому використанні в їжу гриба визивають поразку печінки й нирок.

Фалоїдин, α -аманітин та їх похідні пептидної природи.



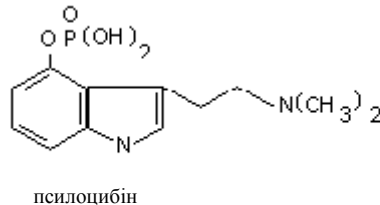
Мікотоксини є циклопептидами незвичайної структури. Фалоїдин і α -аманітин – біциклічні системи, у яких місток утворений біфункціональною амінокислотою – триптатаіоном (продукт окислювальної конденсації Trp і Cys). Дані токсини містяться в грибах у високих концентраціях (аматоксини – 0,4 мг на 1 г ваги), і оскільки смертельна доза для людини складає 5 – 7 мг, тоді один з’їжений гриб може стати причиною летального кінцю.

Механізм біологічної дії аматоксинів пов’язаний з інгібуванням еукаріотичної ДНК-залежної РНК-полімерази. Фалоїдин незворотно зв’язується з примембранним актином і, таким чином, викликає полімеризацію, що в свою чергу, призводить до порушення морфології мембран

гепатоцитів.

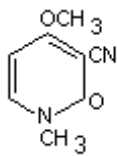
Тим не менш, гриб *Amanita phalloides* містить міnorний ліпофільний компонент, який у концентрації 1 мг/кг ваги повністю захищає від летальної дії фалоїдіна. Тобто, цей компонент виступає в ролі антитоксина, який було названо антаманідом. Це є циклодекапептид. Здатний вибірково зв'язувати іони кальцію, з чим, можливо, пов'язана його антитоксична дія.

Речовини, що синтезуються окремими видами грибів мають виражену галюциногену активність, наприклад псилоцин, псилоцибін й ін.

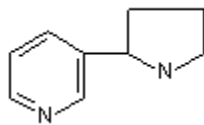


Токсини вищих рослин

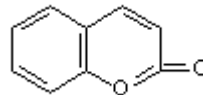
Величезна кількість речовин, токсичних для ссавців, людини й інших живих істот, синтезується рослинами (фітотоксини). Тим не менш, фітотоксини виконують захисні функції, відлякуючи потенційних консументів. Однак у більшості випадків їх значення для життєдіяльності рослини залишається невідомим. Фітотоксини є речовинами з різною будовою й неоднаковою біологічною активністю. Серед них: алкалоїди, органічні кислоти, терпеноїди, ліпіди, глікозиди, сапоніни, флавоноїди, кумарини та ін.



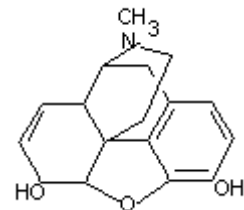
рицинін



нікотин



кумарин



морфін

Особливо багаточислений клас алкалоїдів – нітрогенвміщуючі органічні гетероциклічні сполуки. У цей час відомо кілька тисяч алкалоїдів, багато з яких мають високу токсичність для ссавців і людини.

Глікозиди – сполуки, що представляють собою продукти конденсації циклічних форм моно- або олігосахаридів зі спиртами (фенолами), тіолами, амінами й т.і. Невуглеводна частина молекули називається агліканом, а хімічний зв'язок аглікона із цукром – глікозидний. Глікозидний зв'язок досить стійкий і не руйнується у водних розчинах. Найбільш відомі серцеві (стероїдні) глікозиди, у яких у якості аглікана виступають похідні циклопентанпергідрофенантрена. Ці сполуки продукуються рослинами найрізноманітніших видів та мають високу токсичність, обумовлену виборчою дією на серцевий м'яз. Відомий глікозид – амідалин, який містить у якості аглікана CN-.

Сапоніни – зустрічаються у вигляді стероїдів й пентациклічних терпеноїдів. Сапоніни мають дратівну дію на слизові оболонки ссавців, а потрапляючи у кров викликають гемоліз еритроцитів.

Кумарини – оксигенвміщуючі гетероциклічні сполуки, яким властива антикоагулятивна і фотосенсибілізуюча дія. Відомо кілька сотень речовин, що відносяться до класу кумаринів.

Багато речовин рослинного походження широко використовують в медицині, наприклад атропін, галантамін, фізостигмін, строфантин, дигітоксин та ін. Ряд фітотоксинів викликають шкідливі пристрасті і є причиною розвитку токсикоманічної і наркотичної залежностей. Серед них: кокаїн, нікотин, гармін, морфін, канабіноїди й ін. Часто продукти життєдіяльності рослин є алергенами. Окремі фітотоксини мають канцерогенну активність. Наприклад, сафрол і близькі сполуки, що містяться в чорному перці, соланін, що визначається в пророслій картоплі, хінони й феноли, широко представлені в численних рослинах. Деякі токсиканти містяться в рослинах у незначних кількостях і можуть викликати токсичний ефект лише у формі спеціально виготовлених препаратів, інші викликають інтоксикацію при поїданні рослин, що містять їх.

Токсини тварин (зоотоксини)

Розподіляють на декілька груп: 1) активні токсини – вводяться в організм жертви за допомогою жала, зубів, голок; 2) пасивні токсини – викликають дію при з'їданні тварини-продуцента; 3) існують тварини, які здатні акумулювати отрути, тобто є вторинно-отруйними: наприклад, малюски, які накопичують у тканинах сакситоксин, що синтезується одноклітинними організмами.

Хімічна будова зоотоксинів надзвичайно різноманітна. Це – ензими, протеїни, оліго- і поліпептиди, ліпіди, біогенні аміни, глікозиди, терпени й ін. Часто активний зоотоксин являє собою складну суміш великого числа біологічно активних речовин. Так, до складу отрути скорпіонів входять: фосфоліпаза А, фосфоліпаза В, ацетилхолінестераза, фосфатаза, гіалуронідаза, рибонуклеаза й ін. До складу отрути змій входять речовини, що мають складну білкову будову. Щорічно від укусів отруйних тварин у світі гине кілька тисяч людей.

Високотоксичні сполуки простої будови виявлені в тканинах деяких комах, малюсків, риб і земноводних. Окремі представники цих речовин розглядалися як можливі бойові отруйні речовини (сакситоксин, батрахотоксин, буфотенін й ін.).

Характеристика деяких екотоксикантів небезпечних для людини

Найбільшу небезпеку для людини представляють речовини, що довгостроково зберігаються в навколишньому середовищі (екотоксиканти) і організмі, здатні, діючи в малих дозах, ініціювати хронічні інтоксикації, алобіотичні стани й спеціальні форми токсичного процесу. До числа таких насамперед відносяться неорганічні та органічні сполуки природного походження та синтетичні сполуки.

Неорганічні сполуки природного походження

Серед численних неорганічних сполук природного походження, імовірно, найбільше токсикологічне значення мають метали і їхні сполуки (див. тему ІУ), а також газоподібні речовини – поллютанти атмосферного повітря й повітря виробничих приміщень.

Основні джерела газоподібних токсичних речовин у атмосфері є:

- 1) речовини вулканічної діяльності;
- 2) продукти згорання палива;
- 3) відходи експлуатації транспортних засобів;
- 4) промислові виробництва;
- 5) видобувна й гірничорудна промисловість.

Таблиця 10

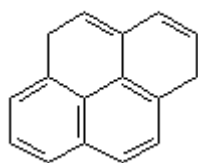
Джерела та ефекти деяких газоподібних токсикантів

Поллютант	Джерела	Ефекти
Оксиди сульфура	Продукти горіння вугілля й	Основні компоненти

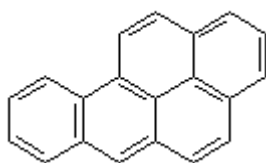
	нафти	кислотних дощів; поразка легенів
Оксиди нітрогену	Автомобільний транспорт; теплоелектростанції	Фотохімічні процеси в атмосфері; кислотні дощі; поразка легенів
Монооксид карбону	Автомобільний транспорт; продукт горіння	Порушення кисневотранспортних властивостей крові
Озон	Автомобільний транспорт	Фотохімічні процеси в атмосфері; поразка легенів
Азбест	Видобуток; виробництво виробів	Азбестоз; рак легенів
Арсеніум	Промисловість	Гострі й хронічні інтоксикації; канцерогенез

Органічні сполуки природного походження

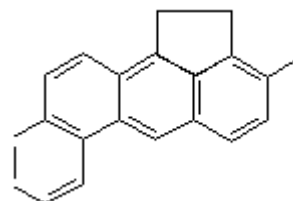
Основними природними джерелами органічних сполук є поклади вугілля, нафти, вулканічна діяльність. Включають в цю групу також такі сполуки, як насичені і ненасичені аліфатичні карбогени, значне токсикологічне значення серед представників групи мають поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ). Ці речовини також виділяються при неповному згоранні органічних матеріалів і виявляються в димі при горінні деревини, вугілля, нафти, тютюну, а також у кам'яновугільній смолі й смаженій їжі.



пірен



бензопірен



метилхолантрен

Оскільки окремі ПАВ є канцерогенами, їх розглядають як небезпечні екоотоксиканти.

Синтетичні токсиканти

Переважає більшість відомих хімічних сполук отримані синтетичним шляхом. Це, насамперед, пестициди, органічні розчинники, ліки, токсичні компоненти різних виробництв, побічні продукти хімічного синтезу та ін.

Пестициди

Пестициди – речовини, призначені для боротьби із тваринами і рослинами шкідниками з метою підвищення врожайності й збереження матеріальних цінностей, створених людиною. Різні класи пестицидів представлені на табл. 11.

Таблиця 11

Класи пестицидів

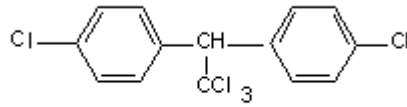
Клас	Організм-мішень	Основні хімічні групи
------	-----------------	-----------------------

Альгіциди	Водорості	стануморганічні сполуки (брестар)
Фунгіциди	Патогенні гриби і бактерії	дикарбоксиміди (каптан) хлоровані ароматичні вуглеводні (пентахлорфенол) дитіокарбамати (манеб) сполуки Меркурію (ацетат фенілртуть)
Гербіциди	Трав'яні рослини	аміди, ацетаміди (пропаніл) біпіридили (паракват) карбамати, тіокарбамати (барбан) феноксикислота (2,4,-Д) динітрофеноли (динітрокрезол) динітроанілін (трифлюралін) похідні сечовини (монурон) триазини (атразін)
Нематоциди	Нематоди (мікроскопічні черви)	галогеновані алкани (етилен дибромід)
Малюскоциди	Малюски	хлоровані вуглеводні (байлусцид)
Інсектициди	Комахи	хлоровані вуглеводні аналоги ДДТ (ДДТ) циклодієни (алдрін) хлоровані терпени (токсафен) фосфорорганічні сполуки (паратіон) карбамати (карбаріл) тіоціанати (летан) динітрофеноли (ДНОК) флюорацетати (нісол) рослинні отрути нікотин ротеноїди (ротенон) перитроїди (перитрин) аналоги гармонів росту (метопрен) похідні Арсенату (свинцевий миш'як) флюорвміщуючі сполуки (флюорид натрію)
Акарициди	Кліщі	сульфурорганічні сполуки (овекс) формамідин (хлордимеформ) динітрофеноли (динекс) аналоги ДДТ (хлорбензилат)
Родентициди	Тварини-шкідники	антикоагулянти (варфарин) алкалоїди (стрихнін сульфат) флюорвміщуючі сполуки (флюорацетат) похідні тіосечовини (нафтилтіосечовина) сполуки Талія (сульфат талію)

Це полютанти, які людина навмисне використовує в особистих інтересах. Найбільш бажаною властивістю пестицидів, у цьому зв'язку, є вибірковість дії відносно організмів-мішеней. Однак селективність дії переважної більшості пестицидів не є абсолютною, тому багато речовин представляють більшу або меншу небезпеку для людини. Основний ризик, пов'язаний з використанням пестицидів, обумовлений накопиченням у навколишньому середовищі й біоті, переміщенням по харчовим ланцюгам, аж до людини. Досить часто спостерігаються випадки гострого отруєння пестицидами.

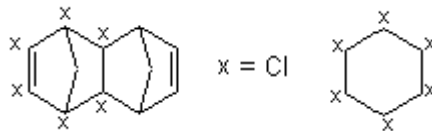
Оскільки організми-мішені досить швидко адаптуються до дії хімічних речовин, в усім світі постійно синтезуються й впроваджуються в практику десятки й сотні нових сполук.

Найвідомішим хлорорганічним інсектицидом є ДДТ:



ДДТ

Хоча ця речовина синтезована ще в 1874 році, його інсектицидні властивості були виявлені лише в 1939 році швейцарським хіміком Паулем Мюллером, відзначеним за це відкриття через десять років Нобелівською премією. ДДТ широко використовувався для боротьби зі шкідниками, однак зараз, завдяки визначеним експериментально негативним токсикологічним властивостям, заборонений до виробництва й застосування в більшості розвинених країнах. Серед інших відомих хлорорганічних пестицидів є метоксихлор (близький аналог ДДТ), мірекс, алдрин, хлордан, ліндан.

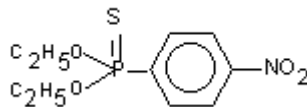


алдрин

ліндан

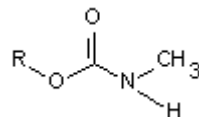
Фосфорорганічні інсектициди (ФОІ) – ефіри фосфорної й тіофосфорної кислот. У цей час це найбільш широко використовувані пестициди. Вони токсичніше хлорорганічних інсектицидів, але менш стійкі в навколишньому середовищі й тому менш небезпечні з погляду екології. Серед найбільш відомих ФОІ: паратіон, діазінон, хлорофос, карбофос, дисульфотіон, малатіон.

паратіон



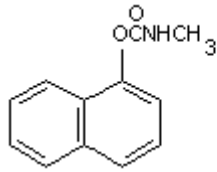
Серед ФОС виявлені не тільки ефективні пестициди, але й речовини надзвичайно токсичні для людини. Використовувалися як основа для отримання бойових отруйних речовин (ФОР), зокрема, табун. Всі ФОС – нейротоксиканти, що порушують проведення нервових імпульсів у центральних й периферійних холінергічних синапсах.

Карбамати – це група інсектицидів близьких за механізмом токсичної дії ФОС. Це етери N-метил карбамінової кислоти.

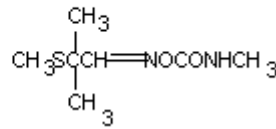


карбамінова кислота

Токсичність карбаматів змінюється залежно від будови радикала "R" у дуже широких межах. Найбільш відомі: карбаріл (севін), пропоксур (байгон), альдікарб (темік).

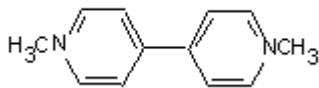


карбаріл

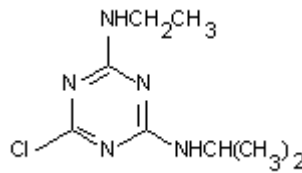


альдікарб

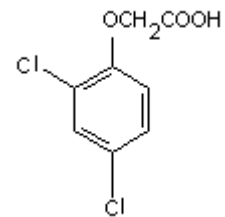
Гербіциди – це речовини, призначені для боротьби з рослинами (бур'янистими травами): динітрофенол, динітро-орто-крезол, пентахлорфенол, 2,4-Д (дихлорфеноксіоцтова кислота), паракват, дикват, атразин.



паракват



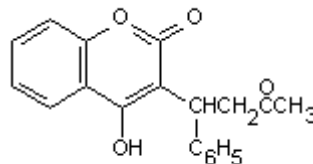
атразин



2,4-Д

Ці речовини практично не токсичні для людини, але містили як допоміжну речовину 2,3,7,8,-тетрахлордibenзодіоксин (ТХДД), якій властива імунотоксичність, тератогенність, мутагенність й канцерогенність.

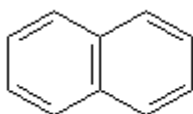
Родентициди – це засоби боротьби із гризунами. Надзвичайно небезпечні для людини. Це похідні флуороцтової кислоти, варфарин, стрихнін, солі талія:



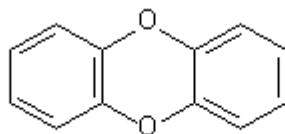
варфарин

Полігалогеновані ароматичні вуглеводні

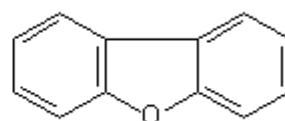
Група токсикантів, яка включає похідні діоксина, дибензофурана, біфеніла, бензола:



біфеніл



діоксин



бензофуран

Атоми галогенів (Хлору або Брому) заміщають один і більше атомів Гідрогену, що входять у структуру бензольних кілець.

Утворення галогенпохідних поліциклічних ароматичних вуглеводнів відбувається, наприклад, у оксигенованому середовищі при хлоруванні питної води, при термічному розкладанні різних хімічних продуктів, спалювання осадів стічних вод й інших відходів, металургійна промисловість, вихлопні гази автомобілів, загорання електричного обладнання, лісові пожежі та ін.

Диоксини

Налічується більше 1 тис. сполук. Розмаїття хімічної структури диоксинів визначається числом атомів і типом галогену, можливістю ізомерії.

Самий токсичний представник групи – 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (ТХДД, «диоксин»).

При оцінці токсичності 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксина виявляються значні міжвидові розходження (табл. 12).

Таблиця 12

Токсичність диоксина для різних видів тварин

Вид тварини	ЛД ₅₀ , мкг/кг
Морська свинка	0,6-2,5
Норка	4
Щур	22-45
Мавпа й людина	менше 70
Кроль	115-275
Миша	114-280
Собака	менше 300
Жаба, бик	Менше 500
Хом'як	5000

Речовина утворюється як побічний продукт у процесі синтезу 2,4,5-трихлорфеноксіоцтової кислоти й трихлорфенола.

ТХДД – кристалічна речовина. Добре розчинна в ліпідах й органічних розчинниках, особливо в хлорбензолі. У воді не розчинна. Практично не летюча.

Речовина відрізняється надзвичайною стійкістю, накопичується в об'єктах зовнішнього середовища, організмах тварин, передається по харчових ланцюгах. Диоксин відносять до «суперекотоксикантів».

На території СНГ ГПК поліхлорованих дибензо-пара-диоксинів і дибензофуранів у ґрунті – 0,133 пг/г.

Щодобове гранично припустиме надходження диоксина в організм людини в різних країнах визначено по-різному: від 1 до 200 пг/кг маси.

Токсикокінетика. Диоксини, що надійшли в організм із зараженою їжею або інгаляційно, піддаються повільній біотрансформації. Період напіввиведення ТХДД у представників різних видів не однаковий. Він становить: у людини – 2120 (5 – 7 років), щурів – 30 діб; у мишей, хом'яків – 15; морських свинок – 30 – 94; мавп – 455.

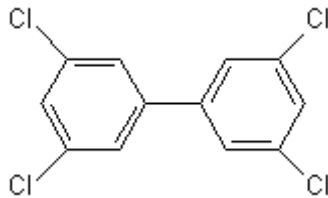
Токсикодинаміка. Для токсичного процесу характерний тривалий потайний період. Після введення отрути в летальних дозах гризунам загибель розвивається через 3 і більше тижнів. У великих тварин цей період ще більш тривалий. Плин навіть гострої поразки вкрай мляве й розтягується на місяці.

У клінічній картині спочатку переважає синдром загальної інтоксикації (виснаження, анорексія, адинамія, лімфопенія, лейкоцитоз, хлоракне). Пізніше приєднуються симптоми органоспецифічної патології (гіперплазія й/або метаплазія епідермальних тканин, поразка печінки, тканин імунних систем та ін.).

Поліхлоровані біфеніли (ПХБ)

ПХБ – це клас синтетичних хлорвміщуючих поліциклічних сполук, які використовували як інсектициди. Крім того, при виробництві електроустаткування, зокрема, трансформаторів і підсилювачів (охолодні рідини), а також як наповнювачі при виробництві барвників і пестицидів, мастильних матеріалів для турбін, гідравлічних систем, текстилю, паперу, флуоресцентних ламп, телевізійних приймачів й ін.

Широке використання ПХБ було обумовлено їхньою високою термостійкістю, хімічною стабільністю, діелектричними властивостями. В 70 роки ХХ століття в лабораторних і натурних дослідженнях була встановлена висока небезпека цих речовин, що обумовлена здатністю персистувати у навколишньому середовищі й токсичністю для лабораторних тварин. Тому деякі країни заборонили виробництво цих речовин.



Структура 3,3',4,4'-тетрахлорбіфеніла

Теоретично можливе існування 209 ізомерів речовини.

При гострому впливі речовини мають порівняно низьку токсичність. Залежно від будови ізомеру й виду експериментальної тварини середня смертельна доза коливається в інтервалі від 0,5 до 11,3 г/кг. Хлорзамісні біфеніли у мета- і параположенні більш токсичні.

Токсикокінетика. В організм ссавців і людини ПХБ можуть проникати через шкіру, легені й шлунково-кишковий тракт. На виробництві основний спосіб надходження речовин – через шкірні покриви, у той час як у повсякденному житті більша кількість речовин надходить в організм із забрудненою їжею.

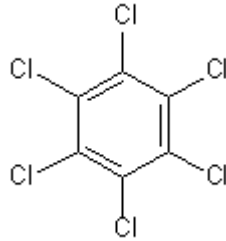
Потрапивши в кров, речовини швидко накопичуються в печінці й м'язах, звідки потім, перерозподіляються в жирову тканину. Коефіцієнт розподілу речовин у тканинах – мозок:печінка:жир – становить у середньому 1:3,5:81.

ПХБ метаболізують в основному в печінці з утворенням гідроксильованих фенольних сполук, через проміжний продукт – ареноксид. Можливо дегалогенування сполук. Введення в організм супроводжується посиленням метаболізму інших ксенобіотиків. Основні шляхи виведення: із жовчю через кишковий тракт й через нирки із сечею. Швидкість метаболізму залежить від структури ізомеру й виду експериментальної тварини, на яких вивчається процес. Залежно від будови ізомерів період напіввиведення ПХБ із організму людини коливається від 6 – 7 до 33 – 34 місяців.

Токсикодинаміка. Найбільшу небезпеку представляють підострі й хронічні впливи ПХБ, які приводять до розвитку різноманітних ефектів: швидке падіння ваги, хлоракне, випадіння волосся, набряки, інволюція тимуса й лімфоїдної тканини, гепатомегалії, принічення кісткового мозку, порушення репродуктивних функцій та ін. У тварин, які підпадали впливу токсикантів, проявляються, головним чином, мутагенні процеси (ПХБ здатні зв'язуватися із ДНК), є модифікаторами дії канцерогенів (або як промотори або інгібітори пухлинного росту). Канцерогенність ПХБ для людини не доведена.

Хлоровані бензоли (ХБ)

Це група хімічних сполук, які використовують як органічні розчинники, пестициди, фунгіциди, компоненти хімічного синтезу. Вони представляють собою молекулу бензолу, у якій атоми водню заміщені 1-6 атомами хлору.



Структура молекули гексахлорбензола

Впливу даними речовинами люди піддаються у виробничих умовах, однак останнім часом досить високу кількість стали виявляти в навколишньому середовищі: повітрі, ґрунті, продовольчих товарах, воді. Чим вище ступінь хлорування молекули, тим нижче розчинність у воді, летючість речовин.

Токсикокінетика. Хлоровані бензоли – ліпофільні речовини й тому здатні до біоаккумуляції в тканинах тварин і людини (хоча й у меншому ступені, ніж інші хлоровані ароматичні карбогени).

Метаболізують у печінці за участю цитохром-р-450-залежних оксидаз до хлорованих фенолів, через стадію ареноксидів. Частина ксенобіотика, що попала в організм, зв'язується із клітинними білками й піддається перетворенню шляхом дегалогенування молекули. Метаболізм речовин в організмі людини практично не вивчений. В осіб, які підпадали впливу ХБ, метаболіти визначалися в крові, жировій тканині, сечі, видихуваному повітрі.

Хлоровані феноли виділяються із сечею й калом в основному у формі сульфурвміщуючих кон'югатів. Швидкість елімінації низька. Існує думка, що ХБ можуть депонуватися в тканинах людини на період до 15 років.

Токсикодинаміка. Прояви ураження ХБ нечисленні й суперечливі. При гострому впливі 1,2-дихлорбензола, розвиваються занепокоєння, головний біль, почуття слабкості, нудота, роздратування очей і слизуватих дихальних шляхів.

У тварин гексахлорбензол та дихлорбензол здатні викликати карциному печінки, нирок й розвиток аденоми парашитовидної залози.

Органічні розчинники

Органічні розчинники використовують повсюдно: на виробництвах, у сільському господарстві, у побуті. Це рідини, що погано розчиняються у воді й добре в жирах, не дисоціюють у водних розчинах з утворенням іонів. Остання властивість послужила приводом для об'єднання їх у групу під загальною назвою "неелектроліти". Звичайні органічні розчинники належать до однієї з наступних хімічних груп:

1. Аліфатичні вуглеводні (пентан, гексан, октан та ін.).
2. Галогеновані аліфатичні вуглеводні (хлороформ: CHCl_3 ; чотирьоххлористий вуглевод: CCl_4 ; метиленхлорид: CH_2Cl_2 ; трихлоретилен: C_2HCl_3 ; вінілхлорид: $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ і т.і.).
3. Аліфатичні спирти (етанол, метанол та ін.).
4. Гліколи й ефіри гліколей (етиленгліколь, пропіленгліколь, диоксан та ін.).

5. Ароматичні карбогени (бензол, толуол, ксилол).

Усі органічні розчинники пригнічують функції центральної нервової системи (наркотична дія).

Розчинники використовують для виробництва барвників, лаків, клеїв. Тому отруєння цими продуктами часто обумовлені дією саме розчинників. Токсикоманічна пристрасть до вдихання клеїв, також пов'язана зі звиканням до стану, що формується внаслідок дії органічних розчинників на ЦНС.

Ліки, харчові добавки, косметика

Практично будь-який лікарський засіб має токсичність. При неправильному використанні ліків у людей з підвищеною чутливістю можуть бути викликані несприятливі ефекти. Число отруєних ліками незмінно росте. Причиною тому частіше за все є неконтрольоване з боку лікаря використання антидепресивних препаратів, суїцидні спроби. Це засоби психофармакологічної дії: барбітурати (барбітал, фенобарбітал), бензодіазепіни (діазепам), трициклічні антидепресанти (іміпрамін) та ін.

Ще одна токсикологічна проблема, пов'язана з використанням ліків, це наявність побічних ефектів. Як правило, ліки, які приносять користь в одному, завдають шкоду в іншому. До числа таких засобів відносяться насамперед протипухлинні препарати.

Іноді токсичні наслідки застосування ліків можуть бути пов'язані з недостатністю вивчення його безпеки. Класичним прикладом є тератогенна дія талідоміда, не виявлена при доклінічному етапі обстеження препарату, і яка стала приводом великої кількості людських трагедій.

Розділ токсикології, у рамках якого вивчаються токсичні ефекти лікарських препаратів називається "лікарська токсикологія".

Настільки ж ретельну перевірку на токсичність, як і лікарські препарати, проходять косметичні засоби й харчові добавки (харчові барвники, антиоксиданти, що запобігають прогорканню жирів, консерванти, ароматичні речовини, смакові добавки та ін.). У табл. 13 подано дані щодо безпеки харчових добавок.

Гострі отруєння цими речовинами практично не відзначаються. Однак в особливо чутливих осіб можливі несприятливі ефекти, пов'язані із сенсibiliзацією організму, особливо при тривалому впливі.

Таблиця 13

Небезпека окремих харчових добавок

Небезпечний	E 102 E 110 E 120 E 124 E 127
Особливо небезпечний	E 123
Заборонений	E 12 E 103 E 105 E 111 E 121 E 123 E 125-126 E 130 E 152 E 181 E 211 E 240
Підозрілий	E 104 E 122 E 141 E 150-151 E 171 E 173 E 180 E 241
Алергени, визивають сип	E 230-233 E 239 E 311-313
Шкідливий	E 122 E 160 E 450a
Захворення нирок і печінки	E 171-173 E 320-322
Розлад та захворювання шлунково-кишкового	E 212 E 218-219 E 220 E 221-226

тракта	E 320-322 E338-341 E407 E 450-453 E 455-456 E 461-466
Небезпечні для шкіри	E230-233 E238 E239
Порушення артеріального тиску	E 250-252
Викликають злякисні пухлини	E106 E 131 E142 E152 E 210-211 E 213-217 E240 E330 E442 E477
Не викликають підозр	E104
Підвищення рівня холестерина	E320
Не шкідливі для здоров'я	E100-101 E132 E140 E 161 E163 E170 E 174-175 E200-203 E 236-238 E 260-263 E270 E 280-282 E 300-309 E 325-327 E 409-411 E 413-414 E 420-422 E 471-475 E480
Абсолютно нешкідливий	E200

Бойові отруйні речовини (БОР)

22 квітня 1915 року війська Німеччини вперше застосували газоподібний хлор при проведенні бойових дій у Першій світовій війні. Це стало початком епохи використання сучасних засобів масового знищення. У ході Першої світової війни було застосовано близько 130 тисяч тон високотоксичних сполук приблизно 40 найменувань.

У роки 2-ї Світової війни хімічну зброю застосовували у вкрай обмежених масштабах. Проте роботи зі створення нових зразків ОВ не припинялися.

Найбільш відомі такі речовини як хлор, фосген, дифосген, хлорпікрин, синильна кислота, хлорціан, дихлордиетилсульфід (сірчаний іприт), трихлортриетиламін (азотистий іприт), ізопропіловий ефір метилфлуорфосфонові кислоти (зарин) та багато інших:

Смертельна концентрація у повітрі фосгена 0,1 – 0,3 мг/м³ (15 хв), іприта – 80 мг/кг, зарина – 0,2 мг/л (при 0,002 мг/л викликає звужування зрачка ока).

У 1993 році була прийнята Паризька "Конвенція про заборону застосування, розробки й накопичення хімічної зброї". У цей час конвенцію підписали більше 150 держав. Відповідно до прийнятих документів у найближчі роки передбачається знищити запаси хімічної зброї.

Контрольні питання:

1. Токсикант та екотоксикант
2. Основні типи класифікація токсикантів
3. Токсиканти біологічного походження
4. Неорганічні сполуки природного походження
5. Джерела та ефекти деяких газоподібних токсикантів
6. Органічні сполуки природного походження
7. Синтетичні токсиканти. Пестициди
8. Класи пестицидів
9. Основні хлорорганічні, фосфорорганічні інсектициди, карбамати
10. Полігалогеновані ароматичні карбогени
11. Диоксини
12. Поліхлоровані біфеніли
13. Хлоровані бензоли
14. Органічні розчинники
15. Ліки, харчові добавки, косметика
16. Бойові отруйні речовини

ТЕМА VIII. БІОСИСТЕМИ – МІШЕНІ ДІЇ ТОКСИКАНТІВ

Теоретично будь-яка молекула організму може стати мішенню для впливу тих або інших токсикантів. Однак оскільки значення різних класів і видів молекул для підтримки гомеостазу організму не однаково, наслідки цього впливу різні.

При токсичному ушкодженні елемента, страждає функція молекулярної системи в цілому.

Дія токсикантів на молекулярні системи може супроводжуватися виборчим ушкодженням окремих субклітинних комплексів. У цьому зв'язку іноді виділяють групи мітохондріальних, лізосомальних, цитоплазматичних отрут, мембранотоксикантів, генотоксикантів та ін.

Токсичний процес, що розвивається в багатоклітинному організмі, неодмінно пов'язаний зі структурно-функціональними порушеннями клітин хоча б одного типу.

Клітини, об'єднані в органи й тканини, набувають здатності до певної корпоративної активності, заснованої на спеціалізації процесів, що в них протікають. У цій спеціалізації причина виборчої чутливості різних органів до окремих токсикантів. Токсичне ушкодження органа позначається на функціональному стані всієї системи. Функціонування в нормі цілісного організму не можливе при ушкодженні утворюючих його органів (легенів, печінки, нирок, серця та ін.) і систем.

Будь-яка надорганізменна біологічна система характеризується високою гетерогенною чутливістю складових її індивідів до токсикантів.

Таким чином, для живої матерії характерна ієрархія організації, що відповідає певним закономірностям, які мають велике значення для розуміння явища токсичності.

1. Кожна більш висока форма матерії містить у собі елементи більш низького рівня. Тому, що ушкоджуюча дія, хімічних речовин на молекулярному рівні за певних умов відбивається на стані біосистеми в цілому.

2. З підвищенням рівня організації розширюється різноманіття й складність біологічних систем. При цьому істотно зростають можливості їхнього токсичного ушкодження ксенобіотиками, збільшується розмаїття проявів токсичного процесу.

3. Кожна нова ступінь організації живої матерії здобуває якісно нові властивості. Токсичну дію речовин варто оцінювати з урахуванням цих нових властивостей, не обмежуючись характеристикою ефектів, спостережуваних на більш низьких ступенях організації живого.

4. Еволюція живої матерії йде шляхом диференціації, що розширюється, і спеціалізації елементів біологічної системи. Для токсикантів характерна умовна вибірковість. Ушкодження елемента, так чи інакше, позначається на функціональному стані системи в цілому.

5. Більш високі рівні організації матерії допускають посилення адаптивних можливостей, але вимагають більш досконалої системи координації складових її частин. У цьому зв'язку простежується закономірність: в міру ускладнення організмів збільшується число специфічно діючих на них високо токсичних сполук.

Фундаментальні властивості живих систем

Для всіх рівнів організації живих систем характерні властивості, що відрізняють живу матерію від неживої. До числа основних відносяться: метаболізм, обмін речовиною й енергією з навколишнім середовищем, регуляція, подразливість і реактивність, репродукція, мінливість.

Первинні ефекти високотоксичних сполук часом пов'язані з виборчим порушенням окремих фундаментальних властивостей живого організму.

Ступені свободи токсичної дії

По мірі вдосконалювання організації живої матерії зростає різноманіття її форм, з'являються нові структурні елементи, допоміжні системи, що забезпечують життєдіяльність; одночасно збільшується кількість засобів, за допомогою яких можливе ушкодження біологічних систем токсикантами; спектр речовин, здатних здійснювати несприятливу дію на організм вищих

тварин і людини, значно багатіше, ніж токсикантів, що діють на рослини й примітивні одноклітинні й багатоклітинні організми.

Властивості токсиканта, що визначають токсичність

Найважливішим принципом токсикології є залежність якісних і кількісних характеристик токсичного процесу, що розвивається, від будови діючої речовини.

Будова речовини визначає розміри молекули, її масу, розчинність, летючість, агрегатний стан при нормальних умовах і хімічну активність. Всі ці властивості впливають на токсичність речовини, разом з тим, жодне з них не є єдино значимим.

Розміри молекули

Розміри молекули токсиканта впливають на його біологічну активність в силу ряду причин:

1. Зі збільшенням молекулярної маси ускладнюється процес надходження токсиканта в організм і розподіл в органах і тканинах.

Низькомолекулярні, інертні в хімічному відношенні речовини у газоподібному стані або у формі розчину, як правило, легко проникають у кров через легені, шлунково-кишковий тракт, іноді й шкіру, швидко розподіляються в тканинах, проходячи через гістогематичні бар'єри. Однак для низькомолекулярних сполук здатність проникати через бар'єри багато в чому визначається розчинністю. Гідрофільні молекули навіть із молекулярною масою 50 – 100 Д мають обмежену здатність проникати, наприклад, через слизуваті оболонки.

2. Зі збільшенням молекулярної маси збільшується число можливих ізомерних форм молекули токсиканта й, одночасно, зростає специфічність їхньої дії.

Активність діючої речовини істотно залежить від його конформації. Чим більше молекула, тим значуще виступає ця залежність. Так, низькомолекулярні граничні карбогени й деякі їхні похідні діють практично неспецифічно, причому, як на одноклітинні, так і на складно організовані багатоклітинні організми. Малі розміри цих молекул обумовлюють обмежену кількість ізомерних форм, а отже збільшують кількість ділянок неспецифічного зв'язування в організмі.

3. Зі збільшенням розмірів молекули зростає ймовірність взаємодії токсикантів з біосубстратом за рахунок сил Ван-дер-Ваальса.

Чим більше розміри молекули, тим більше число атомів токсиканта контактує з ділянкою його зв'язування, тим міцніше зв'язок, що формується при цьому.

Геометрія молекули токсиканта

Молекули речовин можуть бути ригідними й гнучкими. Ригідні молекули мають постійну просторову організацію. Це речовини, утворені циклічними радикалами, що містять полівалентні місткові зв'язки (алкалоїди, полігалогеновані дибензофурані, бенз(α)пирен і багато ін.). Конформація "гнучких" молекул, що містять у структурі аліфатичні ланцюги, групи, з'єднані простими зв'язками, завжди невизначена, за рахунок постійної зміни в часі взаєморозташування радикалів. Однак й у цих речовин можна виділити найбільш енергетично вигідну конформацію, як правило – транс-конформацію.

Велика кількість хімічних речовин, що відрізняються високою токсичністю, існує у формі ізомерів. Основні форми ізомерії це: структурна, оптична, геометрична, таутомерія.

Основні закономірності, що визначають вплив ізомерії на токсичність речовин полягають у наступному:

1. Чим специфічніше взаємодія речовини й рецептора, чим вище токсичність даної речовини, тим значніше розходження в дії ізомерів.

2. Якщо асиметричний атом у молекулі токсиканта займає ключову позицію, що визначає його ефект, тоді розходження в дії ізомерів істотні. А якщо даний атом перебуває в положенні, що не визначає біологічний ефект, то стереоізомери мають практично однакову токсичність.

3. Чим жорсткіше конформація рецептора, тим більш виражені розходження активності ізомерів токсиканта, що діють на нього.

Фізико-хімічні властивості речовини

Фізико-хімічні властивості речовин істотно позначаються на їх токсичності. Визначальними є: розчинність у воді, розчинність у ліпідах, кислотно-основна природа токсиканта.

Розчинність у воді

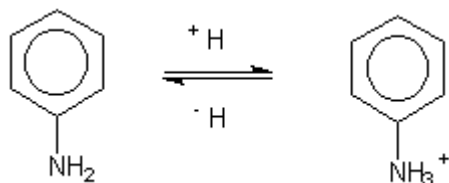
Розчинність токсиканта у воді – необхідна умова його резорбції у внутрішні середовища організму: *corpora non agunt nisi soluta* (що не розчиняється, то не діє). Для того, щоб досягти структури-мішені токсикант також повинен потрапити у водну фазу, тому що вода – основа міжклітинної рідини організму. Полярність молекули води вимагає й від токсиканта відомої полярності. Тому розчинність речовини у воді залежить від наявності й кількості в його молекулі полярних груп й їхньої будови (табл. 14).

Таблиця 14

Розчинність деяких похідних бензолу у воді (г/100г; С30⁰)

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

Деякі речовини можуть перебувати в розчині в протонованій або депротонованій формі,



що позначається на їхній розчинності:

анілін

гідрид-іон аніліна

3,61 г/100 мл

107 г/100 мл

Наявність заряду в молекулі токсиканта істотно збільшує його розчинність у воді, підсилюючи диполь-дипольну взаємодію розчинника й розчиненої сполуки.

Розчинність у ліпідах

Розчинність у ліпідах має основне значення для процесів проникнення й розподілу молекул токсикантів більших розмірів в організмі. Чим вище розчинність речовини в ліпідах, тим гірше вона виводиться з організму. Мірою жиророзчинності токсикантів є кількість речовини, здатна до розчинення в одиниці об'єму рідких масел або органічних розчинників. Слід відзначити, що в різних розчинниках речовина розчиняється по-різному. Так, розчинність амідопірина (г/100м; 37⁰С) у бензолі становить 0,81; у пряженому салі – 1,7; рослинному маслі – 2,0; суміші бензолу й лецитина (1:1) – 12,6; хлороформі – 120,6.

Великі, нерозчинні в ліпідах речовини, як правило, відносяться до числа малотоксичних.

Жиророзчинність і водорозчинність – пов'язані між собою властивості. Чим полярніше молекула речовини, тим краще вона розчиняється у воді й гірше – у ліпідах. Найбільшу біологічну активність, як правило, мають токсиканти із проміжною розчинністю. У цьому зв'язку важливою для токсикології характеристикою є коефіцієнт розподілу речовини в середовищах: масло/вода або гептан/вода. Для деяких речовин їх біологічна активність пропорційна величині цього коефіцієнта.

Для специфічної взаємодії токсиканта зі структурою-мішенню розчинність у воді або ліпідах має неупорядковане значення.

Кислотно-основна природа токсиканта

Велика кількість токсикантів є слабкими кислотами або лугами, тобто можуть, залежно від рН середовища, перебувати в протонізованій або депротонізованій формі. Сила кислоти або лугу визначається здатністю до дисоціації і характеризується величиною константи дисоціації рКа. Луги з високим значенням рКа – більш сильна основа; кислота з високим рКа – слабка кислота. Так, диметиламін (рКа 10,7) – більш сильна основа, ніж N-метиланілін (рКа 4,7); фенол (карболова кислота рКа 9,9) – більш слабка кислота, ніж бензойна кислота (рКа 4,2). Співвідношення іонізованої й неіонізованої форм токсиканта в середовищі крім величини рКа, визначається рН середовища. Зі збільшенням рН збільшується число незаряджених молекул основи і заряджених аніонів кислоти.

Іонізація токсиканта супроводжується посиленням його спорідненості до рецептора, однак одночасно ускладнюється проходження молекули через біологічні бар'єри.

Сильні кислоти й луги (повністю дисоційовані у водних розчинах), при дії на тканини організму, різко змінюючи рН, викликають денатурацію макромолекул клітин. Цей процес лежить в основі хімічного опіку покровних тканин.

Стабільність у середовищі

Біологічна дія властива для токсиканта лише за умови його достатньої стабільності в навколишньому середовищі й середовищах організму. Якщо речовина нестабільна, то ефект, що розвивається, пов'язаний із впливом продуктів перетворення. Активні в хімічному відношенні речовини рідко стають безпосередніми причинами загальнотоксичної дії. Ці речовини, або вже в навколишньому середовищі вступають у хімічні реакції, перетворюючись у більш інертні, але відносно стабільні сполуки, або реагують із покровними тканинами організму, розтрачуючи свій хімічний потенціал на їхню альтерацію (місцева дія).

Після попадання в організм більша частина ксенобіотиків з різною швидкістю піддається біотрансформації. Так, при надходженні в шлунково-кишковий тракт пептиди й білкові молекули (наприклад, тетанотоксин) швидко інактивуються пептидазами й протеїназами. У процесі руйнування токсикантів різної будови бере участь і кишкова флора. Метаболізм ксенобіотиків завершується в крові й тканинах після резорбції. Тому, дуже важко вирішити, яка саме речовина є безпосередньо діючим початком токсичного процесу, що розвивається.

Хімічні властивості

Взаємодія токсиканта з молекулами-мішенями організму підкоряється тим же закономірностям, що й будь-яка інша хімічна реакція, що протікає *in vivo* й, отже, багато в чому залежить від його хімічних властивостей.

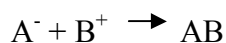
Більшість високо токсичних сполук – інертні в хімічному відношенні молекули. Однак можуть утворювати зв'язок із біологічною молекулою-мішенню, який здатний до дисоціації. Біомішень, яка вивільняється відновлює вихідні властивості. У подібних випадках досить елімінувати частину токсиканта, що не зв'язалася, з організму для того, щоб зрушити хімічну рівновагу у бік руйнування комплексу токсикант-мішень, і, тим самим, усунути дію отрути.

Іноді між токсикантом і молекулою-мішенню утворюються міцні зв'язки. У цих випадках зруйнувати комплекс токсикант-біомішень можливо тільки за допомогою інших засобів, що утворюють із отрутою ще більш міцні комплекси.

Типи хімічних зв'язків, що утворюються між токсикантами й молекулами-мішенями організму

При взаємодії токсиканта з біологічними структурами-мішенями можуть утворюватися наступні типи хімічних зв'язків: іонний, ковалентний, донорно-акцепторний, іон-дипольний, диполь-дипольний, водневий, Ван-дер-Ваальса, гідрофобний.

Іонний зв'язок. У водних розчинах багато речовин дисоціюють з утворенням іонів. Між позитивно й негативно зарядженими іонами токсиканта й ендогенних іонів-мішеней починають діяти сили електростатичного притягування. Внаслідок притягнення виникає хімічний зв'язок. Зв'язок такого типу називається електрвалентним або іонним. Утворені катіонами й аніонами речовини не несуть електричного заряду.



Токсичні наслідки подібної взаємодії в організмі розвиваються у випадку утворення нерозчинного у воді комплексу іона-токсиканта з біологічно значущим іоном-мішенню. Наприклад, при інтоксикації флюоридами, іон Флюору може вступати у взаємодію з іоном кальцію. В результаті утворюється нерозчинний флюорид кальцію, який є причиною розвитку гіпокальціємії.

Утворення такого зв'язку, також залежить від рН середовища.

Ковалентний зв'язок. Для утворення ковалентного зв'язку, атоми, що взаємодіють, повинні мати на зовнішній електронній орбіталі неспарені електрони. Ці електрони займають ту саму орбіталь, а загальна пара, що утворилася, формує силу притягання між атомами. У результаті утворення такої загальної пари електронів кожний із взаємодіючих атомів здобуває "завершений набір" електронів і сполука, що утворилася, стає стабільнішою. Енергія ковалентного зв'язку велика й становить 200 – 400 кДж/моль.

Висока стабільність зв'язку цього типу означає практично незворотній характер приєднання токсиканта до структури-мішені. Прикладами речовин, що утворюють із біомолекулами подібний зв'язок, є ФОС (взаємодіють із серином, що входить у структуру активного центра ацетилхолінестерази), іприти (взаємодіють із пуриновими основами нуклеїнових кислот), а також цілий ряд інших розповсюджених токсикантів (метилбромід, метилхлорид, етиленоксид та ін.). Внаслідок міцності зв'язку, що утворився, руйнування комплексу токсикант-біомішень можливе тільки за допомогою спеціальних засобів (наприклад, реактиваторів холінестерази при інтоксикації ФОС). Заповнення вмісту ушкодженої токсикантом біологічної структури можливо також за рахунок синтезу її *de novo*. Так, відновлення активності ацетилхолінестерази в тканинах лабораторних тварин, отруєних зоманом, проходить зі швидкістю синтезу ензима нервовими клітинами.

Координаційний зв'язок – це ковалентний зв'язок, у якому узагальненню пару електронів надає тільки один з атомів, що бере участь у зв'язку. Один з атомів є донором, а інший

акцептором електронної пари, тому цей зв'язок називають також донорно-акцепторним. Акцепторами часто є катіони металів, або атоми перехідних металів (Zn, Cu, Fe), що входять до складу молекули. Таким чином, зокрема, оксид вуглецю взаємодіє із залізом гемоглобіну, з утворенням карбоксигемоглобіна.

Водневий зв'язок. Водневий зв'язок може утворюватися як між молекулами, так і між атомами усередині молекул. Енергія зв'язку не велика й у водному розчині становить близько 20 кДж/моль. Його міцність залежить від будови взаємодіючих речовин, зокрема, від ступеня електронегативності атомів, пов'язаних з водородом.

До складу молекул токсикантів також входять групи, здатні брати участь в утворенні водневих зв'язків. Якщо ці групи є структурними елементами "активного" радикала токсиканта, то вони беруть участь в утворенні складного зв'язку речовини з молекулою-мішенню.

Зв'язки Ван-дер-Ваальса. Форма електронної хмари молекул квазістабільна, тобто не змінюється доти, поки на неї не діють зовнішні сили. Під впливом електромагнітних полів електронні хмари молекул деформуються. Ступінь деформованості електронної хмари залежить від енергетичних характеристик полів, що впливають, і поляризованості самої молекули. Здатність електронної хмари до деформації (поляризованість) залежить від розмірів молекули. У більших молекул вона більше, ніж у малих, оскільки змістити електрони, що перебувають на значному віддаленні від ядра атома, легше.

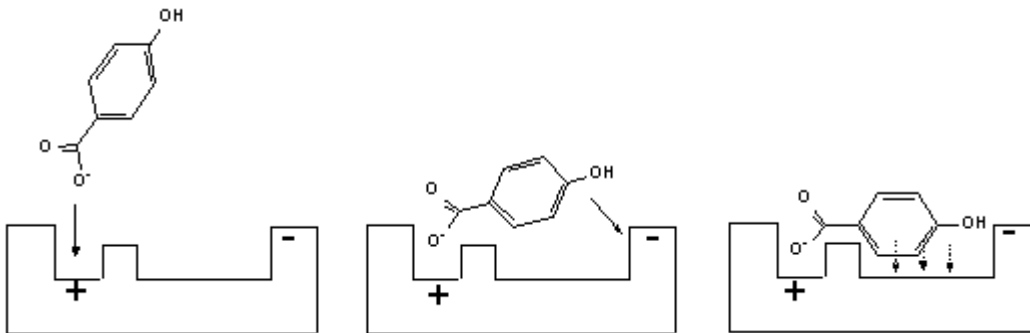
Деформуючий вплив полів перетворює неполярні молекули в диполі, тому що центри максимальної щільності позитивного й негативного зарядів молекули трохи роз'єднуються в просторі. Диполь, що сформувався, називають індукованим або тимчасовим, оскільки він перестає існувати відразу після припинення дії деформуючих сил. Дві прилеглі неполярні молекули можуть взаємно індукувати утворення тимчасових диполів й, у такий спосіб взаємодіяти один з одним. Сили взаємодії, що формуються між тимчасовими диполями, називаються силами Ван-дер-Ваальса. Енергія зв'язку мала, однак вона істотно зростає при збільшенні числа ділянок контакту між взаємодіючими молекулами. З боку токсиканта це можуть бути ароматичні, гетероциклічні, алкільні радикали; з боку рецептора – неполярні ділянки молекул амінокислот (лейцин, валин, аланін, пролін та ін.). Внесок кожної $-CH_2-$ групи алкільного ланцюга у взаємодію оцінюється в 2 – 4 кДж/моль. При утворенні комплексу токсикант-біомішень сили Ван-дер-Ваальса можуть забезпечувати дуже міцну фіксацію ксенобіотика. Діюча сила, яка відповідає за формування зв'язку, обернено пропорційна сьомому ступеню відстані між взаємодіючими молекулами. Тому вона не може забезпечити притягання молекул токсиканта, що вільно циркулюють у біосередовищах, до рецептора. У цьому процесі першорядну роль грають сили електростатичної взаємодії. Однак після того як контакт між токсикантом і рецептором здійснився сили Ван-дер-Ваальса забезпечують його орієнтацію й щільну фіксацію.

Гідрофобна взаємодія. Гідрофобні зв'язки формуються у водному середовищі, коли молекули взаємодіючих речовин контактують один з одним неполярними (гідрофобними) ділянками. На відміну від взаємодії Ван-дер-Ваальса й донорно-акцепторної взаємодії, які також формуються при взаємодії неполярних груп, утворення гідрофобних зв'язків обумовлено властивостями води, без участі якої взаємодія відбуватися не може. Молекули води зв'язані одна з одною водневими зв'язками, утворюючи тривимірну структуру (кластер), що нагадує структуру льоду. На границі поверхні, що розділяє неполярну молекулу й молекули води, утворення такої структури ускладнюється. При контакті двох неполярних молекул, розчинених у воді, загальна площа поверхні, що розділяє воду й ці молекули зменшується. Внаслідок цього, мобілізується частина молекул води, організованих у кластер. На противагу всім іншим хімічним зв'язкам і взаємодіям гідрофобний зв'язок, таким чином, обумовлений перетворенням розчинника (води), а не розчинених взаємодіючих речовин. Рушійною силою утворення зв'язку є ріст ентропії цілісної системи: розчинник – розчинені молекули. Структурна організація гідрофобних, взаємодіючих молекул зростає (зменшення ентропії), але при цьому істотно дезорганізується (ентропія зростає) структура розчинника (води).

Гідрофобні зв'язки мають велике значення при взаємодії неполярних молекул ксенобіотиків із клітинними й внутрішньоклітинними мембранами, для утворення комплексів з білками, при цьому можливо порушення конформації макромолекул.

У процесі взаємодії низькомолекулярної речовини з біомішенню практично завжди формується кілька типів зв'язків, оскільки молекула токсиканта, як правило, включає полярний (іноді навіть іонізований), і неполярний фрагменти.

За рахунок іонних зв'язків здійснюється притягання молекули до біомішені. Після орієнтації молекули за допомогою іонної (диполь-дипольної) взаємодії між нею й рецептором формується тісний контакт, і утворюються зв'язки за рахунок водневих сил і сил Ван-дер-Ваальса. Комплекс, що утворився, тим більш міцний, чим більш комплементарна молекула токсиканта рецептору.



Термодинамічні аспекти токсичності

Часткам, що є елементами системи, яка перебуває в нерівноважному стані, властиве прагнення поширюватися й перерозподілятися відповідно до закону ймовірності й до досягнення, таким чином, рівноважного стану. При такому перерозподілі ентропія (міра невпорядкованості) системи (S) зростає:

$$dS/dt > 0$$

Біосистеми, є високоорганізованими структурами, у порівнянні з навколишнім середовищем, тобто є елементом системи з низькою ентропією. Підтримка структури й функції живих істот, регенерація, ріст, репродукція – все це процеси, що проходять зі зменшенням ентропії. Таким чином, у живих системах має місце інша тенденція:

$$dS_{bs}/dt < 0.$$

Це можливо лише за умови відкритості біологічної системи, тобто інтенсивного обміну з навколишнім середовищем речовиною й енергією й, зокрема, активного споживання елементів навколишнього середовища з низькою ентропією (вуглеводів, білків, жирів, інших клітин й організмів). Ці елементи розщеплюються на продукти з більш високою ентропією, і за рахунок енергії, що вивільняється, організм у формі сполученого процесу знижує свою власну ентропію. При цьому сумарна ентропія системи організм - навколишнє середовище збільшується:

$$dS/dt = dS_{bs}/dt + dS_m/dt > 0,$$

де dS_m – зміни ентропії спожитих речовин.

У такий спосіб розвиток високоорганізованих біологічних структур є процес, у ході якого знижується ентропія структури за рахунок істотного її збільшення в сполучених системах. Існування клітин і макроорганізмів пов'язане з постійним обміном матерією й енергією з

навколишнім середовищем. Припинення обміну означає смерть організму, загибель системи. Любий токсикант, так чи інакше, порушує обмінні процеси, робить організм (систему) більш уразливим з термодинамічних позицій.

Контрольні питання:

1. Ієрархія організації живої матерії з точки зору токсичності.
2. Ступені свободи токсичної дії
3. Розміри молекули
4. Геометрія молекули токсиканта
5. Розчинність хімічної речовини у воді
6. Розчинність у ліпідах
7. Кислотно-основна природа токсиканта
8. Стабільність у середовищі
9. Хімічні властивості
10. Іонний зв'язок, що утворюється між токсикантами й молекулами-мішенями організму
11. Ковалентний зв'язок, що утворюється між токсикантами й молекулами-мішенями організму
12. Координаційний зв'язок, що утворюється між токсикантами й молекулами-мішенями організму
13. Водневий зв'язок, що утворюється між токсикантами й молекулами-мішенями організму
14. Зв'язки Ван-дер-Ваальса, що утворюються між токсикантами й молекулами-мішенями організму
15. Гідрофобний зв'язок, що утворюється між токсикантами й молекулами-мішенями організму
16. Термодинамічні аспекти токсичності

**ТЕМА ІХ.
МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ**

Взаємодія токсиканта або продуктів його перетворення в організмі зі структурними елементами біосистем, що лежить в основі токсичного процесу, що розвивається, називається механізмом токсичної дії. Взаємодія здійснюється за рахунок фізико-хімічних й хімічних реакцій.

Частіше в основі токсичної дії лежать хімічні реакції токсиканта з певним структурним елементом живої системи. Структурний компонент біологічної системи, з яким вступає в хімічну взаємодію токсикант, називається його "рецептором" або "мішенню".

Механізми токсичної дії переважної більшості хімічних речовин у цей час невідомі. У зв'язку з цим, описані класи молекул і молекулярних комплексів, що утворюють організм, розглядаються лише як імовірні рецептори (мішені) дії токсикантів.

Рецептори – це ділянки специфічного зв'язування на біосубстраті ксенобіотиків або ендогенних молекул, за умови, що процес зв'язування підкоряється закону діючих мас. У якості рецепторів можуть виступати молекули білків, нуклеїнових кислот, полісахаридів, ліпідів або їхні фрагменти. Відносно фрагмента біомолекули, що безпосередньо бере участь в утворенні комплексу з хімічною речовиною, часто використовують термін – "рецепторна область". Наприклад, рецептором оксиду вуглецю в організмі є молекула гемоглобіну, а рецепторною областю – іон двовалентного заліза, у складі порфіринового кільця гема.

Розрізняють наступні типи рецепторів:

1. Селективні рецептори – спеціальні молекулярні комплекси – елементи біологічних систем, які мають високу спорідненість до окремих хімічних речовин, що виконують функції біорегуляторів (гормони, нейромедіатори та ін.). Речовини, взаємодіючі із селективними рецепторами відповідно до закону діючих мас, називаються лігандами селективних рецепторів.

Взаємодія ендogenous лігандів із селективними рецепторами має особливе значення для підтримки гомеостазу.

2. Постійні рецептори – це селективні рецептори, будова й властивості яких кодується за допомогою спеціальних генів або постійних генних комплексів. На рівні фенотипу зміна рецептора шляхом генної рекомбінації розвивається надзвичайно рідко. Виникаючи часом у ході еволюції внаслідок полігенетичних трансформацій зміни амінокислотного складу білка, що формує селективний рецептор, як правило, слабо позначається на функціональних характеристиках останнього, його спорідненості до ендogenous лігандів і ксенобіотиків.

До числа постійних рецепторів відносяться:

- рецептори нейромедіаторів і гормонів (здатні вибірково взаємодіяти з деякими ксенобіотиками (ліками, токсикантами). Ксенобіотики можуть при цьому виступати як у якості агоністів, так й антагоністів ендogenous лігандів. У підсумку активується або інгібується біологічна функція, що перебуває під контролем даного рецепторного апарата;

- ензими – білкові структури, селективно взаємодіючи із чужорідними речовинами, які в цьому випадку стають або інгібіторами, або алостеричними регуляторами їхньої активності;

- транспортні білки – вибірково зв'язують ендogenous ліганди певної будови, здійснюючи депонування або перенос через різні біологічні бар'єри. Токсиканти, взаємодіючи із транспортними протеїнами, також виступають або в якості інгібіторів, або алостеричних регуляторів.

3. Рецептори зі структурою, що змінюється, – це антитіла й антигензв'язуючі рецептори Т-лімфоцитів. Рецептори даного типу формуються в клітках попередників зрілих клітинних форм внаслідок індукованої зовнішніми впливами рекомбінації 2 – 5 генів, що контролюють їхній синтез. Таким способом формуються селективні рецептори до конкретних лігандів, а проліферація приводить до появи цілого клону клітин, що містять ці рецептори.

У токсикології (як і фармакології) терміном "рецептор" позначають будь-який структурний елемент живої (біологічної) системи, з яким вступає в хімічну взаємодію токсикант.

Також рецептори можуть бути "німими" й активними. "Німий" рецептор – структурний компонент біологічної системи, взаємодія якого з речовиною не приводить до формування відповідної реакції (наприклад, зв'язування арсенію білками, що входять до складу волосся, нігтів). Активний рецептор – структурний компонент біологічної системи, взаємодія якого з токсикантом ініціює токсичний процес. Для того, щоб уникнути термінологічних труднощів, для позначення структурних елементів, взаємодіючи з якими токсикант ініціює токсичний процес, замість терміна "рецептор", часто використовують термін "структура-мішень".

Як наслідок:

- токсична дія речовини виражена тим сильніше, ніж більша кількість активних рецепторів (структур-мішеней) вступило у взаємодію з токсикантом;

- токсичність речовини тим вище, ніж менша його кількість зв'язується з "німими" рецепторами, чим ефективніше воно діє на активний рецептор (структура-мішень), чим більше значення має рецептор і біологічна система, що ушкоджується, для підтримки гомеостазу цілісного організму.

Зв'язування ліганда (як ендogenous речовини, так і ксенобіотика) із рецептором даного типу є вибірково лише в певному діапазоні концентрацій. Збільшення концентрації ліганда у біосистемі приводить до розширення спектра типів рецепторів, з якими він вступає у взаємодію, а отже, зміні його біологічної активності.

Основні мішені (рецептори) токсичного впливу можуть бути:

- структурні елементи міжклітинного простору;
- структурні елементи клітин організму;
- структурні елементи систем регуляції клітинної активності.

Дія токсиканта на елементи міжклітинного простору

Кожна клітина організму оточена водним середовищем – інтерстиціальною або міжклітинною рідиною. Для клітин крові міжклітинною рідиною є плазма крові. Основні властивості міжклітинної рідини: її електролітний склад і певний осмотичний тиск. Електролітний склад визначається головним чином вмістом іонів Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- і ін.; осмотичний тиск – присутністю білків, інших аніонів і катіонів. Міжклітинна рідина містить численні субстрати для клітинного обміну, продукти метаболізму клітин, молекули-регулятори клітинної активності.

Потрапивши в міжклітинну рідину, токсикант може змінювати її фізико-хімічні властивості, вступати в хімічну взаємодію з її структурними елементами. Зміна властивостей міжклітинної рідини негайно приводить до реакції з боку клітин. Можливі наступні механізми токсичної дії, обумовлені взаємодією токсиканта з компонентами міжклітинної рідини:

1. Електролітні ефекти. Порушення електролітного складу спостерігається при отруєнні речовинами, здатними зв'язувати іони. Так, при інтоксикаціях флюоридами (F^-), деякими комплексоутворювачами (ЕДТА), іншими токсикантами (етиленгліколем, метаболізуючим з утворенням оксалоацетату), відбувається зв'язування іонів кальцію в крові й міжклітинній рідині, розвивається гостра гіпокальціємія, що супроводжується порушеннями нервової діяльності, м'язового тону, системи згортання крові та ін. Порушення іонного балансу, у ряді випадків, може бути усунуто введенням в організм розчинів електролітів.

2. рН-ефекти. Інтоксикація деякими речовинами, не дивлячись на високу буферну ємність міжклітинної рідини, може супроводжуватися істотним порушенням кислотно-основних властивостей внутрішнього середовища організму. Так, отруєння метанолом приводить до накопичення в організмі мурашиної кислоти, що викликає важкий ацидоз. Зміна рН інтерстиціальної рідини може бути також наслідком вторинних токсичних ефектів і розвиватися внаслідок порушення процесів біоенергетики, гемодинаміки (метаболічний ацидоз/алкалоз), зовнішнього дихання (газовий ацидоз/алкалоз). У важких випадках нормалізувати рН можна, вводячи постраждалим буферні розчини.

3. Зв'язування й інактивація структурних елементів міжклітинної рідини й плазми крові. У плазмі крові містяться структурні елементи, що мають високу біологічну активність, здатні стати мішенню дії токсикантів. До їх числа відносяться фактори системи згортання крові, гідролітичні ферменти (естерази), що руйнують ксенобіотики й т.і. Наслідком такої дії може стати не тільки інтоксикація, але й алобіоз.

4. Порушення осмотичного тиску. Істотні порушення осмотичного тиску крові й інтерстиціальної рідини при інтоксикаціях, як правило, носять вторинний характер (порушення функцій печінки, нирок, токсичний набряк легенів). Ефект, що розвивається, пагубним чином позначається на функціональному стані клітин, органів і тканин організму.

Дія токсикантів на структурні елементи клітин

Структурними елементами клітин, з якими взаємодіють токсиканти, як правило, є:

- білки;
- нуклеїнові кислоти;
- ліпідні елементи біомембран;
- селективні рецептори ендогенних біорегуляторів (гормонів, нейромедіаторів та ін.).

Взаємодія токсикантів з білками

Основні функції білків: транспортна, структурна, каталітична. Токсичний ефект може розвиватися при порушенні кожної із цих функцій.

Порушення властивостей білків хімічною речовиною можливо різними способами, що залежать як від структури токсиканта, так і від будови й функцій білка. Можливі: денатурація білка, блокада його активних центрів, зв'язування активаторів і молекул, що стабілізують протеїн та ін.

До числа речовин, які денатурують білки відносяться міцні луги, кислоти, окиснювачі, іони важких металів. В основі денатурації лежить ушкодження внутрішньобілкових зв'язків, що підтримують вторинну, третинну структуру протеїну. В даному випадку найбільш часто токсиканти взаємодіють із COOH-, NH-, OH-, SH-групами амінокислот, що утворюють білки. Численні токсиканти, що зв'язуються з SH-групами, називаються тіоловими отрутами. До числа тіолових отрут насамперед відносять важкі метали, такі як ртуть, арсен, срібло, талій, органічні сполуки цих металів. Інші метали більш активно взаємодіють із карбоксильними групами (Плюмбум, Кадмій, Нікель, Купрум, Манган, Кобальт). Особливе значення в токсикології надають дії ксенобіотиків на ферменти (табл.15).

Таблиця 15

Патохімічна класифікація токсикантів

Механізм дії токсикантів на ферменти	Токсичні речовини
Структурні аналоги даного субстрату, взаємодіючі з ним за типом "конкурентного гальмування"	Фосфорорганічні сполуки та інші антихолінестеразні сполуки, циклосерини, галоїдопохідні піримідина та ін.
Попередники структурних аналогів субстрату, з яких утворюються інгібітори ферментів у процесі "летального синтезу"	Флюорацетат, хлорацетат, галоїдвміщуючі похідні піримідина й пурина, метиловий спирт, етиленгліколь та ін.
Структурні аналоги коферментів, антивітаміни. Конкурентне гальмування	Антивітаміни PP, B ₆ та ін.
Сполуки, що гальмують біосинтез ферментів. Конкурентне гальмування; в окремих випадках неконкурентне	Структурні аналоги природних амінокислот (флюорофенілаланін, азатриптофан та ін.), деякі антибіотики: пеніцилін, левоміцетин, ауреоміцин та ін.
Сполуки, що блокують функціональні групи білка або коферменту. Неконкурентне гальмування	Ціаніди, сульфурогідроген, окис карбогена, метгемоглобіноутворювачі, сполуки, що зв'язують SH-групи та ін.
Сполуки, що порушують зв'язки атомів металів у молекулі ферменту	Хелатуючі сполуки: ЕДТА, ДТПА, 8-оксихінолідин та т.і.
Сполуки, роз'єднувальні сочетану діяльність ферментів	Роз'єднувачі клітинного дихання й окисного фосфорилування (динітрофенол), флюориди, деякі наркотики та ін.
Сполуки, що денатурують білок (грубе порушення структури білкової молекули)	Міцні кислоти, луги, важкі метали, органічні розчинники та ін.
Біологічні отрути, що містять ферменти, які руйнують структурні елементи клітин і тканин, утворюють в організмі токсичні речовини	Отрути змій і комах, бактеріальні токсини
Аналоги медіаторів	Інгібітори моноаміноксидази та ін.

Роль ферментів у забезпеченні процесів життєдіяльності величезна. Не дивно, що речовини, які моделюють їх активність, часом є високотоксичними речовинами.

Можливі механізми модуляції активності ферментів хімічними речовинами:

1. Посилення каталітичної активності

- посилення синтезу ферментів (порушення балансу іонів металів);

- блокада руйнування ферментів (порушення періоду напівжиття);
 - активація ферментів (наприклад, лізосомальних, що визивають аутоліз клітин).
2. Інгібування каталітичної активності
- інгібування синтезу ферментів (апофермента і кофактора);
 - прискорення руйнування ферментів (зустрічається рідко);
 - інгібування специфічної активності (конкурентне і неконкурентне інгібування та ін.).
3. Зміна конформації ферментів

Взаємодія токсикантів з нуклеїновими кислотами

Багато ксенобіотиків вступають у взаємодію з нуклеїновими кислотами, змінюючи їх властивості.

1. Хімічна модифікація нуклеїнових кислот.

До числа речовин, що вступають у хімічну взаємодію з нуклеїновими кислотами, відносяться нітрити, сірчастий, азотистий, оксигеновий іприти, етиленоксид, етиленімін, гідразин і його похідні, гідроксиламін, нітрозаміни, ареноксида, поліциклічні вуглеводні, метаболіти афлатоксинів, сполуки Арсену й багато інших речовин. Ці токсиканти, утворюють ковалентні зв'язки з аміногрупами пуринових і піримідинових основ, що входять у структуру нуклеїнових кислот. Змінені в такий спосіб молекули ДНК можуть піддаватися подальшій ферментативній й неферментативній трансформації аж до руйнування під впливом ендонуклеаз.

Речовини з біфункціонально активними групами (іприти) можуть утворювати із дwonітєвою молекулою ДНК перехресні зв'язки, при цьому стає неможливим розбіжність ниток "подвійної спіралі", необхідне для забезпечення синтезу білків, клітинного розподілу. Токсиканти здатні вступати у взаємодію не тільки з пуриновими й піримідиновими основами, але й з вуглецево-фосфатною основою молекули нуклеїнової кислоти. При цьому відбувається її денатурація. Існує думка, що в такий спосіб може взаємодіяти з нуклеїновими кислотами зокрема формальдегід.

2. Порушення конформації нуклеїнових кислот.

Багато ксенобіотиків утворюють нековалентні зв'язки із ДНК. При цьому змінюється конформація макромолекул. Так, відома висока спорідненість до нуклеїнових кислот похідних акридина, які, вбудовуючись у молекулу ДНК між сусідніми парами основ (інтеркаляція), змінюють її структуру. Такий же, імовірно, механізм дії профлавіна, антрацикліна, хлорахіна, актиноміцина й інших антибіотиків.

Взаємодія токсикантів з ліпідами

Найважливіша функція ліпідів – формування біологічних мембран. Речовини, що руйнують, змінюють структуру ліпідів, порушують взаємодію між молекулами ліпідів (гідрофобні зв'язки) ушкоджують біологічні мембрани й тому називаються мембранотоксикантами. До числа таких відносяться спирти, насичені й галогеновані вуглеводні ("неелектроліти"), детергенти (поверхнево-активні речовини), а також отрути, що виявляють фосфоліпазну активність (отрути змій та ін.). Ряд токсикантів мають опосередковану мембранотоксичну дію, підвищуючи рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} , активуючи ендogenousні фосфоліпази, вільнорадикальні процеси в клітинах та ін.

Взаємодія токсикантів із селективними рецепторами

Селективні рецептори клітинних мембран – це протеїни, вбудовані в ліпідний бішар. Виділяють наступні типи селективних рецепторів мембран:

- формуючі іонні канали (беруть участь у передачі нервових імпульсів у центральній нервовій системі й на периферії: нікотинчутливий рецептор ацетилхоліну (курарин, нікотин,

анабазін), ГАМК-ергічний (біциклофосфати, норборнан, пикротоксинін), гліцинергічний рецептор (стрихнін);

- пов'язані з G-протеїнами (у складі гормональних рецепторів, токсиканти здатні модифікувати процес передачі гормонального сигналу на будь-якому з етапів (холерний, коклюшний токсини, лікарські препарати – псилоцин, псилоцибін, мескалін);

- що виявляють тирозинкіназну активність (це рецептори до інсуліну й гормону росту, токсиканти, вибірково діючи на даний тип рецепторів, поки не відомі);

- що утворюють міжрецепторні мережі (це рецептори до антитіл, дія токсикантів приводить до вибухоподібного екзоцитозу гістамін-вміщуючих гранул. Екзоцитоз біологічно активних речовин, а саме, гістаміна із тучних клітин – основа анафілактичних реакцій).

Контрольні питання:

1. Селективні рецептори
2. Постійні рецептори
3. Рецептори зі структурою, що змінюється
4. "Ними" й активні рецептори
5. Закономірності токсичності речовини від типу рецептора (біомішені).
6. Дія токсиканта на елементи міжклітинного простору
7. Механізми токсичної дії на структурні компоненти міжклітинного простору
8. Дія токсикантів на структурні елементи клітин
9. Взаємодія токсикантів з білками клітин
10. Взаємодія токсикантів з нуклеїновими кислотами клітин
11. Взаємодія токсикантів з ферментами клітин
12. Взаємодія токсикантів з ліпідами клітин
13. Взаємодія токсикантів із селективними рецепторами клітин

ТЕМА X.

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ В ТОКСИКОЛОГІЇ

У ряді випадків, причина того або іншого захворювання – дія хімічної речовини. Наприклад, набряк легенів після дії хлору або фосгену, розвиток судомого синдрому внаслідок впливу ФОР, пригнічення кровоутворення як наслідок контакту з іпритом і т.д. Однак часто важко довести наявність причинно-наслідкового зв'язку між дією токсиканта й розвитком конкретної патології в людини. Значна кількість симптомів і синдромів захворювань неспецифічно, і їх виникнення можливо в результаті, наприклад, інфекційних факторів. Це є причиною невизначеності суджень як у випадку виявлення захворювань (чи пов'язані вони із впливом токсикантів), так й у випадку оцінки можливих наслідків впливу токсикантів (чи визначаються несприятливі для здоров'я ефекти). Часто ускладнення виникають, коли недуга розвивається в результаті тривалої дії речовини в малих дозах, а прояву патологічного процесу передують тривалий схований період (канцерогенез). Рішення подібних завдань ускладнюється ще й тим, що реакція людей на токсикант у певній дозі коливається в дуже широких межах: від практично не діагностуємих субклінічних ефектів, до чітко виражених захворювань.

Для доказу значення хімічної речовини, як етіологічного фактора, у токсикології використовують ряд методичних прийомів:

- експериментальне вивчення залежності "структура-активність";
- повномасштабні дослідження на лабораторних тваринах токсичності, механізму дії, особливостей ушкодження окремих органів і систем, канцерогенної, мутагенної, тератогенної активності;
- короткострокові скринінгові дослідження для уточнення окремих сторін токсичної дії;
- глибокий аналіз випадків гострих і хронічних інтоксикацій в умовах клініки;
- комп'ютерне моделювання;
- епідеміологічні дослідження популяцій людей, на яких впливають токсиканти.

Жоден із зазначених прийомів не позбавлений недоліків. Тому кінцевий висновок робиться з урахуванням даних, одержаних усіма методами. В останні роки, як досить продуктивний, зарекомендував себе метод епідеміологічних досліджень.

Епідеміологічні дослідження в токсикології ґрунтуються на виявленні розходжень у стані здоров'я окремих людей і популяцій, що перебувають в умовах впливу хімічних сполук, у порівнянні з контрольними групами. Подібні дослідження будуються на спостереженнях над природно складними подіями. Тому основне розходження між експериментом й епідеміологічним аналізом полягає в тому, яким чином формується база аналізованих даних. У ході експериментального дослідження сам експериментатор активно створює групу об'єктів майбутнього аналізу, впливаючи на організм оцінюваним фактором у необхідних умовах. У ході епідеміологічних досліджень вплив досліджуваного фактора ніяк не регулюється дослідником. Під його контролем перебувають тільки етапи вибору з генеральної сукупності репрезентативних груп обстежуваних і підбір адекватних методів аналізу отриманої інформації.

Із зазначеної причини епідеміологічний аналіз дозволяє сформулювати гіпотези, виявити важливі тенденції, але не дає вичерпних доказів наявності причинно-наслідкових зв'язків між впливом і спостережуваним ефектом, і це його обмежує. Проте, значення методу в науці з кожним роком все зростає. При вивченні впливу факторів середовища на здоров'я людей, епідеміологічний аналіз може виявитися єдиною корисною методикою, оскільки експеримент на людях неможливий. Але в цьому зв'язку зовсім неприпустимі негайні висновки за підсумками досліджень, а відповідальність дослідників перед суспільством досить велика.

Принципово можливі два типи помилок у ході епідеміологічних досліджень:

1) помилково позитивний результат – декларація наявності причинно-наслідкового зв'язку між оцінюваним фактором й ефектом там, де її реально немає;

2) помилково негативний результат – декларація відсутності зв'язку при її реальній наявності.

Будь-яке епідеміологічне дослідження включає наступні етапи:

- з'ясування завдання майбутньої роботи;
- вибір задуму дослідження;
- збір фактичного матеріалу;
- вибір математичного апарату аналізу баз даних;
- обробка даних;
- аналіз отриманих результатів;
- формулювання висновків і пропозицій.

Основні категорії й типи епідеміологічних досліджень

Можна виділити три категорії епідеміологічних досліджень:

- описові (реєстрація поширеності того або іншого захворювання або ефекту серед обстежуваної популяції. Величину показника досліджують залежно від віку, статі, расової й соціальної приналежності, характеру професійної діяльності, звичок та ін. У ході роботи формулюють нові гіпотези про особливості дії токсикантів, ідентифікують нові фактори ризику для здоров'я людини та навколишнього середовища);

- аналітичні, або етіологічні (спрямовані на визначення причинно-наслідкових зв'язків між впливом ("шкідливістю") і порушенням здоров'я, аналіз відповідних реакцій організму й популяції на комбіновані впливи; слід дотримуватись: вірного обліку тимчасової складової (спочатку вплив, потім ефект), ретельного контролю супутніх впливів, максимально можливого усунення непрямих впливів, відповідності одержуваних результатів теоріям, що описують дію розглянутих факторів на біологічний об'єкт);

- інтервенційні (встановлення причинно-наслідкових зв'язків, однак у цьому випадку дослідник оцінює результати свого активного втручання в досліджуване явище (наслідок оздоровчих заходів, ефективність системи контролю якості середовища та ін.).

Епідеміологічні дослідження в токсикології проводяться в рамках поточного спостереження, санітарно-епідеміологічного нагляду, цільового програмного дослідження.

Поточним спостереженням називається систематична оцінка одного або декількох параметрів навколишнього середовища або показників здоров'я. Такий вид роботи виконують, зокрема, установи гідрометеорологічної служби, онкологічні диспансери, інші організації, що одержують інформацію про якість навколишнього середовища, захворюваність населення.

Санітарно-епідеміологічний нагляд припускає постійне порівняння даних поточного спостереження за якістю навколишнього середовища й поточного спостереження за здоров'ям. На підставі даних такого комбінованого спостереження можуть висуватися гіпотези про причинний зв'язок між параметрами навколишнього середовища й станом здоров'я.

Цільове програмне дослідження – це приватне або всеосяжне епідеміологічне дослідження, що відноситься до однієї з описаних вище категорій, спрямоване на рішення конкретного завдання, як правило, по оцінці впливу певного фактора на здоров'я визначеної групи популяції.

За способом організації схеми виконання також можна виділити кілька основних типів епідеміологічних досліджень:

- реєстрації серії подій;
- дослідження типу "випадок-контроль" – пов'язаний з експозицією ризик обчислюють шляхом порівняння групи захворілих ("випадків") і групи здорових осіб ("контролів") по показнику експонованих токсикантом;
- когортне дослідження – оцінюють ризик захворювання серед експонованих токсикантом осіб у порівнянні з контрольною групою;
- кореляційні дослідження – виявляються просторові, тимчасові, професійні, аліментарні або інші зв'язки захворюваності (поширеності) і експозиції токсикантом.

По тимчасовій спрямованості плану вивчення зв'язку захворювань і впливів можна виділити:

- ретроспективні дослідження – здійснюють за результатами реєстрації захворювань й експонованості осіб за певний відрізок часу в минулому;
- "поперечні" дослідження на основі оцінки поточної поширеності захворювання (або захворюваності) і впливу фактора;
- проспективні дослідження, що передбачають певний план реєстрації захворювань й експозиції людей у майбутньому протягом заданого періоду часу з наступним аналізом даних.

Будь-яке епідеміологічне дослідження тільки виграє, якщо йому супроводжує (або передуює) класичний токсикологічний експеримент на лабораторних тваринах. Саме експериментальні дослідження, у яких виявляють той або інший несприятливий ефект від дії токсиканта, спонукають до проведення епідеміологічного аналізу. Однак можлива й протилежна ситуація.

Основні показники для організації епідеміологічних досліджень

Виділяють чотири групи показників, які використовують в епідеміологічному дослідженні:

- показники стану обстежуваної популяції (групи);
- характеристики досліджуваного фактора (будова токсиканта, концентрація в навколишньому середовищі або біосередовищі, тривалість впливу, коливання інтенсивності впливу в часі та ін.);
- показники, що характеризують інші фактори, що модулюють дію основного (шкідливі звички: паління, прийом ліків, відношення до алкоголю, виробничі умови, характер роботи, місце проживання та ін.);

- фактори, що "заплутують", (соціальна приналежність, стать, вік, раса й ін.). Вплив таких факторів, можна виключити, шляхом складання програми дослідження, у якій передбачене рівнозначний розподіл цих факторів у порівнюваних групах, використання відповідних статистичних методик. Важливо представляти, що фактор, що "заплутує", неважливий в одному дослідженні може бути основним в іншому.

Одержувані й аналізовані дані, залежно від умов, можуть представлятися: а) в альтернативній (категорійній) формі (типу "так – ні"); б) у вигляді шкали безперервних кількісних показників (концентрація токсиканта в середовищі, величина артеріального тиску в обстежуваних); в) у формі порядкових показників (рівень впливу: – відсутній – низький – середній – високий).

Задум епідеміологічного дослідження Метод реєстрації серії подій

Це найпростіший, але й найменш ефективний тип епідеміологічного аналізу. Він складається з простої констатації (документально оформленої офіційними службами контролю) факту появи в популяції захворювання слідом за впливом певного шкідливого фактора. Цей метод може виявитися корисним лише в тих випадках, коли досліджуваний фактор викликає ефект, з дуже високою швидкістю охоплення популяції, або коли оцінюваний ефект надзвичайно рідко зустрічається в контрольній популяції, або, нарешті, коли добре відомий механізм дії досліджуваного фактора й поява ефекту в обстежуваній популяції є очікуваною подією.

У тих випадках, коли спостережуваний ефект є наслідком дії декількох факторів, висновки, побудовані тільки на результатах дослідження даним методом, можуть бути помилковими. Тому в більшості випадків констатація факту появи в популяції певного ефекту використовується лише як привід для формування гіпотези, що надалі перевіряється іншими методами епідеміологічного аналізу.

Дослідження типу "контроль" (хвороба – контроль)

Дослідження типу "випадок-контроль" дозволяють порівняно надійно визначати відносний ризик, обумовлений дією шкідливого фактора. Застосовуються при розрахунку як гострих, так і хронічних токсичних процесів із тривалим латентним періодом.

У процесі дослідження випадковим чином формуються репрезентативні групи осіб, із числа що мають (випадок) і не мають (контроль) певне (що має інтерес для дослідника) захворювання. Після цього в кожній із груп виявляють особи, що піддавалися (або піддаються в момент дослідження) впливу певного хімічного агента.

При наявності реального зв'язку захворювання з дією шкідливого фактора серед групи "випадків" частка експонованих осіб (наприклад, що належать до певної професійної групи, або працювали з токсикантом, або споживали забруднену їжу) виявляється вище, ніж у контролі, що й оцінюється кількісно. За результатами обстеження складається таблиця даних і робляться необхідні обчислення.

Найважливішим етапом дослідження типу "випадок-контроль" є підбір контрольних і дослідних груп. Його проводять таким чином, щоб максимально врахувати дію додаткових факторів й уникнути впливу на результат факторів, що "заплутують". Уразливим місцем дослідження є процедура збору інформації про характер впливу дослідного фактора. Джерела такої інформації далеко не завжди є цілком надійними (професійні карти, лікарняні аркуші й інші подібні документи). Нерідко для виявлення факту впливу агента на обстежуваного використовують метод опитування, що, безсумнівно, знижує вірогідність одержаних результатів.

Іншим недоліком методу є висока ймовірність недообліку додаткових факторів, значимих для формування оцінюваної патології.

Метод когортних досліджень

Когортне дослідження ґрунтується на результатах обстеження групи осіб (когорти), що перебувають (знаходилися) в умовах впливу певного фактора, з метою встановлення частоти випадків розвитку в них очікуваної патології. Таким чином, цей метод застосовується з метою виявлення наслідків для здоров'я впливу фактора, у відношенні якого сформована конкретна гіпотеза (наприклад: в осіб, що контактують із бензолом у виробничих умовах можливий розвиток захворювань крові). З метою рішення завдання формуються когорти із числа осіб, що не контактують і контактують із фактором (бензолом) у різних умовах, з наступною оцінкою ефекту (наявність захворювань крові). Когортні дослідження можуть бути як ретроспективними, так і проспективними. В обох випадках у різних когортах визначають кількість або вже наявних до моменту дослідження, або, що знову з'являються, випадків захворювання (станів) і потім порівнюють один з одним.

При формуванні когорт важливо враховувати, що багато видів патології мають тривалий схований період, тому тривалість проспективного дослідження повина бути велика. Так, проспективне когортне дослідження для вивчення дії диоксина, як причини розвитку новоутворень різної локалізації, вимагає спостереження протягом 20 – 40 років. Дослідження істотно ускладнюються мобільністю обстежуваних, їх переходом з однієї роботи на іншу, зміною місця проживання та ін.

Метод когортних досліджень є зворотнім методу досліджень типу "випадок-контроль".

Якщо захворювання в осіб, які піддалися впливу фактора, зустрічається значимо частіше, ніж в осіб контрольної групи, це свідчить про наявність причинно-наслідкового зв'язку між захворюванням і впливом.

Методом когорт можна досліджувати множинні зміни в стані здоров'я, що настають у результаті дії фактора. Наприклад у когорті осіб, що контактували з етиленоксидом, може бути одночасно вивчена частота випадків новоутворень, захворювань органів дихання, шкіри, порушень репродуктивних функцій і т.і.

Когортні дослідження дозволяють оцінити як абсолютний, так і відносний ризик, пов'язаний із впливом дослідного фактора. Ефективність дослідження залежить від частоти прояву ефекту в популяції. Якщо очікуваний ефект проявляється одноразовими випадками на тисячу обстежуваних протягом декількох років, то дослідження перетворюється у важко здійсненне.

У ході когортних досліджень можливе одержання парадоксальних результатів, коли захворюваність у досліджуваній групі нижче, ніж у групі порівняння. Це свідчить про неправильне формування контрольної групи.

Метод "зріз у поперек "

Цей метод дослідження іноді називають одномоментним, оглядовим або вибірковим. Складається в одночасній реєстрації сили впливу "шкідливого" фактора й оцінці поширеності певної зміни в стані здоров'я серед групи осіб, випадковим чином обраних з обстежуваної популяції (або всієї популяції) і популяції порівняння. Метод може виявитися корисним при вивченні причин хронічних захворювань, що часто зустрічаються в тій або іншій популяції. Дозволяє встановити зв'язок між дією фактора й збільшенням частоти випадків захворювання (у порівнянні з контролем), однак тимчасові, причинно-наслідкові зв'язки, а також тенденція розвитку процесу в цьому випадку не визначають.

Перевагою методу є швидка і повна характеристика проблеми.

Обмеження методу обумовлені тим, що далеко не завжди реєструєма патологія є наслідком дії фактора, що визначається в момент дослідження (хвороба розвилася раніше в результаті дії іншого фактора).

Для обробки результатів може бути застосована методологія когортного аналізу або методу "випадок-контроль".

Інші методи

Кластерні дослідження оцінюють частоту очікуваних ефектів у групах осіб, які підпали (підпадають) впливу шкідливого фактора, неформально об'єднаних яким-небудь кластеробразуючим показником: тимчасовим, просторовим, сімейним (національним) спорідненням, близькістю механізмів розвитку патології та ін. Для аналізу результатів вдаються до допомоги спеціального математичного апарата.

Екотоксикологічні дослідження припускають аналіз функціонального стану не окремих осіб, а цілих груп населення, що перебувають в умовах передбачуваного впливу з боку екополютантів. Часто подібні обстеження носять геополітичний характер (держава, країна, континент), а як оцінюючий ефект розглядаються такі показники, як народжуваність, смертність, захворюваність та ін. Оскільки на результати подібних досліджень впливає величезна кількість факторів, їх варто розглядати як підставу для формування гіпотез, що підлягають більш глибокому вивченню в іншому масштабі.

Інтерпретація результатів (принципи формування висновків)

У ході епідеміологічних досліджень рідко вдається виявити абсолютний зв'язок між фактором, що цікавить, і досліджуваною патологією. У цьому зв'язку розроблена концепція "павутини" причин, відповідно до якої в реальних умовах цілий ряд факторів, взаємодіючи між собою, вносить вклад у розвиток тих або інших порушень здоров'я. Хоча концепція розроблена для пояснення виникнення й поширення серед населення захворювань, обумовлених тривалою дією факторів, часто застосовують її для гострих впливів.

У цей час у токсикології визнано, що ступінь наукової обґрунтованості висновку про наявність причинно-наслідкових зв'язків між дією "шкідливого" фактора й порушенням здоров'я визначається:

- вірогідністю й виразністю математичних характеристик сили зв'язку між явищами, отриманих у ході дослідження;
- специфічністю виявленого зв'язку;
- відтворюваністю результатів, одержуваних у різних дослідженнях;
- тимчасовою послідовністю подій (спочатку дія, потім ефект);
- біологічною можливістю зв'язку між фактом дії речовини й розвитком конкретної форми токсичного процесу;
- дозовою залежністю оцінюваного ефекту.

Сила зв'язку. Зв'язок між дією досліджуваного фактора й розвитком патології коливається в широких межах від дуже сильної до слабкої. Чим сильніше зв'язок між подіями, тим імовірніше, що оцінюваний фактор дійсно є етіологічним. Характеристиками сили зв'язку є: відносний ризик, коефіцієнт кореляції, результати регресійного аналізу й т.д. Сила зв'язку залежить від ряду факторів. Найважливіший з них – число осіб, охоплених обстеженням. При обстеженні великих груп імовірність й надійність одержання достовірної інформації в цілому вище.

Характеристика впливу фактору повністю визначає об'єктивність одержуваних результатів. Неправильна характеристика впливу, із множинного характеру діючих факторів на популяцію приводить до появи помилок у визначенні сили досліджуваного зв'язку. У ряді

випадків особливу значимість набуває коректність характеристики терменів впливу токсиканта. Однак далеко не завжди характеристики впливу можуть бути отримані в повному обсязі.

У цьому випадку один з методів підтвердження зв'язку між дією токсиканта й розвитком патології складається в усуненні його дії, з наступним вивченням характеристик поширеності патології й захворюваності й порівнянням даних з передвіщеним шляхом розрахунку атрибутивного ризику. Подібні дослідження тривалі й тому вимагають ретельного контролю супутніх факторів.

Специфічність зв'язку. Специфічність зв'язку характеризує відношення між діючим фактором й ефектом, що розвивається. Найбільш проста форма: відношення "один до одного". Реєстрація такого типу зв'язку означає, що конкретному типу впливу відповідає поява цілком конкретного ефекту, або дія агента завжди супроводжується розвитком певного токсичного процесу. Як правило, у природі такий зв'язок зустрічається вкрай рідко. Частіше токсикант специфічно викликає ту або іншу форму патології, але вона проявляється й при дії інших факторів на організм. Більше того, кожен з відомих токсикантів може викликати цілий ряд ефектів (симптомокомплекси) і розпізнавання його дії пов'язане з необхідністю виявлення всіх (більшості) цих ефектів. Наприклад, хронічна дія Арсенію супроводжується розвитком периферичної нейропатії. Однак нейропатії можуть бути наслідком впливу й інших токсикантів (органічних розчинників, ФОР). З іншого боку, Арсеній крім нейропатій викликає й інші ефекти (поразка шкіри, нирок, печінки, легенів, системи крові, новоутворення).

Важливим моментом, що визначає специфічність зв'язку, є правильна діагностика захворювань, що формуються в результаті дії токсикантів.

Сталість і відтворюваність зв'язку. Імовірність істинності судження про значення дослідного фактора, як етіологічного фактора даного патологічного стану зростає, якщо результати, отримані в ході виконання незалежних досліджень на різних об'єктах і популяціях, збігаються.

Біологічна можливість зв'язку. Припущення про наявність зв'язку між дією ксенобіотика й розвитком патології формується в ході експерименту, або спостережень в умовах клініки за особами, які перенесли гострі й хронічні інтоксикації. Такі дані одержують у ході систематичних експериментальних досліджень на лабораторних тваринах, інших біологічних об'єктах. Однак, оцінюючи результати, необхідно мати на увазі, що неможливість викликати в експерименті на тваринах патологічний стан, спостережуваний у людини, проте не виключає можливість того, що досліджуваний токсикант може стати причиною захворювання людей.

Тимчасова послідовність подій. Часом у дослідника немає чітких свідчень про час впливу фактора на обстежувану популяцію, а тривалий схований період патологічного стану ще більше ускладнює його визначення. У цих умовах виникає можливість втручання додаткових факторів у процес формування патології. Тому необхідно одержувати об'єктивну інформацію про терміни дії досліджуваного фактора.

Установлення дозо-залежних зв'язків між фактором й ефектом надзвичайно важливе, але практично не здійснене в рамках епідеміологічних досліджень. Подібні зв'язки вивчаються в ході лабораторних досліджень. Однак природна мінливість людської популяції й відома неточність епідеміологічних досліджень надзвичайно ускладнюють одержання цієї характеристики стосовно до людини.

Контрольні питання:

1. Методичні прийоми, які використовують у токсикології
2. Основні категорії й типи епідеміологічних досліджень
3. Основні показники для організації епідеміологічних досліджень
4. Метод реєстрації серії подій
5. Дослідження типу "контроль" (хвороба – контроль)
6. Метод когортних досліджень
7. Метод "зріз у поперек "
8. Інтерпретація результатів (принципи формування висновків)

9. Причинно-наслідкові зв'язки між дією "шкідливого" фактора й порушенням здоров'я

ТЕМА XI. БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ

Сформувалися еволюційно і існують як спеціалізовані механізми, доказом чого є наявність спеціалізованих органел – мікосом і мікосомальних ферментів, які в організмі не виконують будь-якої іншої функції, окрім дезінтоксикаційної. Ці механізми сформувалися для захисту від природних токсикантів, які надходять і накопичуються в організмі, а не для синтетичних ксенобіотиків.

Однак деякі ферменти проміжного метаболізму можуть приймати участь в процесах детоксикації як природних, так і синтетичних речовин – алкогольдегідрогеназа, альдегіддегідрогеназа, ксантинооксидаза, естерази. Наприклад, дезінтоксикація фенobarбітала (активний) шляхом гідроксилування перетворюється в параоксифеніл-етил-барбітурову кислоту (неактивний метаболіт). Тобто відбувається процес біотрансформації за допомогою біоти. Біологічний сенс такого явища – перетворення хімічної речовини у форму, зручну для виведення з організму, і тим самим, скорочення часу його дії.

Метаболізм ксенобіотиків проходить у дві фази:

1) окиснювально-відновне або гідролітичне перетворення молекули речовини, в ході якого вона збагачується полярними функціональними групами, що робить її реакційно-здатною й більш розчинною у воді;

2) процеси кон'югації проміжних продуктів метаболізму з ендogenousними молекулами, у результаті чого утворюються полярні сполуки, які виводяться з організму за допомогою спеціальних механізмів екскреції.

Розмаїття чужорідних хімічних речовин, здатних піддаватися в організмі метаболічним перетворенням, є наслідком різномайття ферментів, що беруть участь у I фазі біотрансформації і їх низькою субстратною специфічністю. Основні групи ферментів, які приймають участь у цій фазі метаболізму:

1) оксидази змішаної функції: цитохром-р-450 (P-450) і флавінвміщуючі монооксигенази (ФМО);

2) простогландинсинтетази – гідропероксидази (ПГС) та інші пероксидази;

3) алкогольдегідрогеназа і альдегіддегідрогеназа;

4) флавопротеїнредуктази;

5) епоксидгідролази;

6) естерази й амідази.

На другій фазі метаболізму відбувається кон'югація – реакція біосинтезу, в якій чужорідні сполуки або їх метаболіти з'єднуються з легкодоступними агентами такими як глюкуронова кислота, глутатіон, ацетил, сульфат, метил, гліцин.

Перетворення молекул у першій фазі біотрансформації підсилює їх полярність, зменшує здатність розчинятися в ліпідах, покращує виділення із сечею. Ефект ще більше підсилюється, коли до утворених метаболітів приєднуються кон'югативні агенти. Як й ферменти I фази метаболізму ксенобіотиків, ферменти II фази мають слабку субстратну специфічність й беруть участь у перетвореннях великої групи хімічних речовин:

1) ферменти, що формують етерні або амідні зв'язки із проміжними метаболітами:

- ацетил CoA: амін N-ацетилтрансфераза;

- сульфотрансфераза;

- УДФ-глюкуронозилтрансфераза.

2) ферменти, що активують кон'югацію речовин із глутатіоном:

- глутатіон S-трансферази.

3) ферменти, що активують кон'югацію речовин із цистеїном:

- цистеїн-кон'югуючі ліази.

Однак, у ряді випадків, в ході метаболізму ксенобіотиків у II фазі можуть утворюватися токсичні продукти, що приводить до токсифікації.

Реакції кон'югації (II фаза) проходять за участю коферментів, які є носіями кон'югуючих агентів.

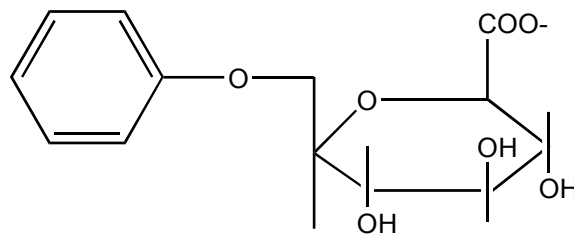
Основні коферменти та відповідні типи кон'югації

Уридиндифосфатні коферменти:

- 1) уридиндифосфатглюкоза – утворення β -глюкозидів (характерно для комах і рослин);
- 2) уридиндифосфатглюкуронова кислота – утворення β -глюкоронідів (характерно для всіх ссавців і більшості хребетних (окрім риб)).

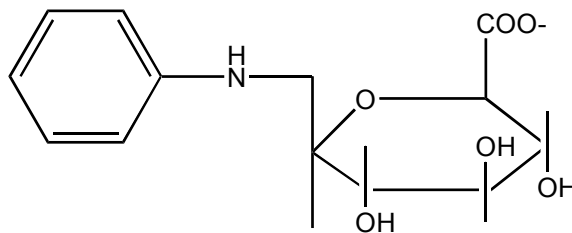
На I стадії відбувається синтез кофермента із глюкозо-1-P і УТР. На II стадії відбувається утворення β -глюкоронідів за участю UDP-трансглюкуронілази:

О-глюкороніди:



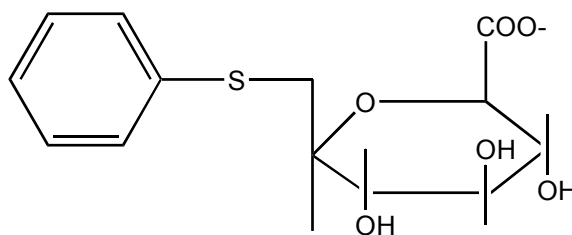
фенілглюкоронід

N-глюкороніди:



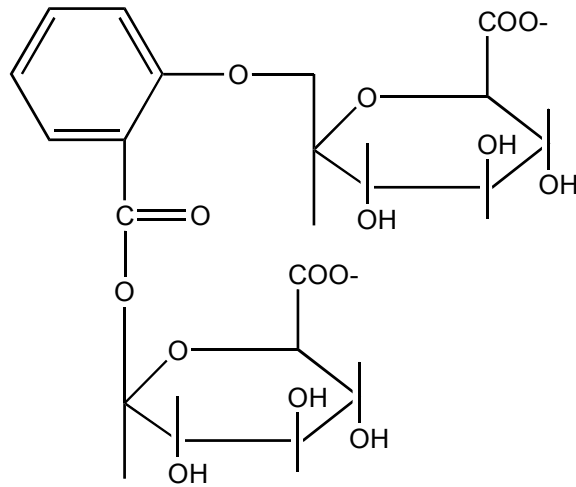
анілінглюкоронід

S-глюкороніди:



тіофенолглюкоронід

Якщо в молекулі токсиканта дві функціональні групи – утворюється диглюкоронід:

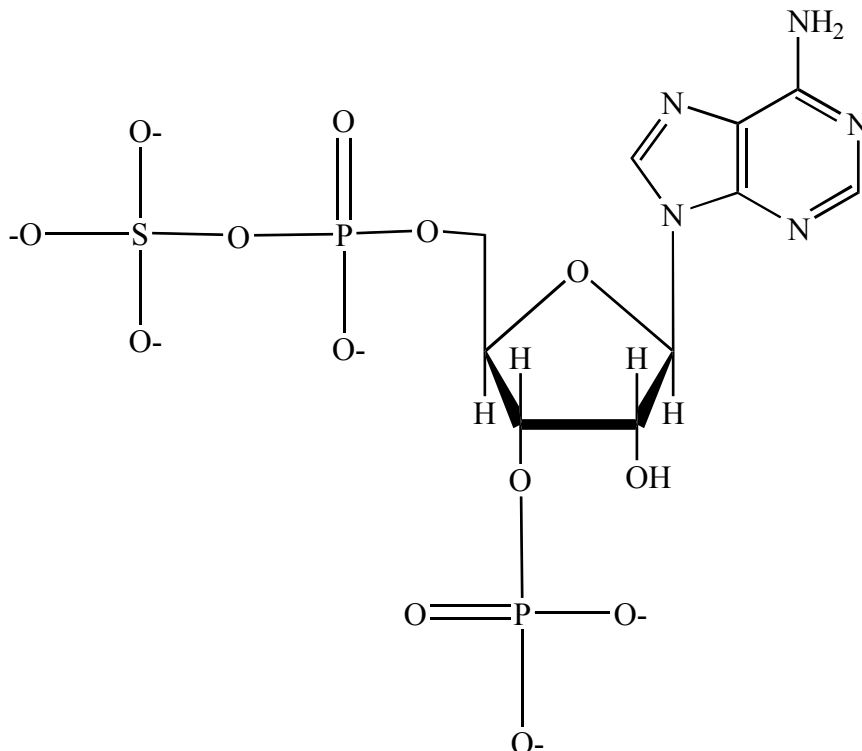
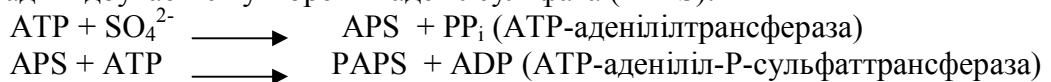


Однак у кишковому тракті міститься фермент – β -глюкоронідаза, який здійснює реакцію гідролізу глюкуронових кон'югатів. Наслідком є вивільнення токсикантів і їх реабсорбція, що може привести до посилення внутрішньопечінкової циркуляції ксенобіотиків (якщо це канцероген – тоді підвищений ризик утворення пухлини кишкового тракту).

Аденозинкоферменти:

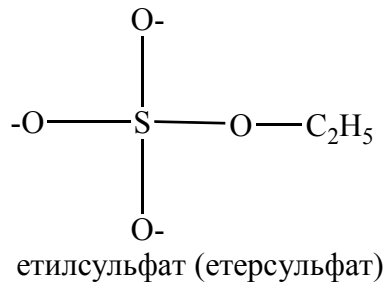
- 1) 3'-фосфоаденін-5'-фосфосульфат (PAPS) – утворення складних етерів сульфатної кислоти (етерсульфати);
- 2) S-аденозилметіонин (SAM) – O-, N-, S-метилування.

На I стадії відбувається утворення аденілсульфата (PAPS):

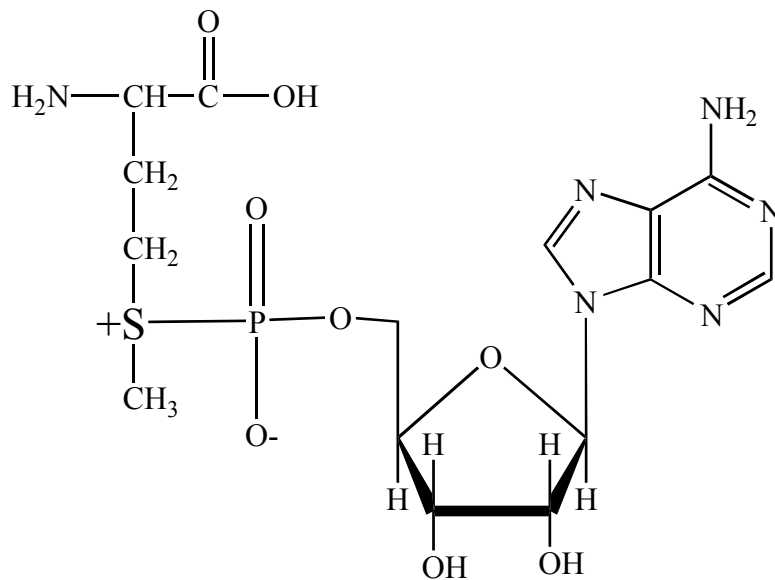


PAPS

На II стадії відбувається синтез кон'югатів за участю сульфотрансферази та сульфокінази:



SAM – утворення O-, N-, S-метилових кон'югатів. Транспорт метилової групи (реакції трансметилування) від кофермента SAM до амінів, фенолів, тіолів. На I стадії синтез S-аденозилметіоніна:

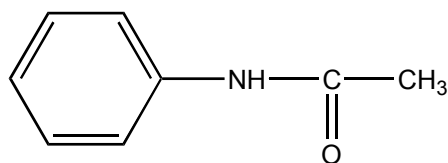


SAM

На II стадії відбувається утворення кон'югатів за участю O-, N-, S-метилтрансфераз (субстратспецифічні) та метилтрансферази (метилує первинні й вторинні аміни). S-метилування характерно тільки для екзогенних тіолів (цистеїн, глутатіон не метилуються цією ферментативною системою). Біологічне метилування за участю SAM властиве також для неорганічних сполук сульфуру, селена, телура з утворенням летючих диметильованих похідних.

Коензим А (CoA)

1) ацетил-CoA – ацетилювання екзогенних карбонових кислот та амінів з утворенням відповідного ацетилового кон'югата:

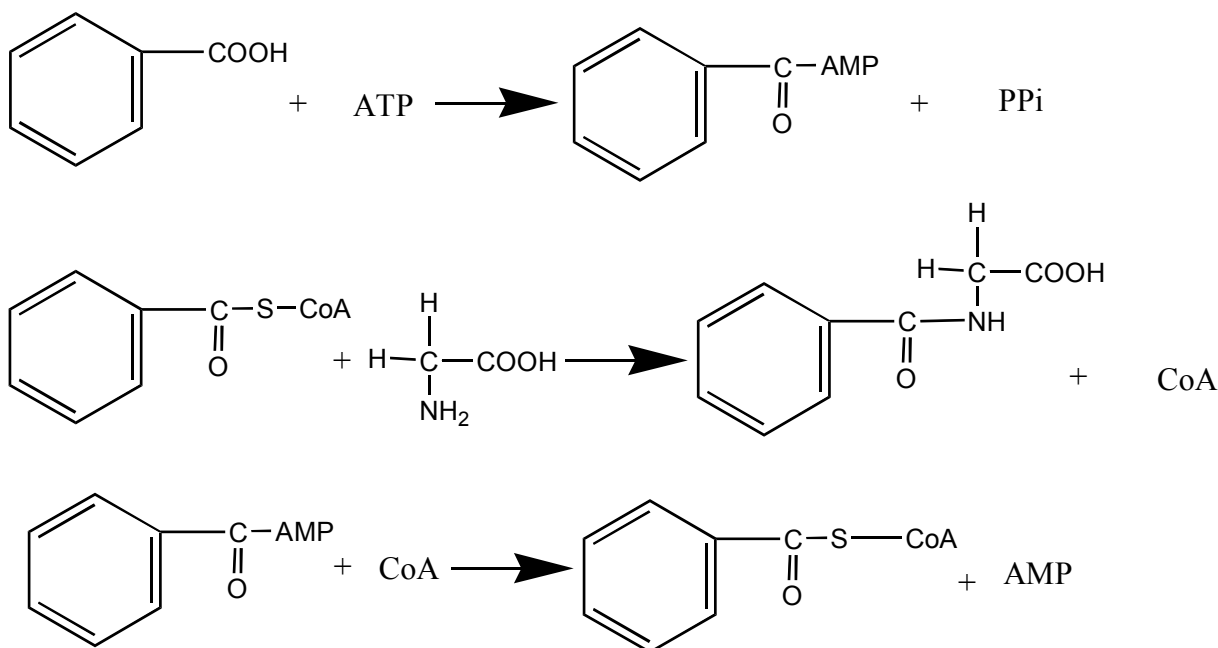


ацетил-анілін

2) інші ацил-CoA (похідні чужорідних карбонових кислот кон'югують із CoA) – утворення пептидних кон'югатів (із гліцином, глутаміною кислотою та ін.).

До пептидних кон'югатів відносяться кон'югати із глутаміною кислотою (людина), орнітином (рептилії, птахи), аргінін (антропоїди – людоподібні мавпи).

Гліцинові кон'югати характерні тільки для ароматичних карбонових кислот (утворюються “гіпурові кислоти”), утворюються із затратою енергії (АТР):



Глутатіон – утворення глутатіонових кон'югатів і меркаптурових кислот.

Основні субстрати – ароматичні та аліфатичні сполуки, продукти – S-алкіл- та S-арілглутатіон, цистеїни, меркаптурові кислоти. Ферменти, які приймають участь в даних реакціях: глутатіон-S-аріл(алкіл)-трансфераза – розчинна фракція клітин печінки та нирок. У людини й морських свинок меркаптурові кислоти утворюються пагано, тому що ацетилаза малоактивна (остання реакція утворення глутатіонового кон'югата).

Невідомі коферменти – кон'югати із сульфуром під час перетворення ціаніда у тіоціанат.

Подвійна кон'югація

Якщо молекула містить дві або більше функціональних груп, тоді кон'югується лише одна. Якщо при цьому полярність не підвищується, може відбутися повторна кон'югація по другій функціональній групі.

Контрольні питання:

1. Фази метаболізму ксенобіотиків
2. Ферменти I фази біотрансформації ксенобіотиків
3. Ферменти II фази біотрансформації ксенобіотиків
4. Уридиндифосфатні коферменти та відповідні типи кон'югації. Подвійна кон'югація
5. Аденозинкоферменти та відповідні типи кон'югації
6. SAM та відповідні типи кон'югації
7. Кофермент A та відповідні типи кон'югації
8. Глутатіон та відповідні типи кон'югації

ТЕМА XII.

ХІМІЧНІ МЕТОДИ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ. АНТИДОТИ

У клінічній токсикології, як і в інших галузях практичної медицини, у якості лікувальних, використовують симптоматичні, патогенетичні й етіотропні засоби терапії. Приводом для введення етіотропних препаратів, є знання безпосередньої причини отруєння, особливостей токсикокінетики ксенобіотика. Симптоматичні й патогенетичні речовини призначають, орієнтуючись на прояви інтоксикації.

Специфічність ліків, відносно діючих токсикантів убуває в ряді: етіотропні – патогенетичні – симптоматичні засоби. У такій же послідовності убуває ефективність застосування засобів. Етіотропні препарати, введені в строк й у потрібній дозі, практично повністю усувають прояви інтоксикації. Симптоматичні засоби усувають лише окремі прояви отруєння, полегшують його плин.

У токсикології, терміну етіотропний засіб, тотожний термін антидот (протиотрута).

Антидотом (від Antidotum, "давати проти") - називається речовина, яка застосовується при лікуванні отруєнь і сприяє знешкодженню токсиканта або попередженню й усуненню викликаного токсичного ефекту.

Антидот - хімічна речовина, призначена для введення до, у момент або після надходження токсиканта в організм, тобто є коергістом, обов'язковою властивістю якого повинен бути антагонізм до токсиканта. Антагонізм ніколи не буває абсолютним і його виразність істотно залежить від послідовності введення речовин, їх доз, часу між введеннями. Дуже часто антагонізм носить одnobічний характер: одна із сполук послаблює дію на організм іншої, але не навпаки. В зв'язку з цим антидоти впроваджуються в практику після ретельного вибору оптимальних строків і доз введення на основі глибокого вивчення токсикокінетики ксенобіотиків і механізмів їх токсичної дії.

Таблиця 15

Види антагонізму й механізми дії антидотів

Вид антагонізма	Протиотрута	Ксенобіотик	Механізм дії
1. Хімічний	ЕДТА, унітіол Со-ЕДТА азотно-кислий Na амілінітрит діетиламінофенол антитіла	важкі метали ціаніди, сульфідиди -//- -//- глікозиди ФОС Паракват	Антидоти безпосередньо зв'язуються з токсикантами. При цьому здійснюється нейтралізація вільно циркулюючої отрути

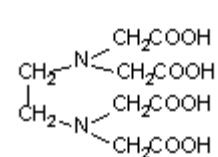
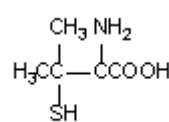
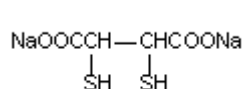
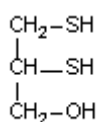
		Токсини	
2. Біохімічний	Оксиген Реактиватори ХЕ Зворотні інгібітори ХЕ Піридоксин Метиленовий синій	СО ФОС ФОС Гідразин Метгемоглобін- утворювачі	Біохімічні антагоністи витісняють токсикант із його зв'язку з біомолекулами- мишенями і відновлюють нормальний плин біохімічних процесів в організмі
3. Фізіологічний	Атропін Аміностигмін Сібазон Флюмазеніл Налоксон	ФОС, карбамати Холінолітики, нейролептики ГАМК-літики Бензодіазепіни Опіати	Фізіологічні антидоти нормалізують проведення нервових імпульсів у синапсах, які атаковані токсикантами.
4. Модифікація метаболізму	Тиосульфат Na Ацетилцистеїн Етанол 4-метилпіразол	Ціаніди Ацетамінофен Метанол, етиленгліколь	Модифікатори метаболізму перешкоджають перетворенню ксенобіотика на високотоксичні метаболіти, або, прискорюють бідетоксикацію речовини

Хімічний антагонізм і відповідні антидоти

Антидоти цієї групи безпосередньо зв'язуються з токсикантами. При цьому можливі:

- хімічна нейтралізація вільно циркулюючого токсиканта;
- утворення малотоксичного комплексу;
- вивільнення структури-рецептора зі зв'язку з токсикантом;
- прискорення виведення токсиканта з організму за рахунок його "вимивання" з депо.

До числа таких антидотів відносяться глюконат кальцію, що використовують при отруєннях флюоридами, хелатуючі агенти, що застосовують при інтоксикаціях важкими металами, а також Со-ЕДТА й гідроксикобаламін – антидоти ціанідів. До числа засобів розглянутої групи відносяться також моноклональні антитіла, що зв'язують серцеві глікозиди (дигоксин), ФОС (зоман), токсини (ботулотоксин). Хелатуючі агенти – комплексоутворювачі (рис. 5).



димеркаптопропанол

димеркаптосукцинатNa

δ-пеніциламін

етилендіамінтетраацетат

Рисунок 5. Структура деяких комплексоутворювачів

Ці речовин мобілізують і прискорюють елімінацію з організму металів, шляхом утворення з ними водорозчинних малотоксичних комплексів, що легко виділяються через нирки (рис. 6).

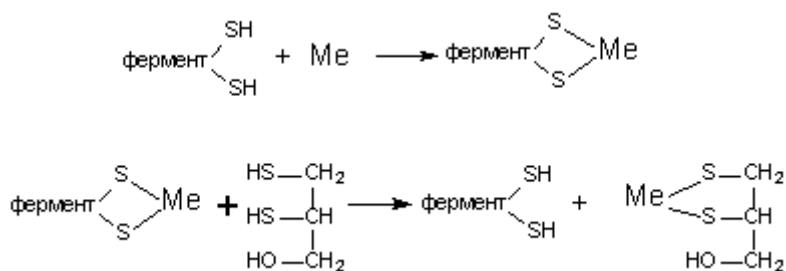


Рисунок 6. Механізм антидотної дії комплексоутворювача (димеркаптопропанол) при отруєнні металами (Me)

За хімічною будовою комплексоутворювачі класифікують на наступні групи:

1. Похідні поліамінполікарбонових кислот (ЕДТА);
2. Дитіоли (димеркаптопропанол, унітіол, 2,3-димеркаптосукцинат);
3. Монотіоли (δ -пеніциламін, N-ацетилпеніциламін);
4. Різні (десфериоксамін, пруська синь).

Таблиця 16

Переважаюча спорідненість комплексоутворювачів до деяких металів

Комплексоутворювач	Метал
Унітіол	Hg, As, Sb, Co, Zn, Cr, Ni
Димеркаптоксукцинат	Hg, Pb
δ -пеніциламін	Cu, Hg, Pb
Диетилдитіокарбамат	Cu, Tl, Ni
ЕДТА	Pb, Cd, Ni, Cr, Cu, Mn, Co

Найменш токсичним і найбільш ефективним засобом даної групи, що використовується для знешкодження токсичної дії ціанідів є кобальтова сіль ЕДТА (рис. 7).

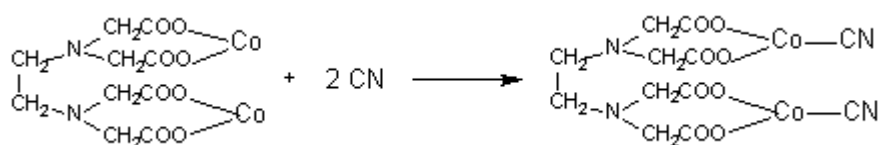


Рисунок 7. Взаємодія Co-ЕДТА з ціан-іоном

Антитіла до токсикантів

Для більшості токсикантів ефективні антидоти не знайдені. Тому зв'язку виникла ідея створення універсального підходу до проблеми розробки антидотів, що зв'язують ксенобіотики, на основі одержання антитіл до них. Теоретично такий підхід може бути використаний при інтоксикаціях будь-яким токсикантом, на основі якого може бути синтезований комплексний антиген. Однак на практиці існують значні обмеження можливості використання антитіл (у тому числі моноклональних) з метою лікування й профілактики інтоксикацій.

На цей час в експериментах показана можливість створення антидотів на розглянутому принципі у відношенні деяких ФОС (зоман, малатіон, фосфакол), глікозидів (дигоксин), дипіридилів (паракват) та ін. Однак у клінічній практиці препарати, розроблені на цьому принципі, застосовуються при отруєнні токсинами білкової природи (бактеріальні токсини, зміїні отрути та ін.).

Опосередкована хімічна нейтралізація

Деякі речовини не вступають у хімічну взаємодію з токсикантом при введенні в організм, але істотно розширюють ареал "німих" рецепторів для ксенобіотиків.

До числа таких антидотів відносяться метгемоглобіноутворювачі - антидоти ціанідів і сульфідів, зокрема: азотнокислий натрій, амлінітрил, 4-метиламінофенол, 4-етиламінофенол (антиціан) та ін. Метгемоглобіноутворювачі окиснюють двовалентний ферум гемоглобіну до трьохвалентного.

Як відомо, основним механізмом токсичної дії ціанідів і сульфідів, що потрапили в кров, є проникнення в тканини й взаємодія із трьохвалентним ферумом цитохромоксидази, яка втрачає при цьому свою фізіологічну активність. Із ферумом, що перебуває у двовалентному стані (гемоглобін), ці токсиканти не реагують. Якщо отруєному швидко ввести в необхідній кількості метгемоглобіноутворювач, то метгемоглобін, що утвориться (ферум трьохвалентний) буде вступати в хімічну взаємодію з токсикантом, зв'язуючи його і перешкоджаючи надходженню в тканини. Крім того, концентрація вільних токсикантів у плазмі крові знижується й виникають умови для руйнування зворотнього зв'язку сульфід- і/або ціан-іона із цитохромоксидазою (рис. 8).

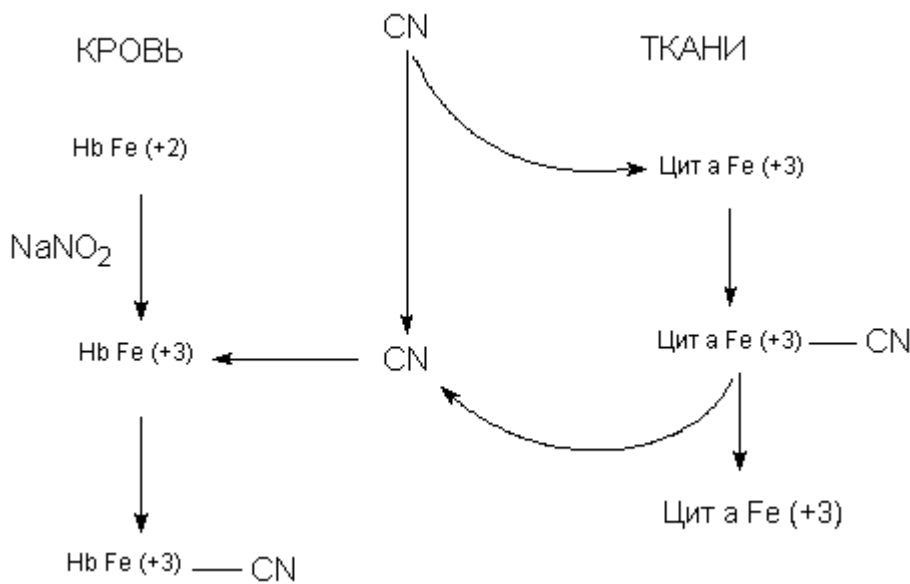


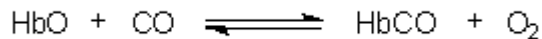
Рисунок 8. Механізм антидотної дії метгемоглобіноутворювача (NaNO_2) при отруєнні ціанідами

Біохімічний антагонізм і відповідні антидоти

Токсичний процес розвивається в результаті взаємодії токсиканта з молекулами (або молекулярними комплексами) – мішенями. Ця взаємодія приводить до порушення властивостей молекул і втраті ними специфічної фізіологічної активності. Хімічні речовини, що руйнують зв'язок "мішень-токсикант" і відновлюють фізіологічну активність біологічно значимих молекул (молекулярних комплексів) або перешкоджають утворенню такого зв'язку, можуть використовуватися як антидоти.

Даний вид антагонізму лежить в основі антидотної активності кисню при отруєнні оксидом вуглецю; реактиваторів холінестерази й зворотніх інгібіторів холінестерази при отруєннях ФОС; піридоксальфосфата при отруєннях гідразином і його похідними.

Кисень використовують при інтоксикаціях різними речовинами, однак специфічним антидотом виступає до оксиду вуглецю. Оксид вуглецю (угарний газ) має високу спорідненість до двовалентного феруму гемоглобіна, з яким утворює міцний, хоча й зворотній комплекс – карбоксигемоглобін. Карбоксигемоглобін не здатний здійснювати кисневотранспортні функції. Кисень конкурує з оксидом вуглецю за зв'язок з гемоглобіном і при високому парціальному тиску витісняє його:



Співвідношення між вмістом карбоксигемоглобіну в крові та парціальним тиском O_2 виражається рівнянням Холдена:

$$\text{COHb}/\text{O}_2\text{Hb} = (m)p\text{CO}/p\text{O}_2$$

В силу високої спорідненості гемоглобіну до CO (в 240 разів вище, ніж до O_2) потрібний високий вміст кисню у повітрі, що вдихується, для того, щоб швидко знизити вміст карбоксигемоглобіна в крові. Виражений ефект може бути отриманий при гіпербаричній оксигенації:

- 21% O_2 у повітрі, що вдихується = 0,3 мл O_2 /100 мл крові
- 100% O_2 у повітрі, що вдихується = 2 мл O_2 /100 мл крові
- 2 АТМ O_2 у повітрі, що вдихується = 4,3 мл O_2 /100 мл крові

Оскільки CO зв'язується не тільки з гемоглобіном, але й з міоглобіном серцевого м'яза, тканиними цитохромами, існує припущення, що ефект Холдена справедливий і для цих рецепторів CO .

Реактиватори холінестерази. Фосфорорганічні сполуки, до яких відносяться деякі бойові отруйні речовини, інсектициди, лікарські препарати, є конкурентними інгібіторами холінестераз. При легких інтоксикаціях цими речовинами активність ферментів пригнічена більш ніж на 50%, а при важких – більш, ніж на 90%. Інактивація холінестераз приводить до накопичення в крові й тканинах отруйного ацетилхоліну, який, діючи на холінорецептори порушує нормальне проведення нервових імпульсів у холінергічних синапсах. Взаємодія ФОС із активним центром ферменту проходить у два етапи. На першому (тривалість для різних ФОС від декількох хвилин до годин) – комплекс, що утворюється, зворотній. На другому, він трансформується в міцний незворотній комплекс ("старіння" фосфорильованої холінестерази). Існують речовини, що містять оксимную групу в молекулі (рис. 9) та здатні руйнувати зворотній комплекс ФОС-фермент (перший етап взаємодії), тобто дефосфорилувати холінестеразу. Оксими, з успіхом використовують в клінічній практиці при наданні допомоги отруєними ФОС: пралідоксим (ПАМ), дипіроксим (ТМБ-4). Ці препарати малоефективні при інтоксикаціях речовинами, що викликають швидке "старіння" інгібованого фермента (зоман), і практично не ефективні при отруєнні карбаматами - зворотніми інгібіторами холінестерази.

пралідоксим

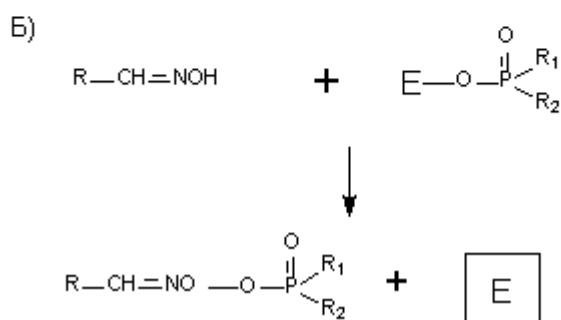
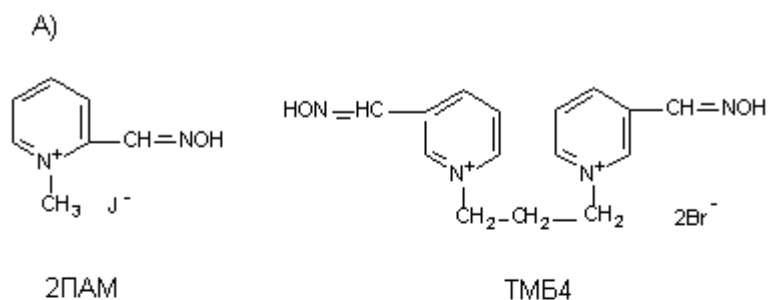


Рисунок 9. Структура деяких реактиваторів холінестерази (А) і схема механізму їх антидотної дії (Б). Е – холінестераза

За деяким даними оксими здатні вступати в хімічну реакцію з вільно циркулюючими в крові ФОС, а отже виступати і як хімічні антагоністи токсикантів.

Зворотні інгібітори холінестерази. З метою профілактики отруєння ФОС, які незворотно зв'язуються з холінестеразою, використовують іншу групу інгібіторів ферменту, що утворюють із його активним центром зворотній комплекс. Ці речовини істотно підвищують резистентність організму до ФОС. В основі захисної дії зворотніх інгібіторів холінестерази лежить здатність "екранувати" активний центр холінестерази (самим зворотнім інгібітором і надлишковою кількістю субстрату – ацетилхоліну, що накопичується в синаптичній щілині) від незворотної взаємодії з ФОС. У даному випадку використовують такі речовини, як фізостигмін, галантамін, піридостигмін, аміностигмін. Найбільшу активність мають речовини, що здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

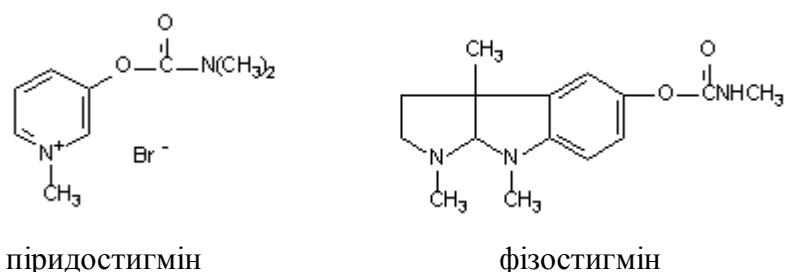


Рисунок 10. Структура зворотніх інгібіторів холінестерази

Піридоксин. При важкому гострому отруєнні гідразином і його похідними в тканинах різко знижується вміст піридоксальфосфата. В основі ефекту лежить здатність гідразина

вступати у взаємодію з альдегідною групою піридоксаля з утворенням піридоксальгідразона (рис. 11).

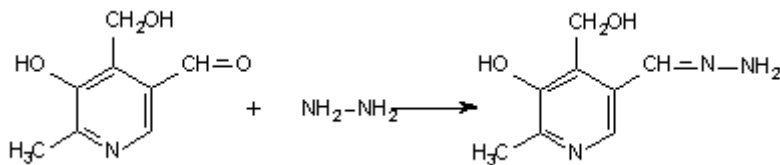


Рисунок 11. Схема взаємодії піридоксаля з гідразином

Піридоксальгідразон є конкурентним інгібітором піридоксалькінази, фермента, що активує процес фосфорилування піридоксаля. Піридоксальфосфат – кофактор більше 20 ферментів, активність яких, при інтоксикації гідразином, також істотно знижується. Серед них трансамінази, декарбоксилази амінокислот, аміноксидази. Особливо уразливим є обмін ГАМК – гальмового нейромедіатора ЦНС. Піридоксин – антагоніст гідразина. При введенні в організм отруєного з лікувальною метою, ця речовина, перетворюючись у піридоксаль, може витіснити піридоксальгідразон зі зв'язку з піридоксалькіназою, відновлюючи її активність. І як наслідок, нормалізується вміст піридоксальфосфата в тканинах, усуваються несприятливі ефекти гідразина, зокрема судомний синдром.

Метиленовий синій. Ще одним прикладом біохімічного антагоніста є метиленовий синій, що використовується при інтоксикаціях метгемоглобіноутворювачами. Цей препарат при внутрішньовенному введенні у формі 1% розчину збільшує активність NADH-залежних метгемоглобінредуктаз й, тим самим, сприяє зниженню рівня метгемоглобіну в крові отруєних. Необхідно пам'ятати, що при введенні в надлишку метиленовий синій сам може стати причиною метгемоглобіноутворення.

Фізіологічний антагонізм і відповідні антидоти

Механізм дії багатьох токсикантів пов'язаний зі здатністю порушувати проведення нервових імпульсів у центральних й периферичних синапсах. Це проявляється або повторним порушенням або блокадою постсинаптичних рецепторів, стійкою гіперполяризацією або деполіаризацією постсинаптичних мембран, посиленням або пригніченням сприйняття інервуючими структурами регулюючого сигналу. Речовинам, що впливають на синапси, функція яких порушена токсикантом, властива дія протилежна дії токсиканта, тому їх можна віднести до числа антидотів з фізіологічним антагонізмом. Ці препарати не вступають із отрутою в хімічну взаємодію, не витісняють його зі зв'язку з ферментами. В основі антидотного ефекту лежать: безпосередня дія на постсинаптичні рецептори або зміна швидкості обертну нейромедіатора в синапсі (ацетилхоліну, ГАМК, серотоніну та ін.).

Специфічність фізіологічних антидотів нижче, ніж у речовин з хімічним і біохімічним антагонізмом. Практично будь-яка сполука, що збуджує проведення нервового імпульсу в синапсі, буде ефективнішою при інтоксикаціях речовинами, що пригнічують проведення імпульсу. Так, холінолітики виявляються досить ефективними при отруєнні більшістю холіноміметиків, а холіноміметики, у свою чергу, можуть бути використані при отруєннях антихолінергічними токсикантами. При цьому встановлено: виразність спостережуваного антагонізму конкретної пари токсиканта й антидота коливається в широких межах від дуже значної, до мінімальної. Антагонізм ніколи не буває повним. Це обумовлено:

- гетерогенністю синаптичних рецепторів, на які впливають токсикант і антидот;
- неоднаковою спорідненістю й внутрішньою активністю речовин по відношенню різних субпопуляцій рецепторів;
- розходженнями в доступності синапсів (центральных і периферичних) для токсикантів і антидотів;
- особливостями токсико- і фармакокінетики речовин.

Чим більшою мірою в просторі й часі збігається дія токсиканта й антидота на біосистему, тим вираженіше антагонізм між ними.

Сучасні антидоти на цей час використовують наступні речовини (рис. 12):

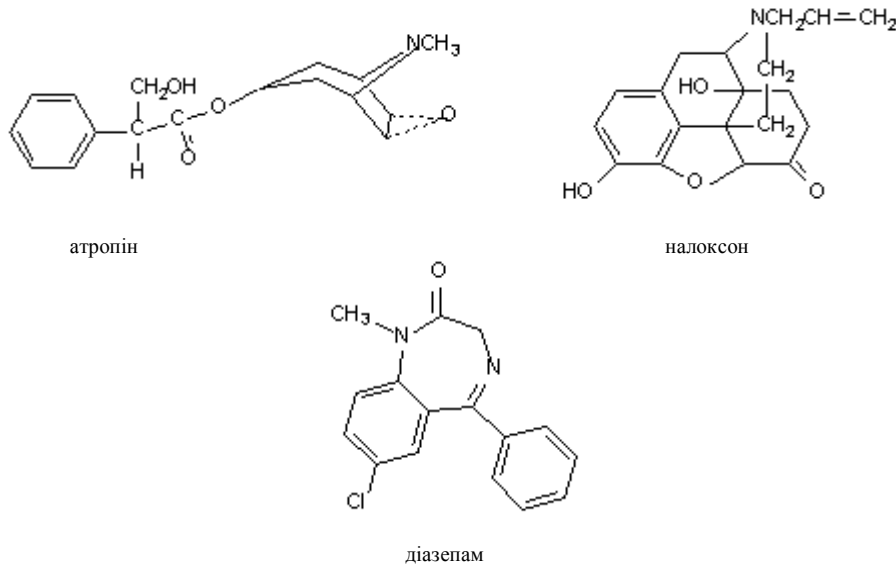


Рисунок 12. Структура деяких антидотів

- атропін й інші холінолітики при отруєннях ФОС (хлорофос, дихлофос, фосфакол, зарин, зоман) і карбаматами (прозерин, байгон, диоксакарб);
- галантамін, аміностигмін (зворотні інгібітори холінестерази) при отруєннях атропіном, скополаміном, дитраном й іншими речовинами з холінолітичною активністю (у тому числі трициклічними антидепресантами й деякими нейролептиками);
- бензодіазепіни, барбітурати при інтоксикаціях ГАМК-літиками (бікукулін, норборнан, біциклофосфати, пікротоксинін);
- флюмазеніл (антагоніст ГАМК-бензодіазепінових рецепторів) при інтоксикаціях бензодіазепінами;
- налоксон (конкурентний антагоніст опіюїдних μ -рецепторів) – антидот наркотичних анальгетиків.

Механізм дії фізіологічних антидотів визначається їх фармакологічною активністю. Однак дози й схеми застосування речовин як антидотів часом істотно відрізняються від рекомендованих до застосування при інших видах патології. Так, гранична добова доза атропіну для дорослої людини становить 1 мг. При важких інтоксикаціях ФОС препарат іноді доводиться вводити довгостроково, внутрішньовенно в сумарній дозі більше 100 мг на добу.

Антидоти, що модифікують метаболізм ксенобіотиків

Більшість ксенобіотиків піддаються в організмі метаболічним перетворенням. Як правило, це пов'язано з утворенням продуктів, що значно відрізняються за токсичністю від вихідних речовин, як убик її зменшення, так і збільшення. Прискорення метаболізму детоксикуюємих ксенобіотиків і пригнічення перетворення речовин, що піддаються біоактивації – один з можливих підходів до розробки антидотів. Як засоби, що модифікують метаболізм, можуть бути застосовані препарати, що змінюють активність ферментів першої й другої фаз метаболізму: індуктори й інгібітори мікросомальних ферментів, активатори процесів кон'югації, а також речовини, що модифікують активність специфічно діючих ферментів, і тому активних лише при інтоксикаціях цілком конкретними речовинами.

Препарати, що використовують на практиці можуть бути віднесені до однієї з наступних груп:

I. Речовини, що прискорюють детоксикацію.

- тіосульфат натрію – застосовується при отруєннях ціанідами;
- бензанал й інші індуктори мікросомальних ферментів – можуть бути рекомендовані як засоби профілактики ураження ФОС;
- ацетилцистеїн та інші попередники глутатіона – використовують як лікувальні антидоти при отруєннях дихлоретаном, деякими іншими хлорованими вуглеводнями, ацетамінофеном.

II. Інгібітори метаболізму.

- етиловий спирт, 4-метилпіразол – антидоти метанолу, етиленгліколю.

Тіосульфат натрію. Одним зі шляхів перетворень ціанідів в організмі є утворення роданістих сполук при взаємодії з ендogenousними сірковміщуючими речовинами. Роданіди, які утворюються, виділяються з організму із сечею й приблизно в 300 разів менш токсичні, ніж ціаніди.

Механізм утворення роданістих сполук до кінця не встановлений, але при введенні тіосульфату натрію швидкість процесу зростає в 15 – 30 разів, що і є обґрунтуванням доцільності використання речовини як додаткового антидоту (крім препаратів, розглянутих вище) при отруєннях ціанідами.

Ацетилцистеїн. Відомо, що деякі речовини метаболізують з утворенням реактивних проміжних продуктів, взаємодія яких з біомолекулами й обумовлена токсична дія. До числа таких, зокрема, відноситься ацетамінофен. Токсичний процес проявляється централобулярним некрозом клітин печінки з наступним розвитком фіброзу. Встановлено, що одним з механізмів зв'язування активних проміжних продуктів речовини є взаємодія із глутатіоном й іншими молекулами, до складу яких входить Сульфур.

У цьому зв'язку для профілактики ураження печінки при отруєнні ацетамінофеном рекомендують призначати попередники глутатіона й окремі тіоли, такі як L-цистеїн, цистеамін й ацетилцистеїн.

Етиловий спирт. 4-метилпіразол. В організмі людини метиловий спирт й етиленгліколь, під впливом ферментів алкогольдегідрогенази й альдегіддегідрогенази перетворюються у відповідні альдегіди, а потім кислоти. Ці продукти метаболізму мають високу токсичність.

Саме накопичення цих продуктів в організмі пов'язане з важкими наслідками інтоксикації метанолом й етиленгліколем (рис. 13)

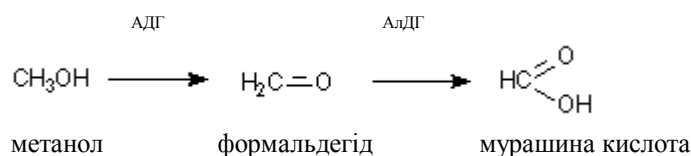


Рисунок 13. Схема метаболізму метилового спирту за участю алкогольдегідрогенази (АДГ) і альдегіддегідрогенази (АлДГ)

З метою попередження утворення в органах і тканинах токсичних продуктів метаболізму спиртів рекомендують застосування або інгібіторів АДГ (4-метилпіразол) або етилового спирту, що має більшу спорідненість до ферментів, ніж токсичні спирти, і який утворює в ході біоперетворення продукти, що засвоюються тканинами (ацетат-іон).

Розробка нових антидотів

Приводом для створення ефективного антидота є або випадкове виявлення факту антагонізму речовин, або цілеспрямоване й глибоке вивчення механізмів дії токсиканта, особливостей його токсикокінетики й встановлення на цій основі можливості хімічної модифікації токсичності.

Після виявлення антагоніста починається планування й проведення цілеспрямованих, часом тривалих, досліджень із відбору з великої кількості аналогів вихідної речовини таких засобів, які найбільшою мірою відповідають вимогам:

- висока ефективність,
- гарна переносимість,
- дешевина.

Контрольні питання:

1. Типи хімічних речовин, що використовують при лікуванні інтоксикацій. Антидот
2. Антагонізм. Порівняти механізми дії антидота із хімічним та біохімічним антагонізмом.
3. Антагонізм. Порівняти механізми дії антидота із фізіологічним та при модифікації метаболізму.
4. Хімічний антагонізм та антидоти
5. Біохімічний анагонізм та антидоти
6. Фізіологічний анагонізм та антидоти
7. Модифікація метаболізму ксенобіотиків та відповідні антидоти

Список рекомендованої літератури

- Аничков С.В. Здравоохранение в условиях химической обороны. Пособие для врачей. – М.: Гос.Мед. изд-во, 1931. – 648 с.
- Бадюгин И.С. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения. – М.: Воен. изд-во, 1992. – 334 с.
- Бадюгин И.С. Токсикология ядохимикатов. – Казань: Татар.кн. изд-во, 1976. – 112 с.
- Баженов С.В. Ветеринарная токсикология. – Л.: Колос, 1964. – 375 с.
- Барбье М. Введение в химическую экологию. – М.: Мир, 1978. – 229 с.
- Барышников И.И. Экологическая токсикология. 1 ч./ И.И. Барышников, А.О. Лойт, М.Ф. Савченков – Изд. Иркутского ун-та, 1991. – 282 с.
- Бережной Р.В. Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями. – М.: Медицина, 1977. – 206 с.
- Бережной Р.В. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений/ Р.В. Бережной, Я.С. Смушин, В.В. Томилин, П.П. Ширинский – М.: Медицина, 1980. – 424 с.
- Ганжара П.С. Учебное пособие по клинической токсикологии/ П.С. Ганжара, А.А. Новиков – М.: Медицина, 1979. – 335 с.
- Голиков С.Н. Неотложная помощь при острых отравлениях. Справочник по токсикологии. – М.: Медицина, 1977. – 311 с.
- Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия/ С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов – Л.: Медицина, 1986. – 279 с.
- Головко А.И. Токсикология ГАМК-литиков. – СПб.: НИВА, 1996. – 141 с.
- Головко А.И. Экоотоксикология/ А.И. Головко, С.А. Куценко, Ю.Ю. Ивницкий – СПб.: НИИХВ СПбГУ, 1999. – 124 с.
- Грушко Я.М. Вредные неорганические соединения в промышленных выбросах в атмосферу. Справочник. – Л.: Химия, 1987. – 191 с.
- Гусынин И.А. Токсикология ядовитых растений. - М.: Госиздат с/х литературы, 1951. - 295 с.
- Досон Р. Справочник биохимика. Пер. с англ./ Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс – М.: Мир, 1991. – 544с.
- Жоголев Д.Т. Опасные животные моря и некоторых районов суши/ Д.Т. Жоголев, А.А. Келлер – М.: Воениздат, 1984. – 160 с.

- Измеров Н.Ф. Профилактическая токсикология. Сборник учебно-методических материалов. – М.: Центр Международных проектов ГКНТ, 1984. – Т.1. – 380 с.
- Иличкин В.С. Токсичность продуктов горения полимерных материалов. Принципы и методы определения. – СПб.: Химия, 1993. – 133 с.
- Исидоров В.А. Введение в курс химической экотоксикологии. Учебное пособие. – СПб.: Изд. СПб. Университета, 1997. – 88 с.
- Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию. Учебное пособие. – СПб.: Химиздат, 1999. – 142 с.
- Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов. – К.: Здоровье, 1981. – 174 с.
- Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов. – М.: Медицина, 1977. – 296 с.
- Калоянова-Симеонова Ф. Пестициды. Токсическое действие и профилактика. Пер. с болгарского. – М.: Медицина, 1980. – 304 с.
- Карасик В.М. Противоядия// Руководство по фармакологии. – Л.: Медгиз, 1962. – Т.2. – С. 436 – 452.
- Каспаров А.А. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду/ А.А. Каспаров, И.В. Саночкин – М.: Центр межд. проектов ГКНТ, 1986. – 426 с.
- Катцунг Б.Г. Базисная клиническая фармакология. – М.: Бином. Невский Диалект, 1998. – Т.1. – 611 с.
- Катцунг Б.Г. Базисная клиническая фармакология. – М.: Бином. Невский Диалект, 1998. – Т.2. – 669 с.
- Кушнева В.С. Справочник по токсикологии и гигиеническим нормативам (ПДК) потенциально опасных химических веществ/ В.С. Кушнева, Р.Б.Горшкова – М.: ИздАТ, 1999. – 272 с.
- Левина Э.Н. Общая токсикология металлов. – Л.: Медицина, 1972. – 184 с.
- Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1994. – 255 с.
- Маркова И.В. Клиническая токсикология детей и подростков/ И.В. Маркова, В.В. Афанасьев, Э.К. Цыбулькина, М.В. Неженцева. – СПб.: Интермедика, 1998. – Ч. 1. – 304 с.
- Маркова И.В. Клиническая токсикология детей и подростков/ И.В. Маркова, В.В. Афанасьев, Э.К. Цыбулькина, М.В. Неженцева. – СПб.: Интермедика, 1998. – Ч. 2. – 400 с.
- Могош Г. Острые отравления. Диагноз. Лечение. – Бухарест: Мед. изд., 1984. – 579 с.
- Морган Д.Э. Клиническая анестезиология/ Д.Э. Морган, М.С. Михаил – М.: Бином. Невский Диалект, 1998. – 430 с.
- Мясников В.В. Защита от оружия массового поражения. – М.: Воен. изд., 1989. – 398 с.
- Орлов Б.Н. Ядовитые животные и растения СССР/ Б.Н. Орлов, Д.Б. Гелашвили, А.К. Ибрагимов – М.: Высшая школа, 1990. – 272 с.
- Парк Д. Биохимия чужеродных соединений. – М.: Медицина, 1973. – 288 с.
- Пигулевский С.В. Ядовитые животные. Токсикология беспозвоночных. – Л.: Медицина, 1975. – 375 с.
- Плате Н.А. Физиологически активные полимеры/ Н.А. Плате, А.В. Васильев – М.: Химия, 1986. – 294 с.
- Шицкова А.П. Гигиена и токсикология пестицидов/ А.П. Шицкова, Р.А. Рязанова – М.: Медицина, 1975. – 191 с.
- Ecobichon D.J. The Basis of Toxicity Testing. – Boca Raton, Fl.: CRC Press, 1992. – 329 p.
- Hodgson E. Textbook of modern toxicology/ E. Hodgson, P.E. Levi – Appleton and Lang, 1997. – 496 p.
- Jorgenson S.E. Modeling in Ecotoxicology. – Amsterdam, Oxford, New York, Toktyo: Elsevier, 1990. – 353 p.
- Landis W.G. Introduction to Environmental Toxicology/ W.G. Landis, M-H. Yu – Boca Raton, Fl.: Lewis Publishers, 1995. – 328 p.